الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

NºRef :……

Université El Moudjahid Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques et Agricoles

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de

Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Recherche computationnelle des composés bioactifs comme nouveaux inhibiteurs de la lipase pancréatique : une solution à la crise de l'obésité

Présenté par :

- **ZAABAL Dalal**
- **TOURECHE Bouchra**

Devant le jury :

REFES Ines	**MCB**	**Université A. Boussouf - Mila**	**Présidente**
BOUHALI Imed Eddine	**MCB**	**Université A. Boussouf - Mila**	**Examinateur**
BOUCHERIT Hanane	**MCA**	**Université A. Boussouf - Mila**	**Promotrice**

Année Universitaire : 2025/2026



Remerciements



Avant toute chose, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à ALLAH, le Tout-Puissant, qui nous a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice, Madame

Dr. BOUCHERIT Hanane pour son accompagnement constant, ses conseils judicieux ainsi que pour sa disponibilité et son soutien tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous exprimons également notre gratitude aux membres du jury (**Dr. REFES Ines** et **Dr. BOUHALI Imed Eddine**), qui nous font l'honneur d'évaluer ce travail, pour l'intérêt qu'ils lui portent ainsi que pour leurs remarques pertinentes et constructives.

Nos remerciements s'adressent aussi à l'ensemble des enseignants du département des Sciences Biologiques et Agricoles, pour la qualité de leur formation et les connaissances qu'ils nous ont transmises durant notre parcours universitaire.

Enfin, nous tenons à remercier chaleureusement nos familles, nos amis ainsi que toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace



(وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِين)

Avant tout, je rends grâce à Allah, Le Tout-Puissant, de m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail. Alhamdoulillah. Je dédie ce travail : À moi-même, en reconnaissance de mon courage, de ma persévérance et de ma foi en mes capacités. Malgré les difficultés et les moments de doute, je n'ai jamais abandonné. Je suis fière du chemin parcouru et de l'effort fourni.

*À mon très cher père**, Zouaoui**, et à ma très chère mère, **Nouara**, qui sont le pilier de ma vie et ma plus grande source de force. Leur amour, leurs sacrifices et leur soutien constant ont été essentiels à ma réussite. J'espère de tout mon cœur être toujours à la hauteur de leur fierté.*

*À mes chers frères et sœurs, **Nabil, Khaled, Rajia, Hamida, Houda et Foufa**, qui ont toujours été mon soutien et mon équilibre tout au long de mon parcours. À mes neveux et nièces : **Alaa, Sondos, Tawba, Jana, Jenane, Iyad, Amine, Anes, Adem et Zaid,** qui apportent joie et lumière à ma vie. Leur tante leur souhaite un avenir plein de succès et de bonheur.*

À mes très chères amies, pour leur soutien, leur présence et les beaux moments partagés durant ce parcours.

*À mon binôme, **Bouchra,** et à mon encadrante, **Dr. Hanane Boucherit**, pour leur accompagnement, leur patience et leurs précieux conseils.*

Enfin, à tous mes enseignants, pour la qualité de leur enseignement et leur encadrement tout au long de mon parcours universitaire.

Dalal "Hadil"

Dédicace



Je dédie ce modeste travail à moi-même, pour ma patience, mes efforts et ma persévérance durant tout ce parcours.

À la mémoire de mon très cher père, feu ***Abdelrahmane****, que Dieu ait son âme et l'accueille dans Son vaste paradis. Ton absence laisse un grand vide dans mon cœur… J'aurais tant aimé te voir à mes côtés en ce jour.*

À ma très chère mère ***Hafida****, pour son amour, sa patience et ses sacrifices.*

À mes frères : ***Nabil, Samir, Redouane, Houssam et Abdelhak****, et à ma sœur* ***Sabrina****, pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence à mes côtés durant tout ce parcours.*

À mes belles-sœurs ***Wassila et Kenza****, et à mes neveux et nièces :* ***Moncef, Abdelrahmane, Diya Eddine, Marwa, Anfal, Razane et Lujain****.*

À mes amies, à ma binôme ***Dalal****, et à mon encadrante* ***Dr. Hanane Boucherit****.*

À mon cher fiancé ***Mourad****, pour sa présence à mes côtés, ainsi qu'à toute sa famille*

À tous mes enseignants, pour leur accompagnement, leur disponibilité et la richesse de leur savoir.

BouchraTourehe

Thème : Recherche computationnelle des composés bioactifs comme nouveaux inhibiteurs de la lipase pancréatique : une solution à la crise de l'obésité

Résume

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique associé à plusieurs complications métaboliques, notamment les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Parmi les approches thérapeutiques utilisées dans sa prise en charge, l'inhibition de la lipase pancréatique représente une stratégie efficace permettant de limiter l'absorption intestinale des lipides alimentaires. Dans ce contexte, notre travail s'inscrit dans la recherche *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiels de la lipase pancréatique humaine à l'aide des méthodes de docking moléculaire.

Le programme *Surflex-dock* a été utilisé afin d'évaluer les interactions entre l'enzyme cible et différents ligands, ainsi que pour prédire leurs affinités de liaison. La validation du protocole de docking a montré des résultats satisfaisants. En effet, le programme a présenté une bonne capacité à reproduire les structures expérimentales, avec 89 % des complexes protéine-ligand testés ayant un RMSD ≤ 2 Å. L'analyse visuelle a confirmé cette performance grâce à une superposition satisfaisante des ligands simulés avec les structures expérimentales. Par ailleurs, une corrélation significative (r = -0,74) a été observée entre les affinités calculées et les activités biologiques, confirmant ainsi la fiabilité du logiciel dans l'étude du mécanisme d'inhibition de la LP. Par la suite, un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 322 molécules issues de la chimiothèque *COCONUT*. L'analyse des scores de docking et des interactions moléculaires obtenues a permis de sélectionner les composés CNP0141025.2, CNP0203120.0 et CNP0231068.1, avec des affinités respectives de 6,81 M^{-1}, 5,65 M^{-1} et 5,04 M^{-1}, comme étant les meilleurs inhibiteurs potentiels de la lipase pancréatique.

Enfin, l'évaluation *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des composés sélectionnés a montré des résultats favorables concernant leur biodisponibilité et leur profil ADME-Tox, ce qui permet de les considérer comme de potentiels candidats thérapeutiques contre l'obésité.

Mot clés : Obésité, lipase pancréatique, docking moléculaire, criblage virtuel, *Surflex-dock*, ADME-Tox.

Theme: Computational search for biologically active compounds as novel pancreatic lipase inhibitors: a solution to the obesity crisis

Abstract

Obesity constitutes a major public health problem associated with several metabolic complications, including cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Among the therapeutic approaches used in its management, the inhibition of pancreatic lipase represents an effective strategy to limit the intestinal absorption of dietary lipids. In this context, our work is part of the in-silico search for new potential inhibitors of human pancreatic lipase using molecular docking methods.

The Surflex-dock program was used to evaluate the interactions between the target enzyme and various ligands, as well as to predict their binding affinities. The validation of the docking protocol showed satisfactory results. Indeed, the program demonstrated a good ability to reproduce the experimental structures, with 89% of the tested protein-ligand complexes having an RMSD ≤ 2 Å. Visual analysis confirmed this performance thru a satisfactory overlay of the simulated ligands with the experimental structures. Moreover, a significant correlation (r = -0.74) was observed between the calculated affinities and the biological activities, thus confirming the reliability of the software in studying the mechanism of LP inhibition. Subsequently, a virtual screening was conducted on a collection of 322 molecules from the COCONUT chemoinformatics database. The analysis of the docking scores and the obtained molecular interactions allowed the selection of the compounds CNP0141025.2, CNP0203120.0, and CNP0231068.1, with respective affinities of 6.81 M^{-1}, 5.65 M^{-1}, and 5.04 M^{-1}, as the best potential inhibitors of pancreatic lipase.

Finally, the in-silico evaluation of the physicochemical, pharmacokinetic, and toxicological properties of the selected compounds showed favorable results regarding their bioavailability and ADME-Tox profile, allowing them to be considered as potential therapeutic candidates against obesity.

Keywords: Obesity, pancreatic lipase, molecular docking, virtual screening, Surflex-dock, ADME-Tox

الموضوع : البحث الحاسوبي عن مركبات نشطة بيولوجيا كمثبطات جديدة لليبازالبنكرياسي حل لازمة السمنة

ملخص

تشكل السمنة مشكلة صحية عامة رئيسية مرتبطة بعدة مضاعفات أيضية، بما في ذلك الأمراض القلبية الوعائية ومرض السكري من النوع الثاني .من بين الأساليب العلاجية المستخدمة في التعامل معها، تمثل تثبيط الليباز البنكرياسي استراتيجية فعالة تسمح بتقليل امتصاص الأمعاء للدهون الغذائية .في هذا السياق، يندرج عملنا في إطار البحث الحاسوبي عن مثبطات محتملة جديدة لليباز البنكرياس البشري باستخدام طرق الربط الجزيئي .

تم استخدام برنامج *Surflex-dock* لتقييم التفاعلات بين الإنزيم المستهدف والروابط المختلفة، وكذلك لتوقع تقاربها في الارتباط .أظهر التحقق من صحة بروتوكول التثبيت نتائج مرضية .في الواقع، أظهر البرنامج قدرة جيدة على إعادة إنتاج الهياكل التجريبية، حيث كان 89% من مجمعات البروتين-الليغاند المختبرة لها قيمة $RMSD \leq 2$ Å .أكد التحليل البصري هذه الأداء بفضل تراكب مرضٍ للرابطة المحاكية مع الهياكل التجريبية .علاوة على ذلك، تم ملاحظة ارتباط كبير- ($r = -0.74$) بين القيم المحسوبة للألفة والأنشطة البيولوجية، مما يؤكد موثوقية البرنامج في دراسة آلية تثبيط LP. بعد ذلك، تم إجراء فحص افتراضي على مجموعة من 322 جزيئًا من مكتبة المواد الكيميائية .COCONUT سمح تحليل درجات التثبيت والتفاعلات الجزيئية التي تم الحصول عليها باختيار المركبات CNP0141025.2 و CNP0203120.0 وCNP0231068.1، ذات المتآلفات النسبية 6.81 M^{-1}و5.65 M^{-1} و5.04 M^{-1}، كأفضل المثبطات المحتملة لإنزيم الليباز البنكرياس

أخيرا، أظهرت التقييمات الحاسوبية للخصائص الفيزيائية والكيميائية، والدوائية الحركية، والسمية للمركبات المختارة نتائج إيجابية فيما يتعلق بتوافرها البيولوجي وملفهاADME-Tox ، مما يسمح بالنظر إليها كمرشحين محتملين للعلاج ضد السمنة.

الكلمات المفتاحية: السمنة، الليباز البنكرياسي، الالتحام الجزيئي، الفحص الافتراضي،*Surflex-dock* ،ADME-tox.

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Dédicace

Résume

Abstract

ملخص

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des graphes

Liste des abréviations

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre I : L'obésité

I. Définition de l'obésité 5

II. Epidémiologie 5

II.1. Dans le monde 5

II.2. Dans l'Algérie 6

III. Les types de l'obésité 6

III.1. Selon l'indice de masse corporelle (IMC) 6

III.2. Selon la répartition de la masse grasse 7

III.2.1. Obésité androïde 7

III.2.2. Obésité gynoïde 7

III.2.3. L'obésité mixte 8

IV. Physiopathologie de l'obésité 8

V. Causes de l'obésité 9
V.1. Facteurs comportementaux 9
V.2. Facteurs génétiques 10
VI. Complications de l'obésité 10
VI.1. Complications cardiovasculaires 10
VI.2. Complications métaboliques 11
VI.3. Complications respiratoires 11
VI.4. Complications digestives 11
VI.5. Complications oncologiques 12
VI.6. Complications génito-urinaires 12
VI.7. Complications musculo-squelettiques 12
VI.8. Complications psychologiques et sociales 13
VII. Traitement de l'obésité 13
VII.1. Modification du mode de vie 13
VII.2. Interventions diététiques 13
VII.3. Activité physique 14
VII.4. Traitement médicamenteux 14
VII.5. La chirurgie 14
VIII. L'obésité et la lipase pancréatique 15

Chapitre II : La lipase pancréatique

I. Généralité sur les lipases 17
II. Définition de la lipase pancréatique 17
III. Structure de la lipase pancréatique 18
IV. Mécanisme d'action de la lipase pancréatique 21
V. La lipase pancréatique et l'obésité 23
V.1. Mécanismes métaboliques des inhibiteurs de la lipase pancréatique 23

V.2. Impact d'un inhibiteur de lipase sur le métabolisme lipidique de l'obésité 23
VI. Inhibiteurs de la lipase pancréatique 24
VI.1. Inhibiteurs pharmacologiques de la lipase pancréatique 24
VI.1.1. Orlistat 24
VI.2. Inhibiteurs naturels de la lipase pancréatique 26

Chapitre III : Criblage virtuel

I. Criblage virtuel 29
I.1. Généralité 29
II. Les outils du criblage virtuel 30
II.1. La structure de la cible protéique 30
II.2. L'importance des chimiothèques dans la recherche de nouvelles substances thérapeutiques 30
III. Les différentes stratégies du criblage virtuel 30
III.1. Criblage virtuel « *ligand-based* » 31
III.2. Criblage virtuel « *structure-based* » 31
III.3. Synergies entre le criblage basé sur la structure et le criblage basé sur le ligand 32
IV. Docking moléculaire 32
IV.1. Définition 32
IV.2. Principe du docking 33
IV.3. Types de docking moléculaire 34
IV.3.1. Docking flexible 34
IV.3.2. Docking semi-flexible 34
IV.3.3. Docking rigide 34
IV.4. Les outils de docking moléculaire 35
IV.4.1. Ligand 35
IV.4.2. Récepteur 36

IV.4.3. Principaux programmes de docking moléculaire 36

IV.4.3.1. *Surflex-dock* 37

IV.4.3.2. Approche incrémentale 38

IV.5. Applications de docking moléculaire 38

IV.6. Avantages du docking moléculaire 39

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et méthodes

I. Matériel 42

I.1. Micro-ordinateurs 42

I.2. Réseau Internet 42

I.3. Programmes 42

I.3.1. Surflex-dock 42

I.3.2. OpenBabel 43

I.3.3. ViewerLite 43

I.3.4. BIOVIA Discovery Studio Visualiser 44

I.3.5. Excel Microsoft Office 45

I.4. Bases de données 45

I.4.1. Protein Data Bank 45

I.4.2. COCONUT 46

I.5. Serveurs 47

I.5.1. DoGSiteScorer 47

I.5.2. PrankWeb 47

I.5.3. CASTp 48

I.5.4. SwissADME 48

I.5.5. ProTox-3.0 49

II. Méthodes 50

II.1. Protocole général du docking moléculaire 50
II.1.1. Préparation de l'enzyme 50
II.1.2. Préparation du ligand 51
II.1.3. Réalisation du docking 52
II.2. Tests de fiabilité du programme *Surflex-dock* 54
II.2.1. Test RMSD 54
II.2.2. Analyse visuelle 54
II.3. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de la lipase pancréatique 55
II.3.1. Choix du complexe 55
II.3.2. Identification du site de liaison du ligand 56
II.3.3. Criblage virtuel « *Structure-based* » 56
II.3.4. Visualisation des interactions des inhibiteurs choisis avec le site actif de l'enzyme 56
II.4. Filtrage ADME-Tox 57
II.4.1. Propriétés physicochimiques 57
II.4.1.1. Règle de *Lipinski* 57
II.4.1.2. Règle de *Veber* 57
II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques 58
II.4.2.1. Absorption gastro-intestinale 58
II.4.2.2. Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique 58
II.4.2.3. Inhibition des cytochromes P450 (CYP450) 58
II.4.3. La toxicité 59

Chapitre V : Résultats et Discutions

I. Fiabilité de programme *Surflex-dock* 62
I.1. La précision du positionnement des composés (RMSD) 62
I.2. Analyse visuelle 67

I.3. Coefficient de corrélation linéaire (r) 69
II. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de la lipase pancréatique par l'Orlistat 77
II.1. Choix du complexe 77
II.2. Site actif 77
II.2.1. La définition du site actif 77
II.2.2. La structure du site actif 78
II.3. Identification du site de liaison du ligand 78
II.3.1. Serveur *DoGSiteScorer* 78
II.3.2. Serveur *PrankWeb* 80
II.3.3. Serveur *CASTp* 81
II.4. Analyse visuelle des interactions 6H1A - Orlistat 83
III. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la lipase pancréatique 86
III.1. Protocole du criblage virtuel 86
III.2. Molécules sélectionnées comme candidates 94
III.3. Étude des interactions des meilleurs composés 95
III.3.1. Analyse visuelle 6H1A -CNP0141025.2 95
III.3.2. Analyse visuelle 6H1A -CNP0203120.0 97
III.3.3. Analyse visuelle 6H1A -CNP0231068.1 98
IV. Prédiction de la similarité médicamenteuse 100
IV.1. Propriétés physicochimiques 100
IV.2. Propriétés pharmacocinétiques 102
IV.3. Test de toxicité 103
Conclusion 107
Bibliographie

Liste des figures

Figure I.1. Classification de l'obésité Selon l'indice IMC 7

Figure I.2. Formes de l'obésité 8

Figure I.3. Physiopathologie de l'obésité 9

Figure II.1. Rôle de la lipase pancréatique dans la digestion des graisses 18

Figure II.2. Structure tridimensionnelle de la lipase pancréatique humaine en complexe avec la colipase 19

Figure II.3. Représentation de la structure secondaire du repliement α/β des lipases 20

Figure II.4. Structure 3D de la lipase pancréatique montrant le site actif et la triade catalytique 20

Figure II.5. Représentation schématique de la voie de réaction de clivage des esters par la lipase 22

Figure II.6. Structure chimique de la tétrahydrolipstatine (Orlistat) 25

Figure II.7. Mécanisme d'inhibition de la lipase pancréatique par l'orlistat 25

Figure III.1. Criblage virtuel *in silico* 29

Figure III.2. Classification des méthodes de criblage virtuel 31

Figure III.3. Docking moléculaire 33

Figure III.4. Principales étapes de docking moléculaire 34

Figure III.5. Type de docking moléculaire 35

Figure III.6. Construction incrémentale d'un ligand au sein du site actif 38

Figure IV.1. Capture d'écran du programme *Open Babel.* 43

Figure IV.2. Capture d'écran du programme *ViewerLite.* 44

Figure IV.3. Interface du programme *BIOVIA Discovery Studio Visualiser* 45

Figure IV.4. Site de la banque de données *PDB.* 46

Figure IV.5. Site de la banque de données *COCONUT.* 47

Figure IV.6. Interface du site de *SwissADME* 49

Figure IV.7. Page d'accueil du serveur *ProTox-3.0.* 50

Figure IV.8. Capture d'écran du téléchargement d'un complexe enzymatique depuis la *PDB*...51

Figure IV.9. Capture d'écran du téléchargement d'un ligand depuis *COCONUT*. 52

Figure IV.10. Résultat de docking moléculaire avec *Surflex-dock*. 53

Figure IV.11. Structure cristallographique du complexe 6H1A. 56

Figure IV.12. Capture d'écran du protocole suivi pour évaluer la toxicité des molécules à l'aide du serveur *ProTox-3.0*. 59

Figure IV.13. Capture d'écran des résultats de prédiction de toxicité générés par le serveur *ProTox-3.0*. 60

Figure V.1. Superposition de l'inhibiteur FC3 du complexe DEVC simulé par *Surflex-dock* (coloré en orange) vis-à-vis de la conformation expérimental (coloré en vert). 68

Figure V.2. Superposition de la conformation du ligand 3H8 issue de la diffraction par rayons X (coloré en vert) et celle simulée par *Surflex-dock* (coloré en orange). 68

Figure V.3. Comparaison des géométries de l'inhibiteur L1A du complexe 2G20 données par rayon-X (coloré en vert) et par simulation avec *Surflex-dock* (coloré par type d'atomes). 69

Figure V.4. Les poches de liaison prédites par le serveur *DoGSiteScorer* (PDB ID: 6H1A).....80

Figure V.5. Site de liaison prédit représenté en rouge à l'aide de *PrankWeb* (*PDB* : 6H1A). 81

Figure V.6. La surface de la poche de site liaison de LP (PDB ID : 6H1A), calculée par 83

Figure V.7. Mode d'interaction de médicament Orlistat avec le site actif de la lipase pancréatique. 84

Figure V.8. Interactions hydrophobiques de l'Orlistat avec la lipase pancréatique. 85

Figure V.9. Représentation des interactions hydrogène formées par l'inhibiteur Orlistat avec la lipase pancréatique. 86

Figure V.10. Représentation de liaisons hydrogène formées par l'inhibiteur CNP0141025.2 avec le site actif de 6H1A. 96

Figure V.11. Représentation des interactions hydrophobiques formées entre le composé CNP0141025.2 et le site actif de 6H1A. 96

Figure V.12. Représentation des liaisons hydrogène formées par l'inhibiteur CNP0203120.0 avec le site actif de 6H1A. 97

Figure V.13. Représentation des interactions hydrophobiques formées entre le composé CNP0203120.0 et les acides aminés de site actif de la lipase pancréatique.....98

Figure V.14. Représentation des interactions hydrogènes formées entre le composé CNP0231068.1 et le site actif de 6H1A. 99

Figure V.15. Représentation des interactions hydrophobiques formées entre le composé CNP0231068.1 et le site actif de la lipase pancréatique. 99

Liste des tableaux

Tableau I.1. Classification de l'excès de poids et évaluation du degré de risque pour la santé par l'OMS chez les adultes 6

Tableau II.1. Exemples de composés naturels inhibiteurs de la lipase pancréatique 26

Tableau III.1. Principaux programmes de docking moléculaire 37

Tableau V.1. Liste de 150 complexes utilisés pour calculer le RMSD.....62

Tableau V.2. Valeurs de RMSD des trois complexes étudiés.....67

Tableau V.3. Affinités de 50 inhibiteurs simulée par Surflex-dock et les valeurs de leur IC50 obtenues expérimentalement. 69

Tableau V.4. Caractéristiques du complexe 6H1A 77

Tableau V.5. Les poches de liaison pour la lipase (PDB ID: 6H1A) prédites par le serveur *DoGSiteScorer* 79

Tableau V.6. Prédiction des poches et des sites de liaison des ligands à l'aide de *CASTp* de la protéine lipase pancréatique. 81

Tableau V.7. Liaisons hydrogène établies par l'Orlistat avec le site actif de la lipase pancréatique. 85

Tableau V.8. Scores obtenus par *Surflex-dock* des inhibiteurs dans le site actif de la lipase pancréatique 87

Tableau V.9. Données chimiques et structurales des composés sélectionnés comme candidats. 94

Tableau V.10. Liaisons hydrogène établies par l'inhibiteur CNP0141025.2 avec les résidus du site actif de la lipase pancréatique**.**.....95

Tableau V.11. Liaisons hydrogène établie par l'inhibiteur CNP0203120.0 avec le site actif de la lipase pancréatique**.** 97

Tableau V.12. Liaisons hydrogène établies par l'inhibiteur CNP0231068.1 avec le site actif de la lipase pancréatique**.** 98

Tableau V.13. Propriétés physicochimiques de l'Orlistat et des molécules candidates. 100

Tableau V.14. Propriétés pharmacocinétiques de l'Orlistat et des molécules candidates. 102

Tableau V.15. Résultats de la prédiction de toxicité de l'Orlistat et des molécules candidates.104

Liste des graphes

Graphe V.1. Résultats en % obtenue par *Surflex-dock* à deux intervalles de RMSD (Å). 65

Graphe V.2. Résultats en % obtenue par *Surflex-dock* à des degrés différents intervalles de RMSD..... 66

Graphe V.3. Corrélation entre l'activité biologique (Log IC_{50}) de 50 inhibiteurs et leur affinité ou Final-0 (M^{-1}). 76

Liste des abréviations

2D : Deux dimensions.

3D : Trois dimensions.

Å : Angstrom.

ADME-Tox : Abosrption Distribution Métabolisme Elimination-Toxicité.

BBB: *Blood-Brain Barrier*

BHE: Barrière hémato-encéphalique.

CASTp: *Computed Atlas of Surface Topography of proteins.*

COCONUT: *Collection of Open Natural Products*.

DAG : Diacylglycérol.

DL50 : Dose létale médiane.

FDA: *Food and Drug Administration*.

IC50 : Concentration inhibitrice médiane.

IMC : L'indice de masse corporelle.

LBV : Criblage virtuel basé sur le ligand.

LogP : Le coefficient de partition.

LP : lipase pancréatique.

MAG : Monoacylglycérol.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PDB : *Protein Data Bank.*

PSA : La surface polaire.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSD : *Root Mean Square Deviation*.

SBVS : Criblage virtuel basé sur la structure.

SDF: *Spatial Data File*.

TAG: Triacylglycérol.

Introduction

Introduction

L'obésité correspond à une accumulation excessive de masse grasse se traduisant par un surpoids susceptible d'altérer l'état de santé. Elle constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, reconnu notamment par l'organisation mondiale de la santé comme l'un des défis les plus importants. Son expansion touche l'ensemble des pays sans exception, avec une progression particulièrement marquée dans les pays en développement, où elle est souvent associée à l'amélioration du niveau de vie. Considérée comme une épidémie non transmissible des temps modernes, elle représente une cause majeure de maladies chroniques et joue un rôle déterminant dans leur prévention **[1]**. Par ailleurs, l'obésité est étroitement liée à l'apparition de troubles métaboliques tels que le diabète de type 2, l'hyperlipidémie et l'hypertension, pouvant évoluer vers des affections athérosclérotiques graves, notamment les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux **[2]**.

Les traitements pharmacologiques de l'obésité se sont longtemps appuyés sur les médicaments à action centrale, tels que les coupe-faim, visant à réduire la prise alimentaire. Toutefois, leur utilisation est souvent limitée en raison des effets indésirables associés au système nerveux central. Dans ce contexte, l'inhibition de la lipase pancréatique humaine s'est imposée comme une approche thérapeutique alternative prometteuse, en agissant directement sur la digestion et l'absorption des lipides **[3].** En effet, cette enzyme joue un rôle clé dans le métabolisme lipidique en catalysant l'hydrolyse des triacylglycérols en acides gras et en glycérol. Ainsi, le développement des inhibiteurs de la lipase constitue une stratégie efficace reposant sur la limitation de l'absorption intestinale des lipides **[4]**.

Le développement de nouveaux médicaments a été considérablement accéléré grâce à l'intégration des techniques de criblage à haut débit et des outils informatiques **[5]**. Parmi ces approches, la modélisation moléculaire *in silico*, notamment le docking moléculaire, occupe une place centrale dans la découverte de nouvelles molécules actives. Cette méthode de criblage virtuel, rapide et peu coûteuse, constitue un complément essentiel aux approches expérimentales en permettant de prédire la structure des complexes formés entre une cible biologique et des ligands potentiels. Dans le processus de découverte de médicaments, elle est largement utilisée pour évaluer un grand nombre de composés issus de chimiothèques diverses **[6]**.

L'objectif du présent travail est de réaliser un criblage virtuel de composés issus de la base de données *COCONUT* afin d'identifier des molécules présentant un potentiel inhibiteur

vis-à-vis de la lipase pancréatique humaine, cible enzymatique impliquée dans la digestion des lipides. Cette approche vise également à sélectionner des candidats possédant des propriétés biopharmaceutiques favorables au développement de futurs médicaments anti-obésité.

Dans ce contexte, la méthode de docking moléculaire est utilisée pour analyser *in silico* les interactions enzyme-inhibiteur ainsi que pour évaluer l'affinité et la stabilité des complexes formés. Cette stratégie permet de prioriser les composés les plus prometteurs en fonction de leur capacité à inhiber la lipase pancréatique et à réduire l'absorption des lipides. Ainsi, ce travail contribue à l'identification de nouvelles molécules naturelles susceptibles de servir de base au développement de traitements innovants contre l'obésité.

Ce travail est structuré en deux grandes parties. La première partie, dite bibliographique, comprend trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à l'obésité, en présentant ses aspects généraux ainsi que son importance en tant que problème majeur de santé publique. Le deuxième chapitre porte sur la lipase pancréatique humaine, en décrivant son rôle dans le métabolisme des lipides ainsi que son intérêt en tant que cible thérapeutique dans le traitement de l'obésité. Le troisième chapitre aborde les différentes approches de criblage virtuel, en mettant l'accent sur le docking moléculaire, son principe ainsi que son utilisation dans la recherche de nouveaux inhibiteurs de cibles biologiques. La deuxième partie, dite pratique, comprend également deux chapitres. Le premier chapitre présente le matériel et les méthodes utilisés dans cette étude, notamment les outils de criblage virtuel et la base de données exploitée. Le deuxième chapitre expose les résultats obtenus ainsi que leur analyses et interprétations. Enfin, ce travail se termine par une conclusion générale, suivie de quelques perspectives ouvrant la voie à de futurs travaux de recherche.

Partie bibliographique

Chapitre I : L'obésité

I. Définition de l'obésité

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'obésité est définie comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé ». Effectivement, l'obésité est liée à divers altérations biologiques, telles que des troubles métaboliques (hyperglycémie, insulinorésistance…etc), qui augmentent le risque d'apparition de pathologies conjointes telles que les maladies cardiovasculaires, les troubles musculosquelettiques invalidants et certains cancers. Outre les altérations métaboliques, l'obésité sévère est associée à un plus grand risque de développer des altérations neuropsychiatriques comme la dépression, des troubles anxieux et des altérations cognitives **[7].**

L'indice de masse corporelle (IMC), élaboré par le mathématicien et statisticien belge *Adolphe Quetelet*, a été traditionnellement utilisé pour définir l'obésité. Il s'agit d'une mesure simple obtenue en divisant le poids en kilogrammes par la surface en mètres carrés. Selon l'OMS, les adultes ayant un IMC égal ou supérieur à 30 sont considérés comme obèses. Ils sont également classés en sous-catégories : obésité de Classe I (30-34,9), Classe II (35-39,9) et Classe III (>40) **[8, 9].**

L'évaluation de l'IMC chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, est particulièrement compliquée du fait de la croissance et de la composition corporelle liée à cette phase de développement. Il est donc essentiel de considérer l'âge et le sexe lors de l'analyse de l'IMC **[10]**.

II. Epidémiologie

II.1. Dans le monde

La prévalence de l'obésité dans le monde a considérablement augmenté au cours des 30 dernières années ; l'augmentation la plus marquée a été constatée entre 1992 et 2002. Entre 1980 et 2013, le taux global de surpoids et d'obésité a enregistré une hausse de 27,5 % chez les adultes, avec une prévalence de l'obésité plus élevée dans les pays développés par rapport aux pays en développement. L'évolution de la prévalence entre 1980 et 2015 est similaire pour les deux sexes **[11].**

En 2022, 2,5 milliards d'adultes (18 ans et plus) étaient en surpoids (parmi lesquels 890 millions d'obèses), soit 43 % de la population adulte dans le monde **[12]**.

L'obésité prend des proportions épidémiques à l'heure actuelle ; on estime que d'ici à 2030, plus d'un milliard d'adultes dans le monde seront obèses. Alors qu'elle se concentrait auparavant sur les pays à revenu élevé, elle s'étend désormais également aux pays à faible revenu et aux pays à revenu intermédiaire **[12].**

II.2. Dans l'Algérie

En Algérie l'obésité s'est imposée comme une préoccupation majeure de santé publique. En 2002, on a observé que 43% des femmes algériennes étaient en surpoids, avec un taux d'obésité atteignant 12%, comparativement à 32% des hommes et 5% d'obésité **[13].** Les recherches effectuées dans certaines zones ne permettent pas d'établir la prévalence et les facteurs de risque de l'obésité au niveau national. Cependant, elles mettent en évidence que l'obésité et le surpoids prennent de l'importance dans notre pays, devenant ainsi un réel problème de santé publique. Toutes les recherches effectuées indiquent que le risque de complications croît de façon préoccupante avec l'augmentation du taux d'obésité. Par conséquent, il est essentiel d'approfondir la compréhension des causes et des mécanismes de ces complications afin de mieux prévenir cette maladie et de développer des traitements appropriés **[10].**

III. Les types de l'obésité

III.1. Selon l'indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC est un indicateur anthropométrique qui révèle la composition corporelle des hommes et des femmes. Initialement conçu pour évaluer l'obésité dans les pays développés, son utilisation s'est aujourd'hui étendue à tous les adultes, qu'ils aient un poids trop faible ou trop élevé, à travers le monde. L'IMC est un indicateur facile, pratique et relativement économique pour évaluer l'excès de masse grasse corporelle et déterminer la corpulence, mais uniquement pour les adultes âgés de 18 à 65 ans **[14].**

D'après les données fournies par l'IMC, les types d'obésité sont présentés dans le tableau I.1 et la figure I.1 ci-dessous.

Tableau I.1. Classification de l'excès de poids et évaluation du degré de risque pour la santé par l'OMS chez les adultes **[15].**

Classification	**IMC 22(kg/m²)**	**Risque**
Poids insuffisant	< 18,5	Accru

Poids normal	18,5 - 24,9	Moindre
Excès de poids	25.0 - 29.9	Accru
Obésité niveau I	30,0 - 34,9	Élevé
Obésité niveau II	35.0 - 39.9	Très élevé
Obésité niveau III	> 40,0	Extrêmement élevé

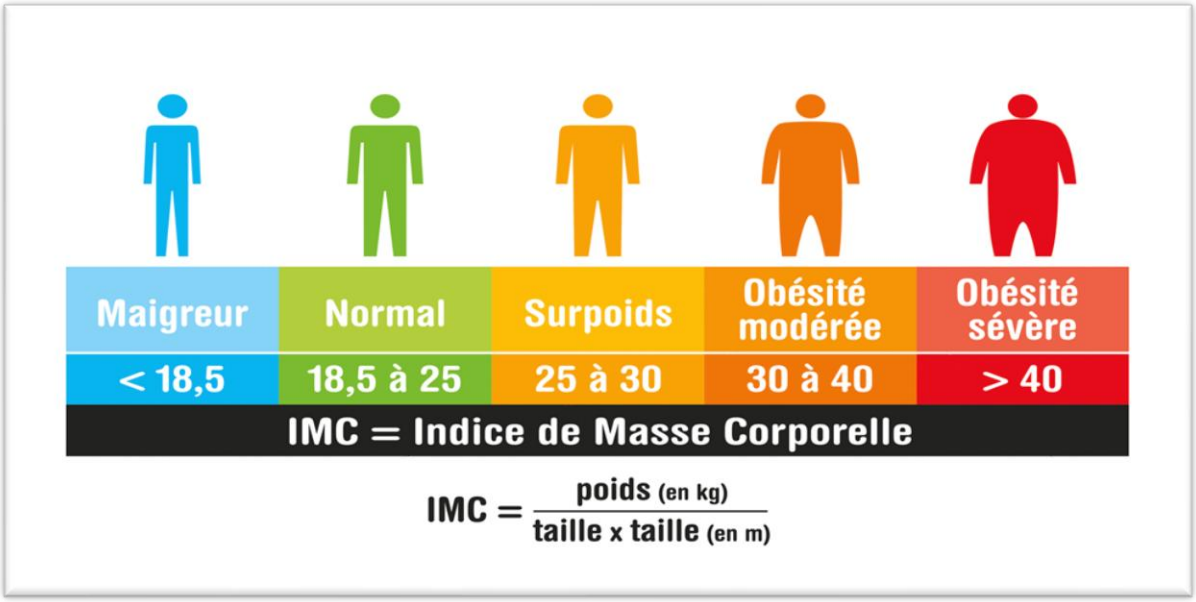


Figure I.1. Classification de l'obésité Selon l'indice IMC **[16].**

III.2. Selon la répartition de la masse grasse

III.2.1. Obésité androïde

Elle possède une forme de pomme et se distingue par l'accumulation de tissus adipeux dans la région abdominale. Cette forme d'obésité est liée aux affections cardiovasculaires et au métabolisme dégénératif. L'accumulation de graisses se réalise principalement dans la région abdominale (une importante accumulation de graisse péri-viscérale située sous la paroi musculaire abdominale) : On définit cliniquement cette obésité par un indice taille/hanches de 0,85 chez la femme et de 1 chez l'homme **[17].**

III.2.2. Obésité gynoïde

Elle se caractérise par l'accumulation de graisse dans la région glutéo-fémorale, touchant principalement les femmes et leur donnant une silhouette semblable à celle d'une poire. Les

personnes présentant cette forme d'obésité peuvent être sujettes à des problèmes articulaires ou à des insuffisances veineuses **[18].**

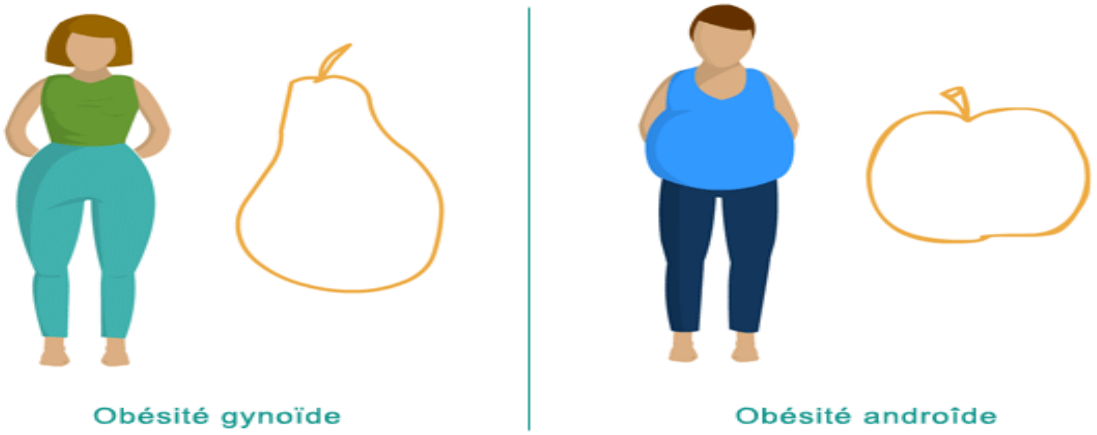


Figure I.2. Formes de l'obésité **[7].**

III.2.3. L'obésité mixte

Représente une catégorie d'obésité caractérisée par une accumulation excessive de graisse tant viscérale (dans la région abdominale) que sous-cutanée, combinant ainsi les caractéristiques de l'obésité androïde et gynoïde. Cette forme d'obésité est associée à un risque élevé de complications métaboliques, telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les dyslipidémies **[19].**

IV. Physiopathologie de l'obésité

Dans la plupart des situations, le mécanisme impliqué pour développer l'obésité est le déséquilibre énergétique, qui se manifeste entre l'énergie qu'un individu absorbe par l'apport quotidien en graisses (lipides), en sucres (glucides) et en protéines, et l'énergie qu'il consomme par le fonctionnement du corps humain (par exemple, l'énergie spécifique nécessaire à la digestion des aliments, l'activité physique, la thermorégulation, ainsi que l'énergie dissipée par le système nerveux central pour la régulation végétative,...). La relation entre l'énergie des apports (ou apport énergétique) et l'énergie des sorties (ou dépense énergétique) est désignée sous le nom d'équation d'équilibre calorique ou énergétique. Lorsque l'organisme reçoit plus d'énergie qu'il n'en consomme, il stocke une partie de cet apport dans les cellules (appelées adipocytes) du tissu adipeux (organe responsable de la production d'hormones appelées adipokines, semblables à celles d'une glande endocrine) **[10, 20].** Si l'organisme favorise le métabolisme glycolytique, il accumule des graisses et risque de développer des maladies cancéreuses. En revanche, quand l'organisme opte pour la voie oxydative, il produit des

radicaux oxydés qui peuvent conduire à des affections neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Dans les deux scénarios, l'impact du déséquilibre entre consommation et dépense d'énergie sur la longévité est défavorable **[21, 22].**

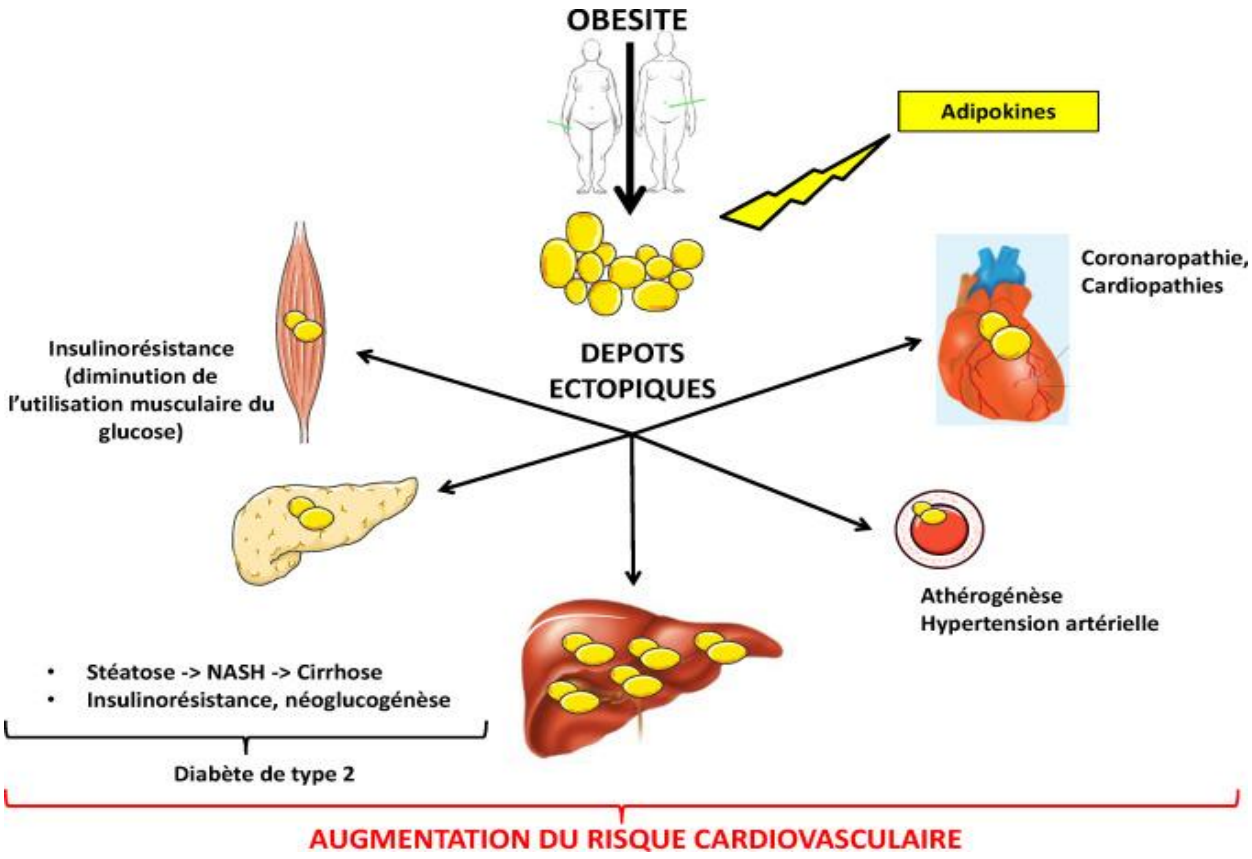


Figure I.3. Physiopathologie de l'obésité **[23].**

V. Causes de l'obésité

V.1. Facteurs comportementaux

Une alimentation inadéquate peut conduire à l'obésité. C'est même le principal facteur de l'obésité. Les habitudes alimentaires les plus préjudiciables incluent une consommation excessive de graisses, de sucres et de sels, ainsi qu'une suralimentation. Il est également mauvais de manger de façon désordonnée, que ce soit pendant les repas ou lors d'épisodes de stress. Une diète trop restrictive qui engendre une carence et, plus largement, un plan alimentaire inapproprié peut également mener à une prise de poids dépassant la perte observée. C'est durant les phases sédentaires que notre consommation d'aliments à haute teneur calorique et préjudiciable pour notre santé est la plus élevée. L'obésité peut être attribuée à la sédentarité associée à une nutrition déséquilibrée. Effectivement, si un individu absorbe plus de calories qu'il n'en brûle, son corps emmagasinera l'excédent, ce qui fera grossir sa masse graisseuse.

