

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
People's Democratic Republic of Algeria  
The Minister of Higher Education and Scientific Research  
ⵏⵍⵔⵉⵎⵓⵙⵏ ⵏ ⵓⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ ⵏ ⵓⵏⵉⵎ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY  
TLEMCEM  
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB  
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان  
كلية الطب- د. ب. بن زرجب  
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :  
**ETUDE IN SILICO DES DERIVES DE L'ACIDE CINNAMIQUE  
COMME AGENT ANTITUBERCULEUX**

Présenté par :  
**CHIHA Souâd  
HAMIDI Yasmina**

Soutenu le  
**12/10/2022**

**Jury**

**Président :**

**Dr MAHI Ilham**

Maitre assistante Hospitalo-univresitaire en Dermatologie

**Membres :**

**Dr BENABED Fatima Zohra**

Maitre assistante Hospitalo-univresitaire en Pharmacologie

**Dr BOUMEHDI Faiza**

Praticienne Spécialiste Assistante en Chimie Thérapeutique

**Encadrant :**

**Dr GUENDOUCZ Abdou**

Praticien Spécialiste Assistant en Chimie Thérapeutique

**Année universitaire : 2021-2022**

## Remerciements

Avant tout nous remercions ALLAH qui nous a guidés sur le bon chemin et qui a répondu à toutes nos prières pour faire le bien dans le meilleur des emplois. Nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la volonté, la patience, le courage et la force d'aller jusqu'au bout du rêve et d'accomplir ce modeste travail. Sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.

Nous voudrions adresser tout d'abord toute notre gratitude à notre cher encadrant **Dr GUENDOZ Abdou** pour son engagement, son aide et ses précieux conseils qu'il a su nous transmettre tout au long de ce projet. Nous tenons à le remercier tout particulièrement pour ses efforts, son sérieux, ses qualités humaines, ainsi que la confiance qu'il a placée en nous, qui nous a servi de guide durant toute cette année.

Nous tenons à remercier chaleureusement notre président de jury **Dr MAHI Ilham**, maitre assistante Hospitalo-universitaire en Dermatologie, pour l'honneur qui nous échoit en acceptant de faire le siège de notre jury. Nous vous prions d'accepter notre profond respect et notre gratitude.

Nos vifs remerciements vont également à **Dr BENABED Fatima Zohra** ;maitre assistante Hospitalo-univresitaire en Pharmacologie **Dr BOUMEHDI Faiza** ;praticienne Spécialiste Assistante en Chimie Thérapeutique, pour le grand honneur qu'elles nous procurent en acceptant de juger ce travail. Qu'il nous soit permis de vous témoigner de notre plus grande gratitude et notre plus profond respect.

On souhaite témoigner de la richesse de notre cursus d'un corps professoral passionné et déterminé qui a toujours su manifester son soutien. Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, les intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques nous ont permis de mener à bien notre parcours.

À tous, nous présentons nos sincères remerciements et nos sincères gratitudes.

## Dédicaces

*À ma très chère mère,*

Quoi que je fasse ou quoi que je dise, je ne pourrais jamais assez te remercier comme il se doit. Ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force ; Je ne peux pas te dire merci pour tes efforts et tes sacrifices pendant ma carrière, tu mérites toujours le titre du Docteur parce que tu as cru en moi et m'as soutenu jusqu'à ce que j'arrive là où je suis aujourd'hui.

*À mon très cher père,*

Merci pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais arrêté de me fournir pour mon éducation et mon bien-être. Merci à Dieu d'être à mes côtés.

Chers parents, je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain. J'espère que j'ai pu réaliser ce que vous avez toujours voulu de moi.

*À ma chère sœur Marwa,*

Aucun mot peut s'exprime ma gratitude ni ma reconnaissance à Dieu qui m'a donné une sœur comme toi, pour ton soutien constant, demande à Dieu de te protéger et de te sauver pour moi.

*À mon très cher frère Ayoub,*

Ton soutien malgré ton jeune âge et les circonstances. Je suis si reconnaissant à Dieu que tu sois mon frère.

*À mes petits anges ; Yacine et Isaak.*

*À mon fidèle ami de l'âme Hemani,*

Tout au long de ma carrière, tes conseils ont toujours été de me soutenu, ton soutien, ton croire en moi et ton amour sincère pour moi. Merci d'être dans ma vie.

*À ma meilleure amie Samar,*

Les mots n'expriment pas à quel point je suis reconnaissant à Dieu de m'avoir donné une amie comme toi honnête et que le temps ne changera jamais. Tu seras toujours continuer d'être mon modèle.

*À mon cher binôme Yasmina,*

Pour ta gentillesse, ton travail honnête.

Je vous dédie ce travail à tous.

*Souad...*

## Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

*À mes chers parents,*

Mon père HAMIDI Fayçal et ma mère MOUMNI Badra, qui mes apporté leur appui durant toutes mes années d'étude, pour leur sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité, pour tout cela et pour ce qui ne peut être dit, mes sentiments sans limite.

*À mes très chères sœurs,* Yousra, Nesrine et surtout ma petite Wissem, que j'aime.

*À toute la famille,* pour leur appui et leur encouragement.

*À mon encadrant,* Dr GUENDOZ Abdou pour m'avoir encouragé et pour son engagement et son soutien ainsi que pour la pertinence de ses remarques et de ses feed-back.

*À mon cher binôme,* CHIHA Souad.

*À mes amis,* d'enfance et d'université.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*Yasmina...*

## Table des matières

Remerciements :	
Dédicace :	
Table des matières :	i
Liste des abréviations :	iv
Liste des figures :	vii
Liste des tableaux :	ix
INTRODUCTION :	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : Acide cinnamique et ses dérivés :	3
I.1. Introduction :	3
I.2. Généralité sur l'acide cinnamique :	4
I.2.1. L'acide cinnamique :	4
I.2.2. Propriétés physico-chimiques de l'acide cinnamique :	4
I.2.3. Dérivés de l'acide cinnamique :	5
I.3. Synthèse de l'acide cinnamique et ses dérivés :	6
I.3.1. Réaction de Perkin :	6
I.3.2. Condensation de Claisen-Schmidt :	7
I.3.3. Couplage de Heck :	7
I.3.4. Condensation de Knoevenagel :	7
I.4. Activités biologiques de l'acide cinnamique et ses dérivés :	8
I.4.1. Activité antioxydante :	8
I.4.2. Activités antimicrobiennes :	9
CHAPITRE II : Etude moléculaire in silico :	11
II.1. Introduction :	11
II.2. Criblage in silico :	11
II.2.1. Généralités :	11
II.2.2. Choix de la cible :	12
II.2.3. Choix de la chimiothèque :	12
II.2.4. Méthodes de criblage :	13
II.3. Docking moléculaire :	14
II.3.1. Principe de docking :	14
II.3.2. Docking et scoring :	14
II.3.3. Scores :	15

II.3.4. Interactions moléculaires :	17
II.3.5. Types de docking moléculaire :	19
II.3.6. Logiciels utilisés pour docking :	20
II.4. Filtre ADME-T :	23
II.4.1. Règle de Lipinski :	23
II.4.2. Règle de Veber :	24
II.4.3. Règle de Ghose :	24
CHAPITRE III : Tuberculose et les antituberculeux :	25
III.1. Introduction :	25
III.2. Tuberculose :	25
III.2.1. Généralité :	25
III.2.2. Epidémiologie :	25
III.2.3. Formes cliniques :	26
III.2.4. Agents causals :	26
III.2.5. Diagnostic bactériologique de la tuberculose :	27
III.3. Mycobacterium tuberculosis :	27
III.3.1. Caractéristiques générales :	27
III.3.2. Enveloppe mycobactérien :	28
III.4. Antituberculeux :	30
III.4.1. Antituberculeux et cibles biologiques :	31
III.4.2. Résistance aux antituberculeux :	32
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
Problématiques :	35
Objectifs :	35
I. MATERIELS ET METHODES :	36
I.1. Matériels :	36
I.1.1. Micro-ordinateur :	36
I.1.2. Logiciels utilisés :	36
I.1.3. Sites web:	39
I.2. Méthodes :	42
I.2.1. Fiabilité d'AutoDock :	42
I.2.2. Etapes de docking :	43
I.2.3. Règle de Lipinski :	51
II. RESULTATS ET DISCUSSION :	52
II.1. Fiabilité d'AutoDock :	52