L'entreprise a progressé et il y a un grand nombre de périodes sédentaires. L'augmentation de l'obésité a été en partie causée par la contribution de l'ordinateur, de la télévision et des consoles de jeux **[24, 25].**

V.2. Facteurs génétiques

L'obésité « commune » est manifestement due à une multitude de gènes « de susceptibilité », chacun possédant probablement un impact modeste sur la variation du phénotype, agissant en conjonction avec d'autres gènes ainsi que les facteurs environnementaux et comportementaux : alimentation et exercice physique. On a rapporté des cas d'obésité monogénique, où l'obésité constitue le phénotype dominant, mais ces situations restent rares. Il s'agit généralement de cas d'obésité morbide précoce, attribuables notamment à des mutations du gène de la leptine et de son récepteur **[26].**

VI. Complications de l'obésité

Risque de mortalité lié à l'excès de poids s'accroît d'autant plus que l'obésité se manifeste précocement dans la vie adulte. L'obésité est fortement liée à l'hypertension, au diabète, aux troubles d'hyperlipidémie, à l'insuffisance coronarienne, cardiaque et respiratoire, à la formation de calculs biliaires, aux maladies ostéo-articulaires et à certains types de cancer **[27].**

VI.1. Complications cardiovasculaires

L'incidence de l'hypertension artérielle est supérieure chez les individus obèses, notamment parmi les jeunes adultes. Dans la plupart des études, l'excès de poids est considéré comme un facteur de risque indépendant pour les maladies coronariennes, notamment chez le jeune homme. Le danger de développer une maladie coronarienne est accru, car l'obésité est liée au diabète, à une dyslipidémie et/ou à une hypertension artérielle **[28].**

L'impact de l'obésité sur le fonctionnement cardiaque est à la fois divers et complexe. Dans le cas de l'obésité, l'insuffisance cardiaque du côté gauche pourrait être la conséquence d'une insuffisance coronarienne et d'une hypertension artérielle. Cependant, des informations récentes indiquent un éventuel effet direct de l'excès de graisse. De plus, les troubles respiratoires et les maladies thrombo-emboliques peuvent participer à l'établissement d'une insuffisance cardiaque du côté droit. L'hyperpression veineuse, qui favorise la stase et les défaillances capillaires, est courante et se manifeste cliniquement par un œdème qui peut être exacerbé par des problèmes lymphatiques. La question clinique la plus inquiétante concerne le risque élevé de thromboses veineuses profondes, dont l'obésité représente un frein au

diagnostic. L'alitement prolongé et les interventions chirurgicales justifient un traitement préventif anticoagulant, et une surveillance rigoureuse est de mise dans ce contexte pour minimiser le risque **[29].**

VI.2. Complications métaboliques

L'obésité est un facteur clé de déséquilibre métabolique. Elle favorise la résistance à l'insuline, menant au diabète de type 2 **[8]**. Les données épidémiologiques montrent que le risque de diabète augmente fortement avec l'IMC, atteignant plus de 40 % chez les personnes obèses sévères **[30].**

L'obésité est aussi liée à des dyslipidémies et à la stéatose hépatique non alcooliqu, qui peuvent évoluer vers des complications graves. Ces troubles s'inscrivent dans le syndrome métabolique, combinant hyperglycémie, anomalies lipidiques et hypertension, et représentent un enjeu majeur de santé publique **[31].**

VI.3. Complications respiratoires

Les complications majeures incluent le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, le syndrome d'apnée du sommeil et l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans les cas d'obésité sévère, le taux de présence du syndrome d'apnée du sommeil chez les obèses pourrait dépasser 40%. L'apnée du sommeil peut causer de l'hypertension artérielle systémique, de l'hypertension pulmonaire et des problèmes de rythme cardiaque qui présentent un risque d'arrêt cardiaque soudain. Il expose également aux accidents routiers en raison d'une diminution de l'attention **[27].**

VI.4. Complications digestives

Les complications digestives liées à l'obésité incluent le reflux gastro-œsophagien, la lithiase biliaire et la stéatose hépatique. Le reflux est fréquent chez les obèses, avec un risque accru pour l'œsophagite et le carcinome œsophagien. La lithiase biliaire se développe en raison de la saturation de la bile par le cholestérol, et un IMC élevé augmente significativement le risque de cholécystectomie. La stéatose hépatique est liée à l'accumulation d'acides gras due à l'insulinorésistance et peut évoluer vers la stéatohépatite non alcoolique. La prévalence de la stéatose augmente avec l'obésité, et des anomalies biologiques telles que des transaminases élevées sont souvent observées. L'obésité représente un facteur de risque pour des atteintes hépatiques d'origine alcoolique ou virale **[32].**

VI.5. Complications oncologiques

On évalue que l'obésité est à l'origine d'environ 20% de tous les cas de cancer. Selon une vaste étude menée par le Centre international de recherche sur le cancer, l'obésité est responsable d'un quart à un tiers des cas de cancers du côlon, du sein, de l'endomètre, du rein et de l'œsophage. Il est aussi lié à un risque supérieur de cancer de l'estomac, du pancréas et de la vésicule biliaire, sans oublier la leucémie **[33].**

Par ailleurs, le pronostic pour les personnes obèses qui contractent certains types de cancer est plus pessimiste. Une recherche a montré que les femmes obèses diagnostiquées avec un cancer du sein courent 46% plus de risques de développer des métastases et ont 38% plus de chances de décéder comparé à leurs consœurs minces. Thérapie par chimiothérapie et radiothérapie Il est plus complexe de doser, étant donné que jusqu'à 40% des patients obèses reçoivent des doses réduites de chimiothérapie qui ne se fondent pas sur leur poids corporel. Il a été prouvé que la diminution du poids diminue le danger de certains cancers ; on a notamment établi qu'elle réduisait le risque de cancer du sein, spécifiquement chez les femmes en période de ménopause **[31].**

VI.6. Complications génito-urinaires

Plusieurs complications génito-urinaires résultent de l'obésité chez les adultes, ayant un effet clinique notable. Elle stimule l'apparition du syndrome d'incontinence urinaire, du fait de la hausse de la pression intra-abdominale. Les changements métaboliques associés à l'obésité augmentent aussi le danger de calculs urinaires, et les individus obèses montrent une prédisposition plus élevée aux infections urinaires fréquentes. Pour finir, l'obésité est un facteur de risque identifié pour certains cancers uro-génitaux, en particulier ceux touchant la prostate, le rein et l'endomètre. Ces complications témoignent de l'interaction entre des mécanismes hormonaux, métaboliques et mécaniques, ce qui rend la gestion multidisciplinaire essentielle **[34].**

VI.7. Complications musculosquelettiques

L'obésité accroît significativement le risque et la sévérité de l'arthrose, particulièrement pour les articulations qui supportent le poids, comme le genou, avec une augmentation de 36 % du risque pour chaque hausse de deux points de l'IMC **[35].** Elle diminue la mobilité, ce qui peut entraîner une prise de poids additionnelle, tandis qu'une perte de 10 % pourrait améliorer les symptômes au niveau des articulations et améliorer la qualité de vie **[36].**

L'obésité joue aussi un rôle dans les lésions des articulations non porteuses via les adipokines et les indicateurs inflammatoires, augmentant le risque de polyarthrite rhumatoïde de 40 à 70 % lorsque l'IMC excède 24,9 kg/m². Enfin, elle est associée à la goutte, avec un risque presque doublé et une apparition plus précoce de la maladie chez les personnes ayant un IMC supérieur à 30 kg/m², tandis que la perte de poids réduit la fréquence des crises et l'hyperuricémie **[34].**

VI.8. Complications psychologiques et sociales

L'obésité sévère réduit indiscutablement la qualité de vie et est stigmatisée dans le contexte socioculturel actuel. Bien qu'elle soit encouragée, un préjugé négatif persiste à son égard. L'idéal omniprésent de la « minceur » contribue à l'apparition d'un sentiment de malaise et d'exclusion qui pourrait exacerber les troubles alimentaires déjà présents et provoquer un état dépressif **[37].**

VII. Traitement de l'obésité

VII.1. Modification du mode de vie

Selon l'algorithme NHLBI/NAASO, il est suggéré que les personnes ayant un IMC brut supérieur ou égal à 30, ou celles dont l'IMC se situe entre 25,0 et 29,9 kg/m² et présentant deux facteurs de risque ou plus, cherchent à réduire ces derniers en tentant de perdre du poids grâce à une alimentation appropriée, une pratique régulière d'activités physiques ainsi qu'une thérapie comportementale. Ces trois facteurs sont communément appelés changements de mode de vie et ils représentent la base du traitement de l'obésité. Le mode de vie diffère des régimes destinés à la perte de poids. Suivre un régime signifie s'engager dans un programme alimentaire pour une durée déterminée, tandis que changer de mode de vie implique l'application de modifications diététiques et comportementales qui peuvent être perpétuées sans limite temporelle afin d'améliorer la santé **[37].**

VII.2. Interventions diététiques

Les stratégies diététiques pour l'obésité visent à instaurer un déficit calorique en diminuant les apports énergétiques quotidiens, en contrôlant la taille des portions et en notant leur consommation alimentaire dès que possible après le repas. Plus les dossiers de suivi autonome des patients sont exhaustifs chaque semaine, plus ils diminuent en poids **[37].**

VII.3. Activité physique

L'exercice physique est essentiel pour une approche globale de l'obésité, ajustée selon les degrés d'obésité individuels, l'âge et les comorbidités. Il contribue à la dépense calorique, à la diminution de la graisse corporelle, au maintien de la masse maigre du corps et à l'amélioration de la condition cardiorespiratoire tout en diminuant les risques sanitaires.

Un programme suggéré inclut une activité aérobique d'intensité moyenne pendant 30 minutes, cinq fois par semaine, ce qui pourrait conduit à une diminution du poids de 0,5 kg au bout d'un mois. Pour favoriser la perte de poids, il est recommandé d'intensifier l'activité physique à 60 minutes sur cinq jours. Il est primordial de pratiquer une activité physique de manière régulière pour conserver le poids perdu, même si l'intégration d'exercices organisés aux recommandations alimentaires ne semble pas apporter d'amélioration notable aux résultats du syndrome métabolique chez les hommes en surpoids comparativement à un régime alimentaire seul **[38].**

VII.4. Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux de l'obésité a fait l'objet de critiques en raison de sa faible efficacité sur le long terme et des effets secondaires indésirables. Néanmoins, les progrès scientifiques relancent l'intérêt pour son usage en complément des régimes alimentaires, des activités physiques et des thérapies comportementales, notamment suite à l'échec de ces approches. On envisage un traitement pour les patients obèses ou en surpoids présentant des risques. Il faut interrompre le programme après 12 semaines si une réduction de 5% du poids de départ n'est pas observée.

En France, les traitements sont classés en fonction de leur mécanisme d'action, l'Orlistat étant le seul médicament disponible actuellement. Les mucilages, qui contribuent à la sensation de plénitude, ne répondent pas aux critères des traitements anti-obésité du fait de leur efficacité non démontrée **[39].**

VII.5. La chirurgie

La chirurgie bariatrique est envisagée comme solution pour l'obésité grave lorsque d'autres traitements ont échoué. Elle est considérée comme la thérapie la plus performante, garantissant une réduction significative du poids et une amélioration des comorbidités. Cependant, les résultats peuvent différer d'un patient à l'autre et sont influencés par des éléments comme la méthode chirurgicale sélectionnée, l'âge, l'indice de masse corporelle initial, et les problèmes liés à l'alimentation.

Les méthodes chirurgicales comprennent la réduction de l'estomac et la malabsorption des nutriments, avec des procédures telles que l'anneau gastrique réglable, la gastrectomie en manchon, le bypass gastrique avec Roux-en-Y et la dérivation biliopancréatique. On évalue les résultats à long terme en observant l'amélioration de la qualité de vie et la hausse de l'espérance de vie **[40].**

VIII. L'obésité et la lipase pancréatique

L'obésité, qui représente un danger significatif pour la santé en raison d'une accumulation excessive de tissu graisseux, découle d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses d'énergie **[41].** Elle est reconnue comme une affection chronique ayant d'importantes conséquences sur les plans métabolique, psychologique et social **[42].** L'absorption des lipides alimentaires occupe une place prépondérante parmi les processus biologiques contribuant à son développement.

La lipase pancréatique humaine, produite par le pancréas, est l'enzyme principale qui assure l'hydrolyse de 50 à 70 % des triacylglycérides consommés, facilitant ainsi leur absorption par le corps **[43].** Grace à son rôle vital dans le métabolisme des lipides, la lipase pancréatique se révèle être un élément biologique clé pour comprendre les processus associés à l'accumulation de graisse et à l'apparition de l'obésité. L'étude de cette enzyme est donc un pas essentiel pour comprendre les relations entre la digestion des lipides et la pathologie de l'obésité, ce qui ouvre des avenues pour des traitements ciblés.

Chapitre II : La lipase pancréatique

I. Généralité sur les lipases

Les lipases, également appelées triacylglycérol acyl-hydrolases (EC 3.1.1.3), sont des enzymes α/β-hydrolases d'esters du glycérol faisant partie de la sous-classe des hydrolases spécifiques aux esters carboxyliques (EC 3.1.1). Elles possèdent la capacité d'hydrolyser spécifiquement les liaisons ester carboxyliques des triacylglycérols (TAG), reliant ainsi les acides gras à la structure carbonée du glycérol. Ces enzymes, que l'on trouve dans les tissus des animaux, des plantes et de divers microorganismes, ont un rôle essentiel dans le métabolisme lipidique. Dans un organisme vivant, les lipases favorisent l'hydrolyse des triglycérides en diacylglycérol (DAG) ou monoacylglycérol (MAG), acides gras et glycérol, en milieu aqueux **[44, 45].**

Quatre types de lipases sont présentes dans le corps humain : la lipase gastro-intestinale, la lipase pancréatique, la lipase ester-carboxylique et la phospholipase A2. La lipase gastro-intestinale, qui fonctionne dans un environnement acide, déclenche la décomposition des graisses dans l'estomac en fragmentant 10 à 20% de celles-ci. Ce processus est suivi par la dissolution du reste au niveau du duodénum assistée par les lipases pancréatiques. Les autres formes de lipases ont un rôle marginal dans la dégradation des triglycérides et prennent le relais de la lipase pancréatique en cas d'absence ou de suppression **[46]**.

II. Définition de la lipase pancréatique

La lipase pancréatique, une enzyme digestive cruciale produite par le pancréas exocrine, est déversée dans le duodénum et elle occupe une position clé dans la décomposition des graisses alimentaires. Elle est responsable de l'hydrolyse de 50 à 70 % des graisses alimentaires totales. Cette enzyme favorise la décomposition des triglycérides en acides gras libres et en 2-monoglycérides, facilitant ainsi leur assimilation au niveau de l'intestin grêle **[46]**.

La lipase pancréatique exerce principalement son action à la frontière huile-eau des gouttelettes lipidiques et requiert la présence de colipase et de sels biliaires pour garantir une performance enzymatique optimale **[47]**.

Cette enzyme, en raison de son rôle crucial dans le métabolisme et la digestion des lipides, représente aussi un enjeu thérapeutique significatif dans la lutte contre l'obésité, notamment par le biais de composés susceptibles de freiner son action enzymatique **[48]**.

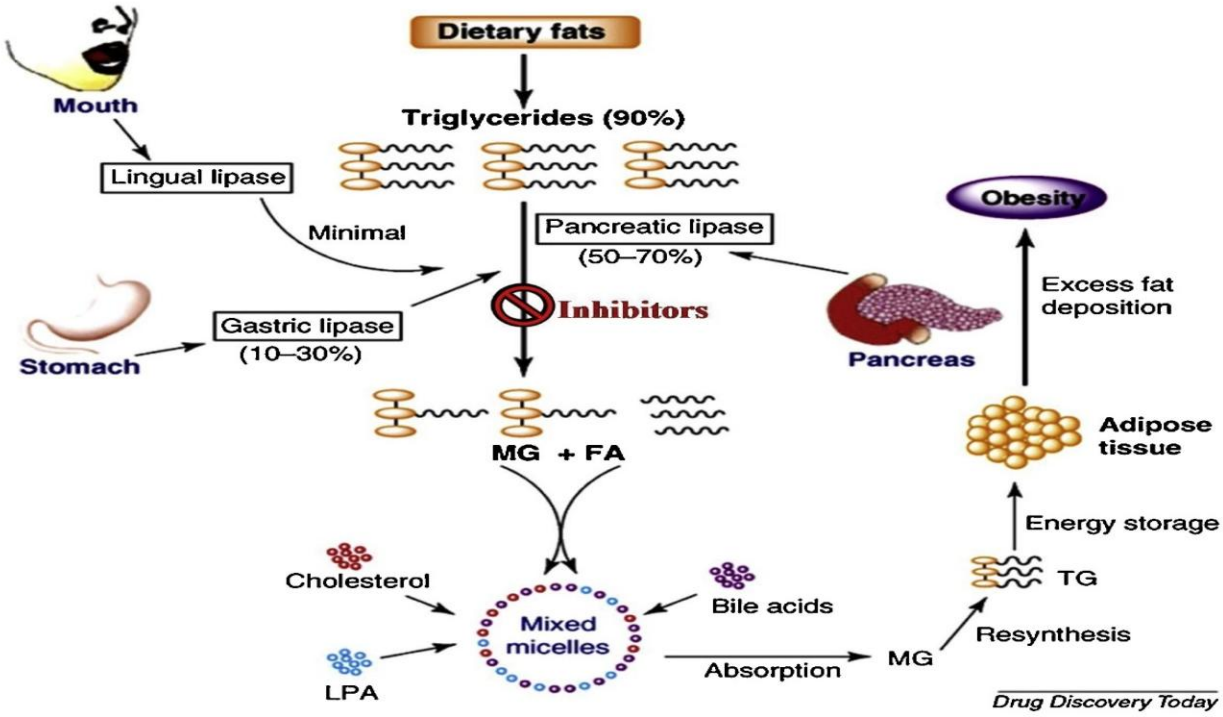


Figure II.1. Rôle de la lipase pancréatique dans la digestion des graisses **[48]**.

III. Structure de la lipase pancréatique

L'établissement de la structure primaire de la lipase pancréatique humaine a été réalisé en analysant les clones d'ADNc extraits d'une bibliothèque d'ADNc provenant du pancréas humain. La séquence de nucléotides contient un cadre de lecture ouvert de 1395 nucléotides, qui codifie une protéine composée de 465 acides aminés. L'analyse de la séquence d'acides aminés indique que l'extrémité N-terminale de la protéine mature est précédée par un peptide signal hydrophobe de 16 acides aminés, ce qui donne une protéine mature composée de 449 acides aminés **[47].**

Le polypeptide se scinde en deux unités de repliement. Un vaste domaine N-terminal incluant les résidus 1-335, caractéristique d'une structure α/β dominée par un feuillet β central parallèle. De plus, le domaine C-terminal de type β-sandwich, constitué de deux niveaux de feuillet β, interagit avec un cofacteur protéique de 10 kDa nommé colipase **[49].**

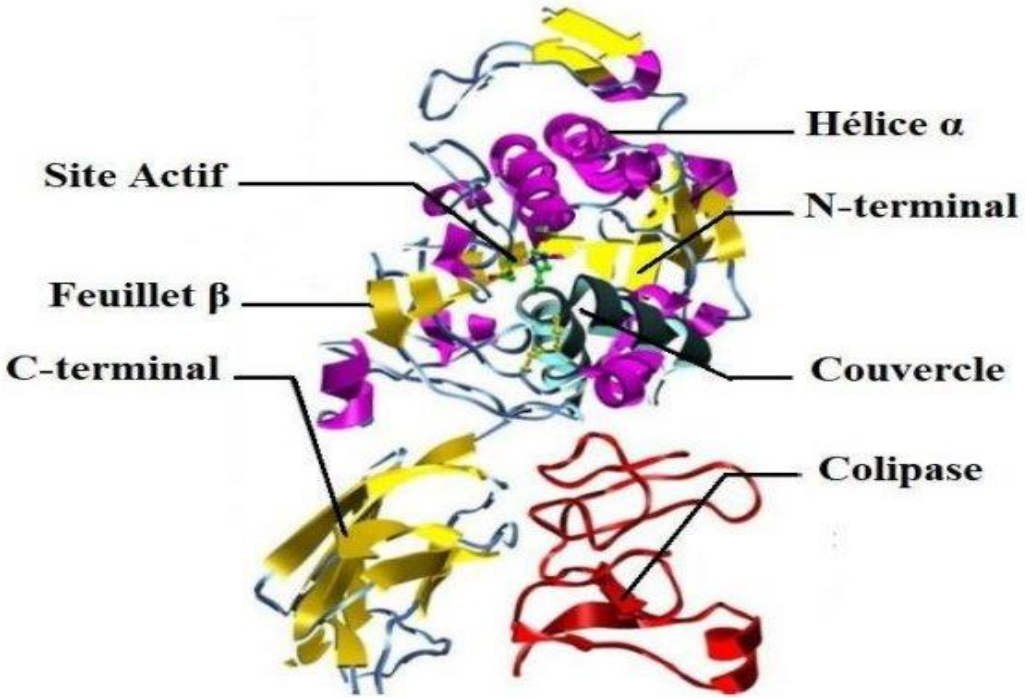


Figure II.2. Structure tridimensionnelle de la lipase pancréatique humaine en complexe avec la colipase **[50]**.

L'analyse cristallographique des lipases par diffraction X met en évidence trois caractéristiques majeures :

- **Un repliement α/β**

Toutes les lipases connues partagent une structure de base qui se replie en α/β, composée d'un feuillet β essentiellement parallèle à huit brins (à l'exception du deuxième brin qui est antiparallèle), relié aux six hélices α par un coude nucléophile (voir figure II. 3). Cinq des six liaisons croisées entre les fils parallèles sont de type commun droitier β/α/β. La plus récente est une très rare gauchère, mesurant près de 100 résidus et comprenant trois segments en hélice α ainsi que trois ponts disulfures. La caractéristique la plus essentielle et la plus préservée des hydrolases α/β est le repliement α/β **[47, 51].**

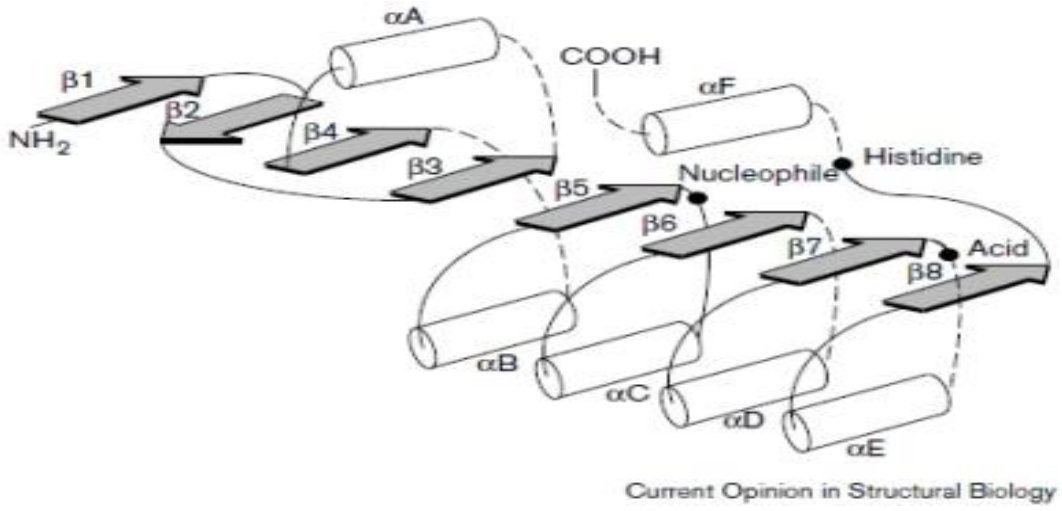


Figure II.3. Représentation de la structure secondaire du repliement α/β des lipases **[51]**.

- **Une triade catalytique**

La triade catalytique des lipases, constituée principalement de trois acides aminés : sérine, histidine et acide aspartique (ou acide glutamique), forme le site catalytique (figure II. 4). La sérine catalytique est généralement intégrée dans le pentapeptide GXSXG. Concernant la structure secondaire des lipases, on constate que la sérine catalytique se trouve toujours dans un coude nucléophile à l'extrémité C-terminale du cinquième brin β, suivie directement d'une hélice α (figure II. 3). La triade catalytique possède l'histidine à la fin C-terminale du dernier brin du feuillet qui forme le pli α/β, tandis que l'acide carboxylique (Asp ou Glu) se trouve généralement à la terminaison du septième brin **[52]**.

Le site catalytique comprend également un trou de l'oxyanion, considéré comme un intermédiaire tétraédrique formé de quelques résidus qui participent à la stabilisation durant le processus de catalyse **[53]**.

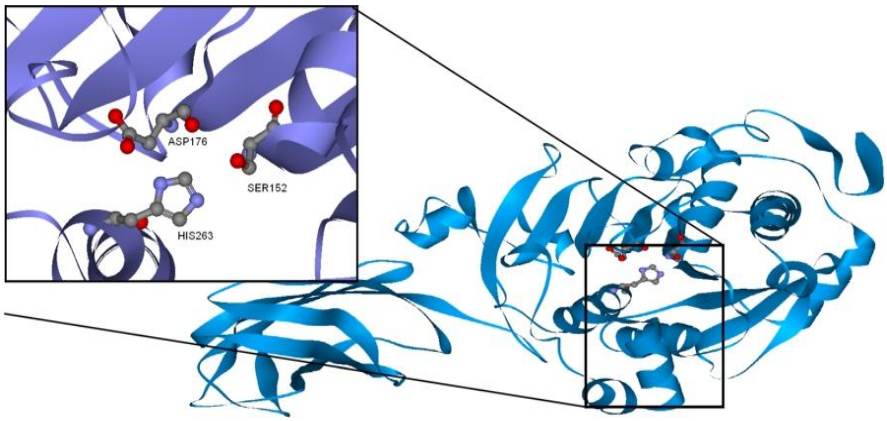


Figure II.4. Structure 3D de la lipase pancréatique montrant le site actif et la triade catalytique **[54]**.

- Un couvercle amphiphile

Les lipases possèdent un sous-domaine mobile dénommé 'couvercle', qui régule l'accès des molécules de substrat au site catalytique, constitué d'une ou deux α-hélices de 23 acides aminés connectées au cadre de l'enzyme par une structure adaptable. Les analyses cristallographiques ont démontré que ce domaine peut adopter deux conformations distinctes : une conformation fermée et une conformation ouverte. En l'état fermé, le site actif est inaccessible pour le solvant et la surface de l'enzyme est majoritairement hydrophile (le côté hydrophobe du couvercle est tourné vers l'intérieur du site actif), ce qui rend la lipase inactive. Cependant, lorsque l'enzyme atteint l'interface entre le lipide et l'eau, le couvercle s'ouvre, exposant une vaste zone hydrophobe qui permet au site actif d'être accessible au solvant ainsi qu'au substrat **[55-57].**

IV. Mécanisme d'action de la lipase pancréatique

Le groupe hydroxyle présent dans la sérine s'attaque au carbone de la fonction carboxyle du substrat, ce qui donne naissance au premier intermédiaire tétraédrique. Les liaisons hydrogène établies entre l'oxyanion (oxygène à charge négative) de l'intermédiaire tétraédrique et les groupes N-H du peptide permettent de stabiliser sa charge tout en créant le trou de l'oxyanion. Ce vide stabilise la structure tétraédrique, diminuant l'énergie d'activation de la réaction. Quand l'enzyme subit une acylation, la liaison carboxylate se casse et l'alcool (qui peut être le glycérol, le DAG ou le MAG) est libéré. Cette seconde liaison estérifiée carboxylique est ensuite ciblée par une molécule d'eau, conduisant à la création d'un second intermédiaire tétraédrique. Sa décomposition libérera des acides gras hydrolysés et l'enzyme retrouvera sa faculté d'hydrolyse **[58, 59].**

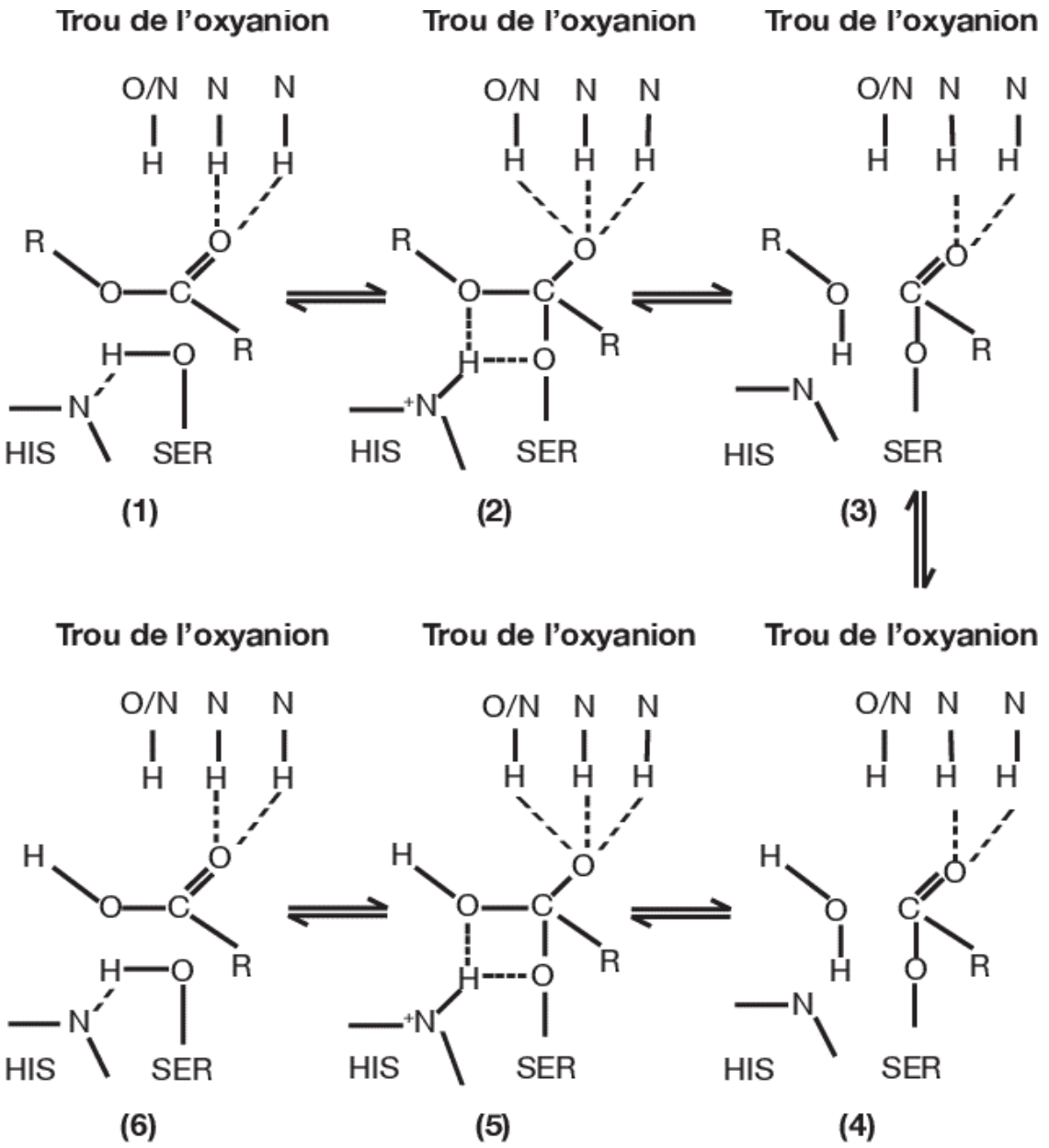


Figure II.5. Représentation schématique de la voie de réaction de clivage des esters par la lipase : (1) complexe de Michaelis non covalent ; (2) premier état de transition tétraédrique ; (3) formation de l'acyl-enzyme et libération d'une molécule d'alcool ; (4) attaque d'une molécule d'eau sur l'acyl-enzyme ; (5) deuxième état de transition tétraédrique ; (6) libération de l'acide gras et régénération de l'enzyme **[58]**.

V. La lipase pancréatique et l'obésité

L'obésité et ses pathologies liées comme le diabète sucré et les troubles coronariens constituent un enjeu de taille pour notre société. L'élaboration d'inhibiteurs de la digestion et de l'absorption des nutriments figure parmi les objectifs majeurs dans le traitement de l'obésité. La suppression de la lipase pancréatique (LP) et la diminution subséquente de l'assimilation des graisses représentent une stratégie prometteuse pour l'identification de traitements efficaces contre l'obésité **[60].**

V.1. Mécanismes métaboliques des inhibiteurs de la lipase pancréatique

Les inhibiteurs de lipase, une fois associés à la portion active de la lipase gastrique et intestinale, freinent l'activité catalytique de cette enzyme. Cela entraîne une diminution de la dégradation et de l'assimilation des graisses alimentaires, ainsi qu'une accumulation du tissu adipeux. Cette méthode offre la possibilité de gérer et de soigner l'obésité. Suite à son action, l'inhibiteur de la lipase est habituellement éliminé conjointement avec la lipase à laquelle il est attaché. Ainsi, il n'entraîne pas d'effets durables dans l'organisme humain **[61]**.

V.2. Impact d'un inhibiteur de lipase sur le métabolisme lipidique de l'obésité

Plusieurs études cliniques et expérimentations sur des animaux ont prouvé que les inhibiteurs de la lipase favorisent le métabolisme des lipides chez les personnes obèses. Ils minimisent l'absorption des acides gras et empêchent leur accumulation corporelle, ce qui se manifeste par une diminution du LDL sérique et une élévation du HDL **[61, 62]**.

La recherche de *Kang* et *al* **[63]** a démontré que des substances comme la protamine et le chitooligosaccharide diminuent les taux de triglycérides et de LDL, tout en favorisant l'augmentation du HDL dans le foie et le sérum. *Chen* et ses collaborateurs **[64]** ont également prouvé que les fibres alimentaires solubles dérivées de la racine de lotus micronisée inhibent considérablement l'activité de la lipase pancréatique, réduisent le LDL, augmentent le HDL et contrôlent la croissance des adipocytes.

De plus, *Liu* et ses collègues **[61]** ont noté que la théophylline dérivée du thé Fu Brick joue le rôle d'inhibiteur de lipase. Elle favorise le transport des lipides au niveau du foie, stimule la production de phosphatidylcholines et de phosphatidyléthanolamines, tout en diminuant l'accumulation de diacylglycérol et d'acides gras.

Meng et ses collaborateurs ont aussi mentionné que la théophylline provenant du café réduit le LDL dans le sérum tout en augmentant le HDL **[65]**. Finalement, les traitements

pharmacologiques à base d'Orlistat ont démontré une diminution notable du cholestérol total et du LDL chez les sujets obèses, attestant de l'efficacité clinique de ces inhibiteurs.

VI. Inhibiteurs de la lipase pancréatique

À l'heure actuelle, l'Orlistat est le seul agent pharmacologique cliniquement autorisé en tant qu'inhibiteur de la lipase pancréatique. Néanmoins, son application est entravée par des effets indésirables gastro-intestinaux inconfortables (selles huileuses, traces d'huile, gaz intestinaux). L'usage de produits naturels en tant que source potentielle de médicaments innovants gagne en importance et en application. On considère généralement que les remèdes naturels pour traiter l'obésité ont moins d'effets indésirables et toxiques par rapport aux médicaments entièrement synthétiques **[60].**

VI.1. Inhibiteurs pharmacologiques de la lipase pancréatique

VI.1.1. Orlistat

- **Définition et origine**

L’orlistat est un inhibiteur puissant et spécifique des lipases gastrique et pancréatique utilisé dans le traitement de l’obésité. Il s’agit d’un dérivé semi-synthétique de la lipstatine, un inhibiteur naturel irréversible de la lipase pancréatique isolé à partir de la bactérie *Streptomyces toxytricini*. Chimiquement, l’orlistat est connu sous le nom de tétrahydrolipstatine (THL). Après plusieurs essais cliniques, il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l’obésité et est actuellement commercialisé sous le nom de Xenical®. Contrairement à certains médicaments anti-obésité agissant sur le système nerveux central, l’orlistat exerce son effet principalement au niveau du tractus gastro-intestinal **[60, 62, 66]**.

- **Structure chimique**

L'orlistat présente une structure chimique qui se distingue par la présence d'un anneau β-lactone, élément crucial pour son action inhibitrice. Cette structure donne à la molécule la capacité de se lier au site actif de la lipase pancréatique, créant ainsi un lien covalent avec le résidu sérine de cette enzyme. Cette interaction conduit à l'inactivation de l'enzyme, bloquant ainsi l'hydrolyse des triglycérides alimentaires **[60, 66]**.

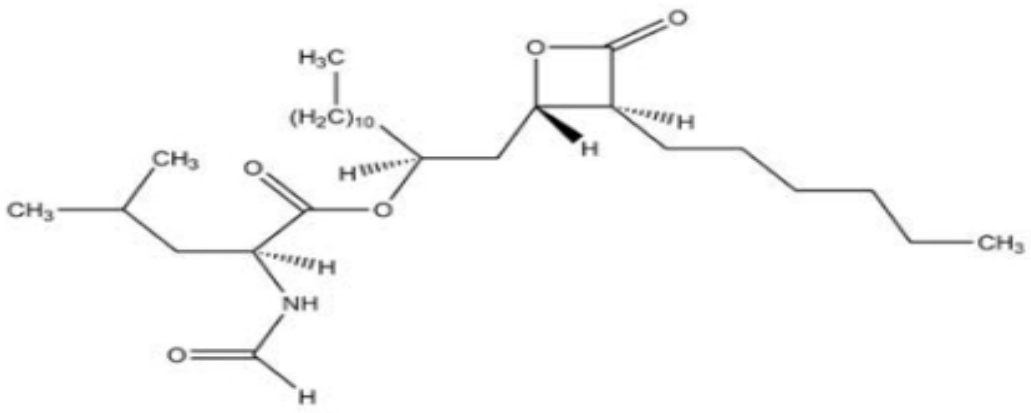


Figure II.6. Structure chimique de la tétrahydrolipstatine (Orlistat) **[60]**.

- **Mécanisme d'action**

L'orlistat exerce son action principale au niveau du système gastro-intestinal en bloquant les lipases gastriques et pancréatiques, enzymes qui assurent la dégradation des graisses alimentaires. Il établit une liaison covalente avec le site actif de ces enzymes, empêchant ainsi l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres et en monoglycérides. En conséquence, près de 30 % des graisses provenant de l'alimentation ne sont pas assimilées et sont excrétées avec les selles, ce qui favorise la diminution du poids corporel **[66, 67].**

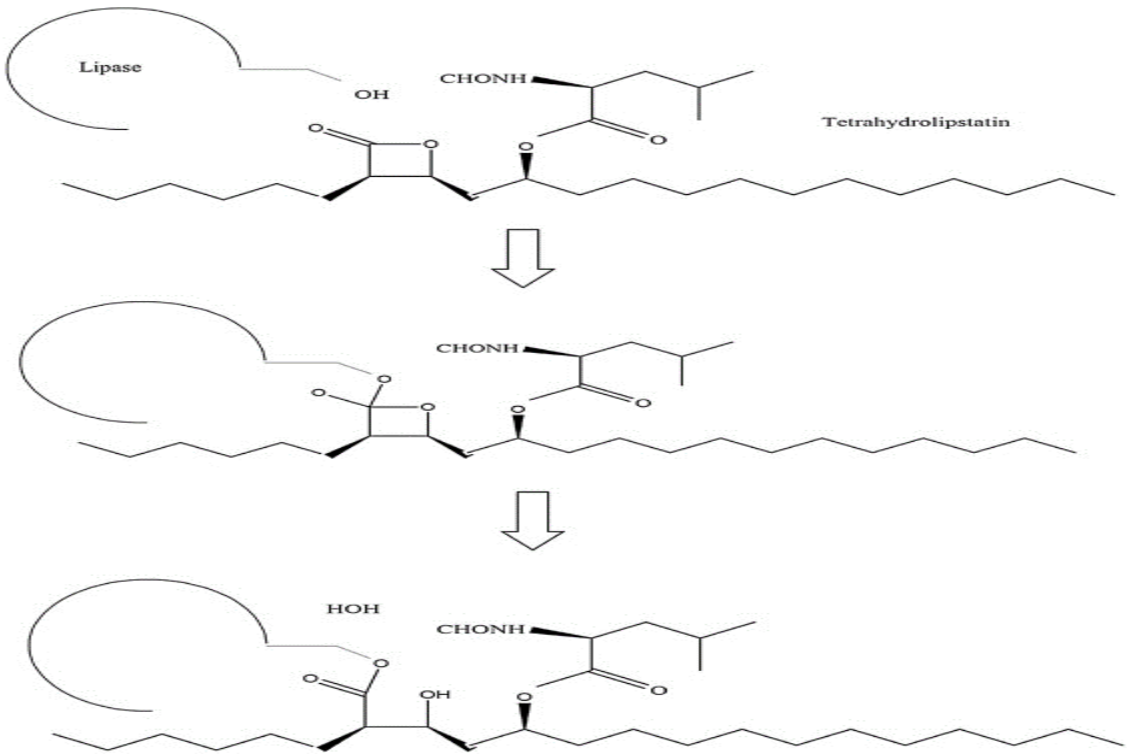


Figure II.7. Mécanisme d'inhibition de la lipase pancréatique par l'orlistat **[67]**.

- **Effets secondaires**

Bien que l'orlistat soit efficace pour traiter l'obésité, il peut entraîner quelques effets secondaires, surtout au niveau du système gastro-intestinal. On note souvent des selles huileuses, de la stéatorrhée, des douleurs au ventre, des gaz et de la diarrhée comme effets courants. En outre, on peut également noter une réduction de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K) lors d'une thérapie de longue durée **[62, 66]**.

VI.2. Inhibiteurs naturels de la lipase pancréatique

Composés phytochimiques identifiés à partir de plantes médicinales traditionnelles présenter une opportunité passionnante pour le développement de nouvelles thérapies. Dans le cadre de la recherche continue de biologiquement agents anti-obésité actifs à partir de ressources naturelles à base de plantes, divers les plantes ont été criblées pour leur activité anti lipase diverses plantes ont été criblées pour leur activité inhibitrice de la lipase pancréatique **[48]**.

Tableau II.1. Exemples de composés naturels inhibiteurs de la lipase pancréatique **[66].**

Plantes	Partie des plantes utilisées	Constituants avec activité
Alcaloïdes *Coffea arabica* *Camellia sinensis* *Sinensis*	Feuilles	Caffeine (79.54%) Theophylline (62.79%) Theobromine (67.74%)
Caroténoïdes *Undaria pinnatifida* *Sargassum fulvellum*	Partie entière	Fucoxanthin (660 nM) Fucoxanthinol (764 nM)
Glycosides *Cassia auriculata* *Juglans mandshurica*	Partie aérienne Fruits	Kaempferol-3-O-rutinoside (2.9 μM) 1,4,8-Trihydroxynaphthalene-1-O-β-D- [6′ -O-(3″,4″,5″ trihydroxybenzoyl)] glucopyranoside

		(88%) α-Hydrojuglone-4-glucoside (32%)
Polyphénols *Alpinia galanga* *Citrus unshiu* *Filipendula kamtschatica*	Peler	Galangin (50%) Hespéridine (32 µg / mL) Néohespéridine (46 µg / mL)
Saponines *Acanthopanax sessiliflorus* *Acanthopanax senticosus*	Feuilles Fruits	Sessiloside (0.36 mg/mL) chiisanoside (0.75 mg/mL) Silphioside F (0.22 mM) Copteroside B (0.25 mM) Gypsogenin 3-O-β-DGlucuronopyranoside (0.29 mM)

Chapitre III : Criblage virtuel

I. Criblage virtuel

I.1. Généralité

Le criblage virtuel vise à parcourir d'énormes bases de données potentielles de structures chimiques, aussi connues sous le nom de bibliothèques virtuelles, grâce à des traitements informatiques. L'objectif est de choisir un nombre restreint de molécules candidates qui pourraient être actives contre un récepteur biologique spécifique. Ainsi, le criblage virtuel représente une suite naturelle de la recherche dans les bases de données pharmacophoriques en 3D ou de la liaison moléculaire, avec la capacité d'analyser automatiquement d'importantes bases de données de composés **[68]**.

Le criblage virtuel comprend différentes techniques informatiques destinées à identifier, parmi de nombreuses molécules issues d'une ou plusieurs bibliothèques chimiques, celles qui répondent à des critères stricts en termes de propriétés physicochimiques (par exemple : solubilité dans l'eau), pharmacocinétiques (par exemple : passage à travers les membranes) ou plus généralement pharmacologiques (interaction avec une protéine cible) **[69]**. D'après la figure III. 1, le criblage virtuel peut schématiquement être ressemblé à un entonnoir dans lequel on verse un grand nombre de composés, constituant la chimiothèque à cribler, pour obtenir, à l'aide d'un algorithme, un plus faible nombre de composés (médicaments-candidats) qui seront ensuite testés expérimentalement **[70].**

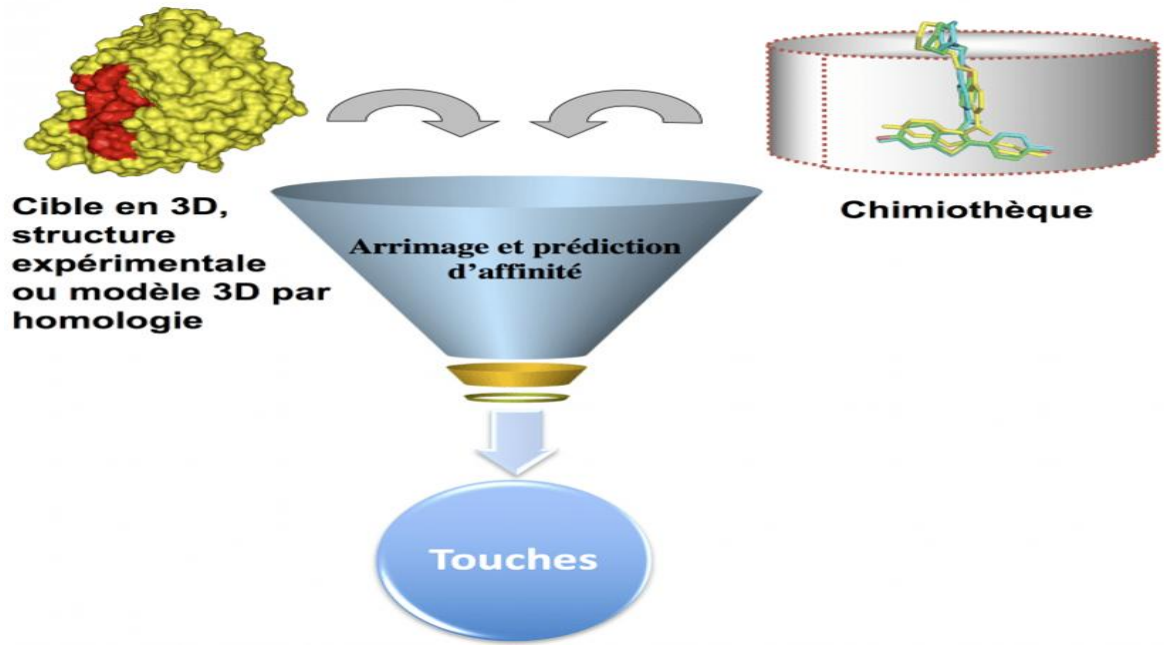


Figure III.1. Criblage virtuel *in silico* **[71].**

II. Les outils du criblage virtuel

II.1. La structure de la cible protéique

La cristallographie aux rayons X et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) mettent en lumière la structure tridimensionnelle de diverses cibles biologiques, ce qui pave la voie à l'élaboration de nouvelles molécules tirant parti des propriétés structurales du site de liaison du récepteur. Au cours des dernières années, cette méthode de conception axée sur la structure a exercé une influence considérable sur la conception rationnelle et l'amélioration de nouveaux candidats, notamment lorsque la structure du récepteur est clairement définie **[72]**.

II.2. L'importance des chimiothèques dans la recherche de nouvelles substances thérapeutiques

Les chimiothèques constituent des assemblages de molécules destinés à l'identification de composés ayant une activité biologique. Ces dernières sont employées dans des procédures de sélection connues sous le nom de criblage, visant à repérer des molécules perturbant les systèmes biologiques pour en saisir le fonctionnement. Elles permettent également parfois des interventions correctrices sur les fonctions biologiques, semblables à celles des médicaments. On utilise donc des bibliothèques chimiques dans l'industrie pharmaceutique et dans certains laboratoires de recherche publique. Même si ces deux domaines ont des objectifs distincts, leurs approches expérimentales partagent des similitudes. Chaque opération de criblage de collections de molécules aboutit à la détection de composés nommés touches, ou *hits* en anglais, qui sont des substances ayant produit un impact biologique lors du test effectué **[73]**.

III. Les différentes stratégies du criblage virtuel

On distingue deux principales méthodes informatiques pour le criblage virtuel : la conception de médicaments fondée sur les ligands (telle que la similarité de ligands) et la conception de médicaments basée sur la structure (tels que l'amarrage de ligands) **[74]**.

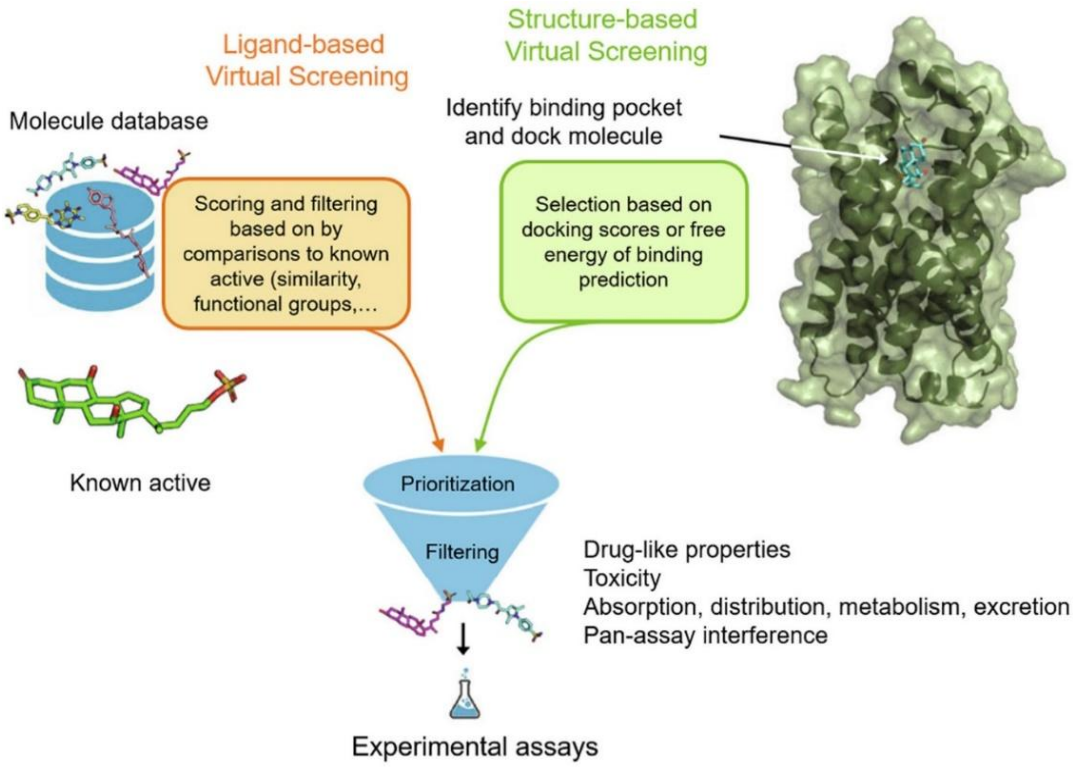


Figure III.2. Classification des méthodes de criblage virtuel **[75]**.

III.1. Criblage virtuel « *ligand-based* »

Les techniques de criblage virtuel axées sur les ligands se basent sur les données des ligands actifs identifiés plutôt que sur la structure d'une protéine cible afin d'identifier et d'optimiser les composés. On opte uniquement pour les méthodes fondées sur les ligands quand aucune structure tridimensionnelle de la protéine visée n'est accessible. En général, même sans avoir connaissance de la structure protéique de la cible visée, il est courant de savoir qu'un groupe de ligands exerce une activité contre cette dernière. Ainsi, on peut recourir à des méthodes virtuelles basées sur les ligands **[74]**.

III.2. Criblage virtuel « *structure-based* »

L'approche basée sur la structure est fréquemment liée aux algorithmes de docking protéine-ligand et parfois aux recherches fondées sur un motif pharmacophorique du site actif de la protéine cible. Ces méthodes ne visent pas à trouver des éléments ayant une ressemblance avec des composés déjà connus, mais plutôt à évaluer la complémentarité structurale de chaque molécule analysée avec le site actif en question. Par conséquent, contrairement à la méthode basée sur des ligands de référence, cette stratégie pourrait permettre d'identifier de nouvelles catégories de molécules actives **[76]**.

III.3. Synergies entre le criblage basé sur la structure et le criblage basé sur le ligand

On a souvent considéré le criblage virtuel basé sur la structure (SBVS) et le criblage virtuel basé sur le ligand (LBVS) comme étant presque exclusifs l'un pour l'autre. On recommande d'employer principalement le LBVS en l'absence de structure de la protéine cible, tandis que le SBVS est à privilégier si une ou plusieurs structures cibles sont accessibles. Notamment lorsque la structure de la protéine cible à haute résolution atomique est accessible, le SBVS est généralement privilégié comme méthode de prédilection, négligeant les alternatives LBVS. Récemment, seules quelques études occasionnelles ont mis en évidence que le LBVS constitue une option robuste au SBVS, même en fournissant des informations sur la structure des protéines **[77]**.

IV. Docking moléculaire

IV.1. Définition

Le docking moléculaire est une technique de développement de médicaments fondée sur la structure qui imite l'interaction moléculaire et anticipe le mode d'attachement et l'affinité entre les récepteurs et les ligands. Au cours des dernières années, cette technologie a trouvé une application répandue dans le secteur de la recherche en matière de développement de médicaments. L'exploitation de bases de données de composés pour identifier des pharmacophores potentiels simplifie non seulement l'acquisition, la synthèse et les tests pharmacologiques ultérieurs pour les chercheurs, mais accroît aussi nettement l'efficacité tout en diminuant les coûts de recherche **[78]**. Le docking moléculaire est une technique de modélisation numérique qui favorise la prévision de la direction de liaison préférée d'une molécule (comme un ligand) à une autre (comme un récepteur), lorsque celles-ci interagissent pour créer un complexe stable **[79]**.

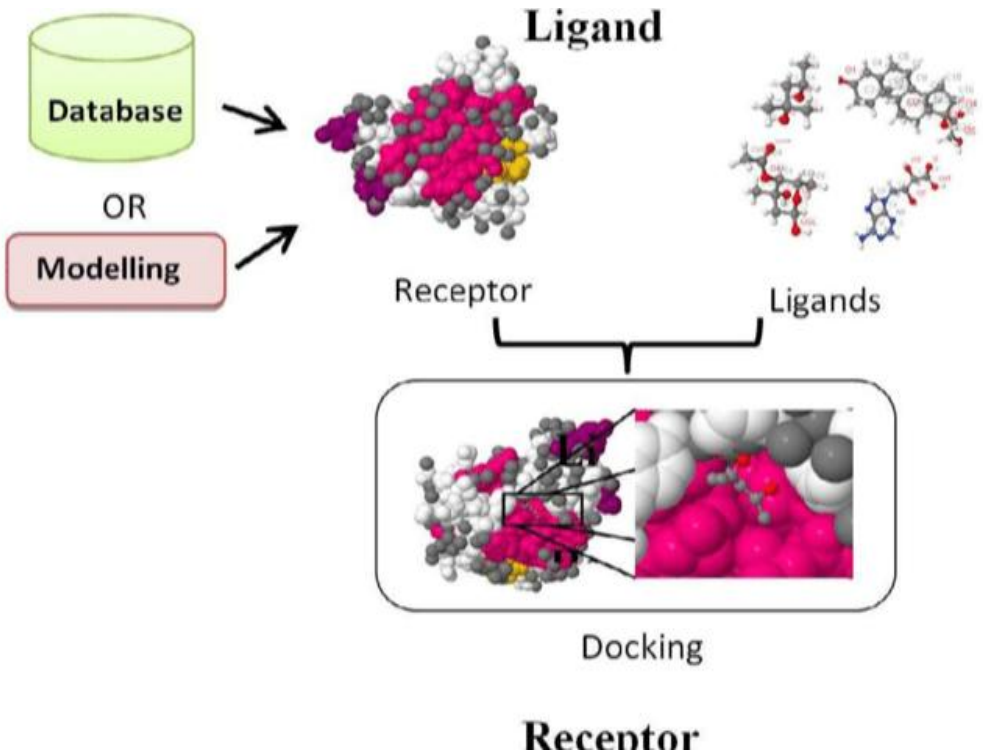


Figure III.3. Docking moléculaire **[80]**.

IV.2. Principe du docking

Idéalement, un logiciel de docking devrait pouvoir produire les modes d'interaction prévus pour des ligands dont la position au niveau du site actif est connue dans un délai acceptable (figure III.5). Ainsi, leur protocole se divise en deux phases distinctes :

- La première phase (le docking) est l'étape de sélection, où le ligand est positionné dans le site actif de la protéine afin d'explorer les conformations, positions et orientations (poses) possibles. Seules celles qui illustrent les modes d'interactions les plus propices sont retenues **[81]**.
- La seconde étape (le scoring) est celle du classement, qui consiste à mesurer l'affinité entre le ligand et la protéine et à attribuer un score aux poses générées durant la phase de docking. Ce score servira à sélectionner la pose optimale parmi toutes celles qui ont été suggérées **[81].**

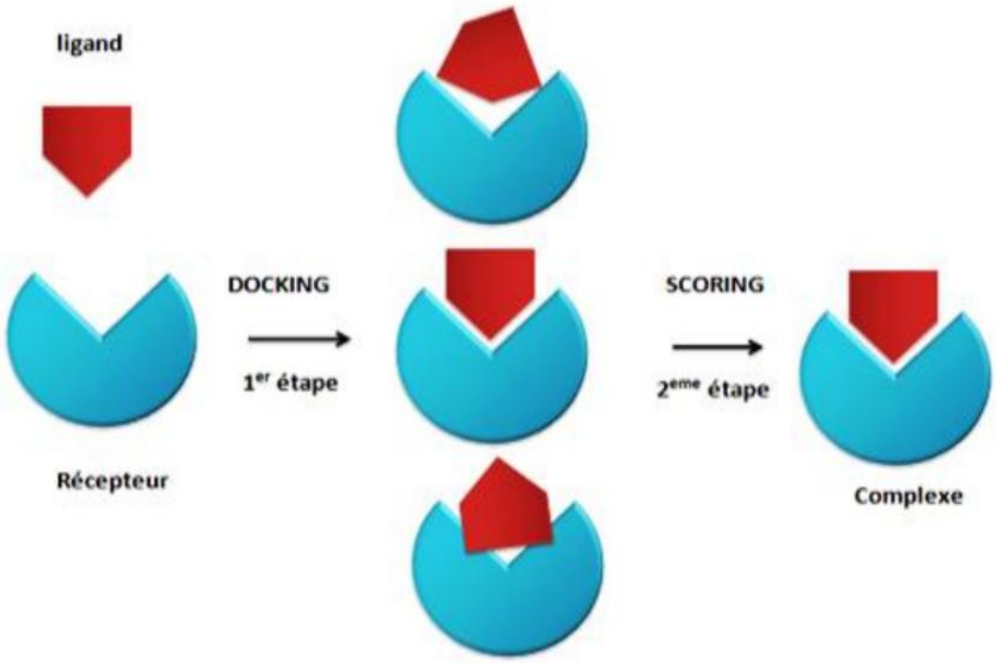


Figure III.4. Principales étapes de docking moléculaire **[81].**

IV.3. Types de docking moléculaire

IV.3.1. Docking flexible

Dans les études standards de docking virtuel, les ligands sont fixés de manière libre à un récepteur rigide. Toutefois, il devient de plus en plus clair que la souplesse des chaînes latérales est essentielle dans les complexes formés par les ligands et les protéines. Ces modifications donnent au récepteur la possibilité d'ajuster son site de liaison selon l'orientation du ligand **[82].**

IV.3.2. Docking semi-flexible

Dans cette situation, le ligand ou le récepteur est perçu comme un objet rigide. Habituellement, la structure du récepteur reste constante, alors que la configuration du ligand est ajustée. Cette approche produit des résultats plus exacts et plus sûrs que la technique de docking rigide, c'est pourquoi elle est souvent employée **[83].**

IV.3.3. Docking rigide

En présumant que les composés sont rigides, nous cherchons à réorganiser l'un d'eux dans l'espace tridimensionnel afin d'obtenir la correspondance optimale avec les autres selon les critères d'un système de notation. La conformation du ligand peut être créée indépendamment de son activité de liaison au récepteur **[84]**.

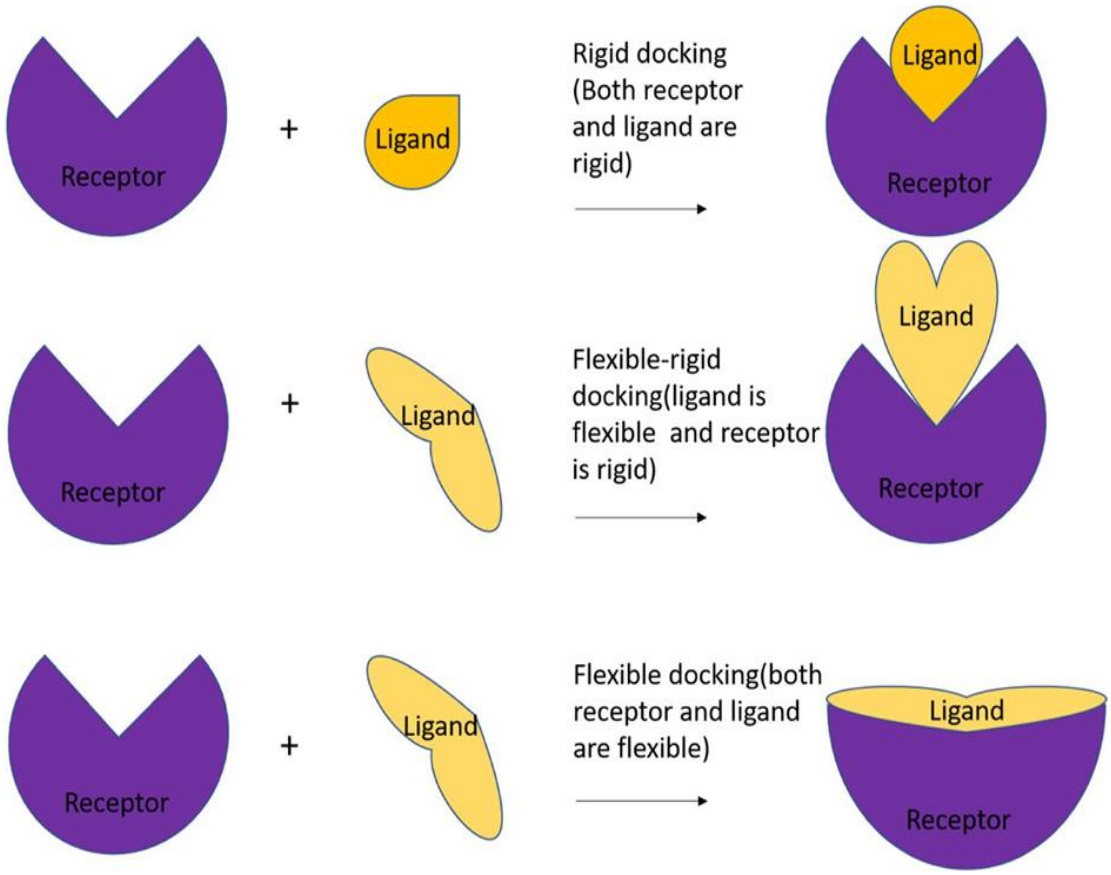


Figure III.5. Type de docking moléculaire **[84].**

IV.4. Les outils de docking moléculaire

La mise en œuvre du docking moléculaire repose sur trois éléments fondamentaux : une macromolécule cible, généralement de nature protéique (le récepteur), une petite molécule appelée ligand, ainsi qu'un logiciel spécialisé capable de prédire l'orientation et la conformation les plus stables du ligand dans le site actif de la cible **[85].**

IV.4.1. Ligand

Dans le contexte du docking moléculaire, le ligand désigne une molécule susceptible d'interagir avec une macromolécule biologique. Il peut s'agir de composés organiques ou inorganiques, selon l'objectif de l'étude. L'obtention de la structure tridimensionnelle d'un ligand peut se faire principalement de deux manières :

- La première consiste à utiliser des logiciels de modélisation moléculaire tels que *ChemDraw, MarvinSketch* ou *ChemSketch*, permettant de concevoir, optimiser et enregistrer des structures issues de la littérature scientifique.

- La seconde repose sur l'exploitation de bases de données spécialisées (chimiothèques), qui offrent un large éventail de structures 3D déjà prêtes à être utilisées dans des études de docking. Parmi les bases les plus couramment utilisées figurent *PubChem*, *ZINC* et *ChemSpider* **[85].**

IV.4.2. Récepteur

Le récepteur correspond généralement à une protéine possédant un site de liaison spécifique, capable d'interagir de manière réversible avec un ligand afin de produire un effet biologique donné. Les structures tridimensionnelles des récepteurs sont le plus souvent obtenues à partir de la base de données *PDB* **[86].** Ces structures sont disponibles sous format *pdb*, compatible avec les principaux logiciels de docking. Elles contiennent des informations détaillées sur la macromolécule étudiée, notamment l'identité de la protéine, l'équipe ayant déterminé sa structure, ainsi que la méthode expérimentale utilisée (comme la cristallographie aux rayons X ou la RMN). Par ailleurs, ces fichiers fournissent des données essentielles telles que la structure primaire, les éléments de structure secondaire, la présence d'hétéroatomes, ainsi que les coordonnées atomiques (X, Y, Z), qui décrivent avec précision la position de chaque atome dans l'espace. Dans le cas où la structure tridimensionnelle de la cible n'est pas disponible dans la *PDB*, il est possible de recourir à la modélisation par homologie. Cette approche consiste à prédire la structure 3D d'une protéine à partir de séquences similaires déjà caractérisées **[87].**

IV.4.3. Principaux programmes de docking moléculaire

L'objectif principal du docking moléculaire est de prévoir la configuration (position et orientation relative) la plus avantageuse du ligand dans son récepteur. Ce domaine, lancé au début des années 1980, a évolué pour se transformer aujourd'hui en un instrument indispensable dans la recherche de produits biologiquement actifs. Actuellement, il existe plus de 30 programmes de docking moléculaire disponibles, qu'ils soient commerciaux ou non. On cite fréquemment *AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK* et *Molegro Virtual Docker* dans cet ordre. Un résumé des principaux logiciels de docking moléculaire est présenté ci-dessous (tableau III.1) **[88].**

Tableau III.1. Principaux programmes de docking moléculaire **[88].**

Nom Editeur	Site Internet
AutoDock Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
FlexX BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Dock UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
Glide Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit Accelrys	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html
Surflex Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

IV.4.3.1. *Surflex-dock*

Le programme *Surflex-dock*, inspirée du système *Hammerhead* et décrite pour la première fois en 2003, a été développée grâce à des benchmarks de docking moléculaire associés pour évaluer la prédiction de pose (81 complexes issus de la validation GOLD) ainsi que des benchmarks pour l'évaluation du criblage virtuel (2 cibles, ligands positifs connus et un ensemble de leurres du groupe Rognan) **[89]**.

Surflex-dock a recouru à Protomol afin de déterminer le lieu de docking. Avant la génération de Protomol, le récepteur a été configuré en utilisant le champ de force AMBER FF99, tandis que le ligand a été chargé à l'aide de la méthode Gasteiger-Marsili. La méthode de Powell a été utilisée pour optimiser progressivement les atomes d'hydrogène du récepteur, les chaînes latérales, les chaînes principales, le ligand, et ainsi de suite. Les seuils et les limites de Protomol ont été établis à 0,5 et 0, respectivement. On a établi que le nombre de conformations initiales additionnelles par molécule serait de zéro. L'extension du champ de recherche a été limitée à 6 Å. On a établi une limite de 20 conformations par fragment. On a établi que chaque molécule peut avoir jusqu'à 100 liaisons rotatives au maximum. L'amarrage a impliqué une

optimisation avant et après l'amarrage, la fragmentation de la molécule ainsi qu'un traitement par grille flexible. On a limité le nombre maximal de poses par ligand à 20, avec une valeur minimale d'écart quadratique moyen (RMSD) fixée à 0,05 Å **[90]**.

IV.4.3.2. Approche incrémentale

Les programmes de docking moléculaire qui mettent en œuvre des techniques de construction incrémentale (Figure III. 7) sont capables de former le ligand en temps réel dans le site actif, s'appuyant fréquemment sur des banques de conformations préférées (à l'image de MIMUMBA) pour assembler les fragments et considérer la flexibilité du ligand. Pour réaliser cela, le ligand est fragmenté en plusieurs fragments, dont l'un est choisi comme point d'ancrage et fermement fixé au site de liaison à l'aide de techniques comme les algorithmes d'appariement (par exemple*, DOCK, FlexX, FLOG, Hammerhead, Surflex*). Une autre approche inclut l'assemblage des morceaux suivi d'une reconnexion, comme démontré par l'algorithme intégré dans eHiTS **[91]**.

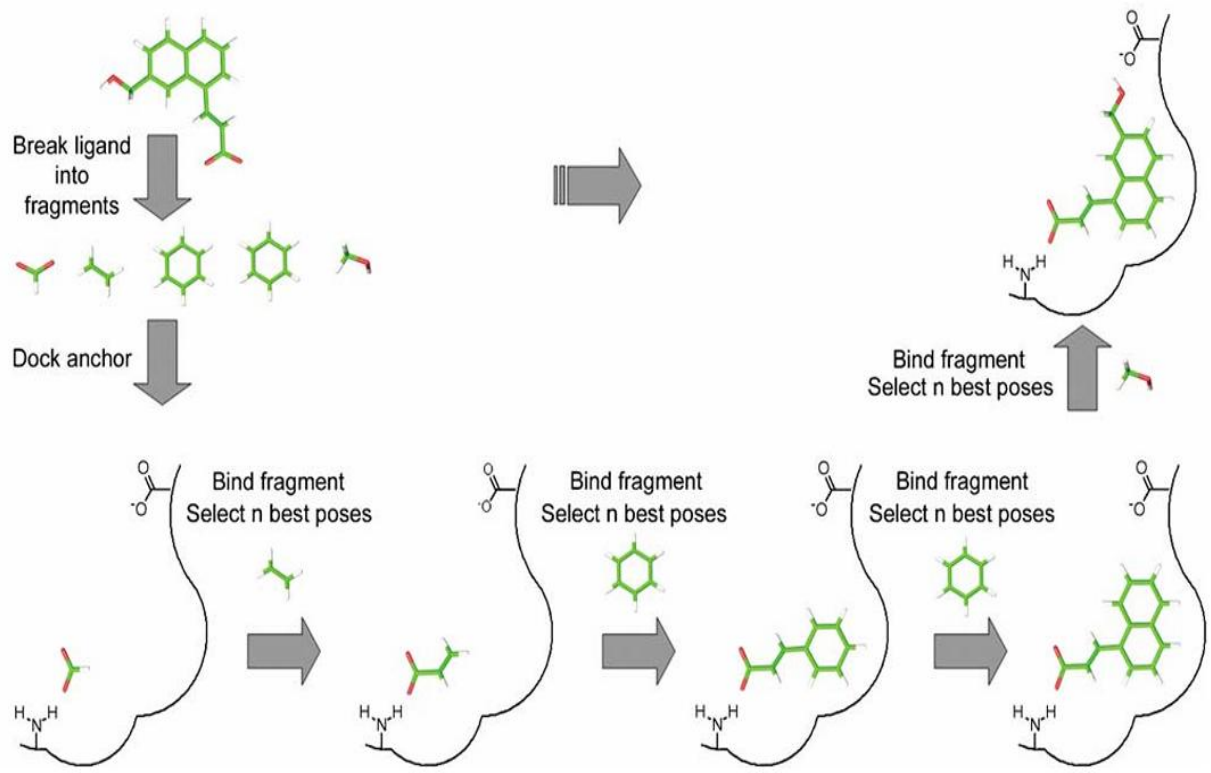


Figure III.6. Construction incrémentale d'un ligand au sein du site actif **[91]**.

IV.5. Applications de docking moléculaire

- **Criblage virtuel pour la découverte de composés candidats et de composés actifs** : L'usage du criblage virtuel est répandu. Surtout, avec l'expansion rapide des techniques

de calcul haute performance, d'apprentissage automatique et d'apprentissage profond, la méthode intégrée connaît une évolution fulgurante. Par exemple, Pereira et ses collaborateurs ont mis en œuvre une technique d'apprentissage profond dans le cadre du criblage virtuel, permettant d'extraire des attributs significatifs des données de docking moléculaire afin de générer des représentations vectorielles pour les complexes protéine-ligand. En outre, Pyzerknapp et ses collaborateurs ont suggéré le criblage virtuel à grande échelle **[92].**

- **Prédiction des cibles potentielles :** Il convient de préciser que les techniques précédemment citées sont toutes des techniques d'amarrage général qui exploitent divers ligands de la base de données pour se lier au même récepteur. Toutefois, la méthode actuelle couramment employée d'arrimage inverse diffère **[92].**

IV.6. Avantages du docking moléculaire

Les méthodes expérimentales utilisées pour déterminer les structures tridimensionnelles des complexes protéine–ligand, telles que la cristallographie aux rayons X, la RMN ou encore la cryo-microscopie électronique, présentent certaines limites liées notamment à la taille et à la nature des macromolécules étudiées. De plus, elles sont souvent coûteuses et nécessitent un temps considérable. Dans ce contexte, le docking moléculaire a été développé comme une approche alternative permettant de prédire la structure 3D fonctionnelle d'un complexe à partir des molécules isolées, de manière plus rapide, plus économique et plus accessible que les approches expérimentales *in vitro*. Par ailleurs, l'intégration des technologies de réalité virtuelle multimodale dans les études de docking constitue un outil innovant facilitant l'exploration des structures tridimensionnelles. Ces techniques offrent une interaction plus intuitive avec les modèles moléculaires, améliorant ainsi la compréhension et l'analyse des interactions protéine–ligand **[93].**

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériel et méthodes

I. Matériel

I.1. Micro-ordinateurs

Notre travail pratique dans cette étude a été réalisé à l'aide de deux microordinateurs. Le premier, de marque Hewlett-Packard (HP Pavilion 15 Notebook PC), équipé d'un processeur Intel® Core™ i3-4030U CPU cadencé à 1,90 GHz, avec une mémoire vive de 4 Go (4096 MB RAM), fonctionnant sous un système d'exploitation Windows 7 Édition Intégrale 32 bits (version 6.1). Le deuxième, de marque Dell (Latitude 5400), équipé d'un processeur Intel® Core™ i7-8665U CPU cadencé à 1,90 GHz (~2,1 GHz), avec une mémoire vive de 8 Go (8192 MB RAM), fonctionnant sous un système d'exploitation Windows 10 Professionnel 64 bits (version 10.0, build 19045).

I.2. Réseau internet

Le réseau internet constitue un outil indispensable dans cette étude. Il a été utilisé pour le téléchargement des logiciels nécessaires, l'obtention des structures des complexes protéiques, la réalisation des simulations des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques, ainsi que pour la recherche bibliographique.

I.3. Programmes

I.3.1. Surflex-dock

Il s'agit d'un programme payant parmi les systèmes de docking les plus prisés. Il agit rapidement et a la capacité de lier les ligands dans un environnement composé d'acides aminés avec une grande précision **[94]**. Dans le cadre de cette recherche, le logiciel *Surflex-dock* 1.3 a été utilisé afin d'analyser les interactions entre la lipase pancréatique et ses inhibiteurs potentiels.