II.2. Dérivés de l'acide cinnamique : .....	53
II.3. Règle de Lipinski :.....	56
II.4. Etude des interactions des molécules candidates avec l'InhA : .....	57
II.4.1. Interactions de composé 13 de série A avec l'InhA : .....	57
II.4.2. Interactions de composé 15 de série B avec l'InhA :.....	58
II.4.3. Interactions de composé 10 de série C avec l'InhA :.....	59
II.5. Comparaison des trois types de modifications structurales :.....	60
CONCLUSION ET PERSPECTIVES :.....	62
Références bibliographiques :.....	63
Annexes : .....	69

## Liste des abréviations :

**µg** : microgramme

**3D** : 3 Dimensions

**Å** : Ångström

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination

**ADME-T** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AH** : Accepteur de liaison hydrogène (O ou N)

**AND**: Acide désoxyribonucléique

**API** : Interface de Programmation d'Applications

**ARN**: Acide ribonucléique

**ASO** : Anions superoxydes

**BK** : Bacille de Koch (BK).

**Da** : Dalton

**DH** : Donneur de liaison hydrogène (OH ou NH)

**Dlg** : Docking LoG file

**Dpf** : Dock Paramètres File

**E. coli**: Escherichia coli

**EMB** : Ethambutol

**ETH** : Ethionamide

**GA** : Algorithme Génétique

**Glg** : Grid LoG file

**Gpf** : Grid Paramètres File

**HTVS** : High-Throughput Virtual Screening

**IC50** : Inhibitory Concentration 50

**INH** : Isoniazide

**InhA** : Enoyl-ACP réductase

**IUG** : Interface Utilisateur Graphique

**IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry

**KatG** : Catalase-peroxydase

**Kcal** : Kilo calorie

**Ki** : Constante d'inhibition

**Laboratoire P3** : Laboratoire pathogène de classe 3

**LF** : Liaison flexible

**LGA** : Algorithme Génétique Lamarckien

**logP** : Coefficient de partition octanol / eau.

**mAGP** : complexe peptidoglycanearabinogalactane-acide mycolique

**MDL** : Molecular data file

**MDR** : Multi-Resistant Drug

**mL** : millilitre

**MOE** : The Molecular Operating Environment

**Mtb**: Mycobacterium tuberculosis

**NAG** : N-acétyl-D glucosamine

**NAM** : Acide N-acétyl-muramique

**NMP** : N-méthyl-2-pyrrolidone

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PAS** : Acide p-aminosalicylique

**Pd/C** : Palladium sur charbon

**PDB** : Protein Data Bank

**PLIP** : Protein Ligand Interaction Profiler

**PM** : Poids Moléculaire

**PPE** : Ester polyphosphate

**PZA** : Pyrazinamide

**QSAR** : Quantitative Structure Activity Relationship

*r* : Coefficient de corrélation linéaire

**R&D** : Recherche et Développement

**RD-QSAR** : Receptor-Dependent Quantitative Structure Activity Relationship

**RIF** : Rifampicine

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**RMSD** : Root Mean Square Deviation

**RSA** : Relations Structure-Activité

**RX** : Rayon X

**Sdf** : Spatial Data File

**SM** : Streptomycine

**SVL** : Langage Vectoriel Scientifique

**Tb** : Tuberculose

**TPSA** : Topological Polar Surface Area

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Liste des figures :

<b>Figure 1:</b> Structure chimique des acides carboxylique .....	3
<b>Figure 2:</b> structure chimique du noyau benzène .....	3
<b>Figure 3:</b> Formule développée de l'acide cinnamique.....	4
<b>Figure 4:</b> Isomères (E) et (Z) de l'acide cinnamique.....	5
<b>Figure 5:</b> Biosynthèse de l'acide (E)-cinnamique dans les plantes .....	5
<b>Figure 6:</b> Dérivés cinnamiques simples issus du métabolisme de l'acide cinnamique.....	6
<b>Figure 7:</b> Synthèse de l'acide cinnamique par la réaction de Perkin.....	7
<b>Figure 8:</b> Synthèse d'un dérivé de l'acide cinnamique par la condensation de Claisen-Schmidt. ....	7
<b>Figure 9:</b> Synthèse de l'ester méthylique de l'acide cinnamique par le couplage de Heck.....	7
<b>Figure 10:</b> Synthèse de l'acide cinnamique et ses dérivés par la condensation de Knoevenagel .....	8
<b>Figure 11:</b> Dérivés de l'acide cinnamique présentant une activité antioxydante .....	8
<b>Figure 12:</b> Structures chimiques des dérivés de l'acide cinnamique à activité antifongique [1-7].....	9
<b>Figure 13:</b> Acide L-chicorique [1], acide 3,5-dicaffeoylquinique [2] et acide 1-méthoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinique [3] comme puissants inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1.....	10
<b>Figure 14:</b> Étapes du processus de développement de médicaments (R&D). ....	11
<b>Figure 15:</b> Classification de méthodes de criblage virtuel.....	13
<b>Figure 16:</b> Principe général de docking moléculaire. ....	15
<b>Figure 17:</b> Interaction moléculaire de type électrostatique.....	17
<b>Figure 18:</b> Interaction moléculaire hydrophobe.....	18
<b>Figure 19:</b> Interaction de Van Der Waals .....	18
<b>Figure 20:</b> La liaison hydrogène entre l'oxygène et l'hydrogène .....	19
<b>Figure 21:</b> Structure d'une mycobactérie tuberculeuse au microscope électronique .....	27
<b>Figure 22:</b> Schéma de l'enveloppe mycobactérienne. ....	28
<b>Figure 23:</b> Logiciel Open Babel.....	37
<b>Figure 24:</b> Logiciel PyMOL. ....	38
<b>Figure 25:</b> Logiciel Chems sketch.....	39
<b>Figure 26:</b> L'interface graphique du site web de base de données PDB. ....	40
<b>Figure 27:</b> L'interface graphique du site web PubChem. ....	40
<b>Figure 28:</b> Page d'accueil du serveur PLIP. ....	41
<b>Figure 29:</b> Interface Web du logiciel Molinspiration. ....	42
<b>Figure 30:</b> Forme pdbqt de la cible InhA par logiciel AutoDock.....	44
<b>Figure 31:</b> squelette de base de l'acide cinnamique. ....	45
<b>Figure 32:</b> Position du box d'amarrage dans le site actif de l'InhA. ....	50

<b>Figure 33:</b> Corrélacion entre l'activité biologique (-Log IC50) de 3 inhibiteurs et leur énergie d'interaction avec l'InhA par AutoDock 4.2.....	53
<b>Figure 34:</b> Interaction entre le composé 13 de la série A et Le site actif InhA. ....	58
<b>Figure 35:</b> Interaction entre le composé 15 de la série B et Le site actif InhA.....	59
<b>Figure 36:</b> Interaction entre le composé 10 de la série C et Le site actif InhA.....	59