Le docking moléculaire avec *Surflex-dock* est réalisé en 3 étapes **[95, 96]** :

- Génération d'une pseudo-molécule (protomol) qui servira de cible (site actif) aux différents ligands étudiés ;
- Docking moléculaire d'un ou de plusieurs ligands ;
- La visualisation des résultats de docking (Final-0).

I.3.2. OpenBabel

OpenBabel 2.0.2 est une boîte à outils chimique conçue pour parler les multiples langages des données chimiques. Il s'agit d'un projet collaboratif et ouvert à tous, permettant de rechercher, de convertir, d'analyser ou de stocker des données issues de la modélisation moléculaire, de la chimie, des matériaux en phase solide, de la biochimie ou de domaines connexes **[97]**. *Open Babel* permet la conversion des fichiers contenant des données ou des structures chimiques d'un format à un autre (PDB, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI... etc). Il est disponible via l'adresse : http://openbabel.org/.

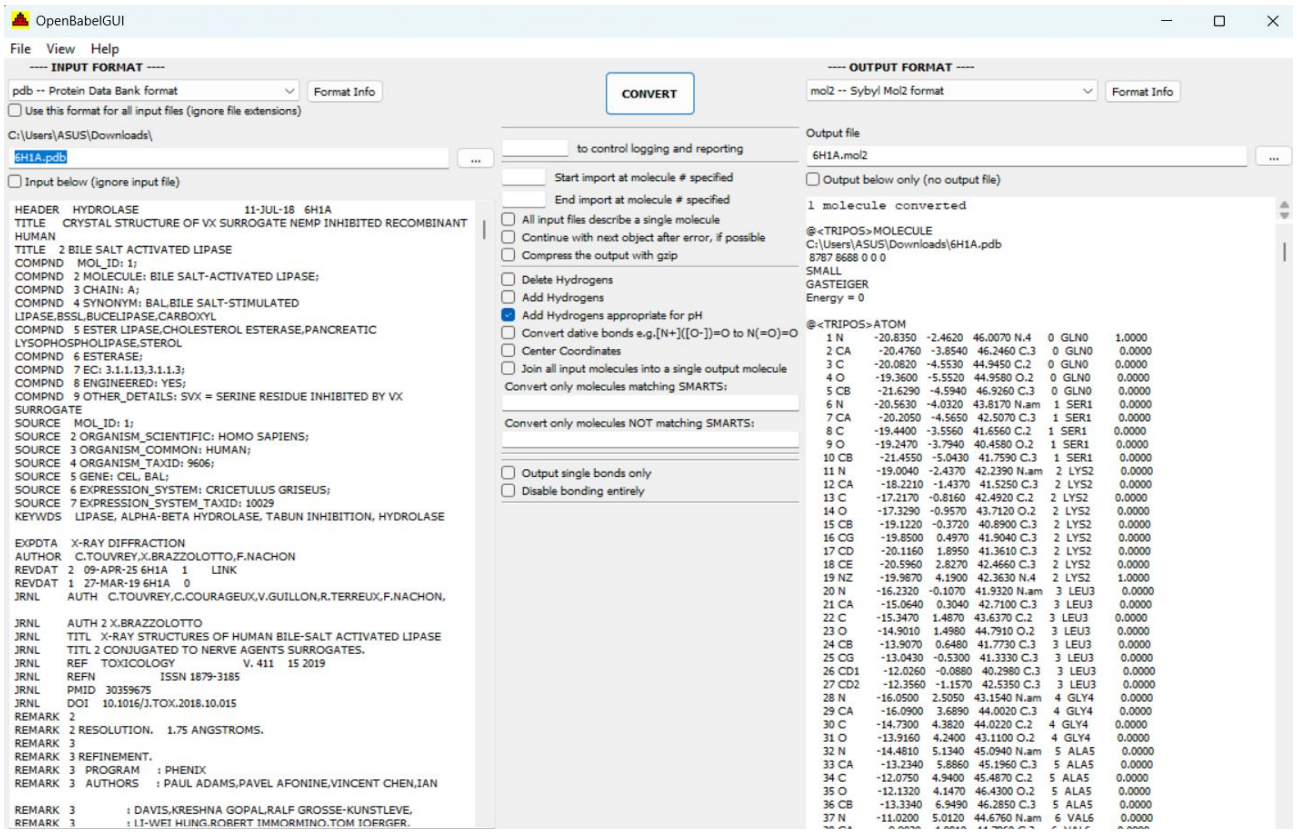


Figure IV.1. Capture d'écran du programme *OpenBabel*.

I.3.3. ViewerLite

ViewerLite (4.2, 2001) est un logiciel gratuit de visualisation, qui offre la possibilité d'illustrer en 3D la structure des molécules. Il est capable de lire divers types de fichiers. Ce programme offre la possibilité de visualiser les interactions établies entre divers inhibiteurs et les acides aminés du site actif de l'enzyme analysée (Figure IV.2). Il permet également de mesurer les distances interatomiques, créations de surfaces, l'annotation des acides aminés …etc. Il est disponible via l'adresse http://viewerlite.software.informer.com/4.2/ **[98]**.

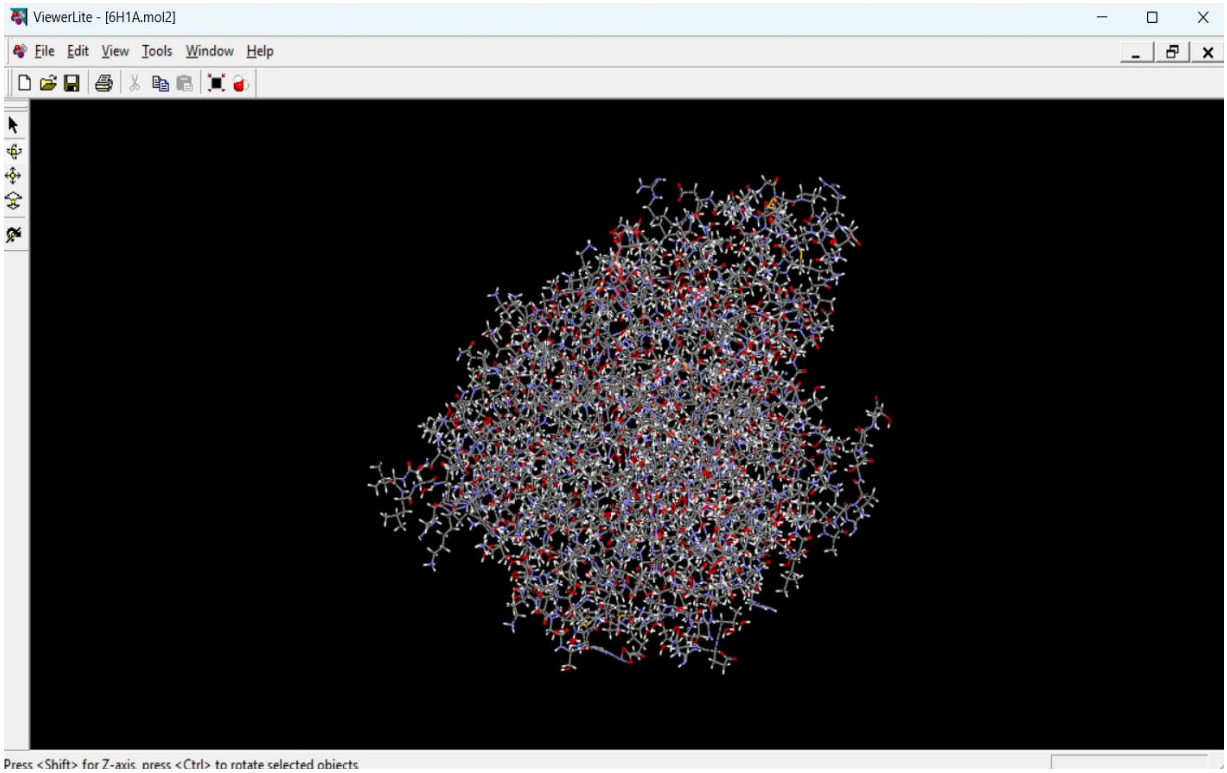


Figure IV.2. Capture d'écran du programme *ViewerLite.*

I.3.4. BIOVIA Discovery Studio Visualiser

Discovery Studio Visualizer est un logiciel gratuit de visualisation et d'analyse moléculaire qui permet d'ouvrir différents formats de fichiers, notamment *pdb* et *mol2*, afin d'afficher en 3D les complexes protéine-ligand. Il offre des fonctionnalités variées telles que la présentation des liaisons chimiques (hydrogène, hydrophobe…), la mesure des distances interatomiques, l'annotation des acides aminés et des ligands, la création de surfaces, le choix de couleurs selon les atomes ou les structures, ainsi que la possibilité de masquer et d'afficher les molécules. En plus de ses capacités d'affichage et de modification des données, il propose des outils d'analyse de base utiles aux chercheurs en sciences de la vie. Considéré comme l'un des meilleurs logiciels de simulation et de modélisation, il est utilisé pour prédire la conformation des ligands au site actif du récepteur et analyser leurs interactions avec les enzymes, grâce à son affichage 3D des structures moléculaires, des résultats d'amarrage et de ses outils de visualisation des interactions. Il est disponible via l'adresse électronique https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download **[99]**.



Figure IV.3. Interface du programme *BIOVIA Discovery Studio Visualiser* **[99]**.

I.3.5. Excel Microsoft Office

Microsoft Excel est un logiciel de tableur électronique utilisé pour l'organisation, le traitement et l'analyse des données. Dans cette étude, il a été utilisé pour créer un graphique et une section du *Root-Mean square deviation* (RMSD), ainsi qu'un nuage de points démontrant le lien de corrélation entre la concentration inhibitrice (IC_{50}) et l'affinité calculée, dans le but d'évaluer la crédibilité du programme *Surflex-dock*.

I.4. Bases de données

I.4.1. Protein Data Bank

La banque *Protein Data Bank (PDB)* est une collection mondiale de données structurale tridimensionnelle des macromolécules biologiques, telles que les protéines et les acides nucléiques. Ces structures sont déterminées grâce aux méthodes expérimentales comme la cristallographie aux rayons X, la microscopie électronique et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN). Les données, déposées par des biologistes et biochimistes du monde entier, appartiennent au domaine public et constituent une ressource essentielle pour la recherche scientifique **[100, 101]**.

A la date du 29 mars 2026, la *PDB* contient un total de 233605 structures. Chaque macromolécule est répertoriée dans la *PDB* par un nom de code arbitraire et est accessible via une interface graphique simple et performante **[102]**. Il est disponible à l'adresse http://www.pdb.org/pdb/home.

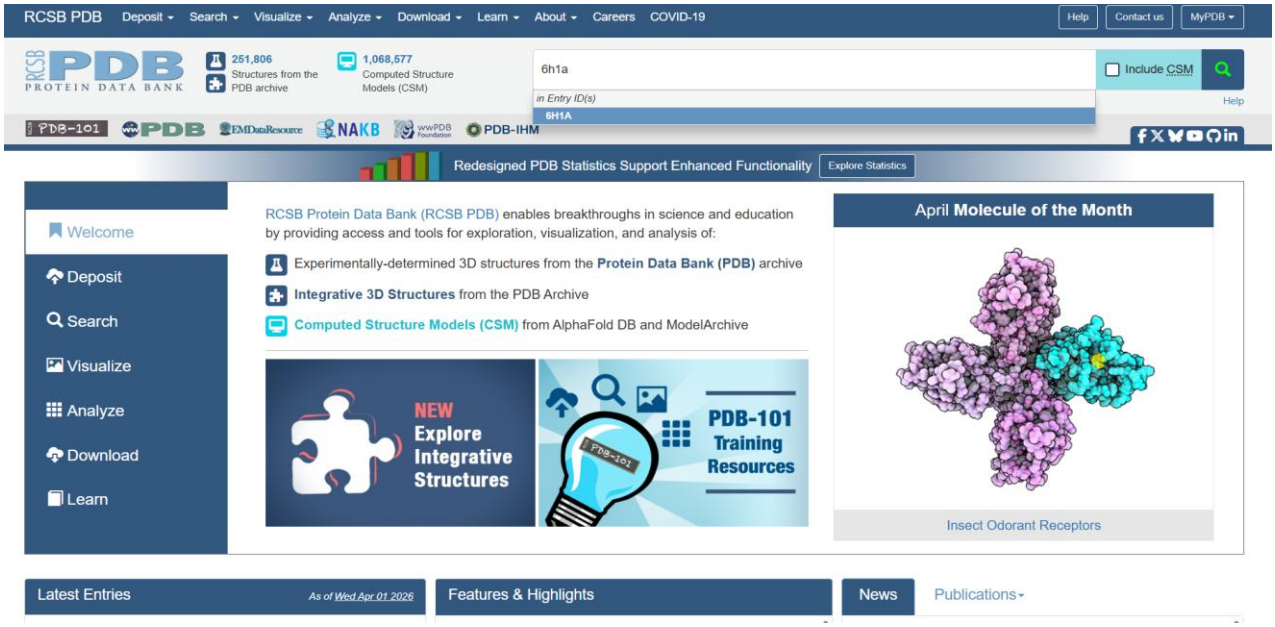


Figure IV.4. Site de la banque de données *PDB*.

I.4.2. COCONUT

La base de données *COCONUT (Collection of Open Natural Products)* (https://coconut.naturalproducts.net/) est une plateforme open-source qui centralise de manière collaborative des informations sur les produits naturels. La version originale de 2021 regroupait des données provenant de 53 collections ouvertes de produits naturels, et la version 2024 inclut maintenant plus de 63 collections. La plateforme fournit des outils pour la collaboration communautaire dans la curation des données, permettant aux chercheurs d'accéder à des informations fiables et de haute qualité sur les produits naturels. La base de données *COCONUT* propose un ensemble de données complet comprenant des produits naturels élucidés et prédits provenant de bases ouvertes, avec une interface web conviviale pour la curation et la soumission de données. Elle permet de parcourir, rechercher et télécharger facilement les composés, simplifiant ainsi le processus de recherche pour les scientifiques. La mission de *COCONUT* est de faciliter la collecte, le stockage, le traitement, l'analyse et la réutilisation des données sur les produits naturels, en les rendant accessibles pour diverses applications, y compris les études *in silico* **[103]**.

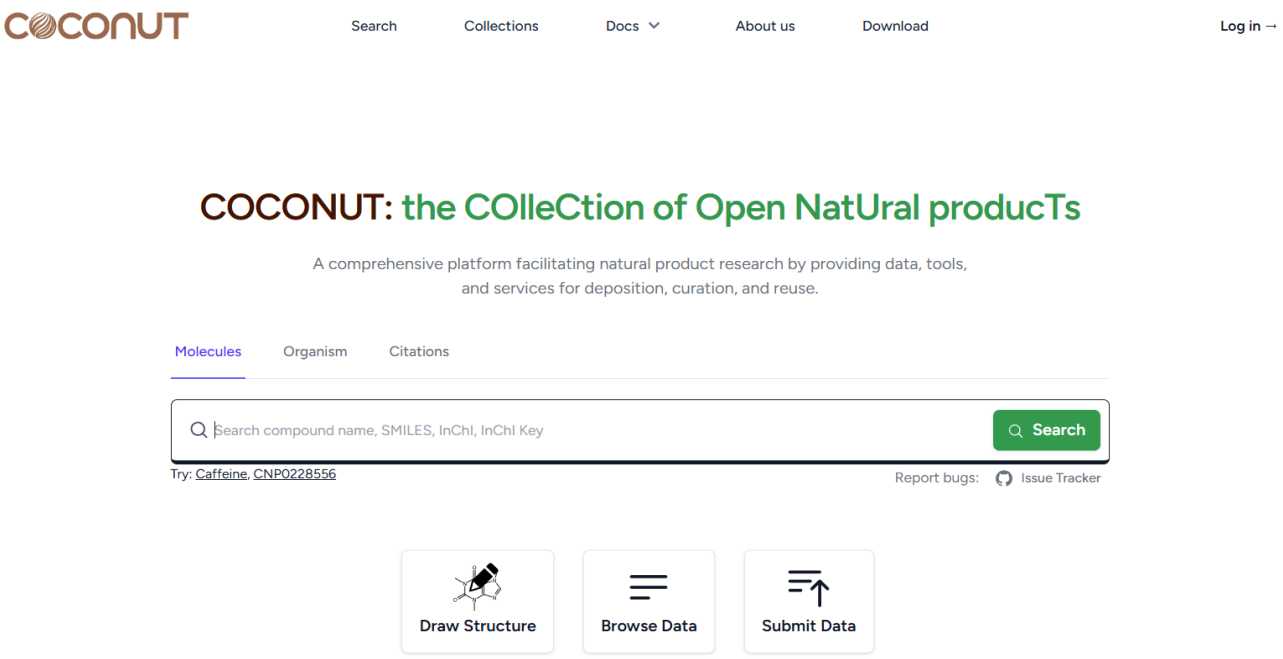


Figure IV.5. Site de la banque de données *COCONUT*.

I.5. Serveurs

I.5.1. DoGSiteScorer

DoGSiteScorer est une méthode qui repose sur un système de grille et fait appel à un filtre de différence de gaussienne pour identifier les potentiels sites de liaison. Un score de droguabilité allant de 0 à 1 est mentionné. Un score supérieur signifie qu'il est plus probable qu'une poche soit médicamenteuse. Le code *PDB* a été entré dans le champ de recherche sur le serveur *Proteins*. Plus, cliquez sur le bouton « *Go* ». Par la suite, sélectionnez *DoGSiteScorer* et cliquez sur le bouton « Calculer » pour lancer *DoGSiteScorer* avec les paramètres par défaut afin d'obtenir les résultats **[104, 105]**.

I.5.2. PrankWeb

PrankWeb est un serveur web récemment développé, offrant une interface pour la méthode *P2Rank* **[106, 107]**. *P2Rank* est un algorithme d'apprentissage automatique sans modèle, qui ne dépend pas des données structurelles d'autres complexes protéine-ligand, ce qui favorise la détection de poches de liaison potentielles inédites **[108]**. Pour l'utilisation de ce serveur, le code *PDB* de la protéine est introduit dans la zone de recherche de *PrankWeb*, puis l'utilisateur clique sur le bouton « *Soumettre* » afin de lancer l'analyse avec les paramètres par défaut et obtenir les résultats.

I.5.3. CASTp

L'outil *CASTp (Computed Atlas of Surface Topography of proteins)* est une méthode en ligne utile pour prédire les poches du site actif et la topologie d'une enzyme **[109]**. Il permet d'identifier, de mesurer et de caractériser précisément les cavités de surface des protéines en utilisant des méthodes géométriques basées sur les surfaces accessibles au solvant. Le serveur fournit des informations quantitatives importantes telles que la surface accessible, le volume des poches ainsi que les résidus d'acides aminés impliqués dans la formation du site actif. La version *CASTp 3.0* améliore la précision de la détection des poches et offre une meilleure visualisation des interactions potentielles, ce qui en fait un outil essentiel pour l'analyse structurale et les études de docking moléculaire **[110, 111].**

I.5.4. SwissADME

SwissADME est un outil en ligne gratuit permettant d'évaluer les caractéristiques physicochimiques, les propriétés pharmacocinétiques ainsi que la similarité des composés avec des médicaments. Il offre une interface web conviviale accessible via le site http://www.swissadme.ch/. garantissant une saisie simple et une interprétation rapide et efficace des résultats. Cet outil permet aux experts, ainsi qu'aux non-spécialistes en chimie computationnelle ou en chimie-informatique, de prédire rapidement les paramètres essentiels d'un ensemble de molécules afin de soutenir les processus de découverte de médicaments. Il a été utilisé pour déterminer les propriétés physicochimique et pharmacocinétiques des meilleures molécules similaires obtenues par le docking moléculaire **[112, 113]**.

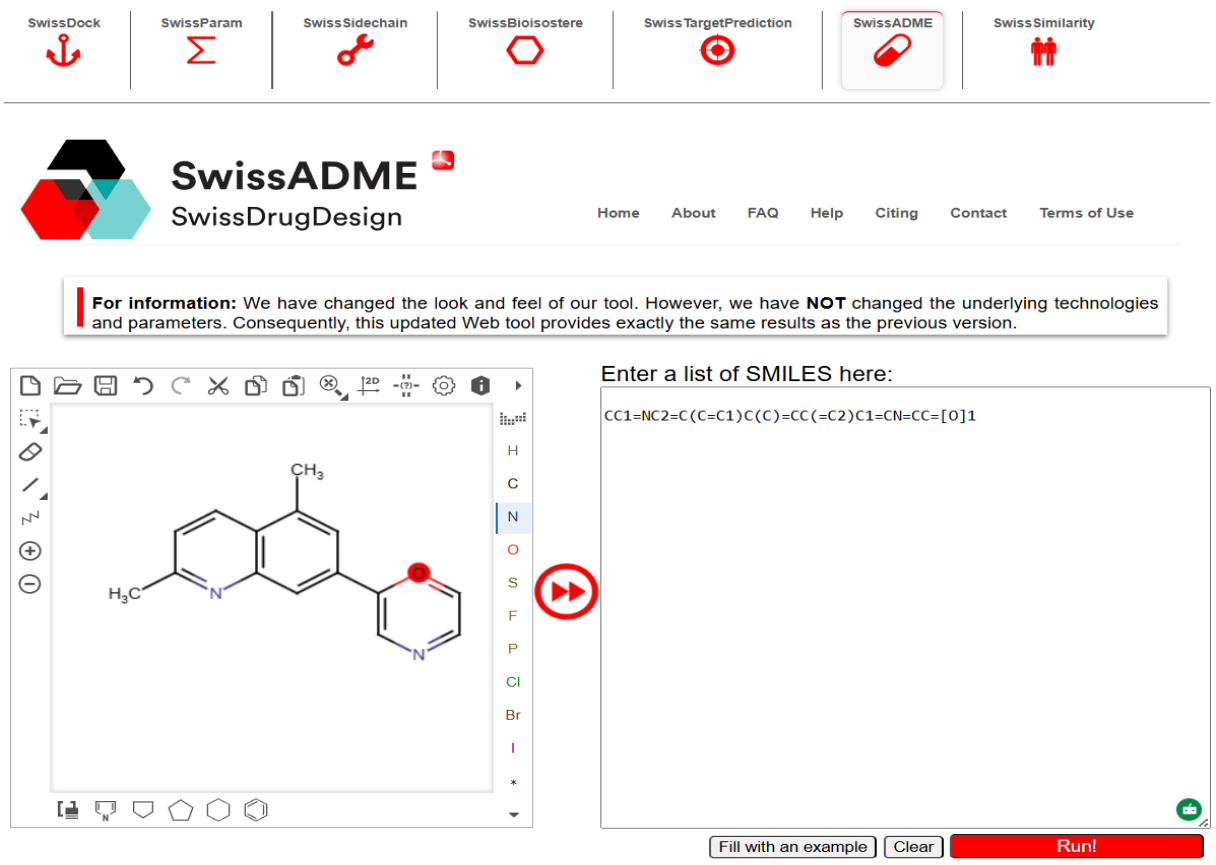


Figure IV.6. Interface du site de *SwissADME*.

I.5.5. ProTox-3.0

Le serveur Web *ProTox-3.0* est un site gratuit https://tox.charite.de/protox3/. **[114]** permet de prédire la toxicité des composés chimiques (toxicité orale, hépatotoxicité, mutagénicité, …etc) en se basant sur l'analyse de leur similarité moléculaire avec des composés de référence caractérisés par leur dose létale médiane (DL_{50}). Il permet également d'identifier des fragments toxiques ainsi que des cibles toxicologiques potentielles, en s'appuyant sur des modèles pharmacophores **[115]**. Cet outil a été utilisé pour déterminer la classe de toxicité attribuée à chaque candidat médicament proposé.

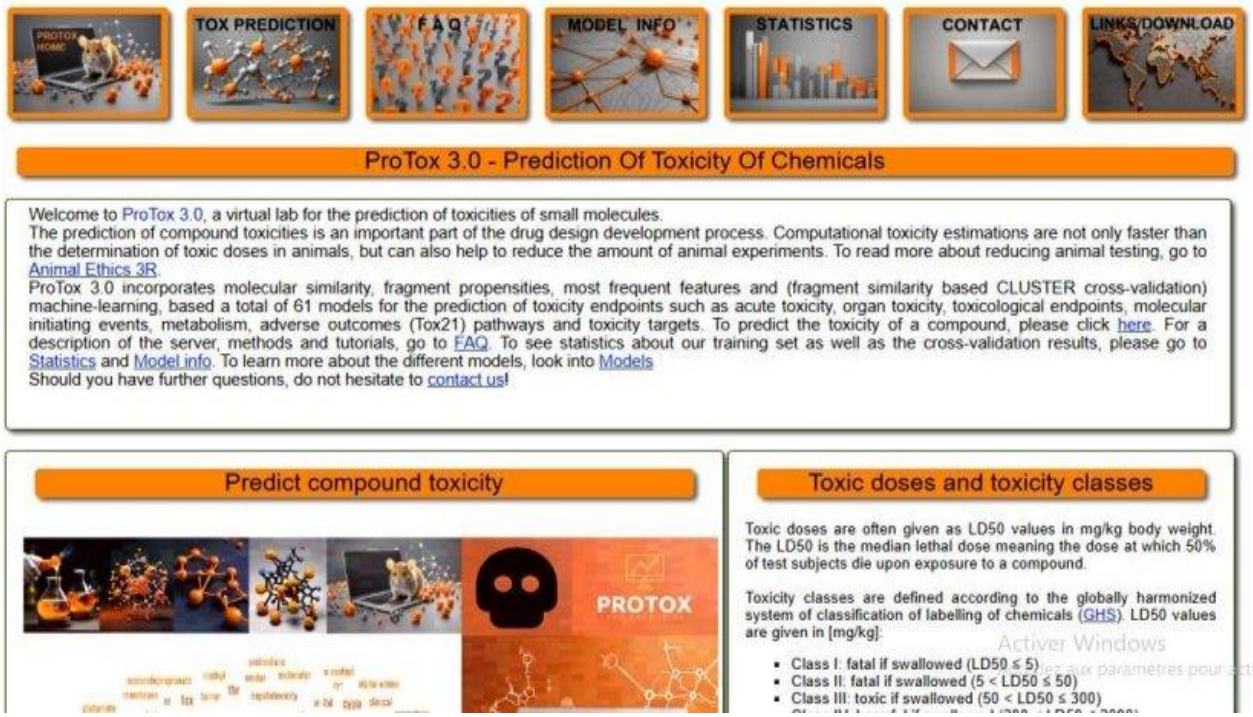


Figure IV.7. Page d'accueil du serveur *ProTox-3.0.*

II. Méthodes

II.1. Protocole général du docking moléculaire

II.1.1. Préparation de l'enzyme

1ère étape : Téléchargement du complexe enzymatique

Le complexe enzymatique a été téléchargé à partir de la base de données *PDB* (Figure IV.8), qui fournit des structures tridimensionnelles des protéines. La structure choisie a été sélectionnée en fonction de sa résolution, afin d'assurer la fiabilité et la qualité des résultats obtenus lors du docking moléculaire.



Figure IV.8. Capture d'écran du téléchargement d'un complexe enzymatique depuis la *PDB.*

2ème étape : Suppression des éléments non nécessaires

Afin d'obtenir un modèle simplifié de l'enzyme, le fichier au format *pdb* a été ouvert à l'aide de *WordPad*. Les hétéroatomes ainsi que les chaînes supplémentaires éventuelles ont été supprimés, de manière à ne conserver que la chaîne principale de l'enzyme ainsi que les molécules d'eau.

3ème étape : Conversion au format *mol2*

Une conversion du modèle simplifié du format *pdb* vers le format *mol2* a été réalisée à l'aide du programme *OpenBabel*, accompagnée de l'ajout d'atomes d'hydrogène, dans le but d'optimiser la structure pour les études de docking moléculaire.

II.1.2. Préparation du ligand

1ère étape : Téléchargement du ligand

La base de données *COCONUT* a été utilisé pour déterminer la structure des ligands et qui ont ensuite été enregistrés au format *sdf* en vue d'une analyse plus approfondie de leurs interactions avec notre cible thérapeutique, comme l'illustre la figure IV. 9.

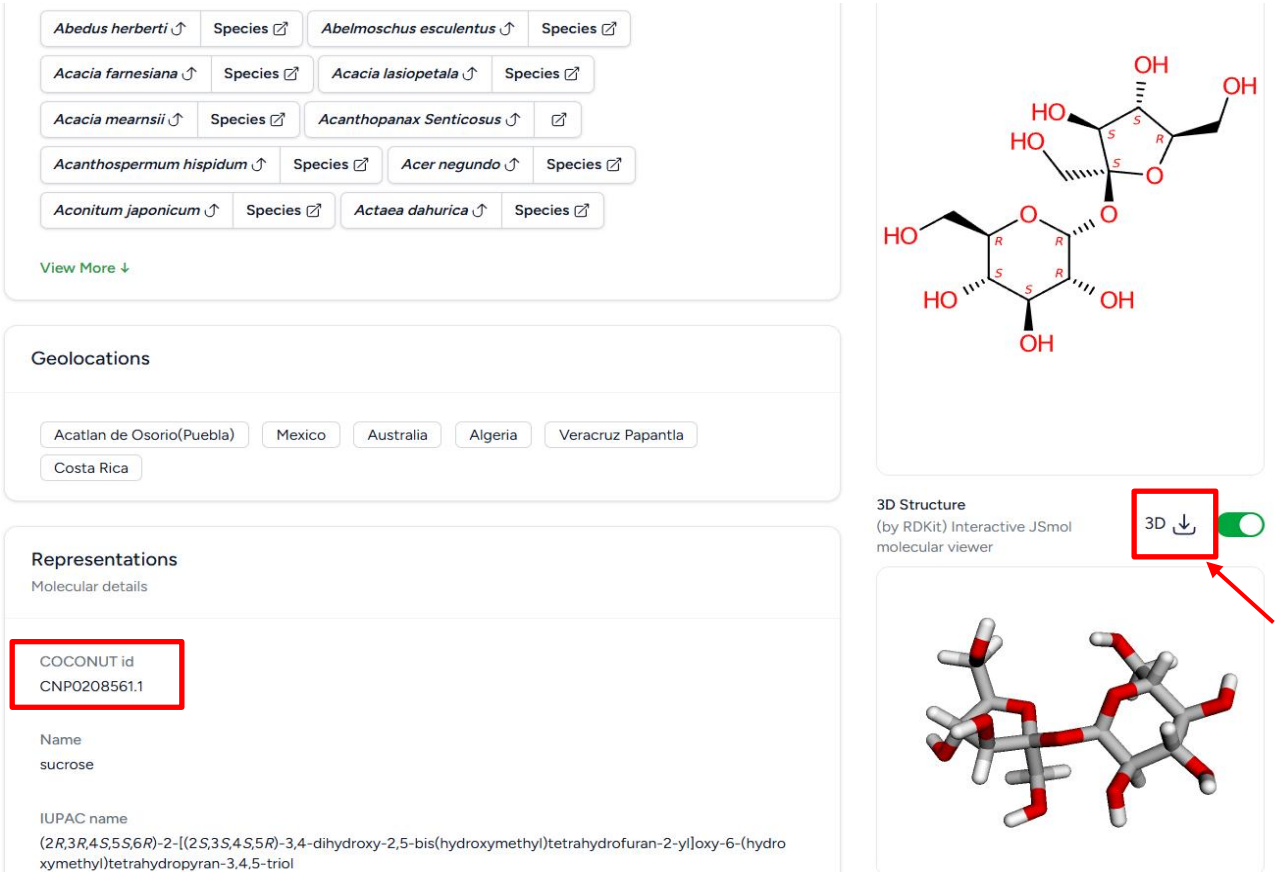


Figure IV.9. Capture d'écran du téléchargement d'un ligand depuis *COCONUT*.

2ème étape : Conversion au format *mol2*

Les ligands ont été convertis du format *sdf* vers le format *mol2* à l'aide du logiciel *OpenBabel*, accompagnée de l'ajout d'atomes d'hydrogène, pour obtenir des structures complètes et appropriées aux études de docking moléculaire.

II.1.3. Réalisation du docking

Le docking moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel *Surflex-dock*. Le processus comprend les étapes suivantes :

1ère étape : Génération du protomol

Le protomol est une pseudo-molécule au format *mol2* qui représente la cible sur laquelle les ligands hypothétiques ou les fragments de ligand peuvent se fixer. *Surflex-dock* utilise trois types de fragments (CH_4, C=O et NH) qu'il positionne dans le site actif à différentes positions afin de générer le protomol **[96]**. Pour la génération cette pseudo-molécule, seule la structure 3D de la protéine cible a été utilisée sans l'utilisation d'un inhibiteur.

Cette étape est réalisée à l'aide de la commande suivante :

Surflex-dock proto none ligand.mol2 protéine.mol2 pl

2ème étape : Docking moléculaire

Le docking moléculaire nécessite un ligand, ainsi que de la protéine et du protomol au format *mol2*. *Surflex-dock*, grâce au docking moléculaire, offre les dix conformations les plus favorables de chaque ligand dans la cavité catalytique de l'enzyme. Ces conformations ont été retenues et classées selon leur score (final-0, final-1… final-9). Les résultats obtenus comprennent trois types de scores **[116]** :

- Score d'affinité : reflète la force de liaison entre le ligand et la protéine. *Surflex-dock* donne, par défaut les dix meilleures affinités en M^{-1} ;
- Crash score : évalue le degré d'intrusion inappropriée du ligand dans la protéine ; plus ce score est proche de zéro, plus l'interaction est considérée comme favorable ;
- Polar score : indique la contribution des interactions polaires dans la liaison ligand-protéine.

Pour le docking d'un ligand unique, on a effectué cette phase en lançant la commande suivante :

Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 protéine.mol2

```
Merging: ..........................................................................................
Polishing: ..................................................
Times (total 4): search 0 align1 1 merge+chain 2 polish 1
Nconfs (final 85): 3 36 2676 2586
[ret_conf 4.63] [ret_conf 5.40] [ret_conf 2.26] [ret_conf 3.50] [ret_conf 1.88] [ret_conf 2.70] [ret_conf 3.71] [ret_conf 2.29] [ret_conf 2.
97] [ret_conf 3.99] [ret_conf 1.79] [ret_conf 1.25] [ret_conf 2.67] [ret_conf 3.53] [ret_conf 2.58] [ret_conf 1.41] [ret_conf 1.49] [ret_co
f 3.12] [ret_conf 2.46] [ret_conf 1.67] [ret_conf 1.89] [ret_conf 1.63] [ret_conf 3.70] [ret_conf 2.53] [ret_conf 2.07] [ret_conf 3.46] [re
_conf 3.36] [ret_conf 3.12] [ret_conf 3.36] [ret_conf 3.41] [ret_conf 3.55] [ret_conf 3.49] [ret_conf 3.34] [ret_conf 2.01] [ret_conf 3.83]
[ret_conf 3.18] [ret_conf 1.49] [ret_conf 1.74] [ret_conf 3.67] [ret_conf 4.15] [ret_conf 5.35] [ret_conf 3.11] final-0: 5.65 (crash -1.09
final-1: 5.62 (crash -1.10 (self -0.22))
final-2: 5.40 (crash -1.22 (self -0.21))
final-3: 5.35 (crash -1.75 (self -0.43))
final-4: 4.39 (crash -1.18 (self -0.21))
final-5: 4.33 (crash -1.96 (self -1.19))
final-6: 3.99 (crash -2.79 (self -0.73))
final-7: 3.93 (crash -1.68 (self -0.43))
final-8: 3.86 (crash -1.39 (self -0.27))
final-9: 3.83 (crash -1.90 (self -0.50))

C:\Users\DELL\Desktop\136>
```

Figure IV.10. Résultat de docking moléculaire avec *Surflex-dock*.

II.2. Tests de fiabilité du programme *Surflex-dock*

Avant de réaliser l'étude *in silico* de la lipase pancréatique, il est essentiel d'évaluer la performance et la fiabilité du logiciel *Surflex-dock*. Cette évaluation s'appuie sur trois tests complémentaires : le RMSD, l'analyse visuelle, et le coefficient de corrélation linéaire.

II.2.1. Test RMSD

Le RMSD (*Root Mean Square Deviation*) sert à mesurer l'aptitude d'un logiciel de docking à reproduire précisément la structure expérimentale d'un ligand dans le complexe protéine-ligand. Ce test consiste à comparer la pose calculée du ligand générée par le logiciel de docking avec celle déterminée par cristallographie aux rayons **[117, 118]**. La valeur du RMSD correspond à l'écart quadratique moyen entre les positions des atomes correspondants dans les deux conformations **[119]**. Une prédiction est considérée comme satisfaisante lorsque le RMSD est inférieur ou égal à 2 Å **[120, 121]**, valeur généralement admise dans la littérature. Au-delà de 2 Å, la précision de la pose prédite est jugée insuffisante. Pour examiner l'efficacité d'un logiciel de docking tel que *Surflex-dock*, il est habituel de mener ce test sur des centaines de complexes cristallisés protéine-ligand, dans le but de contrôler la fiabilité des prédictions **[116]**.

Ce test a été réalisé sur 150 complexes protéine-ligand et les valeurs de RMSD ont été obtenues à l'aide de la commande suivante :

Surflex-dock rms final-0.mol2 ligand.mol2

II.2.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle permet de vérifier si les ligands dockés sont correctement positionnés dans le site actif de la protéine cible et si leur orientation correspond à celle du ligand co-cristallisé. Réalisée avec *ViewerLite*, elle complète le test RMSD en confirmant la cohérence des poses redockées et en identifiant d'éventuelles anomalies. Cette étape assure ainsi la fiabilité des résultats du docking et la pertinence des interactions enzyme- ligand.

II.2.3. Coefficient de corrélation linéaire

Le coefficient de corrélation linéaire (r) est une mesure statistique utilisée pour quantifier la relation entre deux variables continues, par exemple entre les scores d'affinité obtenus par docking et les valeurs expérimentales d'activité d'un ligand. Une valeur de r proche de +1 ou -1 indique une forte corrélation entre les deux séries de données **[122]**. La concentration

inhibitrice médiane (IC_{50}) correspond à la concentration d'un inhibiteur capable de réduire de 50 % l'activité enzymatique, et constitue une mesure standard d'efficacité biologique des ligands **[123]**. La comparaison des scores de docking avec les valeurs expérimentales (IC_{50}) à l'aide du coefficient r permet d'évaluer quantitativement la capacité prédictive du logiciel utilisé **[124]**.

II.3. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de la lipase pancréatique

II.3.1. Choix du complexe

La sélection du complexe protéine-ligand repose essentiellement sur deux paramètres fondamentaux :

- Premièrement, la résolution de la structure cristallographique, exprimée en angströms (Å), constitue un critère déterminant pour évaluer la qualité du modèle tridimensionnel. Plus cette valeur est faible, plus la précision structurale est élevée, permettant une localisation fiable des atomes, tandis qu'une résolution élevée ne fournit qu'une description globale avec une précision limitée **[125]**.
- Deuxièmement, la présence d'un ligand co-cristallisé joue un rôle essentiel dans l'identification du site actif de l'enzyme. Ce ligand sert de repère pour localiser la cavité de liaison, facilitant ainsi le positionnement des inhibiteurs et l'analyse des interactions lors du docking moléculaire **[126, 127]**.

Dans notre étude, nous avons utilisé le complexe 6H1A disponible dans la base de données *PDB*. Sa structure tridimensionnelle est constituée d'une seule chaîne (A) et présente une résolution de 1,75 Å, indiquant une bonne qualité structurale, ainsi que des ions zinc et acétate. Il est à noter que ce complexe ne contient pas de ligand co-cristallisé (Figure IV.11).

La structure du complexe 6H1A a été initialement extraite de la base de données PDB. La conversion de celui-ci au format *mol2*, requis par le logiciel *Surflex-dock*, a été réalisée via *OpenBabel*. Cette phase de préparation a également intégré l'ajout des atomes d'hydrogène manquants, une étape cruciale pour assurer l'intégrité chimique du récepteur et des ligands lors des simulations.

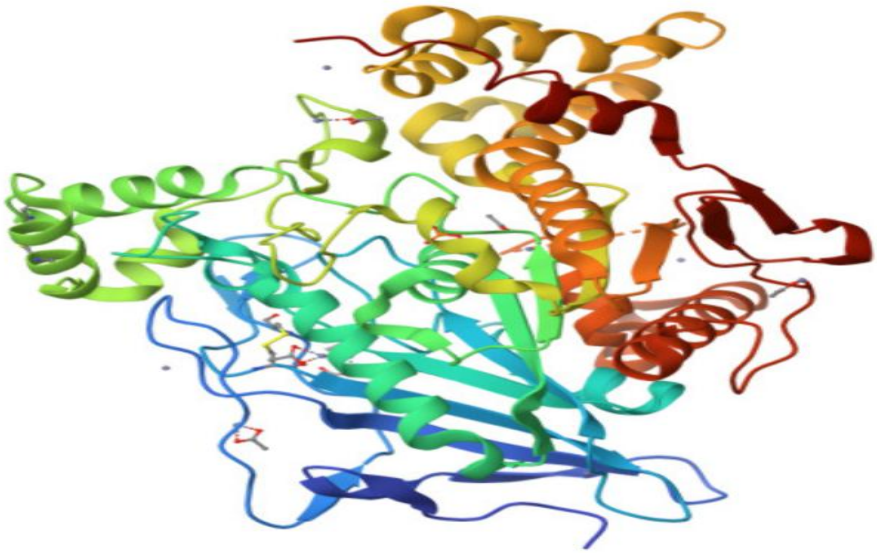


Figure IV.11. Structure cristallographique du complexe 6H1A.

II.3.2. Identification du site de liaison du ligand

Étant donné que le complexe 6H1A ne contient pas de ligand co-cristallisé, le site actif de la lipase pancréatique a été déterminé de manière *in silico*. Pour ce faire, trois serveurs spécialisés, *DoGSiteScorer*, *PrankWeb* et *CASTp* ont été utilisés afin de localiser les régions potentiellement actives de l'enzyme avant la réalisation du docking moléculaire. Cette étape a permis de définir les zones de liaison possibles pour les ligands étudiés, garantissant ainsi un cadre précis pour les simulations de docking.

II.3.3. Criblage virtuel « *Structure-based* »

Pour identifier les inhibiteurs les plus prometteurs parmi les 322 molécules téléchargées depuis la chimiothèque *COCONUT*, un criblage virtuel basé sur la structure 3D de la lipase pancréatique a été réalisé. Chaque molécule a été dockée dans le site actif de notre cible enzymatique (6H1A) en utilisant *Surflex-dock*. Les ligands présentant les meilleures affinités et des interactions favorables avec les résidus clés du site actif ont été retenus pour des analyses plus approfondies.

II.3.4. Visualisation des interactions des inhibiteurs choisis avec le site actif de l'enzyme

Le logiciel *Surflex-dock* ne propose pas d'outil de visualisation ; c'est pour cette raison que nous avons opté pour l'utilisation de programme *Discovery Studio Visualizer* pour évaluer la nature et la force des liaisons établies entre les inhibiteurs sélectionnés et les résidus du site actif. L'analyse a porté sur les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et les contacts

polaires, afin de mieux comprendre le mode de reconnaissance ligand-enzyme et de confirmer la pertinence des inhibiteurs choisis pour des études plus détaillées.

II.4. Filtrage ADME-Tox

Le profil ADME-Tox *in silico* constitue un outil essentiel pour prédire les propriétés pharmacologiques et toxicologiques des molécules candidates, particulièrement lors des phases précliniques. Les paramètres ADME-Tox (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité) permettent d'évaluer la disposition d'une molécule dans l'organisme, sa concentration dans les différents tissus et son comportement dans le système circulatoire. L'utilisation de modèles *in silico* contribue à l'optimisation des composés et à la prévention des échecs coûteux à un stade avancé, en fournissant une première estimation de la performance, de l'efficacité et du potentiel d'un produit pour des études cliniques ultérieures **[128, 129]**.

II.4.1. Propriétés physicochimiques

II.4.1.1. Règle de *Lipinski*

Établie en 1997 par *Christopher A. Lipinski*, cette règle empirique permet d'évaluer la biodisponibilité orale d'un candidat médicament en se basant sur sa structure moléculaire en 2D. Selon ce modèle, une bonne absorption est généralement observée lorsque la molécule respecte au moins trois des quatre critères suivants **[130]** :

- Un poids moléculaire inférieur à 500 Da ;
- Un coefficient de partition (log P) compris entre -2 et 5 (<5) ;
- Un nombre de donneurs de ponts hydrogène (OH et NH) inférieur à 5 ;
- Un nombre d'accepteurs de ponts hydrogène (O et N) inférieur à 10.

II.4.1.2. Règle de *Veber*

Au-delà des paramètres de *Lipinski, Veber* et son équipe ont mis en évidence l'influence déterminante de la topologie moléculaire sur la pharmacocinétique des substances actives. Leurs travaux soulignent que la flexibilité structurelle et la polarité de surface sont des indicateurs clés pour garantir une absorption orale efficace, condition sine qua non au développement de nouveaux agents thérapeutiques. Afin d'optimiser la biodisponibilité d'un composé, deux descripteurs structuraux ont été identifiés comme limitants **[131]** :

- **La flexibilité moléculaire** : elle est quantifiée par le nombre de liaisons rotatives (n-rotb), qui ne doit pas dépasser 10. Une structure trop flexible peut en effet nuire à la perméabilité membranaire ;
- **La surface polaire (PSA)** : pour assurer un passage transcellulaire adéquat, l'aire de la surface polaire doit être maintenue en dessous de 140 $Å^2$.

II.4.2. Propriétés pharmacocinétiques

II.4.2.1. Absorption gastro-intestinale

L'absorption intestinale représente le processus par lequel les substances ingérées franchissent la barrière de la muqueuse digestive pour atteindre la circulation systémique. Ce paramètre détermine la biodisponibilité de la molécule et son aptitude à être diffusée efficacement vers les tissus cibles **[81]**.

II.4.2.2. Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE ou *BBB* pour *Blood Brain Barrier*) définit la capacité d'une substance à traverser cet endothélium sélectif pour accéder au système nerveux central. L'évaluation de ce passage est fondamentale pour distinguer les molécules à visée neurologique de celles qui doivent impérativement éviter le compartiment cérébral afin de limiter les effets secondaires **[132]**.

II.4.2.3. Inhibition des cytochromes P450 (CYP450)

Le métabolisme enzymatique, principalement assuré par la superfamille des cytochromes P450, est un facteur clé des interactions médicamenteuses. L'inhibition de ces enzymes peut être **[133]** :

- Réversible : incluant les mécanismes de compétition ou de non-compétition ;
- Irréversible (ou quasi-irréversible) : telle que l'inhibition basée sur le mécanisme (suicide inhibition).

Lorsqu'un composé agit comme inhibiteur des CYP450, il ralentit la biotransformation d'autres médicaments administrés simultanément. Cela entraîne une augmentation de leur concentration plasmatique, augmentant ainsi les risques de toxicité et d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

II.4.3. La toxicité

La toxicité définit le degré de nocivité d'une substance vis-à-vis d'un organisme vivant. Elle peut se manifester à l'échelle cellulaire (cytotoxicité), affecter un organe spécifique (organotoxicité : hépatique, rénale, cardiaque) ou l'organisme dans son ensemble **[134]**. L'évaluation du profil de sécurité est une étape cruciale du développement d'un candidat médicament, visant à prédire et minimiser les effets secondaires graves avant les phases cliniques **[135]**.

L'évaluation du profil toxicologique des candidats-médicaments a été réalisée à l'aide de la plateforme numérique *ProTox-3.0*. La démarche méthodologique, illustrée par la figure IV. 12, s'articule autour des étapes suivantes :

- Accès à l'interface est initialisée sur le serveur *ProTox-3.0* en sélectionnant l'onglet dédié à la prédiction *"TOX PREDICTION"*.
- Saisie des données : Les structures chimiques des ligands sont soumises au système en insérant leur code *SMILES* canonique dans le champ de saisie prévu à cet effet.
- Le processus d'analyse est lancé via la commande "*Start Tox Prediction*", permettant d'obtenir un profil détaillé des toxicités potentielles.

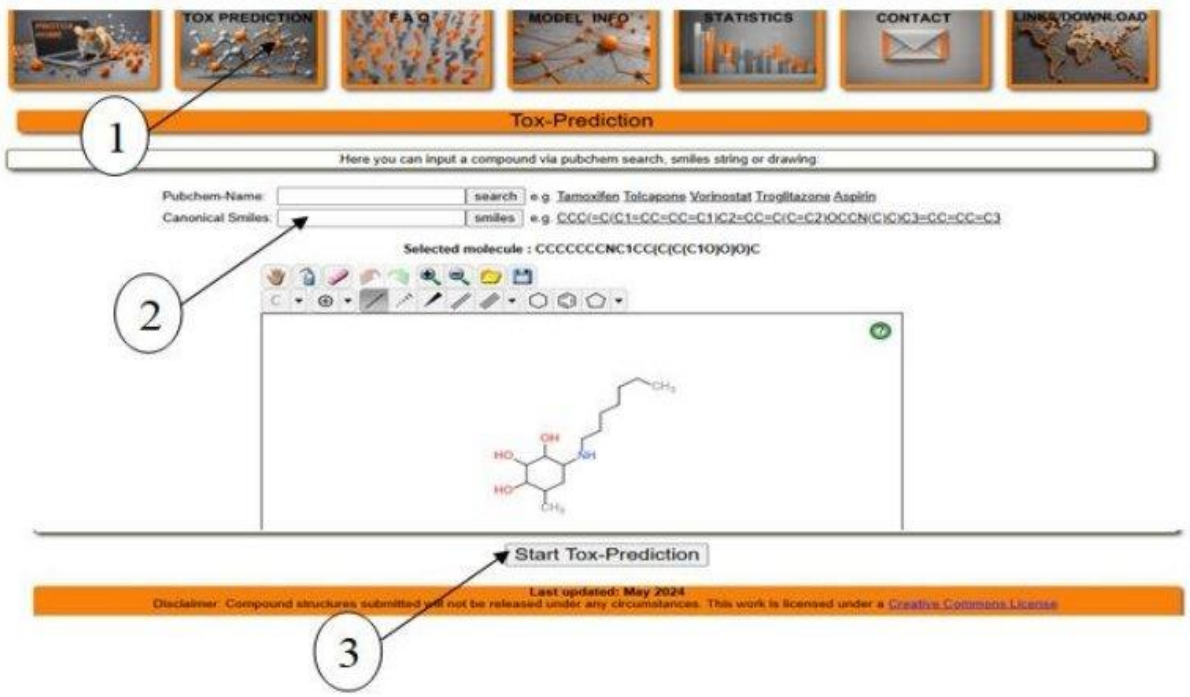


Figure IV.12. Capture d'écran du protocole suivi pour évaluer la toxicité des molécules à l'aide du serveur *ProTox-3.0.*

Une fois l'analyse terminée, les résultats donnent des informations sur la valeur de DL50 (dose létale médiane) ainsi que la classe de toxicité (Figure IV.13).

La classification de la toxicité repose sur les critères du Système Général Harmonisé (SGH). Les produits sont ainsi répartis selon leur DL50 (mg/kg) comme suit **[136]** :

- Classe I : mortelle en cas d'ingestion (DL50 ≤ 5) ;
- Classe II : mortelle en cas d'ingestion (5 < DL50 ≤ 50) ;
- Classe III : toxique en cas d'ingestion (50 < DL50 ≤ 300) ;
- Classe IV : nocive en cas d'ingestion (300 < DL50 ≤ 2000) ;
- Classe V : peut-être nocive en cas d'ingestion (2000 < DL50 ≤ 5000) ;
- Classe VI : non toxique (DL50 > 5000).

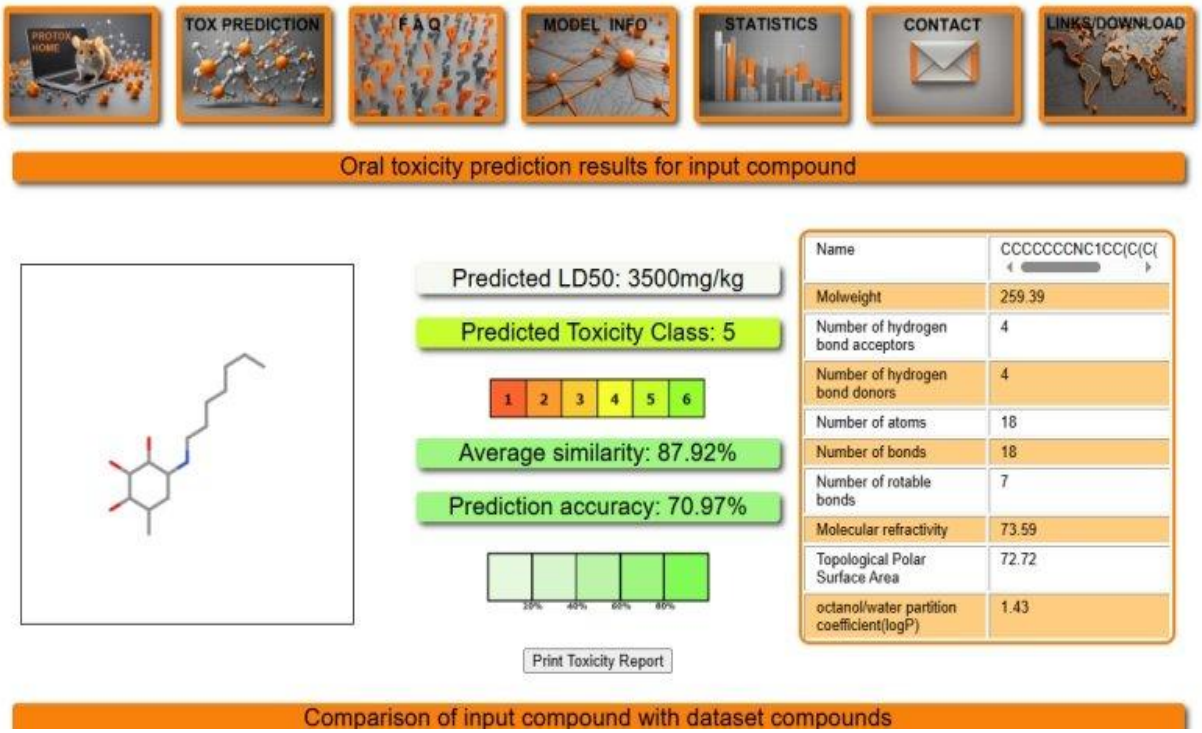


Figure IV.13. Capture d'écran des résultats de prédiction de toxicité générés par le serveur *ProTox-3.0.*

Chapitre V : Résultats et Discutions

L'objectif principal de notre mémoire de master est d'acquérir des compétences en simulation informatique, particulièrement en utilisant le logiciel *Surflex-dock* pour le docking moléculaire. Cela nous permettra de contribuer au développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la lipase pancréatique, une cible potentielle pour le traitement de l'obésité.

I. Fiabilité de programme *Surflex-dock*

Avant d'aborder l'analyse de l'inhibition de la lipase pancréatique par différents composés, nous avons cherché à juger la fiabilité du programme *Surflex-dock* employé. Pour accomplir cela, nous avons utilisé trois tests de fiabilité.

I.1. La précision du positionnement des composés (RMSD)

Le test de fiabilité du programme *Surflex-dock* par le RMSD a été réalisé sur 150 complexes protéine-ligand qui ont été téléchargés à partir de la *PDB* de manière arbitraire. On considère qu'une prédiction d'un mode de liaison est réussie si le RMSD est inférieur ou égale à 2,0 Å **[137, 138].** Les codes *PDB* des complexes et leurs inhibiteurs ainsi que les valeurs de leurs RMSD obtenus avec *Surflex-dock* sont mentionnés dans le tableau V.1 ci-dessous.

Tableau V.1. Liste de 150 complexes utilisés pour calculer le RMSD.

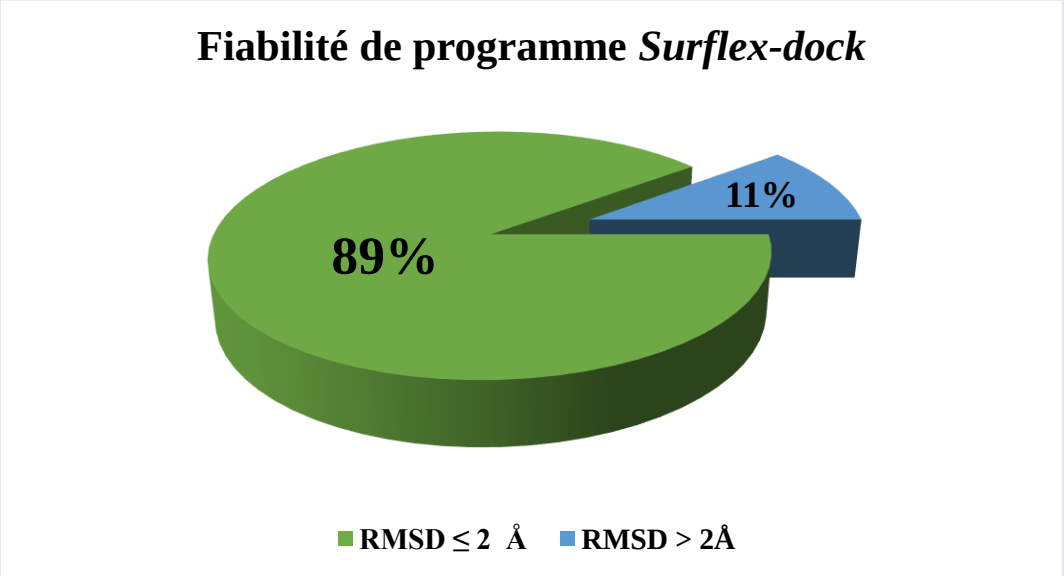
Code PDB	Ligand	RMSD (Å)	Code PDB	Ligand	RMSD (Å)
5KQO	PO4	0,06	**5KRR**	EDO	1,10
4Y67	RC5	1,08	**1EHK**	HAS	1,60
2V0Z	C41	1,75	**7ET5**	SO4	0,05
3D91	REM	1,89	**3FD5**	AP2	0,95
1BIL	0IU	0,97	**8GMC**	YFV	0,43
3Q5H	RX6	1,77	**3OOT**	SSR	5,50
2IKU	LIY	1,71	**2QPD**	HAS	1,20
1BIM	0QB	1,17	**3S38**	HEM	0,90
2IKO	7IG	2,36	**3S39**	HAS	1,61
2BKT	RPF	0,86	**3S3B**	HEM	0,72
2I4Q	UA4	1,18	**3VTH**	APC	4,67

2V10	C61	1,80	**7LVH**	YFS	1,25
2V11	C80	1,21	**3S3A**	HAS	0,68
2V16	C47	1,71	**7LVI**	YFV	1,80
3KM4	22X	0,81	**7RJ8**	YFV	1,32
3Q3T	RX0	1,31	**3KK0**	PEG	0,66
2BKS	PZ1	1,07	**3ENZ**	HPA	0,03
2G24	7IG	2,49	**8BJC**	EPE	1,03
2G21	L1B	1,10	**8BJD**	9QN	1,18
2G26	3LG	1,14	**7PND**	PRO	0,64
2G27	4LG	1,65	**7BRD**	PGE	1,41
2V13	C40	1,78	**8JV2**	MES	0,82
2FS4	PZ1	1,07	**3O6V**	GOL	0,89
2G20	L1A	6,52	**8R39**	MES	5,40
3OQF	S51	1,53	**1ZKC**	BME	0,60
7U7N	MPD	1,20	**5CXS**	MES	1,67
1QXY	M2C	1,02	**3MAC**	DXR	0,86
1QXZ	M3C	0,89	**3R0I**	C0K	0,20
1YFM	TMG	0,05	**1Q0L**	NDP	1,65
2BB7	QMS	0,08	**3ANL**	NDP	1,63
2EVC	FC3	0,06	**3ZHX**	FM6	0,55
3G5P	PO4	6,91	**3ZHZ**	FM7	7,51
2EVM	FC2	0,06	**3ZI0**	FM8	0,43
2GG0	U11	1,64	**1Q0H**	CIT	1,24
2GG2	U12	0,27	**3ANN**	NDP	1,85
2GG3	U13	0,45	**1Q0Q**	DXP	0,86

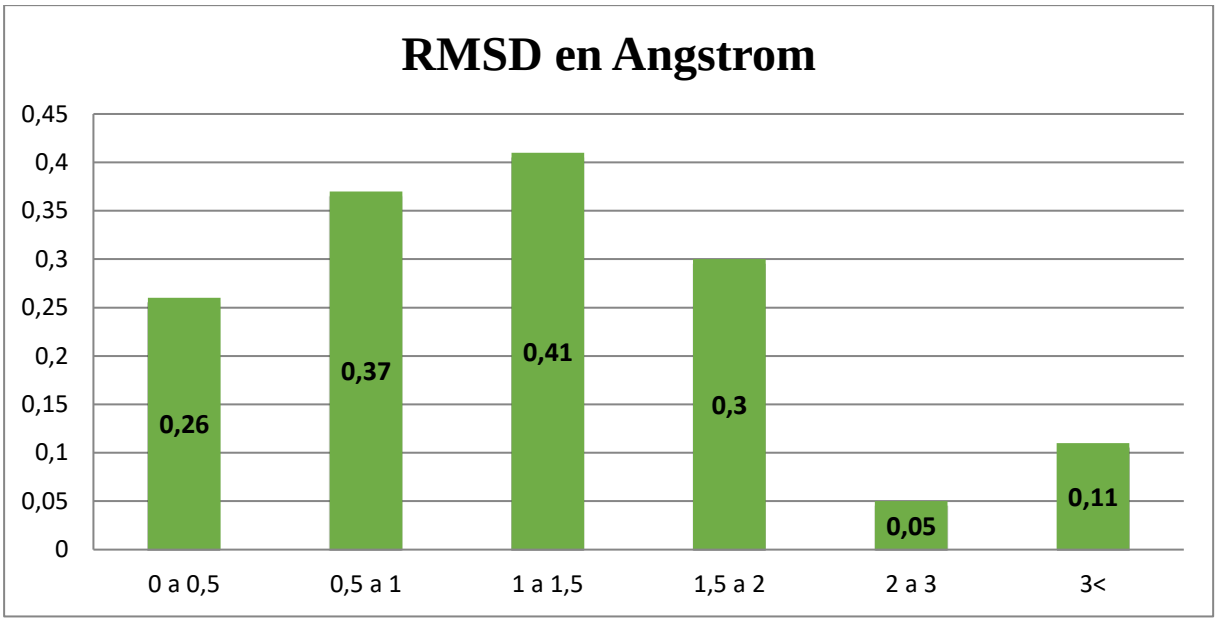
4RDC	PRO	0,32	**3ZHY**	FM6	0,25
9LS8	SO4	0,05	**9JOA**	UW0	0,89
8RUO	MES	0,06	**4QOX**	DXR	1,05
8BK6	MES	4,88	**9JOB**	NDP	1,54
7FAK	1UI	0,37	**3A14**	NDP	1,81
4G50	861	1,85	**1C24**	MPJ	5,99
4GIV	4GI	1,79	**1QXW**	M1C	0,99
2QMP	A00	1,56	**1C21**	MET	0,31
9BF8	PO4	0,04	**1C22**	MF3	0,81
3KEU	ATP	1,04	**1C23**	MPH	0,46
3EWP	APR	8,55	**1C27**	NLP	0,42
7JRN	TTT	1,42	**3Q0E**	CYS	0,04
6F6J	CUW	1,36	**5LBU**	FAD	1,12
7C4A	FAD	0,76	**1LZX**	HEM	1,20
3E9S	TTT	1,14	**1LZZ**	H4B	1,46
2DDO	ATP	0,75	**1M00**	BHH	0,61
7C49	FAD	1,30	**1MMV**	HEM	0,93
5JCX	NAP	1,06	**1ZZQ**	MTL	1,02
1ZZU	H4B	8,08	**1MMW**	H4B	1,45
5JCJ	6JM	1,40	**1E8V**	DAN	1,02
05JDI	NAP	0,94	**1E8T**	NAG	0,89
5JDC	6JP	1,52	**1E8U**	SLB	1,83
4MZA	EDO	1,05	**4EYM**	0RX	7,87
4XJQ	GOL	1,14	**1USR**	SIA	0,21
4MZE	PEG	1,05	**1USX**	DAN	1,60

1Z4Y	NAG	1,24	**1Z4V**	DAN	0,46
4XGR	OEL	0,64	**1Z4W**	NAG	1,07
5B2D	NAG	0,15	**1Z4X**	NAG	1,44
4W4Y	3HQ	2,18	**1Z4Z**	DAN	1,61
5KV8	6Y6	0,72	**4FZH**	NAG	0,54
5KV9	I57	1,90	**7MXB**	MAP	0,62
1Z50	DAN	0,97	**1CM8**	AMP	1,59
6C0M	8LM	0,63	**3OHT**	1N1	2,85
6JJM	NAG	0,54	**7YL1**	J6F	0,51
3G90	J72	1,69	**4EYJ**	N61	1,04
3G9L	J67	1,21	**4JF7**	NAG	1,66
3G9N	J88	0,45	**4KKH**	1RQ	0,89
1PMV	537	0,57	**4W4X**	3HN	0,74
4W4V	3H8	2,95	**1PMU**	9HP	0,55

Les graphes suivants représentent le pourcentage (%) des résultats de 150 complexes utilisés pour calculer le RMSD par le logiciel *Surflex-dock*.



Graphe V.1. Résultats en % obtenue par *Surflex-dock* à deux intervalles de RMSD (Å).



Graphe V.2. Résultats en % obtenue par *Surflex-dock* à des degrés différents intervalles de RMSD.

D'après les résultats du graphique V. 1, nous observons que le logiciel *Surflex-dock* reflète fidèlement les données expérimentales. Effectivement, 89% des valeurs du RMSD ne dépassent pas 2Å, alors que seuls 11% des résultats excèdent ce seuil.

Selon le graphe V.2, la prédiction la plus précise du positionnement du ligand dans le complexe cristallographique et de celui du ligand amarré par *Surflex-dock* est illustrée par un RMSD de 0,03 Å. En revanche, une valeur de 8,85Å indique un RMSD élevé. En outre, la plupart des meilleurs résultats se trouvent dans l'intervalle [0,5-1Å] avec 37% ainsi que, l'intervalle [1-1,5Å] avec 41%.

Notre résultat confirme ceux obtenus par Boucherit et *al*, (2014), où la fiabilité du programme *Surflex-dock*, ainsi que le logiciel *GOLD*, a été examinée. GOLD reflète fidèlement les données expérimentales, tandis que *Surflex-dock* le fait dans une moindre mesure. Pour le premier, 79,16% des valeurs RMSD sont à deux Å ou moins, tandis que pour le second, c'est 66% **[137].** On peut aussi comparer ces résultats avec l'étude de Hioual et *al* (2014) qui a évalué deux programmes : Flex X et GOLD, obtenant respectivement 64,05% et 55,56% des valeurs de RMSD inférieures à 2 Å **[138].** De plus, ce résultat est comparable aussi à ceux rapportés par Chikhi A (2007), qui a mis à l'essai le programme *FlexX* en le comparant avec deux autres logiciels, à savoir *Surflex-dock* et *ArgusLab*. Il a démontré une grande aptitude à reproduire les tests expérimentaux avec 80,6% des valeurs RMSD étant égales ou inférieures à 2 Å **[95].**

I.2. Analyse visuelle

L'évaluation de la performance du logiciel *Surflex-dock* est également facilitée par l'analyse visuelle qui suit le test RMSD. Elle donne la possibilité de visualiser les résultats exprimés par la valeur numérique RMSD. Cela signifie qu'elle permet de vérifier si la position simulée d'un ligand s'accorde avec celle de référence.

La comparaison de la conformation expérimentale qu'on retrouve dans la PDB des trois complexes (colorées en vert) : 2EVC, 4W4V et 2G20 avec les conformations calculées par le programme *Surflex-dock* (colorées en orange), est présentée dans le tableau V.2 et les figures V. 1, V. 2 et V. 3 suivant

Tableau V.2. Valeurs de RMSD des trois complexes étudiés.

Code du complexe	Code du ligand	RMSD(Å)
2EVC	FC3	0,06
4W4V	3H8	2,95
2G20	L1A	6,52

Selon les résultats du docking moléculaire, nous obtenons :

- Pour le ligand FC3, avec un RMSD de 0,06 Å ; la superposition est parfaite. Elle montre une superposition maximale de conformation optimale du ligand calculée par *Surflex-dock* avec la géométrie du même ligand donnée par diffraction des rayons X.
- Pour le ligand 3H8, avec un RMSD de 2,95 Å ; la superposition est moins bonne que dans le premier cas.
- Pour le ligand L1A, avec un RMSD de 6,52 Å ; la superposition des deux inhibiteurs est insatisfaisante, cela signifie que le ligand simulé est distant du ligand établi par expérimentation.

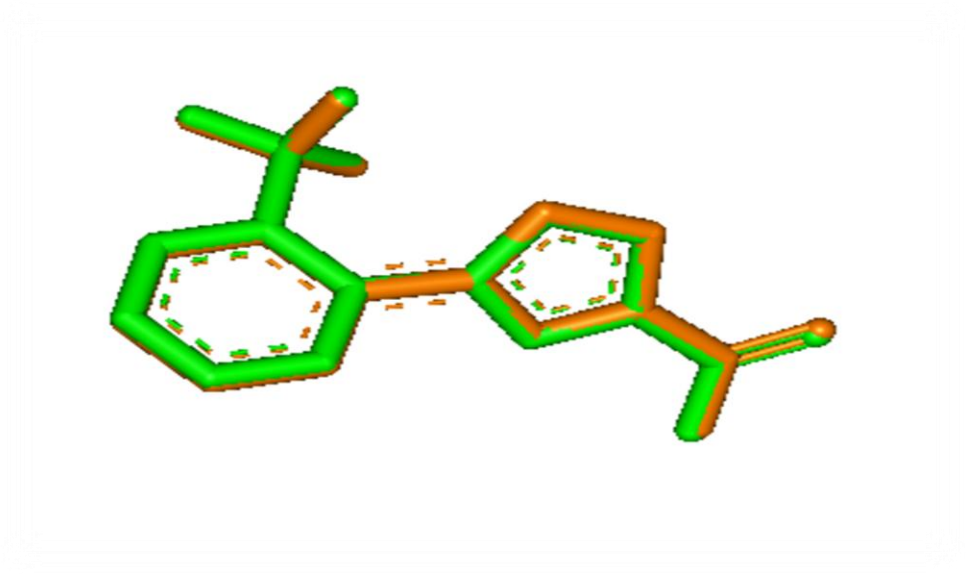


Figure V.1. Superposition de l'inhibiteur FC3 du complexe DEVC simulé par *Surflex-dock* (coloré en orange) vis-à-vis de la conformation expérimental (coloré en vert).

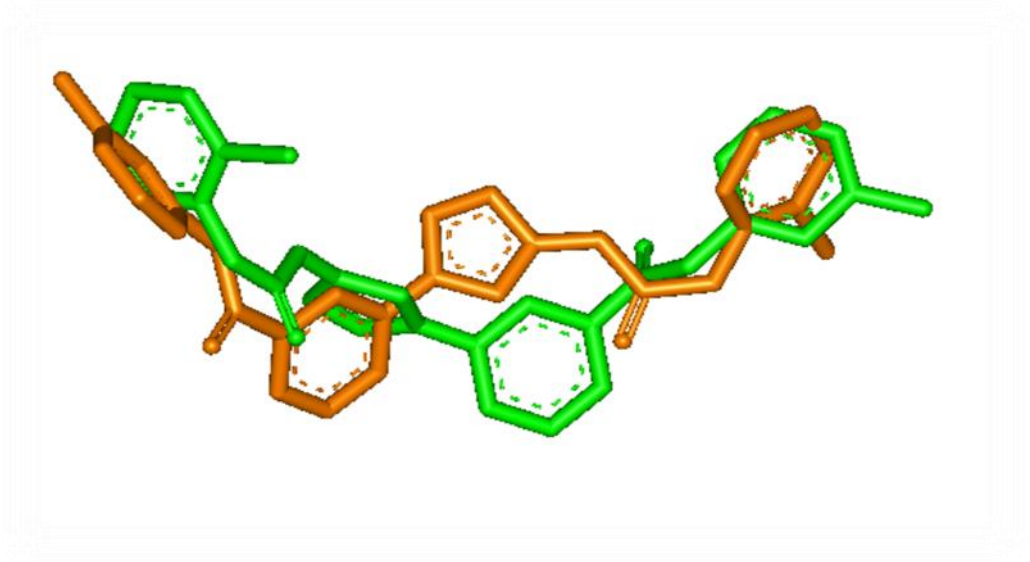


Figure V.2. Superposition de la conformation du ligand 3H8 issue de la diffraction par rayons X (coloré en vert) et celle simulée par *Surflex-dock* (coloré en orange).

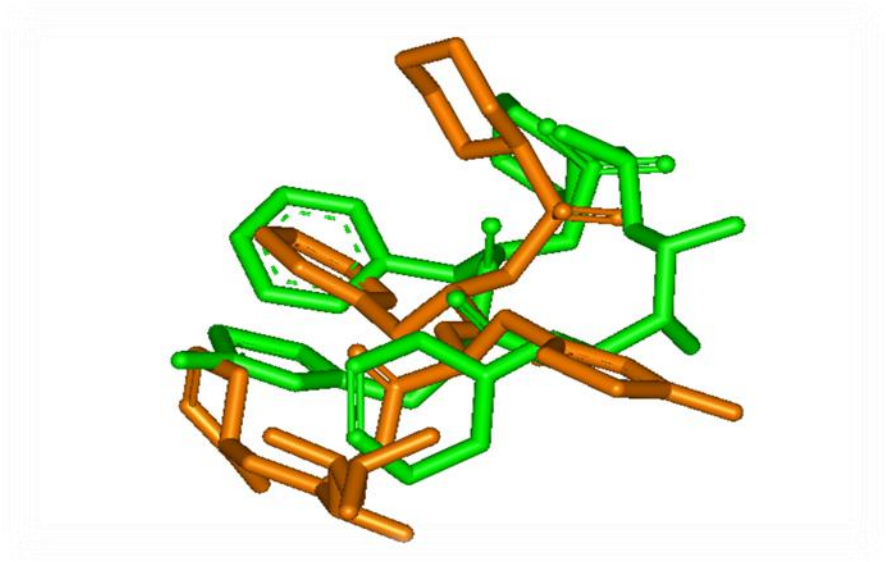


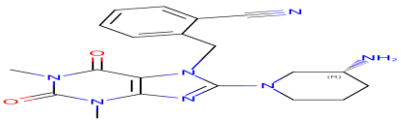
Figure V.3. Comparaison des géométries de l'inhibiteur L1A du complexe 2G20 données par rayon-X (coloré en vert) et par simulation avec *Surflex-dock* (coloré par type d'atomes).

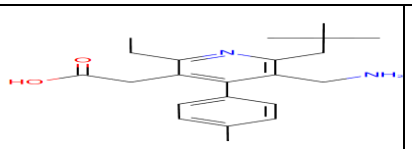
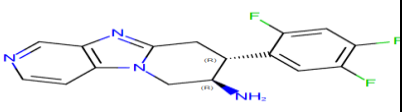
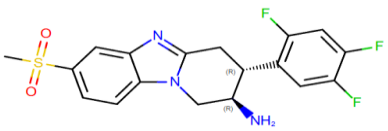
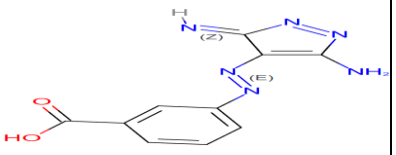
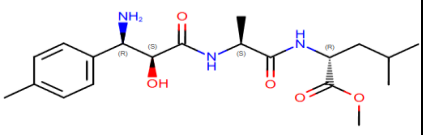
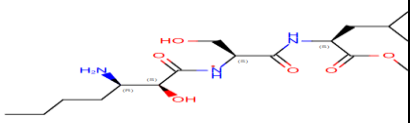
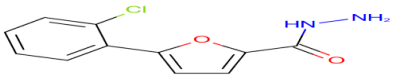
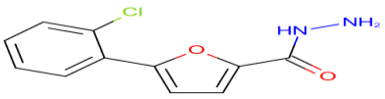
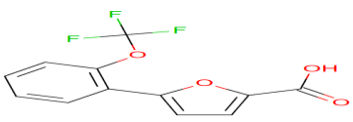
I.3. Coefficient de corrélation linéaire (r)

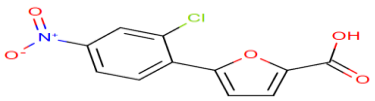
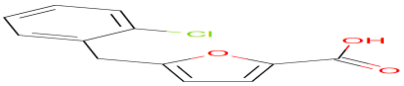
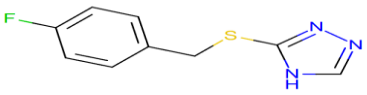
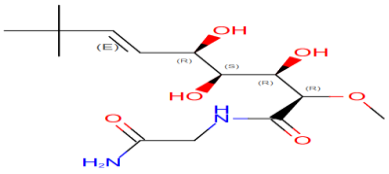
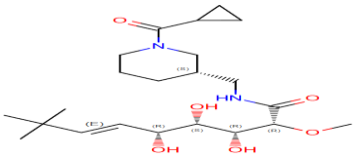
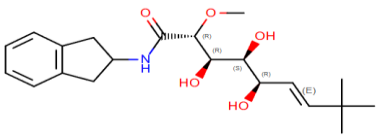
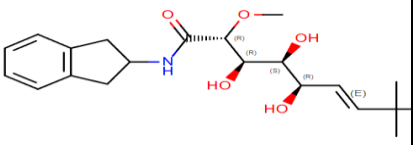
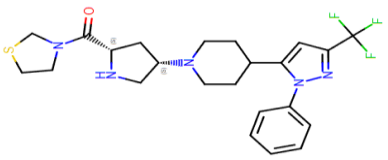
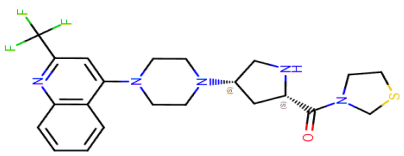
Afin de revalider l'efficacité du logiciel *Surflex-dock*, nous avons jugé indispensable de déterminer le coefficient de corrélation linéaire et d'élaborer la ligne de régression linéaire qui lie le score de docking moléculaire (Affinité) à l'activité biologique (IC_{50}) déterminée expérimentalement.

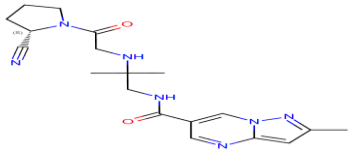
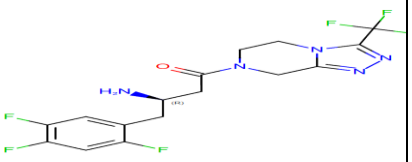
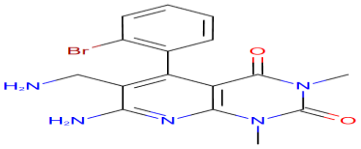
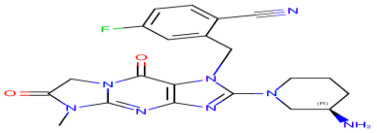
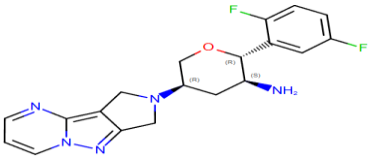
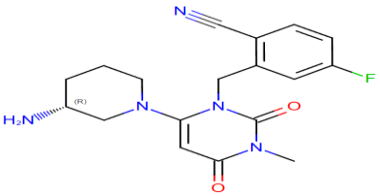
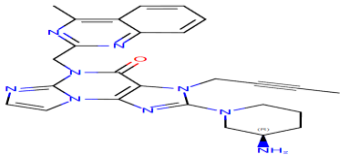
Différents complexes protéine-ligand, issus de la PDB et dont l'activité biologique a déjà été évaluée, ont fait l'objet d'une analyse par régression linéaire. *Surflex-dock* a procédé à l'essai de 50 complexes au total. Dans le tableau ci-dessous, on retrouve le score de docking des inhibiteurs analysés ainsi que leurs valeurs de logIC_{50}.