## Liste des tableaux :

<b>Tableau I:</b> Propriétés physiques de l'acide cinnamique.....	4
<b>Tableau II:</b> Logiciels de docking moléculaire les plus utilisés .....	22
<b>Tableau III :</b> Caractéristiques des microordinateurs utilisés.....	36
<b>Tableau IV :</b> Liste des dérivés de l'acide cinnamique de série A : modification sur le benzène.....	45
<b>Tableau V:</b> Liste des dérivés de l'acide cinnamique de série B : modification sur la chaîne. ....	46
<b>Tableau VI:</b> Liste des dérivés de l'acide cinnamique de série C : modification sur la fonction carboxyle. ...	47
<b>Tableau VII :</b> Chefs de fils de chaque série de dérivés de l'acide cinnamique.....	48
<b>Tableau VIII:</b> Activité biologique (-Log IC <sub>50</sub> ) et l'énergie de liaison des 3 inhibiteurs de l'InhA. ....	52
<b>Tableau IX:</b> Energies de liaison des dérivés de l'acide cinnamique série A.....	54
<b>Tableau X:</b> Energies de liaison des dérivés de l'acide cinnamique série B. ....	55
<b>Tableau XI:</b> Energies de liaison des dérivés de l'acide cinnamique série C.....	55
<b>Tableau XII:</b> Résultats de la règle de Lipinski obtenus par le site Molinspiration des meilleurs composés de chaque série.....	56
<b>Tableau XIII :</b> Le nombre des meilleurs dérivés dans chaque série. ....	60

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

### **INTRODUCTION :**

L'impact clinique et l'augmentation du nombre de patients tuberculeux porteurs de souches résistantes aux médicaments de *Mycobacterium tuberculosis*, de la tuberculose latente et de la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont rendu urgent le développement de nouveaux antimycobactériens. L'augmentation des souches multirésistantes (MDR) de *M. tuberculosis* a réduit l'efficacité des traitements standards actuels contre la tuberculose. De plus, l'augmentation des cas de tuberculose ultrarésistante chez les patients co-infectés par le VIH a également rendu impérative la nécessité de développer de nouveaux antimycobactériens. Ainsi, la découverte d'agents antituberculeux qui ciblent de nouvelles voies avec de nouveaux mécanismes d'action est cruciale pour un traitement antituberculeux efficace à court terme, qui limitera le développement de la résistance(1).

L'acide cinnamique est un acide carboxylique aromatique naturel avec une faible toxicité et un large spectre d'activité biologique(2). Il a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux de recherche à l'égard de ses propriétés physicochimiques, photophysiques, thérapeutiques et ses activités biologiques(3). L'effet antituberculeux spécifique de l'acide cinnamique peut expliquer l'utilisation traditionnelle du storax (*Liquidambar orientalis*) et la cannelle pour le traitement de la tuberculose au XIXe siècle(4).

L'interaction entre une protéine et son substrat est la première étape de la plupart des réactions biologiques. Comprendre son mode de fonctionnement et définir quels sont les résidus mis en jeu, est donc primordial pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influent sur l'affinité entre deux molécules. De même, la découverte de nouvelles drogues activant ou inhibant l'activité biologique d'une protéine ne peut se faire qu'en prédisant leur affinité respective. C'est dans ce but que des techniques de modélisations moléculaires, regroupées sous le nom de "amarrage" ou "docking" moléculaire ont été développées(5).

Le docking moléculaire in silico vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes expérimentales in vitro. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, où la plupart des principes actifs sont de petites molécules appelées ligand qui interagissent avec une cible biologique macromoléculaire d'intérêt thérapeutique, généralement un acide nucléique ou une protéine désignée par le terme récepteur(5).

## INTRODUCTION

Dans ce contexte, l'InhA est utilisée comme une cible prometteuse pour développer de nouveaux agents antituberculeux. C'est est une protéine faisant partie du système FAS-II de la synthèse de l'acide mycolique, ce dernier est l'un des principaux composés de l'enveloppe cellulaire des mycobactéries.

Dans notre travail et en se basant sur ces données, nous avons réalisé un docking moléculaire des dérivés de l'acide cinnamique dans le but de proposer de nouveaux agents antituberculeux plus prometteurs et d'orienter les recherches sur les modifications structurales apportant une meilleure affinité pour la cible.

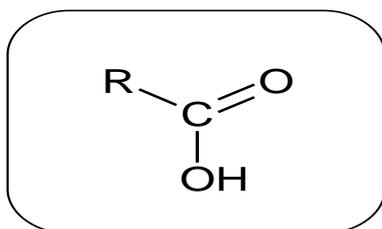
ETUDE  
BIBLIOGRAPHIQUE

## I. Acide cinnamique et ses dérivés :

### I.1. Introduction :

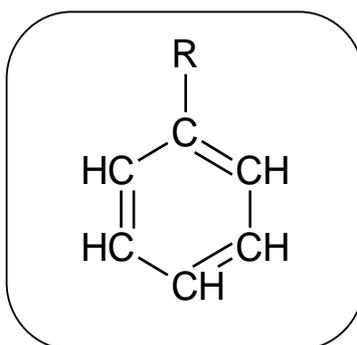
Les acides carboxyliques (Fig.1) forment une classe de composés caractérisés par la présence du groupe fonctionnel carboxyle -COOH. Le nom de ce groupe caractéristique rappelle qu'il est constitué formellement d'un groupe carbonyle -CO- et d'un groupe hydroxyle -OH. Cependant l'interaction entre ces deux groupes est telle qu'on ne peut pas les considérer individuellement(6).

Plusieurs composés sont considérés comme des dérivés de l'acide carboxylique. Les groupes caractéristiques de ces fonctions dérivées sont : Anhydride d'acide, amide, ester, acide, etc(6).



*Figure 1:* Structure chimique des acides carboxylique(6).

L'acide cinnamique est l'un de ces composés(7) , il est également caractérisé par la présence d'un groupe phényle. Ce dernier a une structure cyclique de formule  $C_6H_5$  et peut- être considéré comme un noyau benzénique (Fig.2). Il est chimiquement aromatique ,et présente des longueurs de liaison pratiquement égales entre les atomes de carbone dans l'anneau(6).



*Figure 2:* structure chimique du noyau benzène(6).

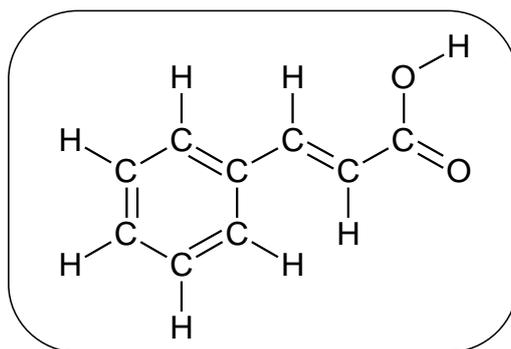
## I.2. Généralité sur l'acide cinnamique :

### I.2.1. L'acide cinnamique :

L'acide cinnamique (Fig.3) est un acide carboxylique aromatique naturel avec une faible toxicité et un large spectre d'activité biologique(2). C'est un produit chimique clé présent dans les plantes telles que *Cinnamomum cassia* (cannelle chinoise) et *Panax ginseng*(7).

L'acide cinnamique de formule semi-développée  $C_6H_5CH=CHCOOH$  et ses dérivés caractérisés par la présence du squelette cinnamoyle  $C_6-C_3$ , ont fait l'objet d'un nombre considérable de travaux de recherche à l'égard de ses propriétés physicochimiques, photophysiques, thérapeutiques et ses activités biologiques(3).

Son utilisation remonte à de nombreuses années en tant qu'arôme et parfum, Il appartient à la classe des auxines, qui sont reconnues comme des hormones régulant la croissance cellulaire et la différenciation. C'est également un intermédiaire dans la voie de l'acide shikimique, ainsi que de tous les phénylpropanoïdes(8).



Acide (E)-3-phényl-prop-2-énoïque

**Figure 3:** Formule développée de l'acide cinnamique(2).

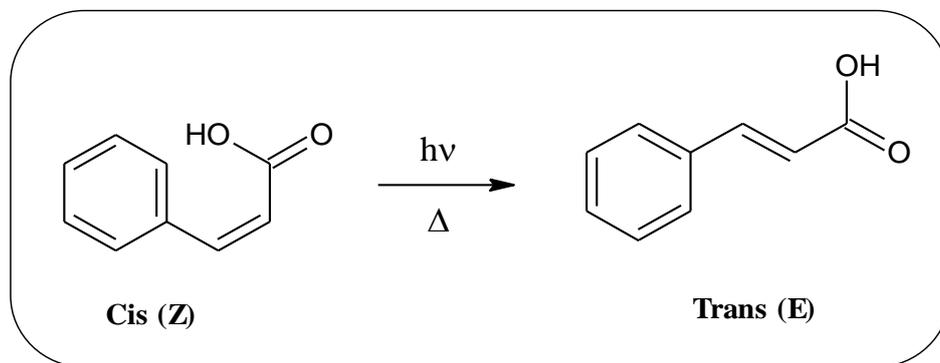
### I.2.2. Propriétés physico-chimiques de l'acide cinnamique :

L'acide (E)-3-phényl-prop-2-énoïque est un acide organique qui se présente sous forme d'une poudre blanche inodore, peu soluble dans l'eau. Il a été découvert et affiné par *Péligot* et *Dumazen* en 1834(3).

**Tableau I:** Propriétés physiques de l'acide cinnamique(9, 10).

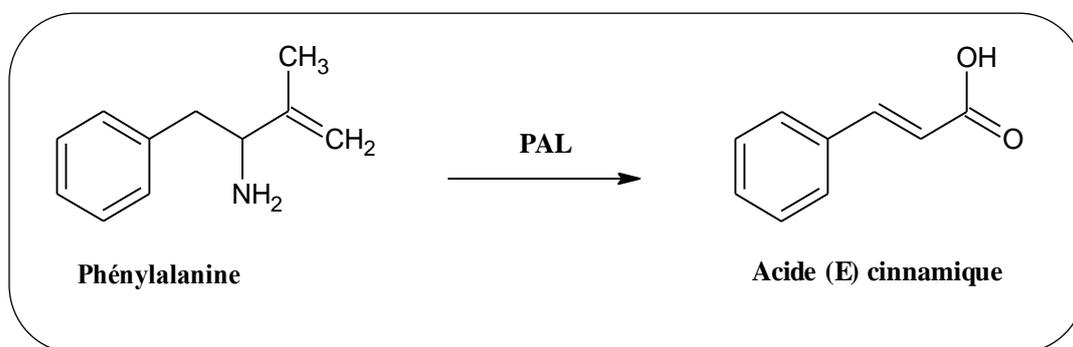
Propriété physique	Valeur
Masse molaire	148,1586 g/mol
Température de fusion	134°C
Température d'ébullition	300°C

Cet acide est présent sous deux formes isobares Trans et Cis ( E et Z respectivement en nomenclature IUPAC) qui peuvent être en équilibre selon les conditions appliquées (Fig.4)(3).



**Figure 4:** Isomères (E) et (Z) de l'acide cinnamique(3).

L'isomère Trans est synthétisé dans les plantes à partir de la L phénylalanine et est un précurseur d'un grand nombre de composés phénoliques (Fig.5). La forme Cis était considérée comme très rare dans la nature. D'autres formes Cis ont été trouvées chez les phénylpropanoïdes : les acides cis-p-coumarique, cis-férulique, et cis-caféique sont présents chez les plantes(6).



**Figure 5:** Biosynthèse de l'acide (E)-cinnamique dans les plantes(3).

### I.2.3. Dérivés de l'acide cinnamique :

Les dérivés de l'acide cinnamique se trouvent naturellement dans les fruits, les légumes, les fleurs, l'exsudats végétaux, les produits alimentaires et le café(11, 12).

Ils représentent une famille de molécules naturelles abondantes ayant des propriétés biologiques importantes antifongiques, antiseptiques, antioxydantes, anxiolytiques et anti-diabétiques(13). Ce sont des dérivés phénoliques constituant l'élément de base d'un polymère naturel qui est la lignine (Fig.6)(14).

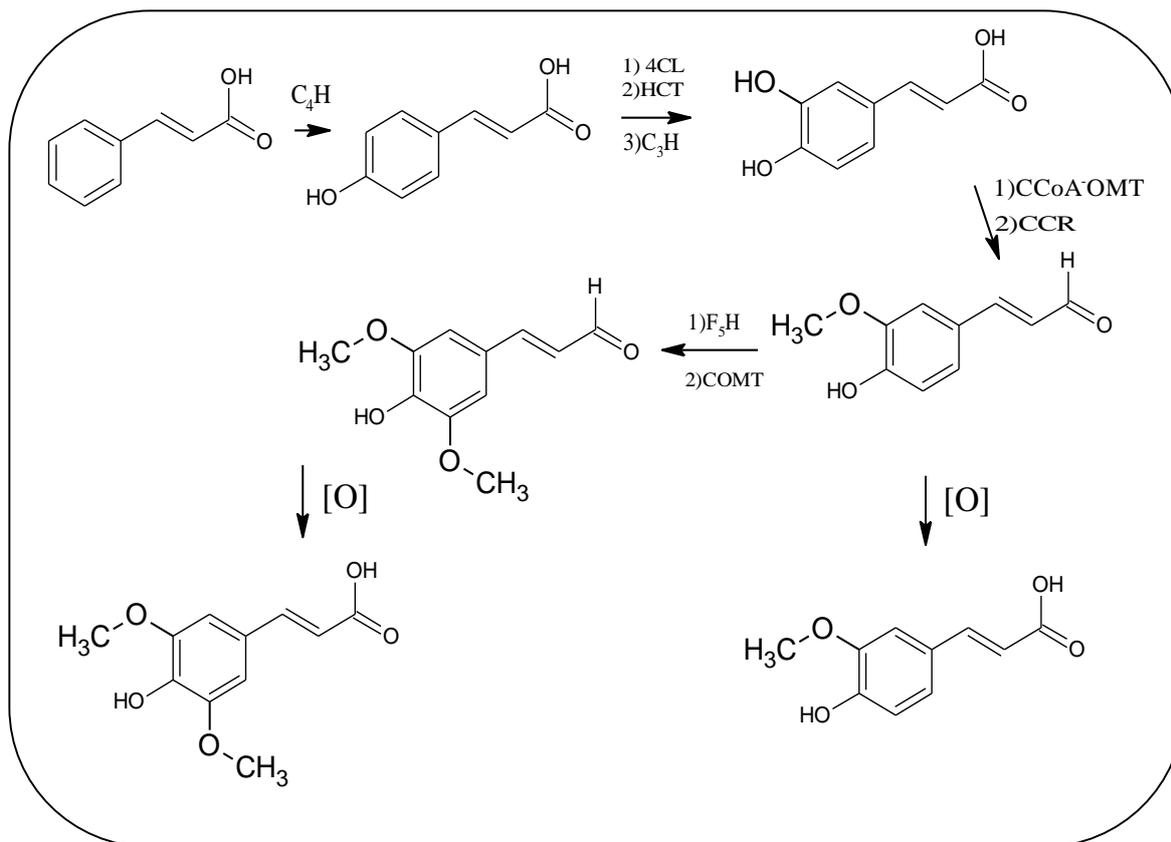


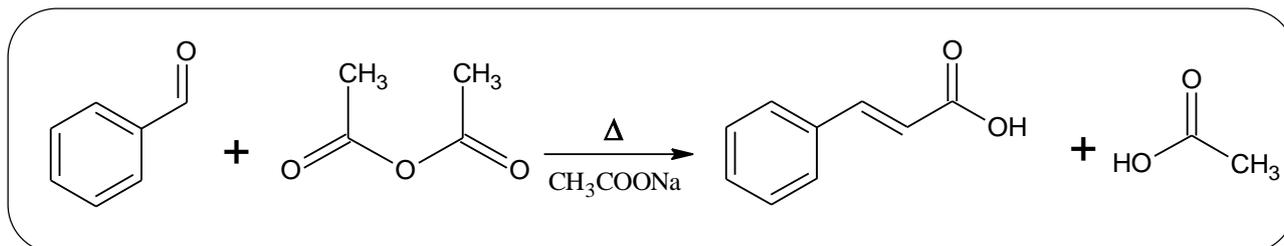
Figure 6: Dérivés cinnamiques simples issus du métabolisme de l'acide cinnamique(14).