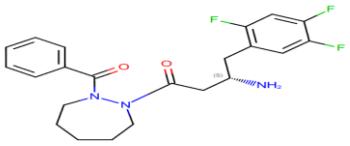
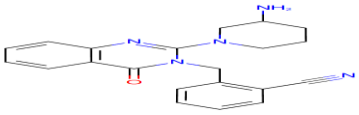
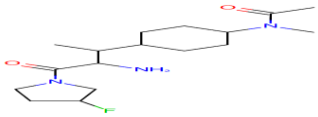
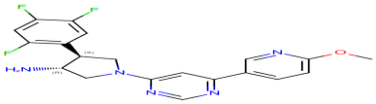
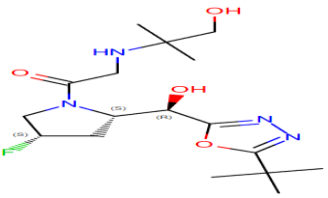
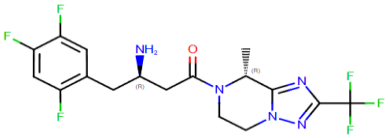
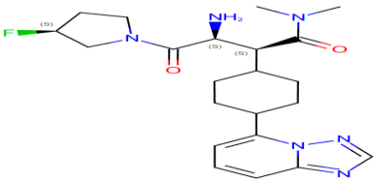
Tableau V.3. Affinités de 50 inhibiteurs simulée par *Surflex-dock* et les valeurs de leur IC50 obtenues expérimentalement.

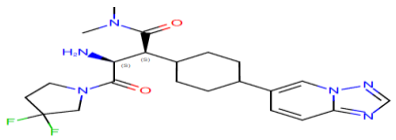
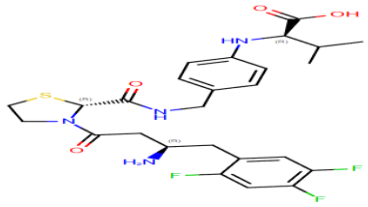
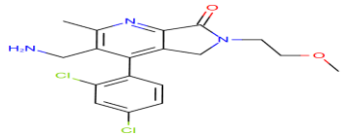
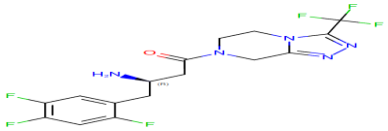
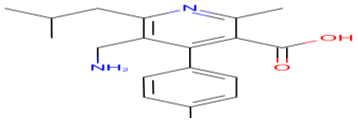
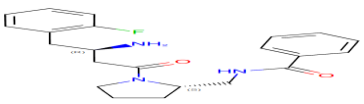
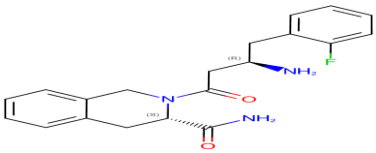
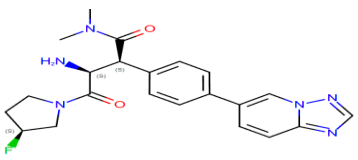
Code PDB	**Nom de l'inhibiteur**	**Structure de l'inhibiteur**	**Log IC_{50}**	**Final-0 Affinité (M^{-1})**
3G0D	2-({8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7h-purin-7-yl}methyl)benzonitrile		1,62	5,54

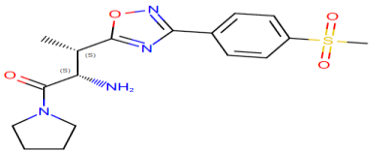
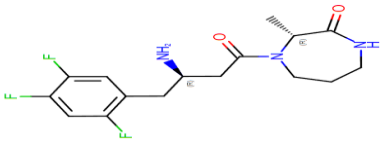
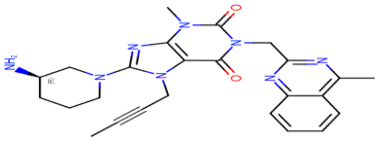
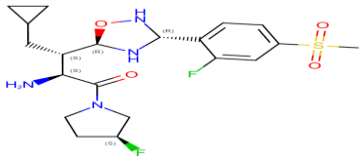
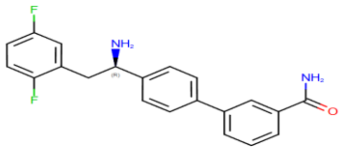
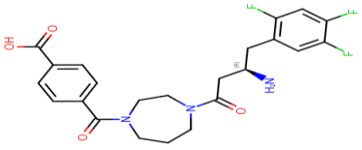
3O95	[5-(aminomethyl)-6-(2,2-dimethylpropyl)-2-ethyl-4-(4-methylphenyl)pyridin-3-yl]acetic acid		0,68	7,45
3HAC	(7R,8R)-8-(2,4,5-trifluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazo[1,2-a:4,5-c']dipyridin-7-amine		0,69	5,49
3HAB	(2R,3R)-7-(methylsulfonyl)-3-(2,4,5-trifluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazol-2-amine		1,81	8,3
2GG7	3-(5-amino-3-imino-3h-pyrazol-4-ylazo)-benzoic acid		3,24	2,71
2GG8	methyl n-[(2s,3r)-3-amino-2-hydroxy-3-(4-methylphenyl)propanoyl]-d-alanyl-d-leucinate		0,85	7,62
2GGB	Methyl n-[(2s,3r)-3-amino-2-hydroxyheptanoyl]-l-seryl-l-leucinate		0,55	7,71
2P9A	5-(2-chlorophenyl)furan-2-carbohydrazide		2,46	2,68
2P99	5-(2-chlorophenyl)furan-2-carbohydrazide		1,82	2,03
2Q93	5-(2-methoxyphenyl)-2-furoic acid		2,39	2,58
2Q94	5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-furoic acid		1,95	6,63

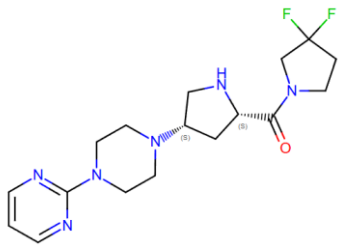
2Q95	5-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-furoic acid		2,76	2,19
2Q96	5-(2-chlorobenzyl)-2-furoic acid		3,23	5,37
3IU8	3-[(4-fluorobenzyl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazole		3,33	2,27
3PKB	(E,2R,3R,4S,5R)-N-(2-azanyl-2-oxidanylidene-ethyl)-2-methoxy-8,8-dimethyl-3,4,5-tris(oxidanyl)non-6-enamide		1,34	3,84
3PKC	(E,2R,3R,4S,5R)-N-[[(3S)-1-cyclopropylcarbonylpiperidin-3-yl]methyl]-2-methoxy-8,8-dimethyl-3,4,5-tris(oxidanyl)non-6-enamide		0,3	7,68
3PKD	(E,2R,3R,4S,5R)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2-methoxy-8,8-dimethyl-3,4,5-tris(oxidanyl)non-6-enamide		0,68	9,48
3PKE	(E,2R,3R,4S,5R)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-2-methoxy-8,8-dimethyl-3,4,5-tris(oxidanyl)non-6-enamide		0,36	10,31
3VJL	[(2S,4S)-4-{4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]piperidin-1-yl}pyrrolidin-2-yl](1,3-thiazolidin-3-yl)methanone		3,2	3,03
3VJM	1,3-thiazolidin-3-yl[(2S,4S)-4-{4-[2-(trifluoromethyl)quinolin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrrolidin-2-yl]methanone		2,8	4,75

3WQH	N-[2-({2-[(2S)-2-cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide		3,03	1,86
4FFW	(2r)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8h)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-a mine		3,07	3,59
4G1F	7-amino-6-(aminomethyl)-5-(2-bromophenyl)-1,3-dimethylpyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione		2,39	2,47
5I7U	2-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-5-methyl-6,9-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-1H-imidazo[1,2-a]purin-1-yl}methyl)-4-fluorobenzonitrile		1,2	6,34
5ISM	(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-(7H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8(9H)-yl)oxan-3-amine		0,81	5,11
5KBY	2-[[6-[(3~{R})-3-azanylpiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-bis(oxidanylidene)pyrimidin-1-yl]methyl]-4-fluoranyl-benzenecarbonitrile		0,63	10,3
5T4B	2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-(but-2-yn-1-yl)-5-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3H-imidazo[2,1-b]purin-4(5H)-one		2,84	2,27

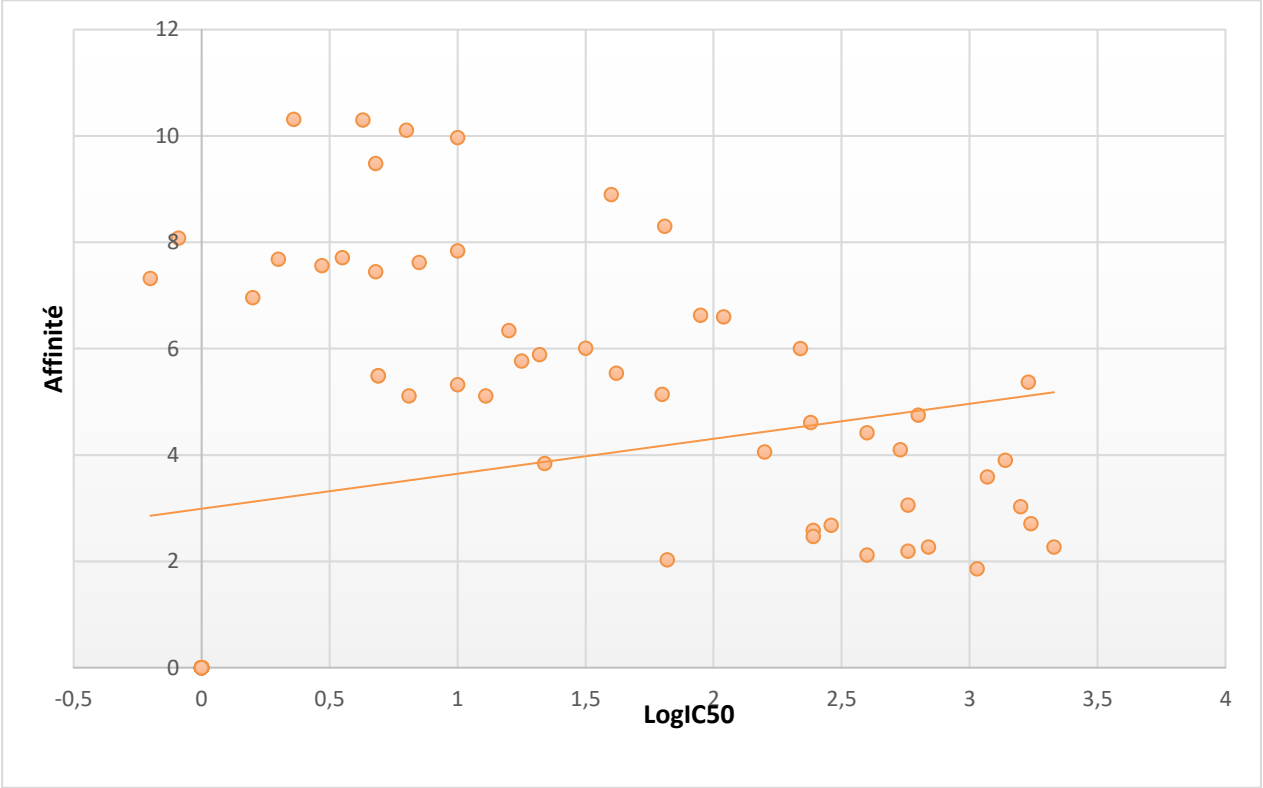
2OLE	(2r)-4-(2-benzoyl-1,2-diazepan-1-yl)-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine		-0,09	8,08
2ONC	2-({2-[(3r)-3-aminopiperidin-1-yl]-4-oxoquinazolin-3(4h)-yl}methyl)benzonitrile		2,6	4,42
2OPH	N-(trans-4-{(1s,2s)-2-amino-3-[(3s)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-methyl-3-oxopropyl}cyclohexyl)-n-methylacetamide		3,14	3,9
2QJR	(3r,4s)-1-[6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)pyrrolidin-3-amine		2,6	2,12
2QKY	2-[(2-{(2S,4S)-2-[(R)-(5-tert-butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)(hydroxy)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-2-oxoethyl)amino]-2-methylpropan-1-ol		0,2	6,96
2QOE	(2r)-4-[(8r)-8-methyl-2-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8h)-yl]-4-oxo-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine		1,6	8,9
2QT9	(2s,3s)-3-amino-4-[(3s)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-n,n-dimethyl-4-oxo-2-(trans-4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcycloh exyl)butanamide		1,8	5,14

2QTB	(2s,3s)-3-amino-4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-n,n-dimethyl-4-oxo-2-(trans-4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-ylcyclohexyl)butanamide		2,34	6
3Q8W	N-(4-{[({(2R)-3-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-1,3-thiazolidin-2-yl}carbonyl)amino]methyl}phenyl)-D-valine		1,11	5,11
3SWW	3-(aminomethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-6-(2-methoxyethyl)-2-methyl-5,6-dihydro-7H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-7-one		-0,2	7,32
1X70	(2r)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8h)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-a mine		1,5	6,01
3O9V	5-(aminomethyl)-2-methyl-4-(4-methylphenyl)-6-(2-methylpropyl)pyridine-3-carboxic acid		2,38	4,61
2BUB	n-({(2s)-1-[(3r)-3-amino-4-(2-fluorophenyl)butanoyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)benzamide		0,8	10,11
2BUC	(s)-2-[(r)-3-amino-4-(2-fluoro-phenyl)-butyryl]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid amide		1,25	5,77
2FJP	6-(4-{(1s,2s)-2-amino-1-[(dimethylamino)carbonyl]-3-[(3s)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-3-		2,2	4,06

	oxopropyl}phenyl)-1h-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-4-ium			
2HHA	(2s,3s)-3-{3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-1-oxo-1-pyrrolidin-1-ylbutan-2-amine		2,76	3,06
2IIV	(3r)-4-[(3r)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-methyl-1,4-diazepan-2-one		1	5,32
2RGU	8-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-7-but-2-yn-1-yl-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-d ione		1	9,97
3C43	(2S,3S)-4-cyclopropyl-3-{(3R,5R)-3-[2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazolidin-5-yl}-1-[(3S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-oxobutan-2-amine		2,73	4,1
3CCC	7-(aminomethyl)-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonitrile		0,47	7,56
3D4L	4'-[(1R)-1-amino-2-(2,5-difluorophenyl)ethyl]biphenyl-3-carboxamide		1,32	5,89
3EIO	4-({4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-1,4-diazepan-1-yl}carbonyl)benzoic acid		0,69	5,49

3F8S	2-(4-{(3S,5S)-5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]pyrrolidin-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine		2,04	6,6

L'analyse par régression linéaire a permis d'obtenir la courbe de corrélation suivante.



Graphe V.3. Corrélation entre l'activité biologique (Log IC_{50}) de 50 inhibiteurs et leur affinité ou Final-0 (M^{-1}).

Selon les travaux de Boucherit et *al*, (2014) « r =0,76 », Merzoug et *al*, (2015) « r = 0,728 », un programme de docking moléculaire est performant quand la valeur absolue du coefficient de corrélation linéaire dépasse |0,5 |, ce qui est en parfait accord avec notre résultat **[137, 139]**.

L'analyse par régression linéaire donne un coefficient de corrélation égal à -0,74. Autrement dit, les scores fournis par *Surflex-dock* et les valeurs de Log IC_{50} des inhibiteurs étudiés sont fortement corrélés. Ceci est également cohérent avec les résultats obtenus par Chikhi et Bensegueni (2010) ; Kamel et *al*, (2010) **[140, 141].**

Conclusion

Au vu des résultats du test RMSD, de l'analyse visuelle et de la corrélation linéaire, nous pouvons affirmer que le logiciel *Surflex-dock* est d'une grande efficacité et peut être utilisé sans hésitation pour simuler l'inhibition de la lipase pancréatique.

II. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de la lipase pancréatique par l'Orlistat

II.1. Choix du complexe

Notre étude porte sur l'enzyme lipase pancréatique, dont la structure est extraite de la *PDB*. Nous avons choisi le code 6H1A, qui offre une résolution de 1,75 Å, contenant de la lipase Homo sapiens, de l'ion zinc et de l'ion acétate. Les caractéristiques de cette enzyme sont regroupées dans le tableau V.4 ci-dessous.

Tableau V.4. Caractéristiques du complexe 6H1A **[142].**

Molécule	Human bile salt activated lipase
Complexe	6H1A
Classification	Hydrolase EC : 3.1.1.13
Organisme	Homo sapiens
N de chaine	A
Nombre d'acides aminés par chaîne	547
Résolution	1,75 Å

II.2. Site actif

II.2.1. La définition du site actif

L'idée du site actif est au cœur de la biochimie et de la biologie moléculaire. Cela fait référence à une zone précise et minutieusement structurée d'une molécule, généralement soit une enzyme, soit une protéine, où se produit l'activité catalytique ou fonctionnelle majeure. L'assemblage exact d'acides aminés à l'intérieur de la protéine constitue le site actif, créant une poche ou un creux en trois dimensions. Cette zone peut identifier, se lier et ensuite convertir un ou plusieurs substrats chimiques en produits par le biais d'une réaction biochimique spécifique.

Le site actif se distingue par sa structure, sa composition chimique et ses caractéristiques physico-chimiques, qui définissent la faculté de l'enzyme à interagir de façon sélective avec des molécules spécifiques. Les atomes ou radicaux du substrat interagissent avec ceux du site actif à travers des liaisons de faible énergie telles que les liaisons hydrogène, de Van der Waals, les interactions électrostatiques, les interactions hydrophobes, …etc **[143]**.

II.2.2. La structure du site actif

- **Site de liaison au substrat (site de reconnaissance)**

-Garantit la spécificité par le biais d'interactions non.

-Un placement exact du substrat facilite la catalyse.

- **Centre catalytique**

-Renferme les acides aminés catalytiques à l'origine de la réaction chimique.

-Peut engendrer des cofacteurs ou des groupements prosthétiques **[144].**

II.3. Identification du site de liaison du ligand

Le rôle des enzymes est associé à trouver des sites de liaison aux protéines-ligands, ou plus généralement, toutes les zones propices à l'interaction avec de petites molécules est essentiel pour acquérir une compréhension biologique du fonctionnement des protéines.

II.3.1. Serveur DoGSiteScorer

Le serveur *DoGSiteScorer* montre qu'il existe 14 sites de liaison potentiels (figure V. 4). Les résultats de ce serveur sont démontrés dans le tableau V. 5 au-dessous. Une poche est plus susceptible d'être droguable si elle a un score de droguabilité plus élevé. Une poche droguable est généralement identifiée par son grand volume de poche, sa grande profondeur et son rapport élevé d'acides aminés apolaires **[104]**.

La plus grande poche (P_0), représentée en orange, se distingue par :

- La plus grande poche (P_0), à un volume de 1111,44 $Å^3$;
- Rapport des acides aminés apolaires : 0,52;
- Donneurs de liaisons hydrogène : 24;
- Accepteurs de liaisons hydrogène : 77;
- Interactions hydrophobes : 54;

- Taux d'hydrophobie : 0,38.

Tableau V.5. Les poches de liaison pour la lipase (PDB ID: 6H1A) prédites par le serveur *DoGSiteScorer*

Poche	Volume Å^3	Surface Å^2	Score de drogue
P_0	1111,44	1278,28	0,81
P_1	641,17	805,52	0,81
P_2	517,76	744,85	0,72
P_3	405,57	749,99	0,86
P_4	277,57	446,9	0,45
P_5	252,19	321,09	0,42
P_6	232,02	395,84	0,45
P_7	215,36	338,79	0,37
P_8	214,27	443,95	0,51
P_9	182,5	311,57	0,23
P_10	157,35	113,7	0,47
P_11	141,55	189,71	0,2
P_12	141,31	227,72	0,22
P_13	124,03	211,68	0,24

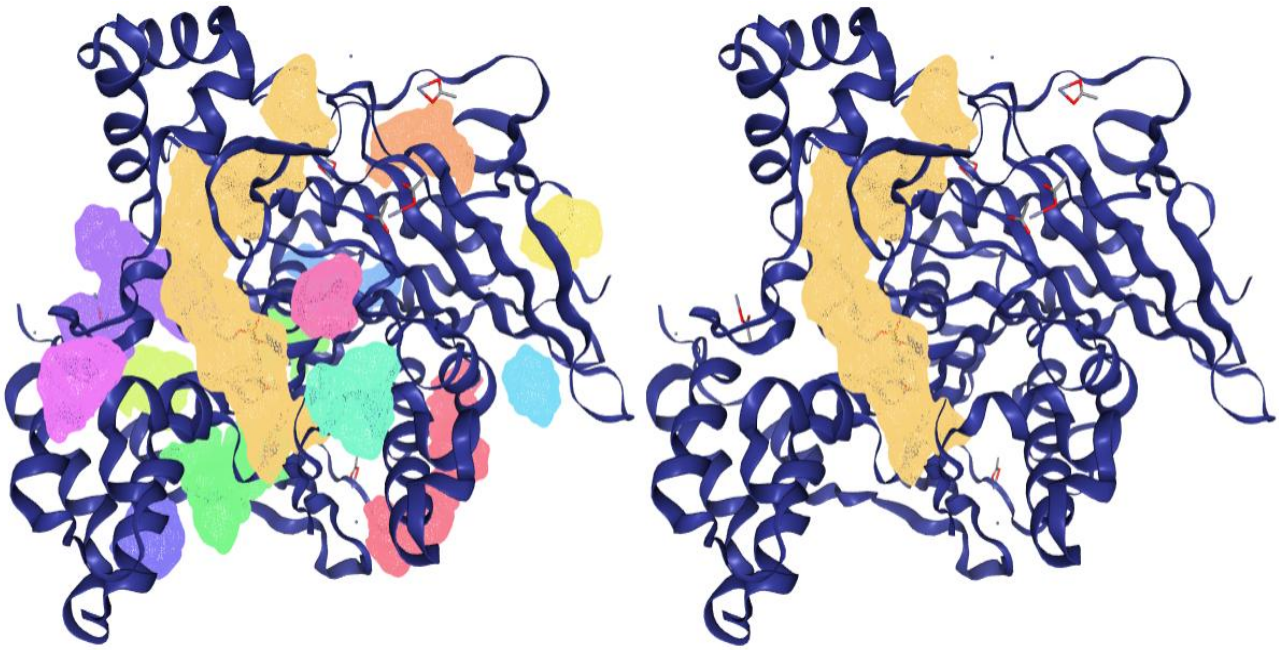


Figure V.4. Les poches de liaison prédites par le serveur *DoGSiteScorer* (PDB ID: 6H1A)

II.3.2. Serveur *PrankWeb*

Il existe un site de liaison potentiel, selon les résultats de l'enquête sur le serveur *PrankWeb* **[106]** (figure V.5). Ce site a un score de poche égale à 19,48. Le site détecté (poche rouge) contient les résidus suivants: A_63, A_71, A_106, A_107, A_108, A_110, A_111, A_112, A_113, A_116, A_117, A_124, A_125, A_193, A_194, A_272, A_281, A_284, A_285, A_286, A_317, A_320, A_322, A_323, A_324, A_327, A_393, A_433, A_434, A_437, A_439, A_440, A_445.

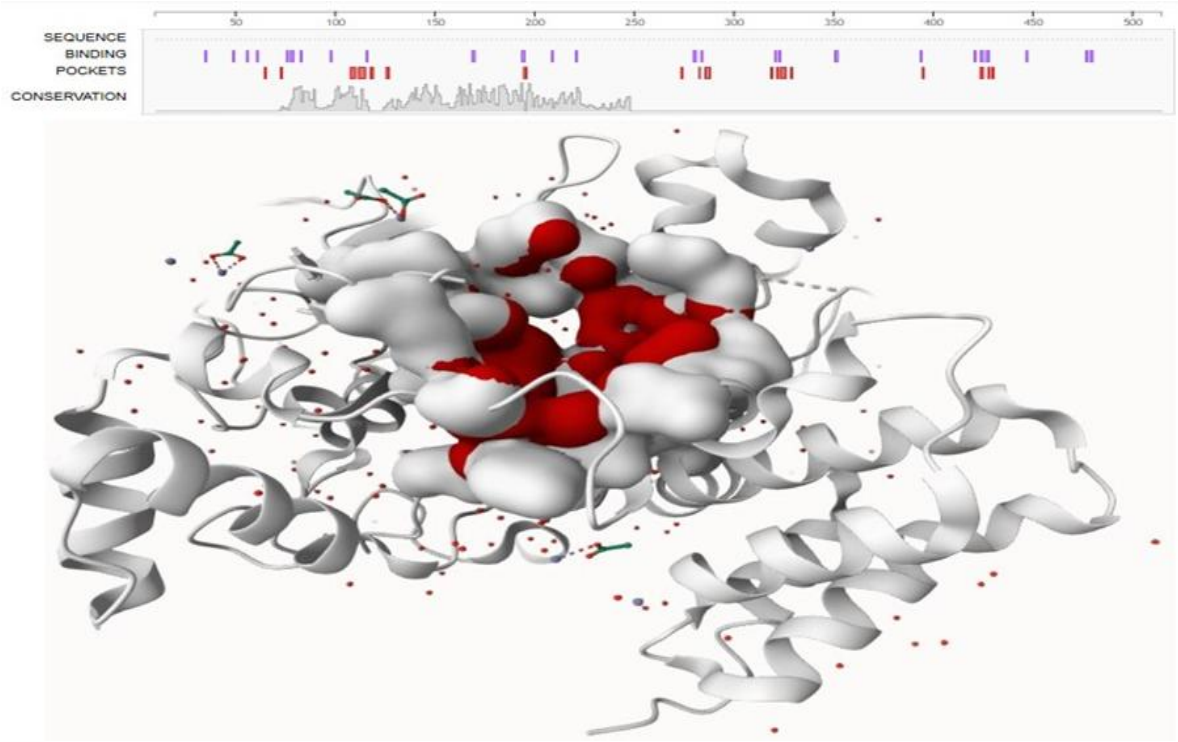


Figure V.5. Site de liaison prédit représenté en rouge à l'aide de *PrankWeb* (*PDB* : 6H1A).

II.3.3. Serveur *CASTp*

Le site actif est prédit par *CASTp* et illustré dans la figure V.6 et le tableau V.6, avec le nom des résidus et la position des acides aminés. La molécule réceptrice possède une poche (identifiée par la chaîne A) d'une surface de 990,072 $Å^2$ et d'un rapport surface/volume de 946,292 $Å^3$.

Tableau V.6. Prédiction des poches et des sites de liaison des ligands à l'aide de *CASTp* de la protéine lipase pancréatique.

Positions des résidus	**Acides aminés**	**Positions des résidus**	**Acides aminés**	**Positions des résidus**	**Acides aminés**
63	ARG	125	TYR	317	ASN
65	LEU	145	VAL	319	MET
66	GLN	146	GLY	320	ASP
67	ALA	147	PRO	321	GLY
68	THR	148	LEU	322	HIS
69	ILU	193	GLU	323	ILE

70	THR	195	ALA	324	PHE
71	GLN	220	SER	327	ILE
75	TYR	227	TRP	392	LEU
105	TYR	236	TRP	393	PHE
106	GLY	267	THR	433	ALA
107	GLY	268	LEU	434	ASP
108	ALA	270	TYR	436	ALA
109	PHE	271	LYS	437	ASP
110	LEU	272	VAL	438	ASP
111	MET	273	PRO	439	ILE
112	GLY	274	LEU	440	GLN
113	SER	281	MET	445	LYS
115	HIS	284	TYR	453	TYR
116	GLY	285	VAL	124	LEU
117	ALA	286	GLY	288	VAL
119	PHE	287	PHE		

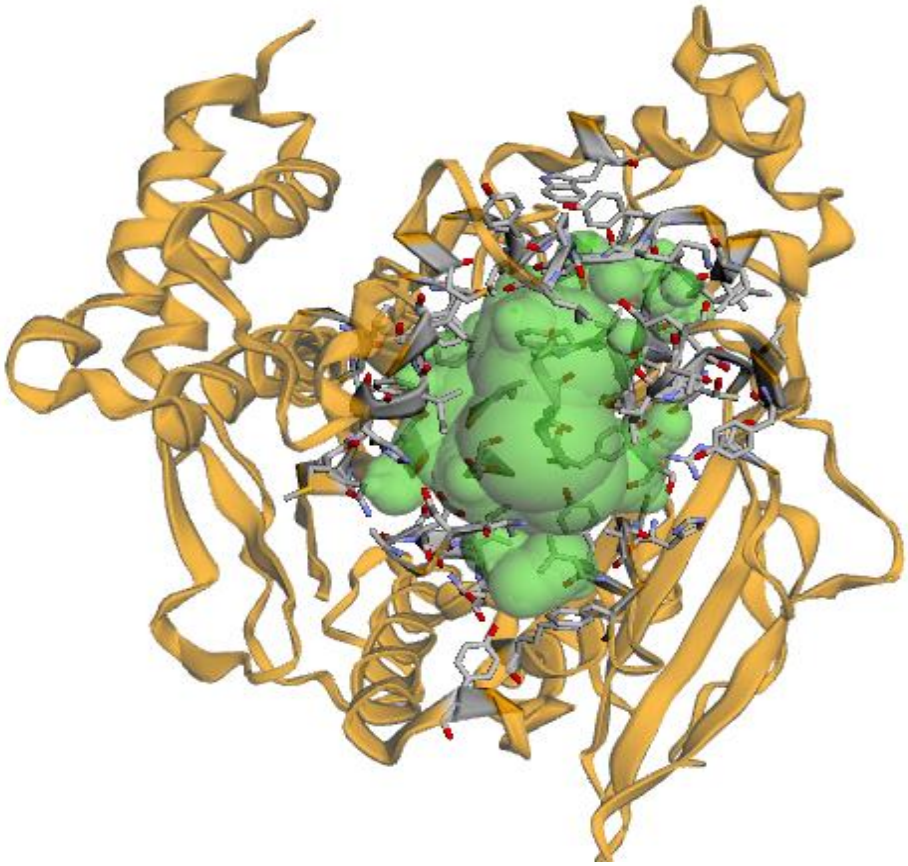


Figure V.6. La surface de la poche de site liaison de LP (PDB ID : 6H1A), calculée par *CASTp 3.0.*

II.4. Analyse visuelle des interactions 6H1A - Orlistat

Au cours de cette phase, nous avons analysé le processus d'inhibition déclenché par le médicament Orlistat (2S,3S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxooxetan-2-yl]tridecan-2-yl2-formamido-4-methylpentanoate) lorsqu'il interagit avec l'enzyme cible, la lipase pancréatique extraite de la structure cristallographique 6H1A. Les données obtenues grâce à la simulation effectuée avec le programme *Surflex-dock* révèlent que cet inhibiteur possède une affinité de 1,23 M^{-1}. L'observation visuelle des interactions entre l'Orlistat et la lipase pancréatique, comme illustré dans la figure V. 7, souligne la nature des liaisons formées par l'inhibiteur au sein du site actif de cible thérapeutique.

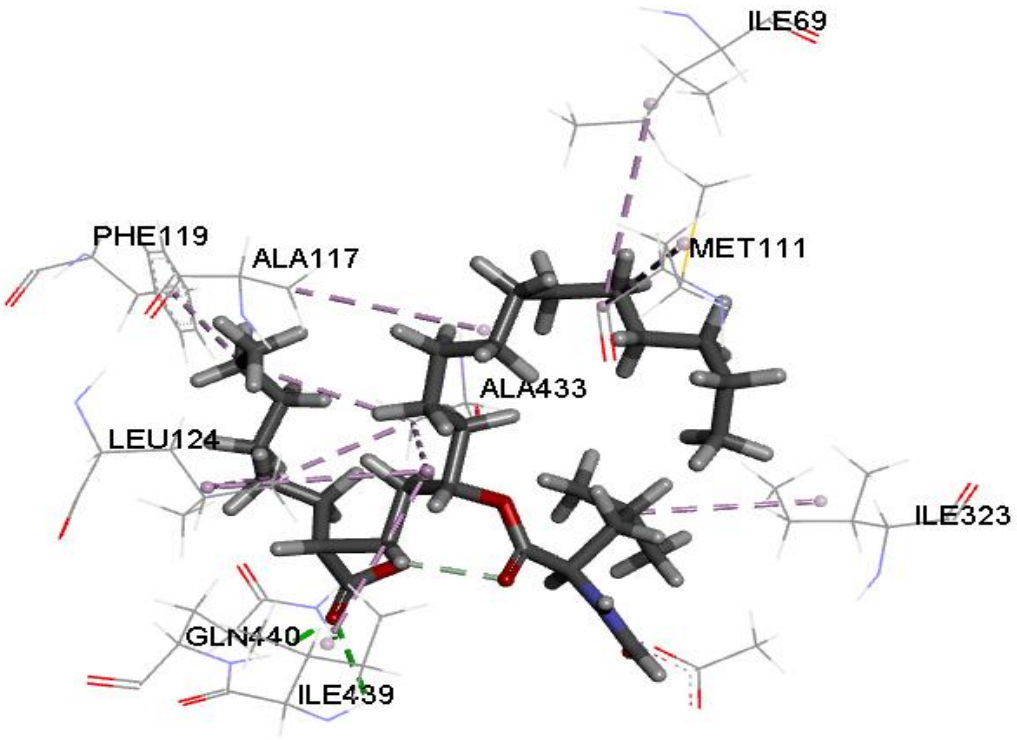


Figure V.7. Mode d'interaction de médicament Orlistat avec le site actif de la lipase pancréatique.

Cette affinité se traduit par la formation de diverses interactions entre l'enzyme et l'inhibiteur, mises en évidence à l'aide du logiciel *Discovery Studio Visualizer*. L'analyse révèle principalement la présence des interactions hydrophobes et de liaisons hydrogène. Ce mode d'interaction favorise un positionnement adéquat de l'Orlistat au sein de la cavité catalytique, lui permettant de bloquer l'accès du substrat naturel et d'entraîner ainsi l'inhibition de l'activité enzymatique.

La stabilité de l'inhibiteur Orlistat au sein du site actif est renforcée par plusieurs interactions hydrophobiques faisant intervenir les résidus de : Ile69, Met111, Ala117, Phe119, Leu124, Ile323, Ala433, Ile439 et Gln440. La figure V. 8 ci-dessous illustre ces interactions.

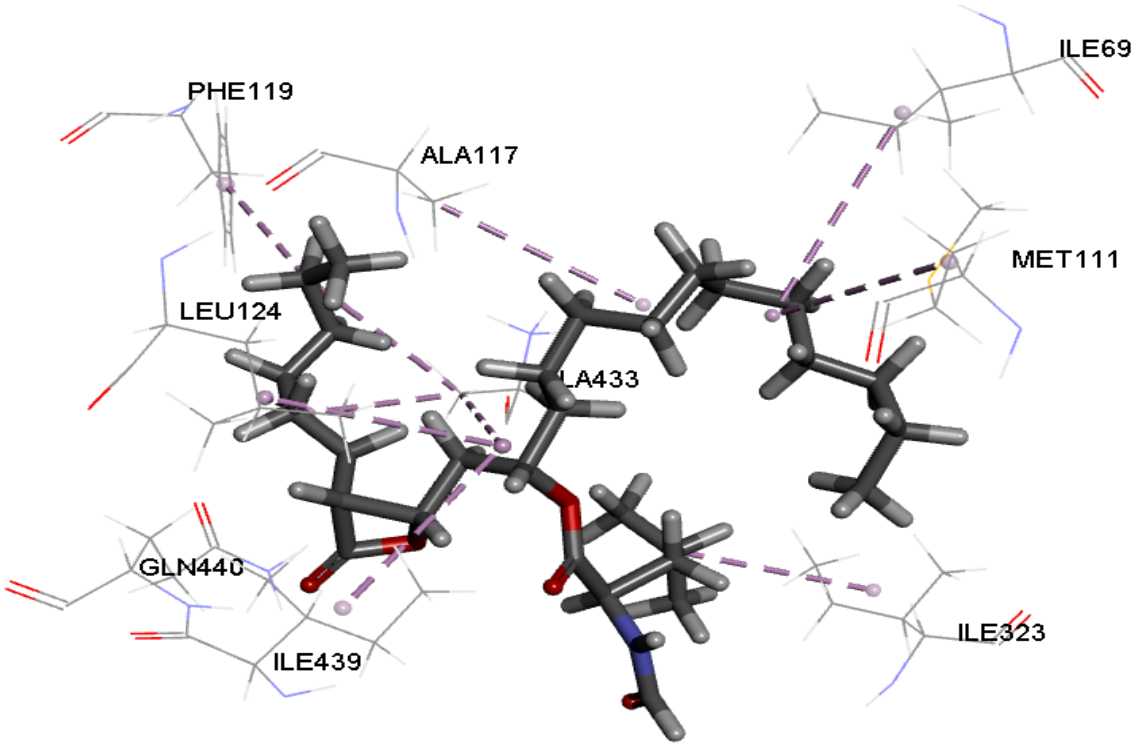


Figure V.8. Interactions hydrophobiques de l'Orlistat avec la lipase pancréatique.

De plus, l'analyse visuelle met en évidence la stabilisation de médicament Orlistat par la formation de trois liaisons hydrogène, représentées en tirets verts discontinus, impliquant les résidus Gln440 et Ile439. Les interactions hydrogènent vue par le programme *BIOVIA Discovery Studio Visualiser* établit entre ce composé et les acides aminés du site actif de la lipase pancréatique ont été représenté dans le tableau V. 7 et la figure V.9 suivant.

Tableau V.7. Liaisons hydrogène établies par l'Orlistat avec le site actif de la lipase pancréatique.

N°	Atome du ligand	Atome et résidus du site actif	Distance (Å)
1	O	H-N Gln440	1,92 Å
2	O	H-N_{E2} Gln440	2,30 Å
3	O	H-N Ile439	3,00 Å

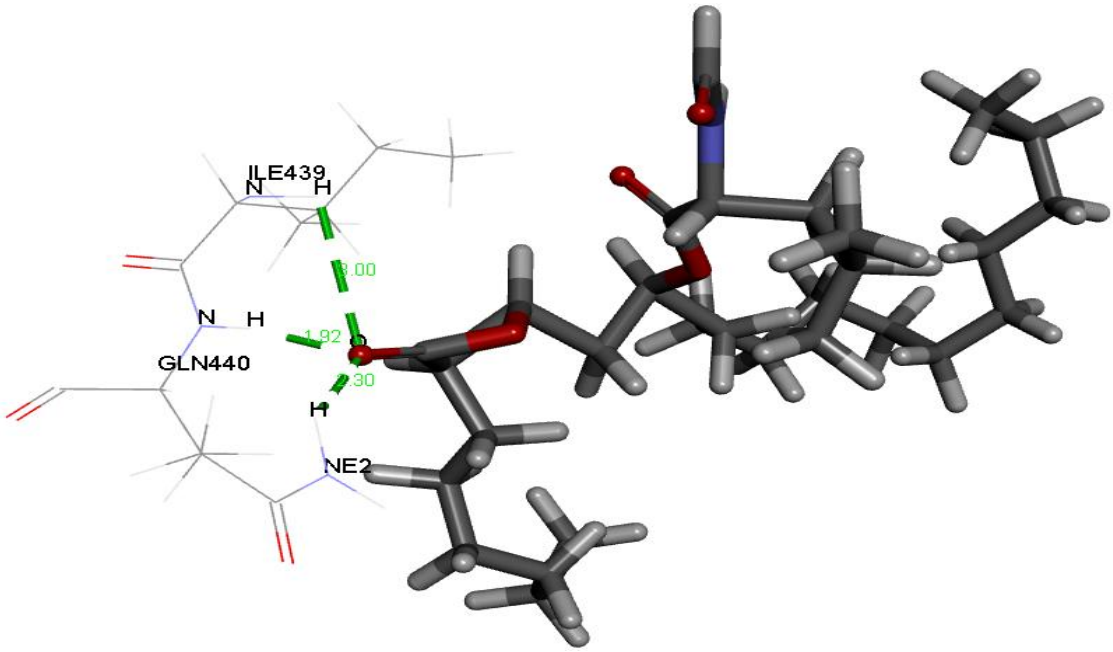


Figure V.9. Représentation des interactions hydrogène formées par l'inhibiteur Orlistat avec la lipase pancréatique.