### I.3. Synthèse de l'acide cinnamique et ses dérivés :

La littérature fait état de nombreuses méthodes de synthèse de l'acide cinnamique, dont certaines sont citées ;

#### I.3.1. Réaction de Perkin :

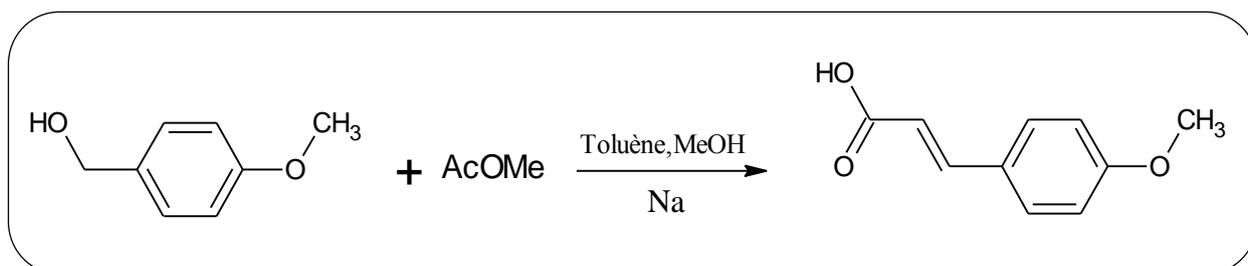
La synthèse de l'acide cinnamique se fait généralement par une réaction dite « réaction de *Perkin* » (Fig.7)(15), Cette réaction est réalisée par chauffage à 180°C(16), d'un benzaldéhyde avec l'anhydride éthanoïque, en présence d'éthanoate de sodium comme un catalyseur(6).



**Figure 7:** Synthèse de l'acide cinnamique par la réaction de *Perkin*(17).

### I.3.2. Condensation de Claisen-Schmidt :

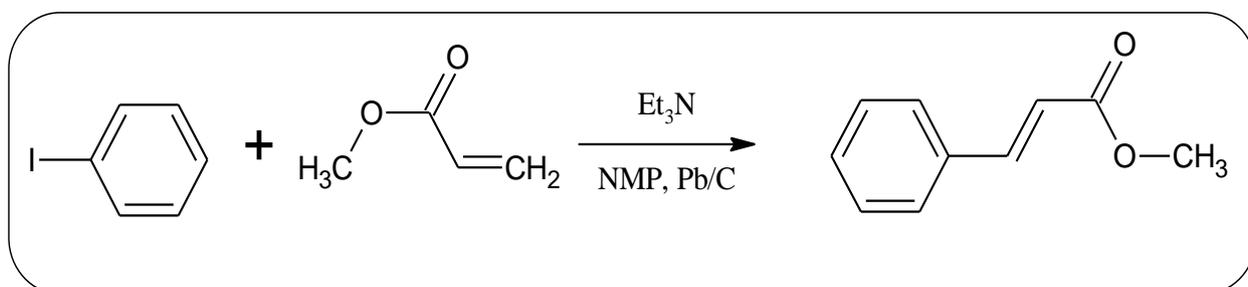
De nombreux dérivés de l'acide cinnamique sont préparés par condensation *Claisen-Schmidt* (Fig.8) à partir d'aldéhyde d'aryle en présence du sodium métallique et d'une quantité catalytique de méthanol avec le toluène en tant que Co-solvant(18).



**Figure 8:** Synthèse d'un dérivé de l'acide cinnamique par la condensation de *Claisen-Schmidt*(19).

### I.3.3. Couplage de Heck :

La synthèse de l'ester méthylique de l'acide cinnamique se fait par le couplage de *Heck* (Fig.9), à partir de l'iodobenzène et d'acrylate de méthyle et de la NMP (N-méthyl-2-pyrrolidone) en tant que solvant et du Pd/C comme catalyseur dans des conditions d'ultrasons(20).



**Figure 9:** Synthèse de l'ester méthylique de l'acide cinnamique par le couplage de *Heck*(21).

### I.3.4. Condensation de Knoevenagel :

Aussi bien que la condensation de *Knoevenagel* (Fig.10) sous irradiation micro-onde d'un aldéhyde et l'acide malonique avec un ester polyphosphate (PPE) utilisé comme catalyseur et en absence d'un solvant, produit l'acide cinnamique et ses dérivés(22).

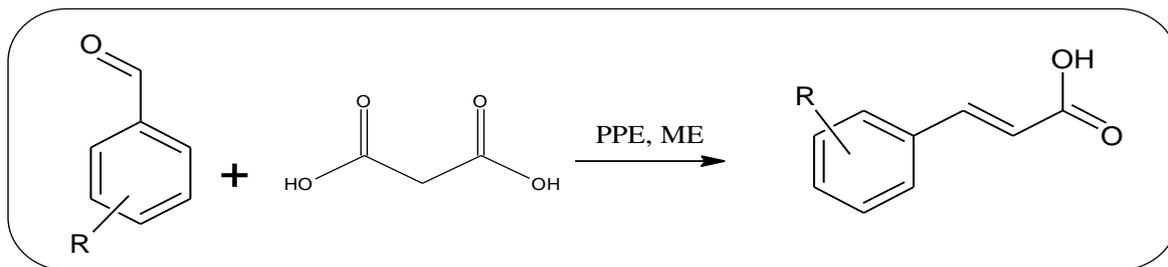


Figure 10: Synthèse de l'acide cinnamique et ses dérivés par la condensation de Knoevenagel(23).

#### I.4. Activités biologiques de l'acide cinnamique et ses dérivés :

##### I.4.1. Activité antioxydante :

Les propriétés antioxydantes des dérivés de l'acide cinnamique ont été souvent déterminées par leur inhibition de l'oxydation des lipides ou leurs effets de piégeage sur les radicaux libres tels que l'anion superoxyde(2).

Les acides caféïque[1], férulique[2] et chlorogénique[3] (Fig.11) présentent de puissants effets de piégeage des anions superoxydes (ASO), tandis que les acides p-[4], m-[5]et o-coumarique[6] (Fig.11) ne sont que de faibles piégeages de ASO(2). De plus, l'acide cinnamique n'avait aucune activité(2).

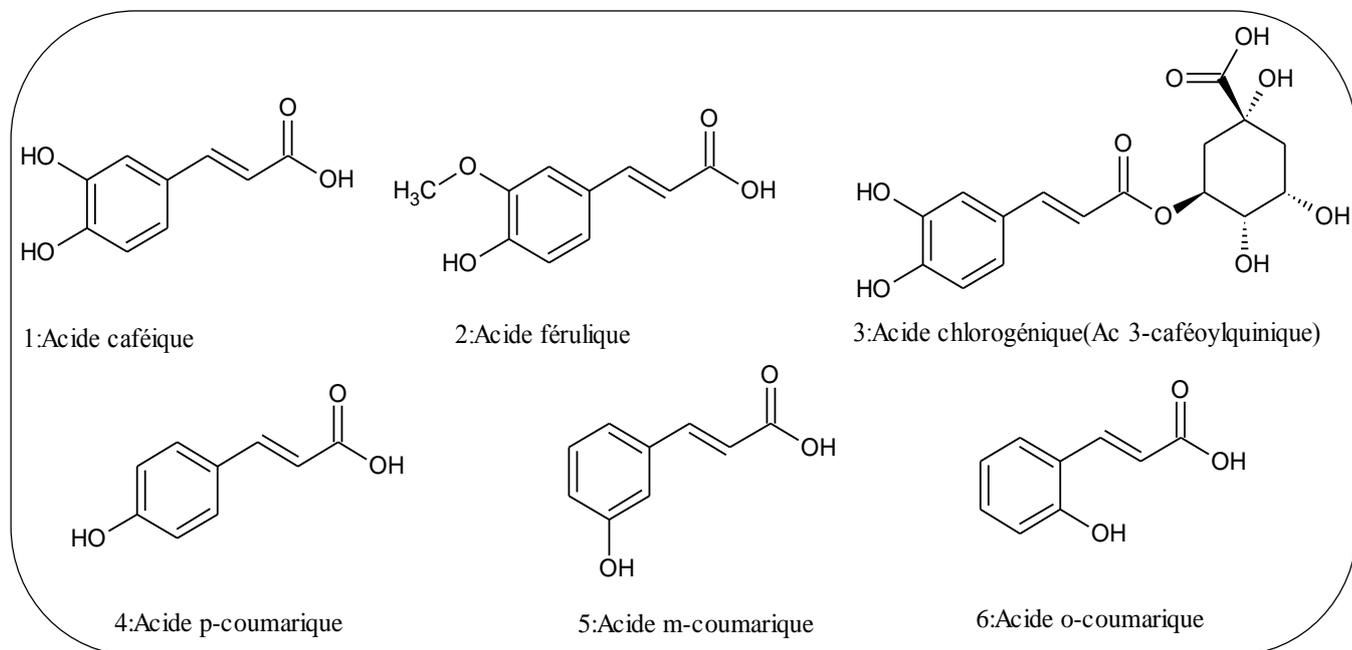
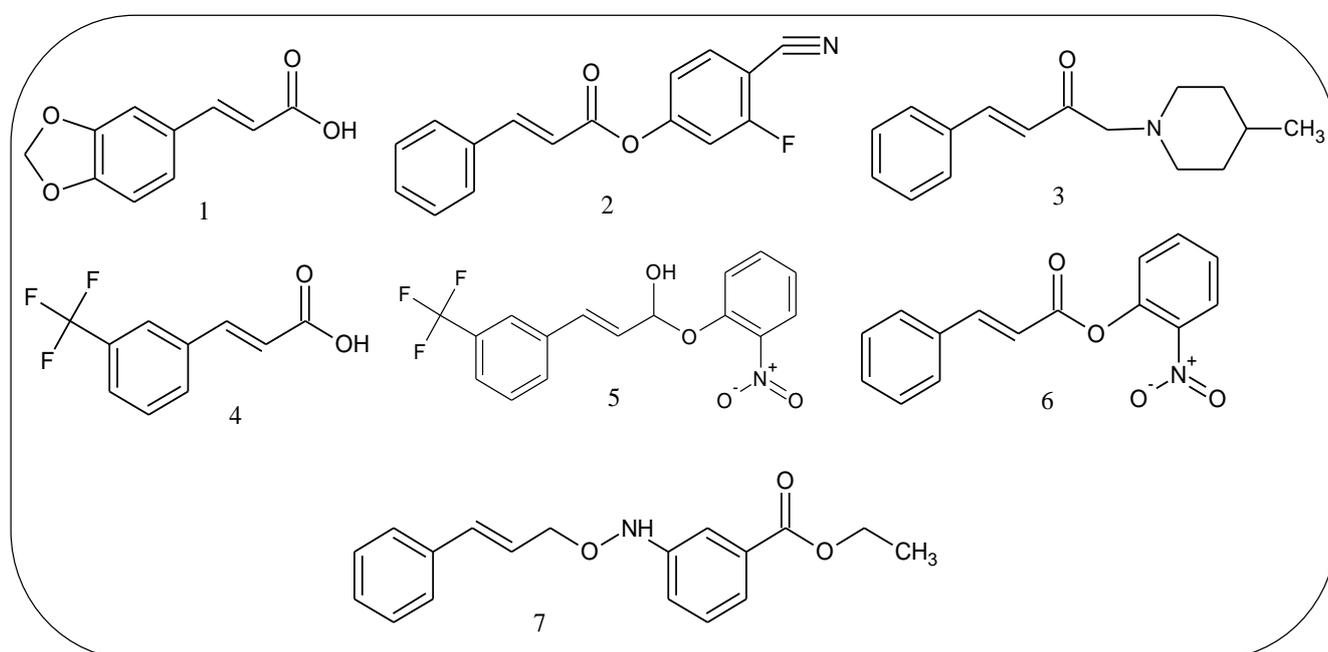


Figure 11: Dérivés de l'acide cinnamique présentant une activité antioxydante(2).

**I.4.2. Activités antimicrobiennes :****I.4.2.a. Activité antifongique :**

La plupart des dérivés de l'acide cinnamique à activité antifongique étaient synthétisés. L'activité antifongique était basée sur le ciblage du CYP53A15 ; c'est un enzyme connu pour jouer un rôle dans la déméthylation du lanostérol, favorisant par la suite la croissance fongique(7).

Les dérivés [1–7] (Fig.12) ont inhibé l'activité enzymatique du CYP53A15 contre les trois champignons (*Cochliobolus lunatus*, *Aspergillus niger* et *Pleurotus ostreatus*) révélant ainsi le potentiel antifongique activité des dérivés de l'acide cinnamique(7).



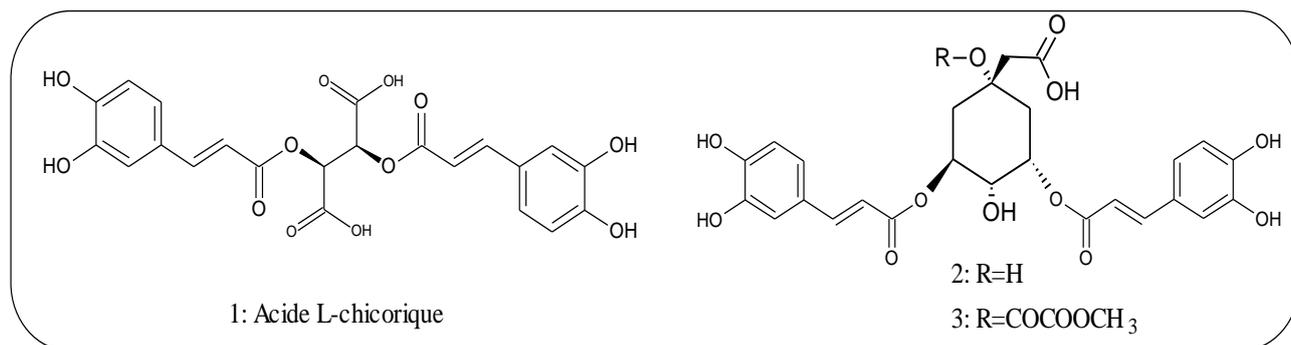
**Figure 12:** Structures chimiques des dérivés de l'acide cinnamique à activité antifongique [1-7](15).

**I.4.2.b. Activité antivirale :**

La réplication virale de l'Herpèsvirus équin de type 1 a été inhibée par l'acide cinnamique. Cependant, l'activité virucide n'a pas été observée(2).

Des inhibiteurs de l'intégrase VIH-1 ; une enzyme obligatoire pour la réplication du VIH, ont également été trouvés parmi les dérivés naturels de l'acide cinnamique(2).

L'acide L-chicorique[1], l'acide 3,5-dicaffeoylquinique[2] et l'acide 1-méthoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinique[3] (Fig.13) sont de puissants inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1(2).



**Figure 13:** Acide L-chicorique [1], acide 3,5-dicaffeoylquinique [2] et acide 1-méthoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinique [3] comme puissants inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1(2).

#### I.4.2.c. Activité antibactérienne :

L'acide cinnamique a montré un faible effet antibactérien contre la plupart des bactéries Gram- et espèces de bactéries Gram+. Le même niveau d'activité a été observé contre les agents pathogènes des poissons *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas salmonicida*, *Escherichia coli* et *Edwardsiella tarda*(4).

Cependant l'acide cinnamique s'est avéré beaucoup plus actif contre la bactérie responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. L'étude a révélé que l'acide trans-cinnamique améliorerait de manière synergique l'effet des médicaments antituberculeux tels qu'amikacine, ofloxacine et clofazimine(7).