L'inhibiteur Orlistat, issu de l'étude précédente, a été retenu comme composé de référence dans le but de sélectionner, à partir de la chimiothèque *COCONUT*, de nouveaux inhibiteurs plus efficaces de la lipase pancréatique.

III. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la lipase pancréatique

III.1. Protocole du criblage virtuel

Le criblage virtuel facilite l'estimation rapide et économique de l'activité des composés. Effectivement, le criblage est de plus en plus utilisé pour choisir un nombre limité de composés à tester expérimentalement parmi une large collection de molécules **[145].**

Un ensemble de 322 composés issus de la chimiothèque *COCONUT* a été soumis à un docking moléculaire à l'aide du logiciel *Surflex-dock*, dans le but d'évaluer leurs interactions avec le site actif de la lipase pancréatique. La sélection a été réalisée en fonction de leurs affinités de liaison (score de docking moléculaire). Les résultats de criblage obtenus sont regroupés dans le tableau V. 8 ci-dessous.

Tableau V.8. Scores obtenus par *Surflex-dock* des inhibiteurs dans le site actif de la lipase pancréatique

Code ID	Nom	Affinité	Code ID	Nom	Affinité
CNP0182842.1	bergenin	2,25	CNP0324505.0	retusin	2,49
CNP0597189.0	theophylline	3,31	CNP0257120.0	jaceosidin	3,78
CNP0336210.0	salicin	2,58	CNP0292269.0	kaempferol	2,58
CNP0201094.1	lovastatin	3,04	CNP0304008.0	isorhamnetin	3,23
CNP0328305.0	theobromine	2,78	CNP0145919.0	genkwanin	2,42
CNP0268715.1	rutin	2,33	CNP0135128.0	thymol	3,54
CNP0228556.0	caffeine	3,12	CNP0188030.0	myristicin	3,87
CNP0216822.2	adenosine	3,04	CNP0103504.0	quercetin	4,06
CNP0246782.0	diosmetin	3,73	CNP0291283.0	umbelliferone	2,02
CNP0248340.0	acacetin	2,09	CNP0143206.1	picein	3,08
CNP0224273.0	santin	4,22	CNP0311798.0	5128-44-9	2,97
CNP0392086.0	pachypodol	2,91	CNP0286100.0	scoparone	2,45
CNP0107419.0	7 methoxycoumarin	2,00	CNP0291526.0	kaempferide	3,27
CNP0291283.0	umbelliferone	2,02	CNP0214931.0	methoxsalen	3,52
CNP0281698.0	osthole	2,35	CNP0251015.0	apigenin	2,60
CNP0187563.0	isoimperatorin	3,86	CNP0376000.0	quercetagetin	2,73
CNP0184442.0	scopoletin	2,86	CNP0386988.0	esculetin	3,09
CNP0262443.0	isoscopoletin	2,65	CNP0253983.0	aristololactam	2,65
CNP0211069.0	bergapten	3,00	CNP0223782.0	chrysoeriol	4,32
CNP0110273.0	methyl gallate	2,23	CNP0270199.0	vanillin	3,03
CNP0133244.0	gallic acid	2,64	CNP0122021.0	vanillic acid	2,11

CNP0230203.0	salicylic acid	4,06	CNP0225025.0	coumarin	2,35
CNP0190002.0	daidzein	3,85	CNP0174866.0	genistein	1,69
CNP0328371.0	coumestrol	3,68	CNP0279503.0	luteolin	3,00
CNP0290456.0	scutellarein	3,38	CNP0105429.0	myricetin	4,70
CNP0310279.0	morin	2,80	CNP0284245.0	herbacetin	2,37
CNP0276366.0	fisetin	3,66	CNP0156838.0	glycitein	2,29
CNP0314566.0	Biochanin a	3,57	CNP0391742.0	isofraxidin	2,71
CNP0379475.0	phloretin	4,34	CNP0321554.0	hordenine	1,95
CNP0328305.0	theobromine	2,78	CNP0320906.0	methyl salicylate	3,22
CNP0214931.0	methoxsalen	3,52	CNP0232100.0	purpurin	1,59
CNP0218028.0	naringenin	1,98	CNP0386988.0	esculetin	3,09
CNP0281698.0	osthole	2,35	CNP0224900.0	ellagic acid	1,74
CNP0391742.0	isofraxidin	2,71	CNP0273828.0	allantoin	2,96
CNP0388833.0	khellin	3,98	CNP0223782.0	chrysoeriol	4,32
CNP0324505.0	retusin	2,49	CNP0192500.0	angelicin	2,56
CNP0293402.0	plumbagin	3,21	CNP0147465.0	tricin	3,46
CNP0270199.0	vanillin	3,03	CNP0219031.0	acetovanillone	3,44
CNP0181824.0	rubiadin	4,78	CNP0292843.0	citropten	2,77
CNP0328696.0	obtusifolin	2,28	CNP0153549.0	isopimpinellin	2,68
CNP0145577.0	p-cymene	2,60	CNP0330206.0	rhamnetin	1,94
CNP0348920.0	artemetin	4,22	CNP0159137.0	juglone	3,12
CNP0309152.0	alizarin	3,81	CNP0136227.0	benzoic acid	2,23
CNP0221160.0	gramine	2,43	CNP0134292.0	eugenol	3,79
CNP0139758.0	skimmianine	3,29	CNP0307572.0	danthron	3,85
CNP0214576.0	chamazulene	3,34	CNP0290456.0	scutellarein	3,38

CNP0186815.0	guaiazulene	2,23	CNP0328096.0	psoralen	3,07
CNP0155116.0	syringic acid	3,66	CNP0221160.0	gramine	2,43
CNP0287592.0	anthraquinone	3,04	CNP0410358.0	phellopterin	3,18
CNP0121394.0	calycosin	4,37	CNP0192878.0	oroxylin a	3,82
CNP0184539.0	chrysophanol	3,67	CNP0295922.0	fraxetin	2,68
CNP0236338.0	galangin	2,85	CNP0400723.0	pectolinarigenin	3,86
CNP0155116.0	syringic acid	3,66	CNP0153549.0	isopimpinellin	2,68
CNP0210919.0	carvacrol	2,54	CNP0348920.0	artemetin	4,22
CNP0162085.0	35241-55-5	3,23	CNP0390158.0	tanshinone iia	2,43
CNP0284444.0	neobavaisoflavone	3,99	CNP0297303.0	isoformononetin	2,87
CNP0270767.0	imperatorin	3,28	CNP0263608.0	benzyl alcohol	3,07
CNP0414137.0	resorcinol	2,66	CNP0394762.0	hydroxygenkwanin	3,39
CNP0224875.0	tectorigenin	2,16	CNP0255210.0	karanjin	2,85
CNP0308187.0	pyrogallol	2,67	CNP0329318.0	baicalein	1,36
CNP0320181.0	physcion	2,06	CNP0271812.0	tryptanthrin	3,31
CNP0275287.0	hydroxytyrosol	3,41	CNP0338598.0	rhamnocitrin	2,85
CNP0284444.0	neobavaisoflavone	3,99	CNP0203120.0	**loureirin a**	**5,65**
CNP0221661.0	rhein	3,19	CNP0316445.0	aloe-emodin	2,87
CNP0230294.0	lapachol	2,49	CNP0307572.0	danthron	3,85
CNP0159011.0	dictamnine	3,59	CNP0287011.0	harmine	3,90
CNP0276010.0	ethyl gallate	4,15	CNP0401834.0	6-methoxyluteolin	3,73
CNP0273828.0	allantoin	2,96	CNP0214576.0	chamazulene	3,34
CNP0330793.0	wogonin	2,31	CNP0315575.1	shikonin	5,32
CNP0293402.0	plumbagin	3,21	CNP0254691.0	xanthotoxol	3,57

CNP0313085.1	l-alanine	2,83	CNP0121394.0	calycosin	4,37
CNP0244570.1	dihydrokavain	2,85	CNP0297303.0	isoformononetin	2,87
CNP0302990.0	isokaempferide	2,24	CNP0246600.0	magnolol	3,75
CNP0382038.2	decursinol	2,94	CNP0254901.1	gastrodin	3,89
CNP0316524.0	eugenol acetate	3,83	CNP0400723.0	pectolinarigenin	3,86
CNP0163085.0	robinetin	4,57	CNP0214406.0	synephrine	3,42
CNP0214931.0	methoxsalen	3,52	CNP0112201.0	erianin	5,41
CNP0190886.0	higenamine	3,48	CNP0223104.0	sesamol	2,89
CNP0256270.0	piperitone	1,94	CNP0171506.0	protocetraric acid	2,59
CNP0348920.0	artemetin	4,22	CNP0253692.1	lancerin	2,25
CNP0309152.0	alizarin	3,81	CNP0109625.1	l-theanine	3,63
CNP0186061.1	swertisin	2,17	CNP0286938.1	bavachinin	2,12
CNP0244112.1	d-carvone	2,91	CNP0222109.2	evodiamine	4,84
CNP0263608.0	benzyl alcohol	3,07	CNP0492109.0	muscimol	4,18
CNP0184539.0	chrysophanol	3,67	CNP0162125.1	oleacein	3,45
CNP0155660.0	mollugin	2,95	CNP0322117.0	lavandulyl acetate	3,47
CNP0180496.0	cannabinol	4,24	CNP0252373.0	dl-goitrin	2,24
CNP0191217.0	estragole	2,85	CNP0239243.0	icaritin	3,01
CNP0158137.0	alpha-mangostin	0,60	CNP0240502.1	methylophiopogonanone b	2,73
CNP0414137.0	resorcinol	2,66	CNP0191534.0	3155-51-9	2,46
CNP0116175.0	tetrahydropiperine	3,69	CNP0230608.0	butyl 4-hydroxybenzoate	5,25
CNP0108546.1	conessine	1,75	CNP0216822.2	adenosine	3,04
CNP0219818.1	homoharringtonine	2,39	CNP0191532.11	quinidine	3,70

CNP0190943.1	vitexin	1,67	CNP0240312.1	friedelin	2,97
CNP0171505.1	quercitrin	2,94	CNP0180599.1	hyperoside	3,80
CNP0143206.1	picein	3,08	CNP0180599.2	isoquercetin	2,21
CNP0186983.3	aloin	2,64	CNP0143769.0	67858-30-4	3,63
CNP0330793.0	wogonin	2,31	CNP0350010.0	5,7-dihydroxy-4methylcoumarin	2,74
CNP0354403.1	boldine	2,86	CNP0188010.1	cepharanthine	3,38
CNP0215502.1	reserpine	2,02	CNP0384719.1	brazilin	2,14
CNP0266277.0	2309-49-1	3,22	CNP0293352.2	(-)-epicatechin	3,20
CNP0195444.1	pterosin b	2,29	CNP0219063.2	ursolic acid	1,04
CNP0490967.0	aristolochic acid	2,50	CNP0186983.2	aloin b	3,89
CNP0188078.1	limonin	1,06	CNP0222481.1	glycitin	1,46
CNP0164185.1	lupinine	2,79	CNP0273956.0	camphor	2,23
CNP0311257.0	alpha-terpineol	1,67	CNP0160255.0	eucalyptol	3,07
CNP0203449.0	alpha-pinene	2,11	CNP0150444.0	linalyl acetate	2,73
CNP0213992.1	arctigenin	3,44	CNP0146195.0	sabinene	2,16
CNP0352168.1	matairesinol	3,45	CNP0266139.1	ajmalicine	3,00
CNP0354243.1	isoschaftoside	0,42	CNP0122799.1	tracheloside	3,38
CNP0256268.0	camphene	2,38	CNP0277875.1	ajugol	1,71
CNP0286199.1	curzerenone	2,88	CNP0268073.2	taxifolin	3,39
CNP0343908.0	embelin	2,75	CNP0219104.1	l-proline	1,93
CNP0213414.1	podophyllotoxin	2,68	CNP0260756.1	taraxasterol	3,39
CNP0416274.0	isoginkgetin	2,85	CNP0293352.3	cianidanol	4,14
CNP0186061.1	swertisin	2,17	CNP0244112.1	d-carvone	2,91
CNP0146263.1	fraxinellone	3,81	CNP0125219.0	allocryptopine	3,48

CNP0182212.1	loganin	1,22	CNP0234357.1	heliotrine	3,30
CNP0344781.1	cytisine	3,63	CNP0117429.2	daidzin	1,05
CNP0242593.1	aucubin	2,41	CNP0192174.2	procyanidin b3	2,35
CNP0199950.1	cynaroside	1,30	CNP0256103.1	sweroside	3,28
CNP0117445.1	mangiferin	0,86	CNP0187308.1	camptothecin	2,50
CNP0214412.1	esculin	3,19	CNP0168302.1	verbenalin	2,57
CNP0257836.1	picrocrocin	0,96	CNP0190059.1	elemonic acid	4,36
CNP0230774.1	22688-79-5	2,94	CNP0370068.1	pristimerin	2,14
CNP0422611.1	piceid	2,92	CNP0241232.1	acteoside	-0,80
CNP0189521.2	kaurenoic acid	2,18	CNP0226572.4	betulinic acid	1,05
CNP0288430.1	akba	2,69	CNP0269715.3	lupeol	1,94
CNP0230258.2	aromadendrin	2,64	CNP0266810.1	rhapontin	2,43
CNP0225577.1	syringin	2,85	CNP0337666.1	tectoridin	1,54
CNP0123354.3	sesamin	3,70	CNP0299272.4	alpha-amyrin	2,22
CNP0270881.1	carnosic acid	1,21	CNP0295803.1	geniposide	3,72
CNP0121282.1	secoxyloganin	1,82	CNP0141025.2	**tetrandrine**	**6,81**
CNP0259481.4	(-)-borneol	2,94	CNP0231068.1	**genipin**	**5,04**
CNP0140264.3	fargesin	3,90	CNP0281654.1	puerarin	2,14
CNP0167643.2	afzelin	3,42	CNP0243825.3	rosmarinic acid	4,11
CNP0278423.2	erythrodiol	0,73	CNP0159273.2	isomitraphylline	3,17
CNP0193529.1	brevilin a	3,13	CNP0254901.1	gastrodin	3,89
CNP0239772.1	albiflorin	3,17	CNP0192744.3	diosgenin	2,90
CNP0244570.1	dihydrokavain	2,85	CNP0335444.0	3,8'-biapigenin	2,13
CNP0296545.1	cordycepin	3,77	CNP0177535.0	indirubin	3,69
CNP0262102.1	harpagoside	0,62	CNP0162539.4	(+)-gallocatechin	2,87

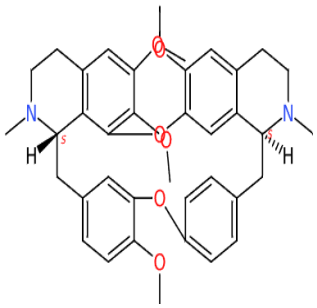
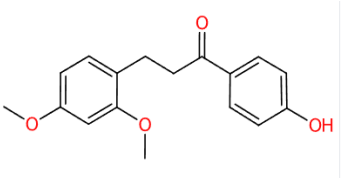
CNP0214801.0	protopine	3,93	CNP0192607.1	29741-10-4	3,48
CNP0251815.1	sophocarpine	2,82	CNP0229774.2	santonin	2,41
CNP0286123.1	chelidonine	4,13	CNP0303779.1	asperulosidic acid	3,44
CNP0175313.1	baicalin	2,64	CNP0154607.1	aloenin	4,50
CNP0159557.1	teucrin a	3,84	CNP0264563.2	enoxolone	0,81
CNP0334248.1	oxymatrine	1,90	CNP0288763.1	matrine	2,60
CNP0172186.2	jervine	2,16	CNP0122528.2	withanolide a	1,80
CNP0262747.2	harpagide	2,48	CNP0249765.1	bisabolol oxide a	2,19
CNP0375246.1	genipin 1-gentiobioside		CNP0375246.0	genipin-1-o-gentiobioside	0,30
CNP0328152.0	genipinic acid	3,00	CNP0408661.1	genipin 10-acetate	4,12
CNP0295803.1	geniposide	3,72	CNP0276488.2	compound np-015888	2,80
CNP0263436.1	pentaacetyl geniposide	3,20	CNP0328152.1	(2s)-2-[(3s,4s)-3-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-1h-cyclopenta[c]furan-4-yl]-3-methoxy-3-oxo-propanoic acid	2,53
CNP0530058.1	(+)-2-n-methyltetrandrine	0,62	CNP0600683.2	isotetrandrine n-2'-oxide	-0,27
CNP0179131.1	tetrandrine metabolite, n'-nor-d-	4,19	CNP0194455.1	(+) -2-norisotetrandrine	3,93
CNP0179131.0	n'-nor-d-tetrandrine	1,38	CNP0600683.0	isotetrandrine n2'-oxide	2,45

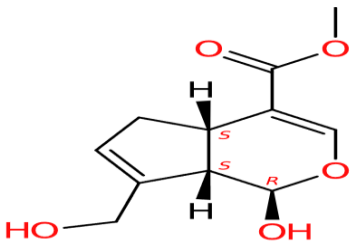
CNP0163264.0	secoisotetrandrine	2,55	CNP0141025.1	isosinomenine a	1,14
CNP0208359.0	fangchinoline	2,74	CNP0208359.3	fangchinoline	2,22
CNP0141025.4	pheanthine	0,14	CNP0141025.0	isosinomenine a	3,75
CNP0208359.1	fangchinoline	2,96	CNP0141025.3	o-methylpenduline	3,79

III.2. Molécules sélectionnées comme candidates

Le docking avec *Surflex-dock*, nous a permis de calculer l'affinité de 322 molécules issues de la chimiothèque *COCONUT*. À la lumière des résultats obtenus dans le tableau V. 8, les trois similaires CNP0141025.2 et CNP0203120.0 et CNP0231068.1 donnent les meilleures affinités, supérieur à celle de médicament Orlistat (inhibiteur de référence). Ce dépistage met en évidence les composés du tableau V. 9 qui sont théoriquement des inhibiteurs prometteurs de la lipase pancréatique.

Tableau V.9. Données chimiques et structurales des composés sélectionnés comme candidats.

Code de l'inhibiteur	**Structure**	**Nom chimique**	**Affinité (M^{-1})**
CNP0141025.2		(1*S*,14*S*)-9,20,21,25-tetramethoxy-15,30-dimethyl-7,23-dioxa-15,30-diazaheptacyclo[22.6.2.2^{3,6}.1^{8,12}.1^{14,18}.0^{27,31}.0^{22,33}]hexatriaconta-3,5,8(34),9,11,18(33),19,21,24,26,31,35-dodecaene	6,81
CNP0203120.0		3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)propan-1-one	5,65

CNP0231068.1		methyl (1R,4aS,7aS)-1-hydroxy-7-(hydroxymethyl)-1,4a,5,7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-4-carboxylate	5,04

III.3. Étude des interactions des meilleurs composés

Dans le but d'évaluer la sélectivité de ces molécules vis-à-vis de la cible étudiée, une analyse de leur mode de positionnement au sein du site actif a été investiguer, afin d'élucider les mécanismes régissant leurs interactions avec la cible enzymatique. Cette recherche a été effectuée en utilisant le logiciel *Discovery Studio Visualizer*.

III.3.1. Analyse visuelle 6H1A -CNP0141025.2

La simulation réalisée par *Surflex-dock*, du composé tetrandrine (CNP0141025) se caractérise par la valeur la plus élevée de score 6,96 M^{-1}. Ce score se traduit par la formation de trois liaisons hydrogène avec le site actif de notre cible thérapeutique. Ces interactions ont été résumées dans le tableau V. 10 et la figure V. 10 ci-dessous.

Tableau V.10. Liaisons hydrogène établies par l'inhibiteur CNP0141025.2 avec les résidus du site actif de la lipase pancréatique**.**

N°	Atome du ligand	Atome et résidus du site actif	Distance (Å)
1	C_{20}-H_{15}	O ILE332	1,97
2	C_{24}-H_{22}	O LYS381	2,04
3	O	H-H_2O815	2,81

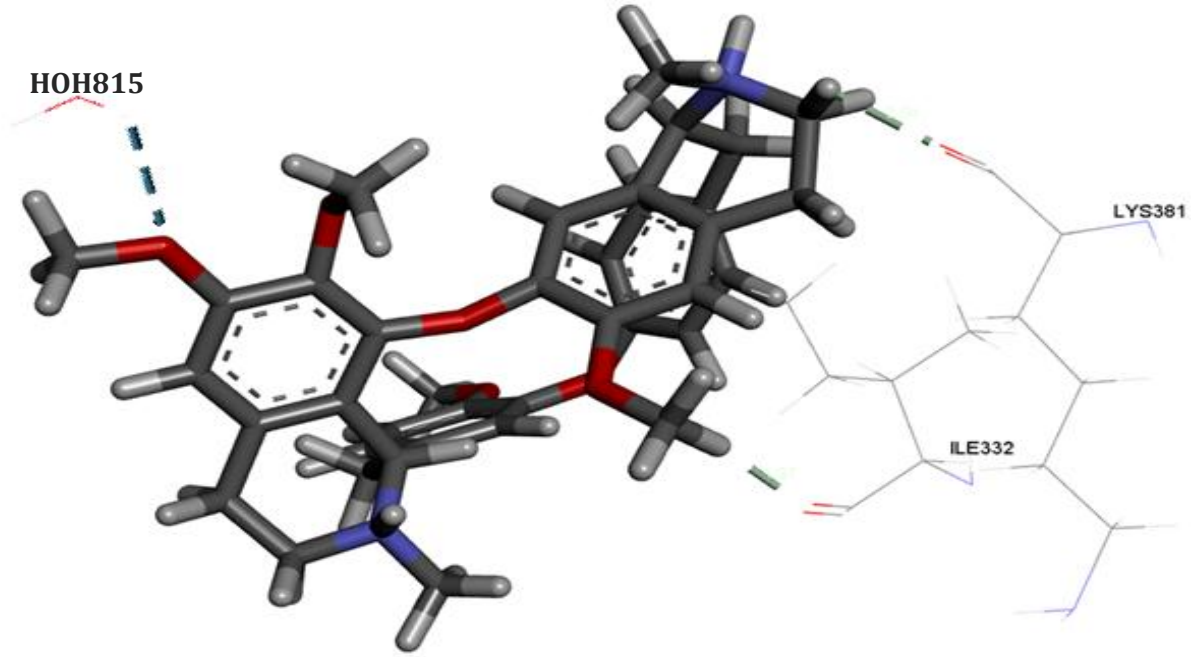


Figure V.10. Représentation de liaisons hydrogène formées par l'inhibiteur CNP0141025.2 avec le site actif de 6H1A.

De plus, l'inhibiteur CNP0141025.2 est également stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobiques avec les résidus Ala117, Leu124, Ala433 et Ile439. Ces interactions sont représentées dans la figure V.11 ci-dessous.

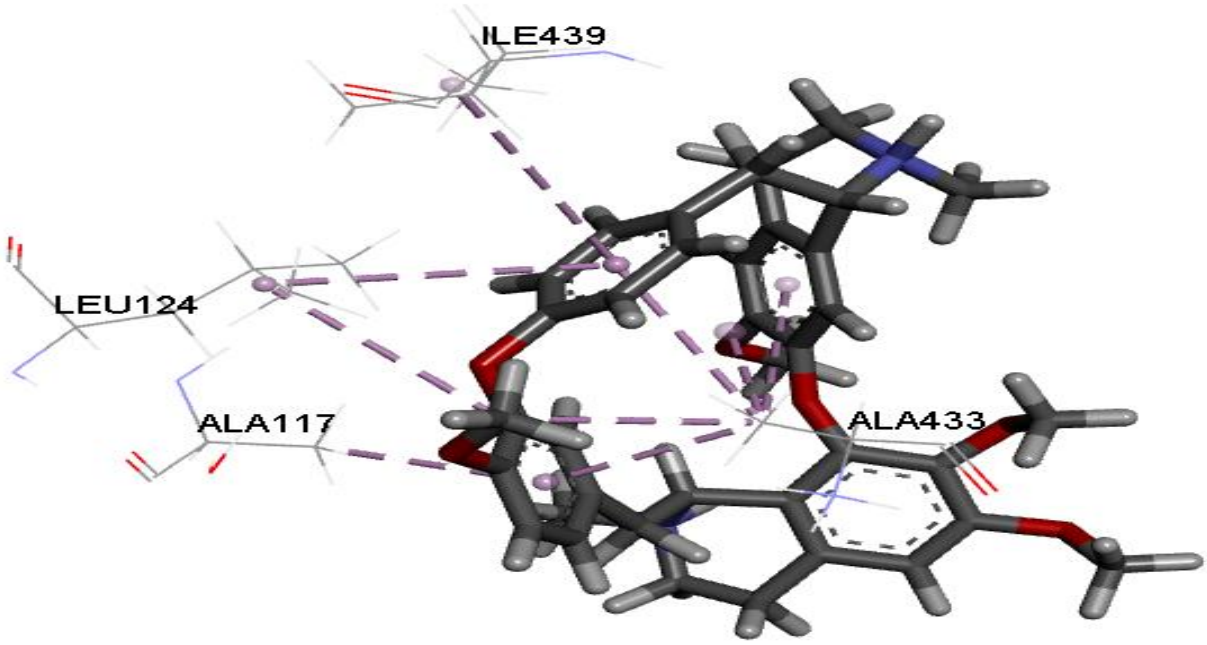


Figure V.11. Représentation des interactions hydrophobiques formées entre le composé CNP0141025.2 et le site actif de 6H1A.

III.3.2. Analyse visuelle 6H1A -CNP0203120.0

L'analyse visuelle montre que l'inhibiteur Loureirin a (CNP0203120.0) présente une affinité égale à 5,65 M^{-1}. Cet inhibiteur établit trois liaisons hydrogène avec le site actif de notre enzyme. Cette interaction a été résumée dans la figure V. 12 et le tableau V. 11 ci-dessous.

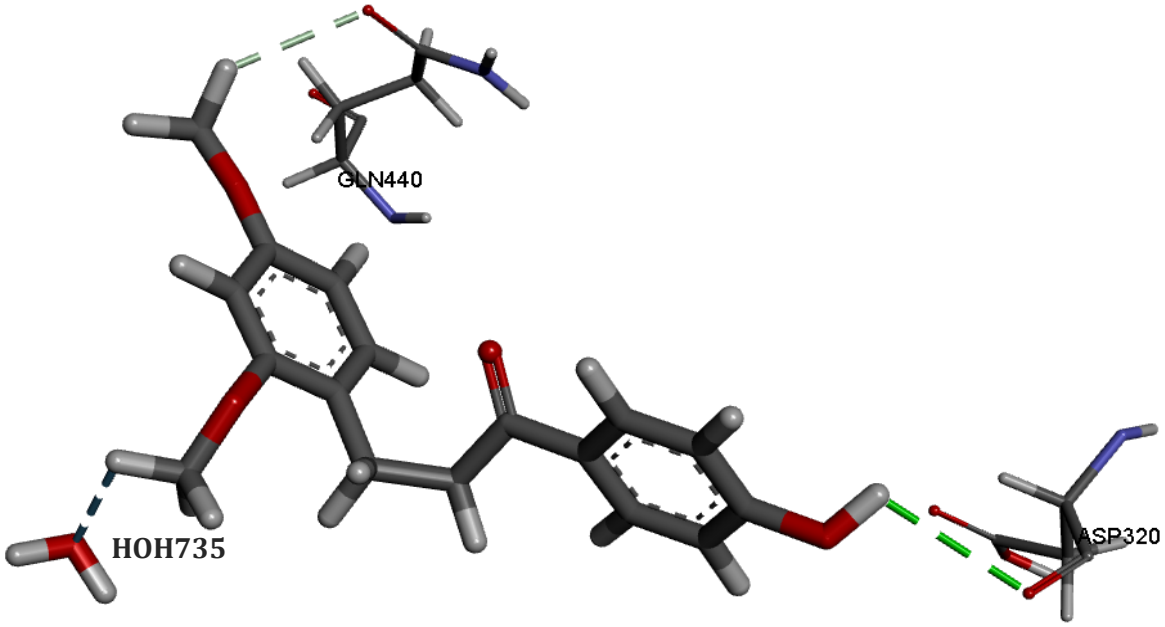


Figure V.12. Représentation des liaisons hydrogène formées par l'inhibiteur CNP0203120.0 avec le site actif de 6H1A.

Tableau V.11. Liaisons hydrogène établie par l'inhibiteur CNP0203120.0 avec le site actif de la lipase pancréatique**.**

N°	Atome du ligand	Atome et résidus du site actif	Distance (Å)
1	C-H	O-H_2O735	2,91
2	O-H	O ASP320	2,95
3	C-H	O_{E1} GLN440	2,64

Plusieurs interactions hydrophobiques stabilisent l'inhibiteur CNP0203120.0 dans le site actif de la lipase pancréatique. Elles sont réalisées avec les acides aminés suivants : Leu124, Try125, Ile323, Ala433, Ile439. Ces interactions sont représentées dans la figure V.13 ci-dessous.

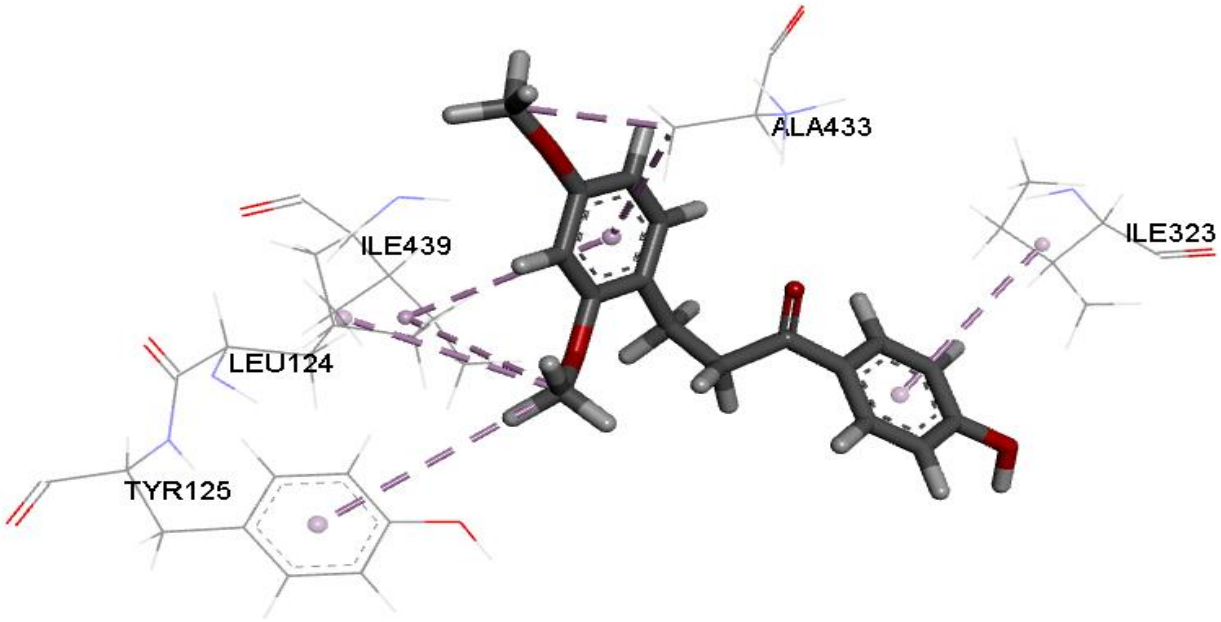


Figure V.13. Représentation des interactions hydrophobiques formées entre le composé CNP0203120.0 et les acides aminés de site actif de la lipase pancréatique.

III.3.3. Analyse visuelle 6H1A -CNP0231068.1

Le docking moléculaire avec *Surflex-dock* du composé Genipin (CNP0231068.1) dans le site actif de la lipase pancréatique donne un score 5,04 M^{-1}. Ce score se traduit par la présence de deux liaisons hydrogène via le résidu Asp434. Ces interactions sont résumées dans le tableau V. 12 et la figure V. 14 ci-dessous.

Tableau V.12. Liaisons hydrogène établies par l'inhibiteur CNP0231068.1 avec le site actif de la lipase pancréatique**.**

N°	Atome du ligand	Atome et résidus du site actif	Distance (Å)
1	O-H	O_{D2} Asp434	2,84 Å
2	O	H-N Asp434	2,18 Å

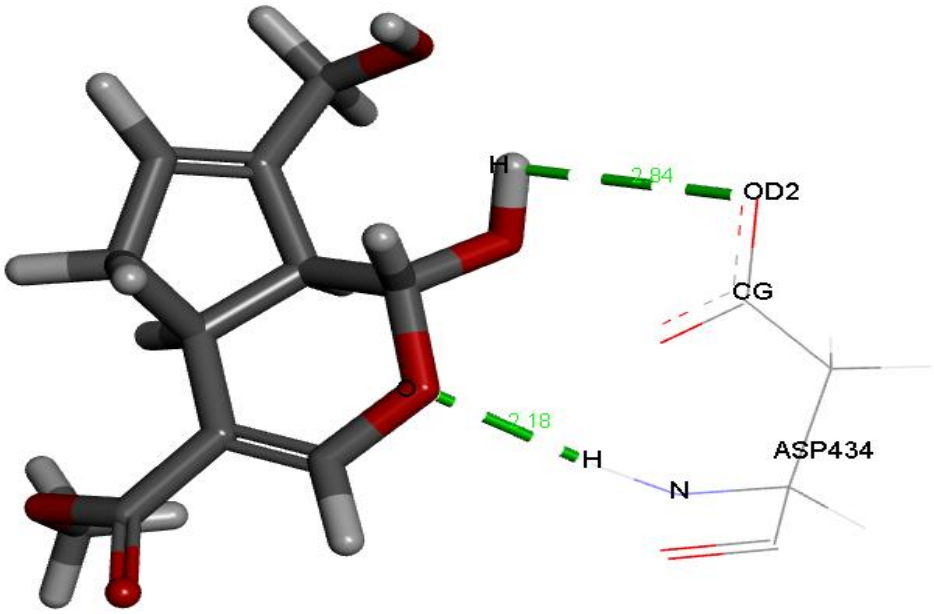


Figure V.14. Représentation des interactions hydrogènes formées entre le composé CNP0231068.1 et le site actif de 6H1A.

Par ailleurs, l'inhibiteur CNP0231068.1 est stabilisé dans le site actif de la lipase pancréatique grâce à un ensemble des interactions hydrophobiques. Ces dernières impliquent les résidus Leu124, Ala433 et Asp434. Ces interactions sont représentées dans la figure V.15 ci-dessous.

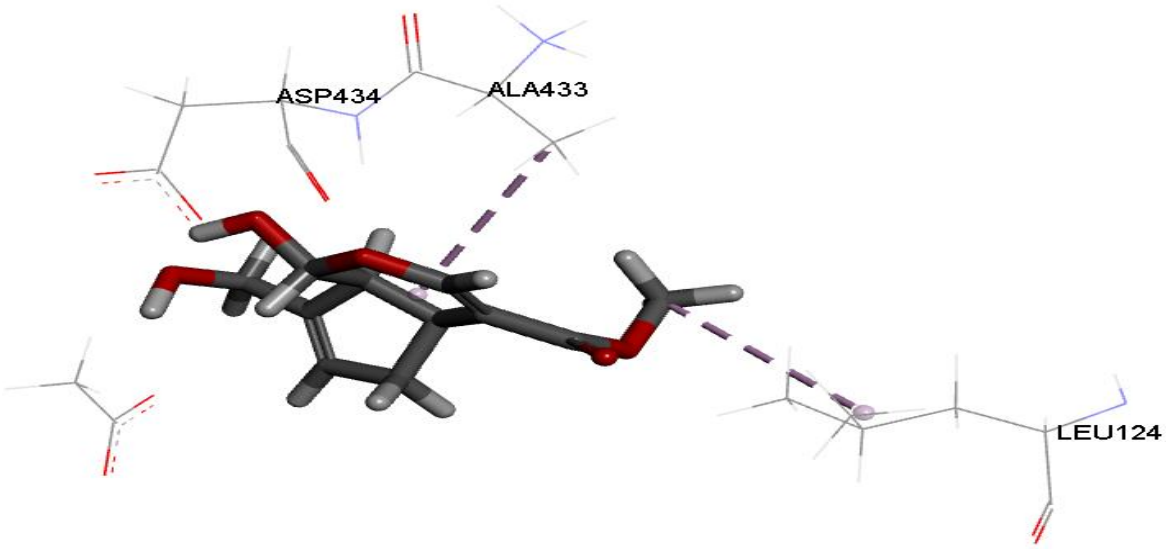


Figure V.15. Représentation des interactions hydrophobiques formées entre le composé CNP0231068.1 et le site actif de la lipase pancréatique.

IV. Prédiction de la similarité médicamenteuse

Dans le cadre de l'évaluation du potentiel thérapeutique des inhibiteurs les plus prometteurs issus de l'étude de docking moléculaire, une analyse *in silico* des propriétés ADME-Tox a été réalisée. Cette étape permet de prédire le devenir des molécules dans l'organisme, notamment leur absorption, distribution, métabolisme, excrétion ainsi que leur éventuelle toxicité. Pour cela, *SwissADME* et *ProTox-3.0* ont été utilisés afin d'estimer les paramètres physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des composés étudiés. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux suivants.

IV.1. Propriétés physicochimiques

Chaque candidat médicament doit respecter certaines conditions pour être considéré comme *"drug-like"*. Notamment l'absorption et la distribution du futur médicament dans le corps humain. La règle de *Lipinski* ainsi que de *Veber* présente un excellent critère pour accepter ou rejeter les molécules en tant qu'inhibiteurs ayant un potentiel pharmacologique.

Plusieurs critères physicochimiques ont été pris en compte pour juger de la similitude médicamenteuse des composés analysés. Cela inclut, entre autres, le poids moléculaire, le coefficient de partage logP, le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène, la surface de polarité totale (TPSA) ainsi que le nombre de liaisons rotatives. Ces divers indicateurs ont été déterminés pour les quatre composés en utilisant le serveur *SwissADME*. Le tableau V.13 résume les résultats obtenus.

Tableau V.13. Propriétés physicochimiques de l'Orlistat et des molécules candidates.

Composé / Propriété	Orlistat	CNP0141025.2	CNP0203120.0	CNP0231068.1
Poids moléculaire (g/mol)	**495,73**	**622,75**	**286,32**	**226,23**
Nombre de donneurs de liaisons hydrogènes	**1**	**0**	**1**	**2**
Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes	**5**	**8**	**4**	**5**
Log P	**5,46**	**5,23**	**2,74**	**1,94**

Nombre de liaisons rotables	**24**	**4**	**6**	**3**
TPSA (Å²)	**81,70**	**61,86**	**55,76**	**75,99**
Accessibilité synthétique	5,42	7,01	2,12	4,48

Le tableau V.13 présente les propriétés physicochimiques de l'Orlistat et des molécules candidates étudiées. L'analyse de ces paramètres montre que la majorité des composés respectent globalement la règle de *Lipinski,* suggérant une bonne biodisponibilité orale potentielle.

En effet, les composés CNP0203120.0 et CNP0231068.1 possèdent un poids moléculaire inférieur à 500 g/mol, un nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène conforme (Nombre de donneurs de liaisons hydrogènes ≤ 5 et Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes ≤ 10), ainsi que des valeurs de Log P inférieures à 5, ce qui indique un bon équilibre entre hydrophilie et lipophilie favorisant l'absorption. En revanche, le composé CNP0141025.2 présente un poids moléculaire élevé (> 500 g/mol), ce qui constitue une violation de la règle de *Lipinski* et pourrait limiter sa biodisponibilité. De plus, les valeurs de Log P montrent également que les molécules candidates, notamment CNP0231068.1, possèdent une lipophilie modérée, ce qui est généralement associé à une meilleure absorption.