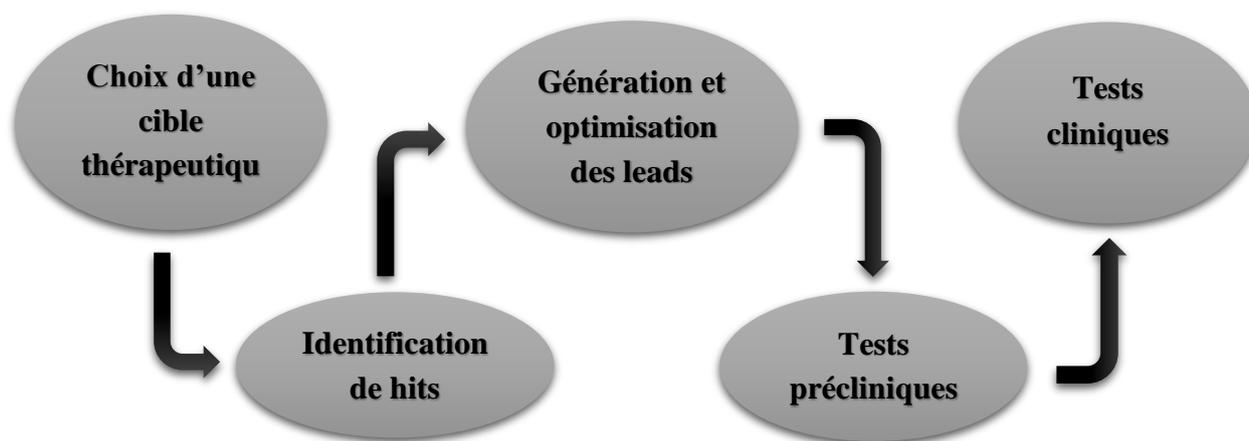
L'effet antituberculeux spécifique de l'acide cinnamique peut expliquer l'utilisation traditionnelle du storax (*Liquidambar orientalis*) et la cannelle pour le traitement de la tuberculose au XIXe siècle(4).

## II. Etude moléculaire in silico :

### II.1. Introduction :

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'à la mise sur le marché (Fig.14), dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique(24). Cette découverte d'une molécule médicamenteuse est un processus estimé à une moyenne de 12 à 14 ans avec un coût global minimum de 800 millions de dollars(25).

Il y a plus de 30 ans, l'utilisation des méthodes de Docking moléculaire in silico dans le processus de conception de nouvelles molécules actives a débuté, afin d'étudier les modes d'interactions des ligands avec la cible biologique pour l'inhiber ou l'activer. Ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une méthode expérimentale(25).



*Figure 14:* Étapes du processus de développement de médicaments (R&D)(26).

### II.2. Criblage in silico :

#### II.2.1. Généralités :

Le criblage virtuel par épissage moléculaire est une approche qui permet de simuler l'affinité d'un très grand nombre de ligands pour une cible thérapeutique donnée, ce qui est très simple à faire, au détriment d'un criblage à haut débit(27).

De ce fait, le criblage virtuel permet de filtrer des molécules indésirables ou des molécules de faible affinité, ce qui améliore les résultats obtenus par rapport aux méthodes traditionnelles(27).

### II.2.2. Choix de la cible :

La première grande voie d'étude et de conception moléculaire par modélisation est celle qui se fonde sur la structure des récepteurs. Cette approche est basée sur l'exploitation de la structure moléculaire tridimensionnelle de la protéine cible(28).

La sélection d'une cible thérapeutique repose sur des données de la littérature, une biomolécule impliquée dans un certain processus pathologique(29).

Certaines familles de protéines sont plus représentées dans le génome humain, ou plus souvent impliquées dans des processus pathologiques, mais en contrepartie elles peuvent alors posséder un grand nombre de protéines homologues responsables d'effets indésirables.

Trois méthodes expérimentales permettent de déterminer la structure des protéines ; la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données appeler « *Protein Data Bank (PDB)* » (29).

### II.2.3. Choix de la chimiothèque :

Le criblage virtuel regroupe diverses méthodes informatiques visant à sélectionner, parmi les molécules d'une ou plusieurs chimiothèques, celles qui répondent à un cahier des charges bien précis quant à des propriétés physicochimiques (ex. : solubilité aqueuse), pharmacocinétiques (ex. : perméation membranaire) ou le plus souvent pharmacologiques (liaison à une protéine cible)(30).

Il y a deux types de chimiothèques peuvent être utilisés à : des collections de criblages (molécules disponibles) et des collections virtuelles (molécules à synthétiser)(31).

Parmi les hits (les molécules disponibles ou synthétisés) précédemment choisis, quelques molécules se qualifient têtes de séries ou « *leads* ». Les leads idéaux sont des composés plus actifs et plus sélectifs que les hits dont ils sont issus, tout en présentant des propriétés pharmacocinétiques optimales, qui vont ensuite permettre de créer des séries de composés ayant une activité démontrée sur la cible choisie(32).

L'intervention des chimistes et des chémoinformaticiens est déterminante à cette étape pour obtenir ces leads, en effectuant de vastes études de relations structure-activité (SAR) basées principalement sur la variation et la modification des groupements fonctionnels tout en gardant leurs squelettes de bases des hits(33). L'analyse des résultats issus de ces études SAR sont actuellement assistés par des approches bioinformatiques, ce qui permet de guider la sélection de nouveaux leads en optimisant les propriétés favorables d'activité « *drug-like* » (activité, sélectivité, toxicité, propriétés physico-

chimiques...) tout en tentant d'améliorer l'affinité avec la cible et de prouver que l'effet biologique observé est bien induit par interaction du composé avec la cible(34).

**II.2.4. Méthodes de criblage :**

Deux grandes familles de méthodes de criblages sont distinguées et le choix de leur utilisation est basé sur la disponibilité des données au démarrage du projet (Fig.15)(35).

**II.2.4.A. Méthode basée sur les ligands (ligand-based) :**

Les méthodes de criblage "*ligand-based*" reposent sur la connaissance préalable de ligands ayant une activité sur la cible thérapeutique. Il sera ainsi possible d'utiliser ces ligands comme une première base de "*hits*" afin d'identifier d'autres composés similaires, présentant des caractéristiques d'activité communs aux ligands connus de la cible. Différents types de descripteurs moléculaires pourront être calculés pour quantifier la similitude entre composés(36).

**II.2.4.B. Méthode basée sur les structures (structure-based) :**

Le criblage virtuel "*structure-based*" est considéré comme un équivalent in silico d'un test expérimental étudiant la liaison ligand-cible biomoléculaire(37). Cependant, ce criblage dépend essentiellement de la disponibilité de la structure 3D de la cible biologique qui est obtenue, soit par méthodes expérimentales (RX et RMN) dans des bases de données (tel que PDB : Protein Database), soit par des méthodes de prédiction de la structure 3D par homologie de séquence(38).