Concernant la règle de *Veber*, les résultats montrent que les composés CNP0141025.2 et CNP0203120.0 et CNP0231068.1 respectent les critères requis avec un nombre de liaisons rotables inférieur à 10, indiquant une bonne perméabilité membranaire. Par contre, l'Orlistat présente un nombre élevé de liaisons rotables (24), ce qui traduit une grande flexibilité moléculaire pouvant affecter négativement son absorption orale. De plus, les valeurs de TPSA de tous les composés restent inférieures au seuil critique de 140 Å², ce qui est favorable à une bonne biodisponibilité.

Le Orlistat et les inhibiteurs suggérés ont montré qu'ils pouvaient être aisément synthétisés chimiquement. Avant de suggérer un composé en tant que nouvel inhibiteur pour une cible spécifique, ce critère est crucial. En effet, les phases suivantes d'optimisation nécessitent des changements structurels.

En conclusion, les composés CNP0203120.0 et CNP0231068.1 présentent les profils physicochimiques les plus favorables en respectant à la fois les règles de *Lipinski* et de *Veber*, suggérant ainsi un bon potentiel de biodisponibilité orale par rapport à la molécule de référence.

IV.2. Propriétés pharmacocinétiques

Afin de compléter l'évaluation des composés sélectionnés sur la base de leurs propriétés physicochimiques, une analyse des propriétés pharmacocinétiques (ADME) a été réalisée. Cette étape est essentielle pour mieux apprécier le comportement des molécules dans l'organisme, notamment en termes d'absorption, de distribution et de métabolisme. Les paramètres étudiés ont été prédits à l'aide du serveur *SwissADME*, permettant ainsi de renforcer la sélection des candidats présentant le profil le plus favorable. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau V.14. Propriétés pharmacocinétiques de l'Orlistat et des molécules candidates.

Composé / Propriété	Orlistat	CNP0141025.2	CNP0203120.0	CNP0231068.1
BBB Perméabilité	Non	Non	Oui	Non
GI Absorption	Faible	Elevée	Elevée	Elevée
CYP1A2 Inhibition	Non	Non	Oui	Non
CYP2C19 Inhibition	Non	Non	Oui	Non
CYP2C9 Inhibition	Oui	Non	Non	Non
CYP2D6 Inhibition	Non	Non	Oui	Non
CYP3A4 Inhibition	Non	Non	Oui	Non

Les résultats des propriétés pharmacocinétiques présentés dans le tableau V.14 montrent des différences notables entre l'Orlistat et les molécules candidates étudiées.

Concernant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, les résultats indiquent que la majorité des composés, y compris l'Orlistat, CNP0141025.2 et CNP0231068.1, ne traversent pas cette barrière, ce qui limite leur accès au système nerveux central. En revanche,

seul le composé CNP0203120.0 présente une capacité de franchissement de la BHE, suggérant un potentiel effet au niveau central.

En ce qui concerne l'absorption gastro-intestinale, tous les composés candidats (CNP0141025.2, CNP0203120.0 et CNP0231068.1) présentent une absorption élevée, contrairement à l'Orlistat qui montre une faible absorption. Ces résultats indiquent que les molécules étudiées possèdent une meilleure biodisponibilité orale potentielle par rapport à la molécule de référence.

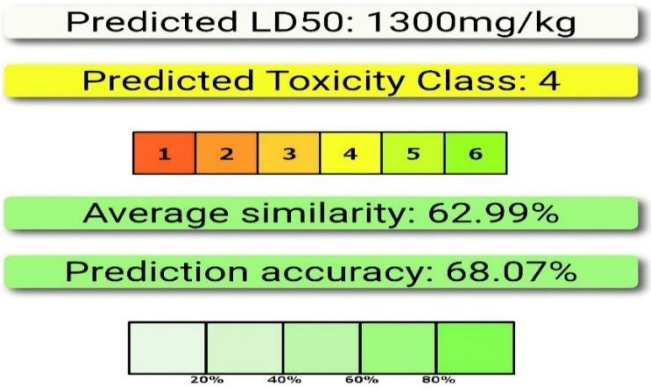
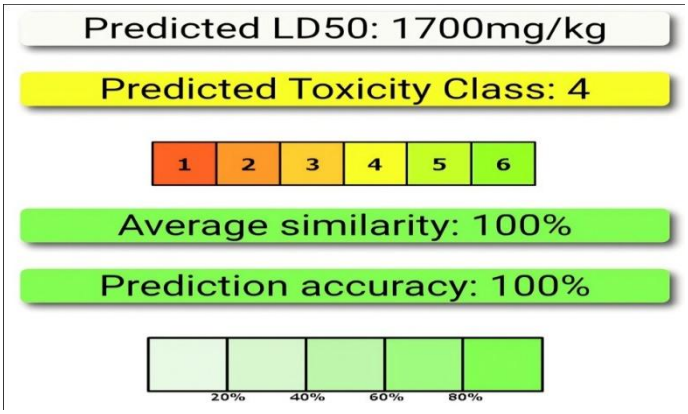
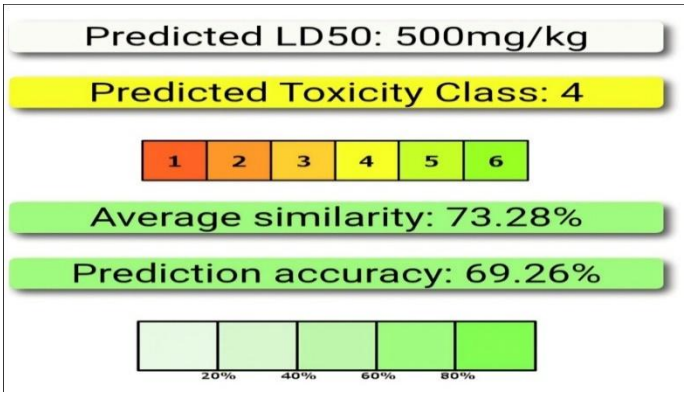
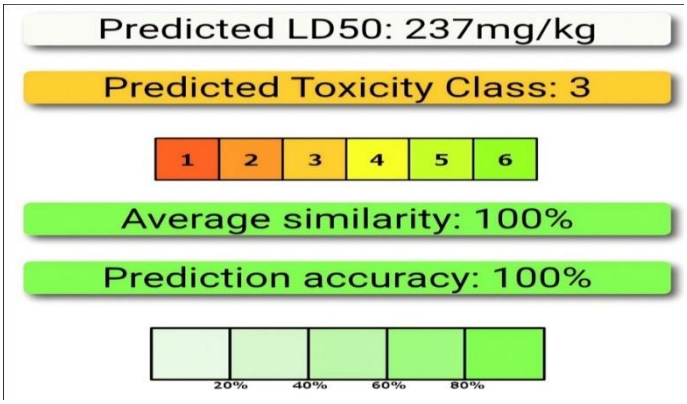
Par ailleurs, l'évaluation de l'inhibition des isoformes du cytochrome P450 révèle que le composé CNP0203120.0 inhibe plusieurs enzymes, notamment CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4, ce qui peut entraîner un risque élevé d'interactions médicamenteuses. À l'inverse, les composés CNP0141025.2 et CNP0231068.1 ne présentent aucune inhibition des cytochromes étudiés, suggérant un profil de sécurité plus favorable. L'Orlistat, quant à lui, montre une inhibition uniquement vis-à-vis de CYP2C9.

En conclusion, les composés CNP0141025.2 et CNP0231068.1 apparaissent comme les plus prometteurs en termes de profil pharmacocinétique, en combinant une bonne absorption gastro-intestinale, une absence d'inhibition des CYP450 et une non-perméabilité à la BHE, ce qui pourrait limiter les effets secondaires au niveau du système nerveux central.

IV.3. Test de toxicité

Afin d'évaluer le profil toxicologique des composés sélectionnés, une analyse de toxicité a été réalisée par des méthodes in silico. Cette approche permet de prédire les effets indésirables potentiels tout en limitant le recours aux expérimentations *in vivo*. Les différents paramètres toxicologiques, notamment la DL50 et la classe de toxicité selon le Système Général Harmonisé (SGH), ont été déterminés à l'aide du serveur *ProTox-3.0*. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau V.15. Résultats de la prédiction de toxicité de l'Orlistat et des molécules candidates.

Inhibiteur	Résultat du test
Orlistat	
CNP0141025.2	
CNP0203120.0	
CNP0231068.1	

Les résultats de la prédiction de la toxicité présentés dans le tableau V.15 montrent que l'Orlistat et les molécules candidates présentent des niveaux de toxicité variables selon la classification du Système Général Harmonisé (SGH).

L'Orlistat présente une DL50 prédite de 1300 mg/kg, le classant dans la classe IV, indiquant une substance nocive en cas d'ingestion. De même, les composés CNP0141025.2 (DL50 = 1700 mg/kg) et CNP0203120.0 (DL50 = 500 mg/kg) appartiennent également à la classe IV, traduisant une toxicité modérée mais généralement tolérable.

En revanche, le composé CNP0231068.1 présente une DL50 de 237 mg/kg, correspondant à la classe III, ce qui pourrait limiter son utilisation par rapport aux autres candidats.

Finalement, nous avons réussi à confirmer que les composés analysés pourraient avoir la capacité d'agir comme inhibiteurs de la lipase pancréatique. Les propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques de ces candidats ne mettent en évidence aucun obstacle significatif susceptible de nuire à leur utilisation dans ce contexte, consolidant ainsi leur position en tant que nouveaux candidats prometteurs.

Conclusion et perspective

Conclusion

Notre but principal était d'acquérir des connaissances en simulation informatique, y compris le criblage virtuel via *Surflex-dock,* dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus performants de la lipase pancréatique (LP), une cible thérapeutique prometteuse pour traiter l'obésité. Dans ce cadre, nous avons recouru à ce logiciel pour analyser les interactions qui se produisent lors de l'inhibition de la LP par différents inhibiteurs, en nous basant sur des composés issus de la chimiothèque *COCONUT*.

Dans la première partie de notre travail nous avons effectué trois tests qui nous ont permis de vérifier le bon fonctionnement et l'efficacité du programme *Surflex-dock.*

- Test 1 : calcul des valeurs du *RMSD* de 150 complexes protéine-ligand téléchargés aléatoirement de la PDB. Nos résultats ont donné 89% des valeurs inférieures ou égale 2Å contre 11% supérieures à 2 Å ;
- Test 2 : analyse visuelle par *Viewerlite*. C'est une étape essentielle pour confirmer les résultats du RMSD ;
- Test 3 : calcul du coefficient de corrélation linéaire entre l'activité biologique (IC50) et l'affinité calculée par *Surflex-dock* de 50 complexes protéine-ligand proviennent de la PDB. L'estimation de régression linéaire a donné un coefficient « r = -0,74 ».

Ces divers tests nous démontrent que le programme *Surflex-dock* est d'une grande efficacité et nous permettent de conclure qu'il peut être utilisé en toute confiance pour modéliser les interactions des inhibiteurs avec notre cible enzymatique.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons effectué un criblage virtuel sur 322 molécules provenant de la chimiothèque *COCONUT* en direction du site actif de la LP. Cela nous a permis d'évaluer leur score et de mettre en évidence les composés : CNP0141025.2, CNP0203120.0 et CNP0231068.1, en tant qu'inhibiteurs potentiels et puissants de la LP. De plus, grâce au programme *Discovery Studio Visualizer*, nous avons réussi à représenter de manière précise la place de ces composés dans la cavité catalytique de notre enzyme, en utilisant la position de l'inhibiteur standard Orlistat comme référence. Cela démontre la sélectivité de ces composés pour le site actif examiné.

Par le biais du filtrage ADME-Tox, nous avons été en mesure de valider que les composés analysés pourraient avoir la capacité d'agir comme inhibiteurs de la LP. Leurs propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ne présentent aucun obstacle majeur

pouvant entraver leur emploi dans ce cadre, consolidant ainsi leur position en tant que candidats médicaments prometteurs.

Pour conclure, on peut affirmer que les résultats obtenus sont prometteurs et pourraient contribuer à l'élaboration de nouveaux traitements pour lutter contre l'obésité.

Cette étude pourrait être étendue à l'avenir par d'autres expérimentations *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider les conclusions théoriques et d'examiner l'efficacité de la méthode *in silico*.

Bibliographie

Bibliographie

[1] Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Gakidou E. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*. **384** (9945): 766-781

[2] Després J.P., Lemineux I. 2006. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* **444**(7121), 881-887.

[3] Yamada Y., Kato T., Ogino H., Ashina S., Kato K. 2008. Cetilistat (ATL-962), a novel pancreatic lipase inhibitor, ameliorates body weight gain and improves lipid profiles in rats. *Hormone and metabolic research*. **40** (8): 539-543.

[4] Hasani-Ranjbar S., Nayebi N., Larijani B., Abdollahi M. 2009. A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World journal of gastroenterology*. **15** (25): 3073.

[5] Lionta E., Spyrou G., K Vassilatis D., Cournia, Z. 2014. Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current topics in medicinal chemistry*. **14** (16): 1923-1938.

[6] Ferreira L. G., Dos Santos R. N., Oliva G., Andricopulo A. D. 2015. Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*. **20** (7): 13384-13421.

[7] Fourrier C. Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité : rôle de l'inflammation. Thèse de doctorat en neurosciences. France : Université de Bordeaux, 2016, 324p.

[8] Ullah M.I., Tamanna S. 2025. Obesity: Clinical Impact, Pathophysiology, Complications, and Modern Innovations in Therapeutic Strategies. *Medicines*. **12**(3) :19.

[9] Goulenok C., Cariou A. 2006. Obésité en réanimation, définition, épidémiologie, pronostic. *Réanimation*. **15**(6) : 421-426.

[10] Charbi B., Guesmi A. T. 2020. L'obésité : Definition, impacts, et traitement. *Sport System Journal*. **6**(2) :192-208.

[11] Matta J., Carette C., Rives Lange C., Czernichow S. 2018. Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. *La Presse Médicale*. **47**(5) : 434-438.

[12] Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2024. Prevalence of obesity in the world. *In The State of Agricultural Commodity Markets 2024* [En ligne]. https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/4734866c-ae26-400c-89e7-270eafbc54de/content/state-of-agricultural-commodity-markets/2024/prevalence-obesity-world.html. Consulté le [22/02/2026].

[13] World Health Organization (WHO). The SuRF Report 2. *Surveillance of chronic diseases Risk Factors: country-level data and comparable estimates.* World Health Organization. Genève.2005.

[14] North American Association for the Study of Obesity, National Heart, Lung, Blood Institute, & NHLBI Obesity Education Initiative. 2000. *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. National Institutes of Health.

[15] Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *WHO Technical Report Series, No. 894*. Genève. 2000.

[16] IMC : il n'y a pas que le poids qui compte. 2022. [En ligne]. https://www.quiveutdufromage.com/as-imc-il-ny-a-pas-que-le-poids-qui-compte. Consulté le [22/02/2026].

[17] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M. G., Commerford P., Lang C.C., Rumboldt Z., Onen C.L., Lisheng L., Tanomsup S., Wangai P. Razak F., Sharma A.M., Anand S.S .2005. Obésity and the risk of myocardial infarction in 27,000 paticipante from 52 contries. A*casecontrol Study Lancet*. **366** (9497) :1640-1649.

[18] Goubely V. Le phamacien d'officine face a l'obésité de l'adulte. Thèse de doctorat en pharmacie. France : Université de Limoges, 2003, 296p.

[19] Basdevant A., Guy-Grand B. 2004. Médecine de l'obésité. Paris, France : *Médecine-Sciences Flammarion*.

[20] Vander Heiden M.G., Cantley L. C., Thompson C. B. 2009. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. **324**(5930): 1029-1033.

[21] Pavlides S., Tsirigos A., Vera I., Flomenberg N., Frank P., Casimiro M., Wang C., Pestell R., Martinez-Outschoorn U., Howell A., Sotgia F., Lisanti M. 2010. Transcriptional evidence for the "reverse warburg effect" in human breast cancer tumor stroma and metastasis. *Journal of Aging.* **2**(4): 185-199.

[22] Braeckman B., Demetrius L., Vanfleteren J. 2006. The dietary restriction effect in c. elegans and humans: is the worm a one-millimeter human? *Biogerontology.* **7**(3) : 127-133.

[23] Faucher P., Poitou C. 2016. Physiopathologie de l'obésité. *Revue du rhumatisme monographies*. **83**(1) : 6-12.

[24] Bonnamy M., Kurtz. 2014. Le guide de l'obésité : Typologie, conséquences et traitements. Fine Media.

[25] Peters A., Pellerin L., Dallman M. F., Oltmanns K. M., Schweiger U., Born J., Fehm H. L. 2007. Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Progress in neurobiology.* **81**(2):61-88.

[26] Faccioli N., Poitou C., Clément K., Dubern B. 2023. Current treatments for patients with genetic obesity. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. **15** (2) :108.

[27] Basdevant A. 2006. L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*. **329**(8) : 562-569.

[28] Aksas K., Makrelouf M. 2024.Surpoids et obesite : impact sur le profil cardiometabolique et risque cardiovasculaire.

[29] Corcos T. 2012. Les complications cardiovasculaires de l'obésité. *Médecine & longévité*. **4**(3-4): 99-110.

[30] Bluher M. 2019. Obesity: causes, consequences, treatments, and challenges. *Journal of Molecular Cell Biology.* **13**(7): 463-465.

[31] Kinlen D., Cody D., O'Shea D. 2018. Complications of obesity. *QJM: An International Journal of Medicine*. **111**(7): 437-443.

[32] Ciangura C., Poitou-Bernert C. 2011. Complications des obésités. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*. **8**(1) : 1-12.

[33] Vuceni I., Stains J P. 2012. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1271**(1):37-43.

[34] Ansari S., Haboubi H., Haboubi N. 2020. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* **11**: 2042018820934955.

[35] March L. M., Bagga, H. 2004. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. *The Medical Journal of Australia*. 180 (5): S6.

[36] Bliddal H., Leeds A. R., Christensen R. 2014. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons–a scoping review. *Obesity reviews*. **15**(7) : 578-586.

[37] Fabricatore A. N., Wadden T. A. 2003. Treatment of obesity: an overview. *Clinical Diabetes.* **21** (2).

[38] Hainer V., Toplak H., Mitrakou A. 2008. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes care*. 31(Supplement_2) : S269-S277.

[39] Burguière M. Traitements pharmacologiques et chirurgical des obésités. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie. France : Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2016, 124p.

[40] Gozlan, M. 2023. Chirurgie de l'obésité : quelle prise en charge à l'échelle mondiale ? Le diabète dans tous ses états – PreciDIAB. [En ligne]. https://www.le-diabete-dans-tous-ses-etats.precidiab.org/obesite/chirurgie-de-lobesite-quelle-prise-en-charge-a-lechelle-mondiale/. Consulté le [22/02/2026].

[41] Liu P.K., Weng Z. M., Ge G.B., Li H. L., Ding L.L., Dai Z. R., Hou X.D., Leng Y.H., Yu Y., Hou J. 2018. Biflavones from Ginkgo Biloba as novel pancreatic lipase inhibitors: inhibition and potentiel and mechanism. *International journal of biological macromolecules*. **118** : 2216-2223.

[42] Hernandez M. Obésité de l'adulte : pratiques et attentes des médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge en Picardie en 2015. France : Université de Picardie Juliers vernes, 2016, 81p.

[43] Borgström, B. A. G. J., Dahlqvist, A., Lundh, G., & Sjövall, J. (1957). Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *The Journal of clinical investigation*, **36** (10), 1521-1536.

[44] Sharma R., Chisti Y., Banerjee U.C. 2001. Production, Purification, Characterization, And applications of lipases. *Biotechnology advances.* **19**(8): 627-662.

[45] Cygler M., Schrag J.D. 1997. Structure as basis for understanding interfacial properties of lipases. *Methods in enzymology*. **284**: 3-27.

[46] Lowe M. E. 1994. Pancreatic triglyceride lipase and colipase: insights into dietary fat digestion. *Gastroenterology*. **107**(5): 1524-1536.

[47] Winkler F. K., D'Arcy A., Hunziker W. 1990. Structure of human pancreatic lipase. *Nature*. **343**(6260): 771-774.

[48] Birari R. B., Bhutani K.K. 2007. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today* .**12**(19-20) : 879-889.

[49] Delorme V. De Mycobacterium tuberculosis à la protéomique chimique : Utilisation et greffage d'inhibiteurs de lipases et carboxylestérases. Thèse de doctorat. France : Université Paul- Cézanne. Marseille, 2012, 370p.

[50] Mukherjee A. K. 2014. Hydrophobic-hydrophilic interaction in lipase catalytic triad and possibility of a cofactor mediated catalysis. *International Journal of Agricultural and Food Science.* **4**(3):84-89.

[51] Nardini M., Dijkstra B. W. 1999. Alpha/beta hydrolase fold enzymes: the family keeps growing. *Current opinion in structural biology*. **9**(6):732-737.

[52] Fickers P., Destain J., Thonart P. 2008. Les lipases sont des hydrolases atypiques : principales caractéristiques et applications. *Biotechnology, Agronomy, Society and Environment.* **12**(2):119-130.

[53] Pleiss J., Fischer M., Peiker M., Thiele C., Schmid R. D. 2000. Lipase engineering database: Understanding and exploiting sequence–structure–function relationships. *Journal of Molecular Catalysis B Enzymatic*. **10**(5): 491-508.

[54] Bajes H. R., Almasri I., & Bustanji Y. 2020. Plant products and their inhibitory activity against pancreatic lipase. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. **30**(3) : 321-330.

[55] Anobom D. C., Pinheiro A. S., De-andrade R. A., Anguieiras E., Andrade C. G., Moura M., Freire D. 2014. From Structure to Catalysis: Recent Developments in the Biotechnological Applications of Lipases. *Bio Med Research International*. **2014**(1): 684506.

[56] Bansode R. S., Rathod K. V. 2017. An Investigation of lipase catalysed sonochemical synthesis: A review. *Ultrasonics Sonochemistry*. **38**: 503-529.

[57] Brady L., Brzozowski A. M., Derewenda Z. S., Dodson E., Dodson G., Tolley S., Menge U. 1990. A serine protease triad forms the catalytic centre of a triacylglycerol lipase. *Nature*. **343**(6260): 767-770.

[58] Beer H., Wohlfahrt G., McCarthy J., Schomburg D., Schmid R. 1996. Analysis of the catalytic mechanism of a fungal lipase using computer-aided design and structural mutants. *Protein engineering*. **9**(6): 35-36.

[59] Bauer E., Jakob S., Mosenthin R. 2005. Principles of physiology of lipid digestion. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. **18**(2): 282-295.

[60] Buchholz T., Melzig M. F. 2015. Polyphenolic compounds as pancreatic lipase inhibitors. *Planta medica*. **81**(10): 771-783.

[61] Liu T. T., Liu X. T., Chen Q. X., Shi Y. 2020. Lipase Inhibitors for Obesity: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **128**: 110314.

[62] Subramaniyan V., Hanim Y. U. 2025. Role of pancreatic lipase inhibition in obesity treatment: mechanisms and challenges towards current insights and future directions. *International Journal of Obesity*. **49**(3): 492-506.

[63] Kang N. H., Lee W. K., Yi B. R., park M. A., Lee H. R., Park S. K., Choi K. C. 2012. Modulation of lipid metabolism by mixtures of protamine and chitooligosaccharide through pancreatic lipase inhibitory activity in a rat model. *Laboratory animal research*. **28**(1): 31-38.

[64] Chen H., Li J., Yao R., Yan S., Wang Q. 2020. Mechanism of lipid metabolism regulation by soluble dietary fibre from micronized and non-micronized powders of lotus root nodes as revealed by their adsorption and activity inhibition of pancreatic lipase. *Food chemistry*. **305**:125435.

[65] Meng X.Y., Zhang H.X., Mezei, M., Cui M. 2011. Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug. *Current Computer-Aided Drug Design*. **7**(2):146- 157.

[66] Kumar A., Chauhan S. 2021. Pancreatic lipase inhibitors: The road voyaged and successes. *Life Sciences*. **271**: 119115.

[67] Rajan L., Palaniswamy D., Mohankumar S. K. 2020.Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. *Pharmacological research*. **155**:10468.

[68] Shen J., Xu X., Cheng F., Liu H., Luo X., Shen J., Jiang H. 2003. Virtual screening on natural products for discovering active compounds and target information. *Current medicinal chemistry.* **10**(21) : 2327-2342.

[69] Rognan D., Bonnet P. 2014. Les chimiothèques et le criblage virtuel. *Médecine sciences*. **30**(12): 1152-1160.

[70] Tanrikulu Y., Krüger B., Proschak E. 2013. The holistic integration of virtual screening in drug discovery. *Drug Discovery Today*. **18**: 358-364.

[71] Villoutreix B. 2020. Concevoir des candidats médicaments sur Internet. [En ligne]. https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/concevoir-des-candidats-medicaments-sur-0. Consulté le [24/03/2026].

[72] Vyas V., Jain A., Jain A., & Gupta A. 2008. Virtual screening: a fast tool for drug design. *Scientia Pharmaceutica*. **76**(3) : 333-360.

[73] Galzi J . L., Ruggiu F., Gizzi P., & Didier B. 2015. Contrôle qualité des chimiothèques. *médecine/sciences*. **31**(6-7) : 660-666.

[74] Hamza A., Wei N. N., & Zhan C. G. 2012. Ligand-based virtual screening approach using a new scoring function. *Journal of chemical information and modeling*. **52**(4): 963-974.

[75]. Kitchen D. B., Decornez H., Furr J. R., Bajorath J. 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**: 935-949.

[76] Beautrait A . Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK. Thèse de doctorat en Chimie informatique et théorique. France : Université Henri Poincaré- Nancy I, 2008, 242p.

[77] Muegge I., & Oloff S. 2006. Advances in virtual screening. *Drug discovery today*: *technologies*. **3**(4) : 405-411.

[78] Sliwoski G., Kothiwale S., Meiler, J., & Lowe Jr, E. W. 2014. Computational methods in drug discovery. *Pharmacological reviews*. **66** (1): 334-395.

[79] Agarwal S., & Mehrotra R. J. J. C. 2016. An overview of molecular docking. *JSM Chemistry*. **4**(2): 1024-1028.

[80] Bidvi S. 2025. Molecular Docking: Unlocking the Future of Drug Discovery. [En ligne]. https://www.linkedin.com/pulse/molecular-docking-unlocking-future-drug-discovery-sneha-bidvi-7qr6f. Consulté le [24/03/2026].

[81] Boucherit H. Recherche in silico de nouveaux composés bioactifs et applications à l'inhibition de la méthionine aminopeptidase. Thèse de doctorat en Biochimie Appliquée. Algérie : Université Frères Mentouri – Constantine I, 2020, 210p.

[82] Pagadala N. S., Syed K., & Tuszynski J. 2017. Software for molecular docking: a review. *Biophysical reviews*. **9**(2): 91-102.

[83] Mohanty M., & Mohanty P. S. 2023. Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. **154**(7): 683-707.

[84] Raval K., & Ganatra T. 2022. Basics, types and applications of molecular docking: A review. *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*. **7**(1) : 12-16.

[85] Meng X. Y., Zhang H. X., Mezei M., & Cui M. 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*. **7**(2) : 146-157.

[86] Chang W M., Christian A., Sebastian B., Bruce E T. 2010. Virtual Screening for HIV Protease Inhibitors: A Comparison of AutoDock 4 and Vina. *PLOS ONE*. **5** : 11955.

[87] Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l 'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire du magister d'Université : Technologie des explorations biochimiques. Algérie : Université des Frères Mentouri Constantine I, 2012, 75p.

[88] Bouchagra S. Modelisation des interactions protéine-petites molécules : Etude de la relation structure-fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat en chimie organique et bioorganique. Algérie. Université Badji Mokhtar- Annaba, 2018, 74p.

[89] Spitzer R., & Jain A. N. 2012. Surflex-Dock: Docking benchmarks and real-world application. *Journal of computer-aided molecular design*. **26**(6): 687-699

[90] Xue Q., Liu X., Russell P., Li J., Pan W., Fu J., & Zhang A. 2022. Evaluation of the binding performance of flavonoids to estrogen receptor alpha by Autodock, Autodock Vina and Surflex-Dock. *Ecotoxicology and environmental safety*. **233**: 113323.

[91] Moitessier N., Englebienne P., Lee D., Lawandi J., & Corbeil A. C. 2008. Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go. *British journal of pharmacology*. **153**(S1): S7-S26.

[92] Fan J., Fu A., & Zhang L. 2019. Progress in molecular docking. *Quantitative Biology.***7**(2): 83-89.

[93] Férey N., Bouyer G., Martin C., Drif A., Bourdot P., Ammi M., Nelson J., J-M. Burkhart J. M., Autin L. 2008. Docking de protéines en Réalité Virtuelle : une approche hybride et multimodale. *2eme soumission à RSTI* : 1-32.

[94] Jain A.N. 2007. Surflex-dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search. *Journal of computer-aided molecular design*. **21**(5) : 281-306.

[95] Chikhi A. Calculs et modélisations des interactions peptide deformylase –substances antibactériennes à l'aide de techniques de ''docking'' (arrimage) moléculaire. Thèse de doctorat en Microbiologie. Algérie : Université Frères Mentouri Constantine I, 2007, 126p.

[96] Jain A. N. 2003. Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of medicinal chemistry*. **46**(4):499-511.

[97] Open Babel 2.0.2. [En ligne]. http://openbabel.org/. Consulté le [22/03/2026].

[98] ViewerLite 4.2. [En ligne]. http://viewerlite.software.informer.com/4.2/. Consulté le [22/03/2026].

[99] DS BIOVIA. [En ligne]. https://discover.3ds.com/ discovery-studio-visualizerdownload. Consulté le [22/03/2026].

[100] Burley S. K., Berman H. M., Bhikadiya C., Bi C., Chen L., Di Costanzo L., Christie C., Dalenberg K., Duarte J. M., Dutta S., & Feng Z. 2019. RCSB Protein Data Bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy. *Nucleic acids research*. **47**(1):464-474.

[101] Protein Data Bank - Définition et Explications. [En ligne]. https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Protein-Data-Bank.html. Consulté le [22/03/2026].

[102] PDB. [En ligne]. https://www.pdb.org/pdb/home. Consulté le [22/03/2026].

[103] COCONUT. [En ligne]. https://steinbeck-lab.github.io/coconut/introduction.html. Consulté le [22/03/2026].

[104] Volkamer A., Kuhn D., Grombacher T., Rippmann, F., Rarey M. 2012. Combining global and local measures for structure-based druggability predictions. *Journal of chemical information and modeling*. **52**(2): 360-372.

[105] DoGSiteScorer. [En ligne]. https://proteins.plus/. Consulté le [22/03/2026].

[106] Jendele L., Krivak R., Skoda P., Novotny M., Hoksza D. 2019. PrankWeb: a web server for ligand binding site prediction and visualization. *Nucleic acids research*. **47**(W1): W345-W349.

[107] Krivák R., Hoksza D. 2018. P2Rank: machine learning based tool for rapid and accurate prediction of ligand binding sites from protein structure. *Journal of cheminformatics*. **10**(1) : 39.

[108] PrankWeb. [En ligne]. https://prankweb.cz/. Consulté le [22/03/2026].

[109] Dundas J., Ouyang Z., Tseng J., Binkowski A., Turpaz Y., Liang J. 2006. CASTp: Computed atlas of surface topography of proteins with structural and topographical mapping of functionally annotated residues. *Nucleic acids research.* 34: W116-W118.

[110] Tian W., Chen C., Lei X., Zhao J., Liang, J. 2018. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic acids research*. 46: W363-W367.

[111] Binkowski T. A., Naghibzadeh S., Liang, J. 2003. CASTp: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic acids research*. **31**(13), 3352-3355.

[112] Antoine D., Olivier M., Vincent Z. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*. **7**(1): 42717.

[113] SwissADME. [En ligne]. http://www.swissadme.ch/. Consulté le [22/03/2026].

[114] ProTox-3.0. [En ligne]. https://tox.charite.de/protox3/. Consulté le [22/03/2026].

[115] Banerjee P., Eckert A. O., Schrey A. K., Preissner R. 2018. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. **46** (1) : 257-263.

[116] Boucherit H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de Mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Mémoire de magister en Biochimie. Algérie : Université Frères Mentouri Constantine I, 2012, 110p.

[117] Vieth M., Hirst J. D., Kolinski A., Brooks C. L. 1998. Assessing energy functions for flexible docking. *Journal of Computer Chemistry*. **19**: 1612-1622.

[118] Boucherit H., Nouioua A., Serrar A., Chikhi A., Bensegueni A., Merzoug A. 2016. Research of new inhibitors of staphylococcus aureus methionine aminopeptidase by computer simulation. *European Journal of Biomedical*. **3**(7): 54-66.

[119] Hawkins P.C., Warren G.L., & Skillman A.G. 2008. Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of Computer Aided Molecular Design*. **22**(3-4): 179-190.

[120] Merzoug A , Chikhi A., Bensegueni A., Boucherit H, Hioual K. S., Mokrani El H .,Teniou S. 2014. Conception in silico de nouveaux antipneumocoques par l'inhibition de la peptide déformylase. *Les technologies de laboratoire*. **27**: 33-40.

[121] Merzoug A. Étude in silico de l'inhibition de la peptide déformylase. Memoire de magister en Biochimie. Algérie : Université Frères Mentouri Constantine I, 2012, 91p.

[122] Mukaka M. M. 2012. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi medical journal: the journal of Medical Association of Malawi*. **24**(3): 69.

[123] Sebaugh J. L. 2011. Guidelines for accurate EC_{50}/IC_{50} estimation. *Pharmaceutical Statistics*. **10** (2): 128-134.

[124] Trott O., Olson A. J. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*. **31** (2): 455-461.

[125] Berman H. M., Westbrook J., Feng Z. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. **28**(1): 235-242.

[126] Morris G. M., Lim-Wilby M. 2008. Molecular docking. *In: Molecular Modeling of Proteins, Humana Press*.

[127] Pinzi L., Rastelli G. 2019. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*. **20** (18) : 4331.

[128] Domínguez-Villa F. X., Durán-Iturbide N. A., Ávila-Zárraga J. G. 2021. Synthesis, molecular docking, and in silico ADME/Tox profiling studies of new 1-aryl-5-(3-azidopropyl) indol-4-ones: Potential inhibitors of SARS CoV-2 main protease. *Bioorganic chemistry*. **106** : 104497.

[129] Darveau P. Étude des propriétés des dendrimères pour le transport de molécules bioactives. Mémoire maîtrise en chimie. Canada : Université de LAVAL. Québec, 2018, 141p.

[130] Lipinski C., Lombardo A. F., Dominy B. W., Feeney P. J. 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **23**(1-3): 3-25.

[131] Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K.W., Kopple K. D. 2002. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*. **45**(12): 2615-2623.

[132] Pardridge W. M. 2012. Drug transport across the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. **32** (11): 1959-1972.

[133] Lynch T., Price A. 2007. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*. **76**(3) : 391-396.

[134] Toxicité : qu'est-ce que c'est ? 2018. [En ligne]. https://www.futurasciences.com/sante/definitions/medecine-toxicite-6517/. Consulté le [24/03/2026].

[135] Jacob A. Contribution de la modélisation à l'étude de la toxicité et l'hydrosolubilité de molécules organiques. Thèse de doctorat en Biologie cellulaire et moléculaire. France : Université d'Evry-Val d'Essonne, 2012, 233p.

[136] Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. 2024. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. **52**(1):513-520.

[137] Boucherit H., Chikhi A., Bensegueni A., Merzoug A., Hioual K., Mokrani E. H. 2014. Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of Mycobacterium tuberculosis methionine aminopeptidase by several molecules. *Computational Biology and Bioinformatics* .**2**: 63-73.

[138] Hioual K. S., Chikhi A., Bensegueni A., Merzoug A., Boucherit H., Mokrani El H., Teniou S., Merabti B. 2014. Successful challenge: A key step in infectious diseases treatment using computer-aided drug design. *International Journal of Biological Sciences and Applications.* **1**(1) : 11-14.

[139] Merzoug A., Mermoum S., Khaled S., Chikhi A., Bensegueni A., Boucherit H. 2015. Theoretical Study of the Interactions Involved in the Inhibition of *Staphylococcus aureus* Peptide Deformylase by GSK1322322 Derivatives. *Journal Academia Fondation*. **5** (2) :16-29.

[140] Chikhi A., Bensegueni A. 2010. In Silico Study of the Selective Inhibition of Bacterial Peptide Deformylases by Several Drugs. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*. **3** : 61-65.

[141] Kamel M. M., Ali H. I., Anwar M. M., Mohameda N. A., Soliman A. M. 2010. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases,

thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**: 572-580.

[142] Touvrey C., Courageux C., Guillon V., Terreux R., Nachon F., Brazzolotto X. 2019. X-ray structures of human bile-salt activated lipase conjugated to nerve agents surrogates. *Toxicology*. **411**:15-23.

[143] Futura-Sciences. 2009. Centre actif : qu'est-ce que c'est ? [En ligne]. https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-centre-actif-680/. Consulté le [16/02/2026].

[144] Ma Biologie. (s.d.). Le site actif enzymatique: archifecture et rôle.[En ligne]. https://www.mabiologie.com/2025/09/le-site-actif-enzymatique-architecture.html. Consulté le [16/02/2026].

[145] Kumar V., Krishna S., Siddiqi M. I. 2015. Virtual screening strategies: Recent advances in the identification and design of anti-cancer agents. *Methods*. **71** : 64-70.

ZAABAL Dalal **TOURECHE Bouchra**	**Date de Soutenance : 28/06/2026**

Thème : Recherche computationnelle des composés bioactifs comme nouveaux inhibiteurs de la lipase pancréatique : une solution à la crise de l'obésité

Résumé

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique associé à plusieurs complications métaboliques, notamment les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Parmi les approches thérapeutiques utilisées dans sa prise en charge, l'inhibition de la lipase pancréatique représente une stratégie efficace permettant de limiter l'absorption intestinale des lipides alimentaires. Dans ce contexte, notre travail s'inscrit dans la recherche *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiels de la lipase pancréatique humaine à l'aide des méthodes de docking moléculaire.

Le programme *Surflex-dock* a été utilisé afin d'évaluer les interactions entre l'enzyme cible et différents ligands, ainsi que pour prédire leurs affinités de liaison. La validation du protocole de docking a montré des résultats satisfaisants. En effet, le programme a présenté une bonne capacité à reproduire les structures expérimentales, avec 89 % des complexes protéine-ligand testés ayant un RMSD ≤ 2 Å. L'analyse visuelle a confirmé cette performance grâce à une superposition satisfaisante des ligands simulés avec les structures expérimentales. Par ailleurs, une corrélation significative (r = -0,74) a été observée entre les affinités calculées et les activités biologiques, confirmant ainsi la fiabilité du logiciel dans l'étude du mécanisme d'inhibition de la LP. Par la suite, un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 322 molécules issues de la chimiothèque *COCONUT*. L'analyse des scores de docking et des interactions moléculaires obtenues a permis de sélectionner les composés CNP0141025.2, CNP0203120.0 et CNP0231068.1, avec des affinités respectives de 6,81 M^{-1}, 5,65 M^{-1} et 5,04 M^{-1}, comme étant les meilleurs inhibiteurs potentiels de la lipase pancréatique.

Enfin, l'évaluation *in silico* des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des composés sélectionnés a montré des résultats favorables concernant leur biodisponibilité et leur profil ADME-Tox, ce qui permet de les considérer comme de potentiels candidats thérapeutiques contre l'obésité.

Mot clés : Obésité, lipase pancréatique, docking moléculaire, criblage virtuel, *Surflex-dock*, ADME-Tox.

Devant le jury :

REFES Ines	**MCB**	**Université A. Boussouf - Mila**	**Présidente**
BOUHALI Imed Eddine	**MCB**	**Université A. Boussouf - Mila**	**Examinateur**
BOUCHERIT Hanane	**MCA**	**Université A. Boussouf - Mila**	**Promotrice**