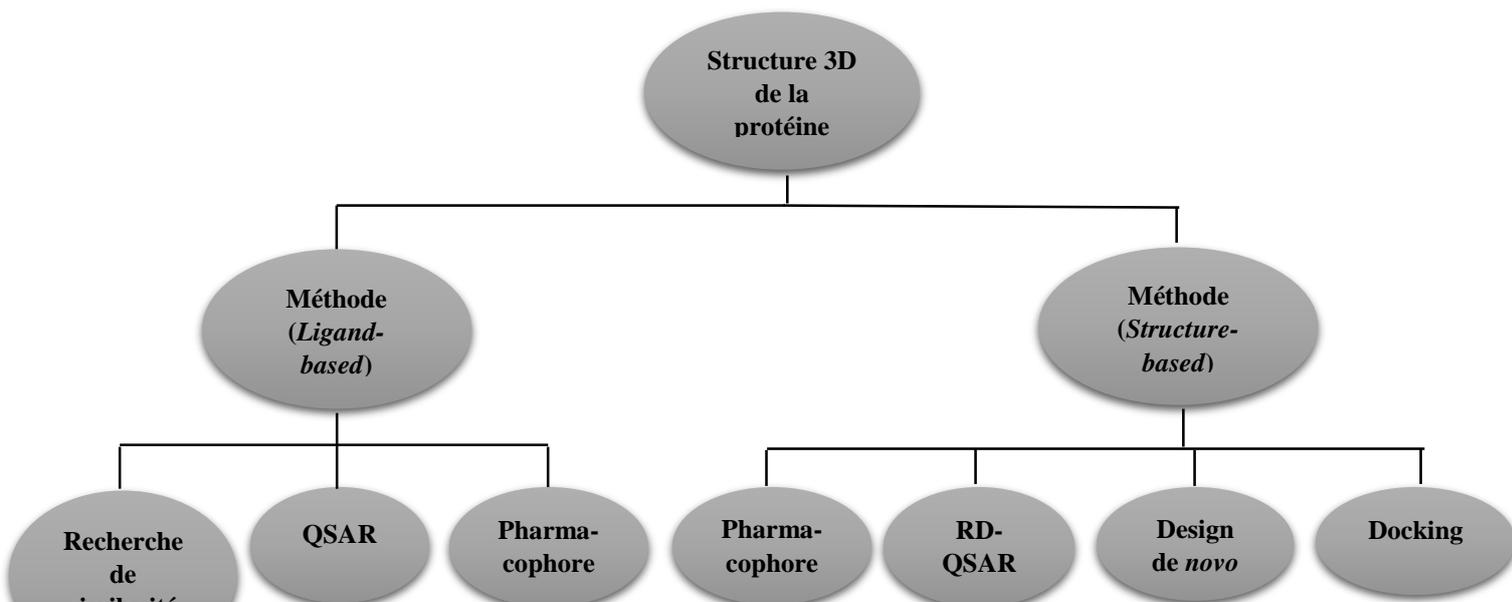


Figure 15: Classification de méthodes de criblage virtuel(39).

### **II.3. Docking moléculaire :**

#### **II.3.1. Principe de docking :**

Les interactions protéine-protéine et protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation des systèmes biologiques. Elles permettent la régulation de certains processus biologiques, la transmission des signaux ou encore la catalyse de diverses réactions biochimiques(40).

Le Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales. Donc il permet soit de découvrir de nouvelles molécules (par assemblage de deux ou plusieurs molécules), soit de comprendre la nature d'un complexe de molécules obtenu par cristallographie(40).

#### **II.3.2. Docking et scoring :**

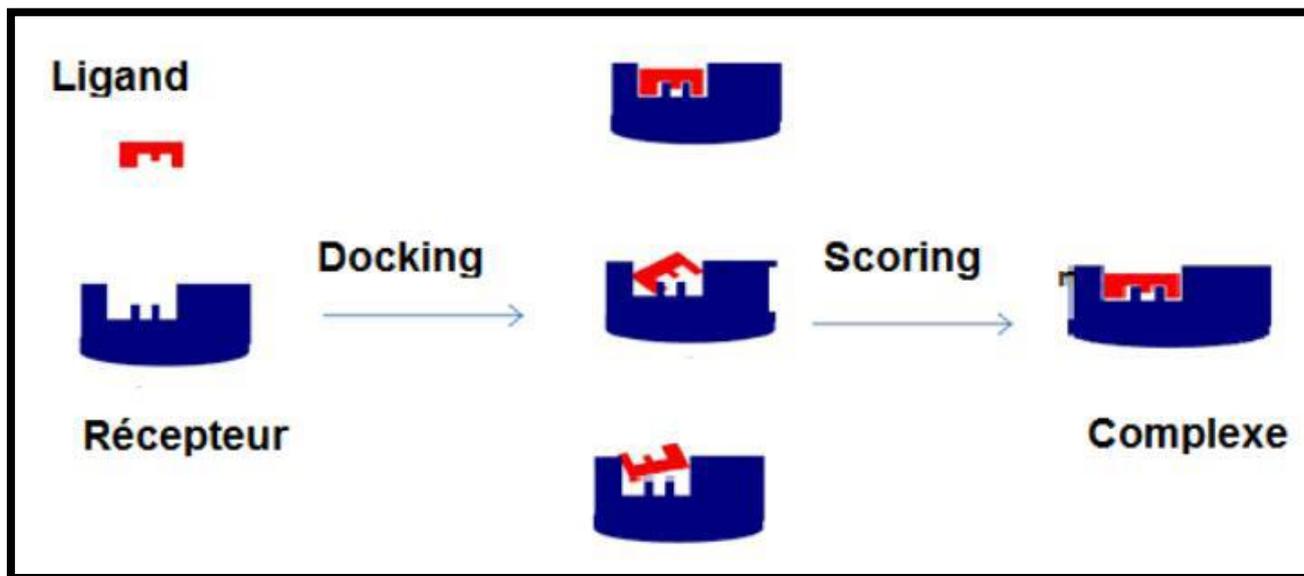
Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur(41). Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes(42). Le docking proprement dit et le scoring, ces deux étapes sont respectivement liées aux méthodes d'échantillonnage :

##### **III.3.2.A. Docking :**

(La première étape) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables(42).

##### **III.2.2.B. Scoring :**

(La deuxième étape) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking (Fig.16). Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées(43).



*Figure 16:* Principe général de docking moléculaire(44).

### II.3.3. Scores :

#### II.3.3.A. Définition :

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Le score est une estimation de l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique. Un score ne prédit donc en rien une activité mais bien une affinité(45).

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta g_{\text{ligand}} - \Delta g_{\text{protéine}}$$

L'utilisation des fonctions de scoring est double. Tout d'abord, elles permettent de déterminer la conformation qui représentera au mieux le ligand concerné. Cette conformation est appelée « première pose ». L'autre utilisation des scores est de pouvoir classer les premières poses de chaque ligand afin d'établir un classement final des molécules les plus prometteuses(46).

#### II.3.3.B. Familles de fonctions de scoring :

En théorie, le complexe est favorable si la variation d'énergie libre globale de complexation est inférieure à zéro. En pratique, l'évaluation de l'énergie libre des complexes est une tâche souvent coûteuse d'un point de vue informatique, ce qui limite son utilisation en routine.

De ce fait, des méthodes approximatives ont été développées pour distinguer les meilleurs complexes parmi ceux générés par le docking : les fonctions de score. Nous avons cinq fonctions du score : fonctions empiriques, fonctions basées sur la connaissance, fonctions de score basées sur un champ de force, fonctions consensus et fonctions de score centré sur la complémentarité géométrique surface-surface(47).

#### **II.3.3.B.a. Les fonctions empiriques :**

L'idée fondamentale est que l'énergie d'interaction du complexe récepteur-ligand peut être interprétée comme une somme d'interactions chimiques localisées. Elles approximent l'énergie libre de liaison en additionnant d'une façon pondérée les différents termes d'interactions (interactions ioniques, interactions hydrophobiques, les ponts hydrogènes) qui dérivent des paramètres structuraux. Elles estiment l'énergie d'interaction en réunissant d'une façon intuitive les termes fondamentaux définis par l'expérience.

Elles sont utilisées par la plupart des programmes de docking. Leur principal inconvénient consiste en la forte dépendance aux données utilisées pour les calibrer, ce qui limite leur transférabilité sur des systèmes différents en cas de mauvaise paramétrisation. Parmi les principales fonctions on peut citer : ChemScore, PLP et LigScore(48).

#### **II.3.3.B.b. Les fonctions knowledge-base :**

Ces fonctions sont construites à partir des règles fondées sur l'analyse des structures tridimensionnelles de complexes ligand-protéine déterminés de manière expérimentale. On peut citer comme exemples : PMF, SMOG et DrugScore(49).

#### **II.3.3.B.c. Les fonctions basées sur un champ de force :**

Le score est calculé en faisant la somme de l'énergie d'interaction protéine-ligand et de l'énergie interne du ligand(50).

#### **II.3.3.C. Scores d'Autodock :**

AutoDock4 utilise une fonction de score d'évaluation de l'énergie libre basée sur un champ de force semi-empirique. Ce champ de force a été calibré en utilisant un large groupe hétérogène de données expérimentales de complexes protéine- ligand. Cette fonction de score évalue le score en deux étapes. Dans un premier temps, les énergies intramoléculaires du ligand et celle de la protéine sont calculés indépendamment ; elles correspondent à des partenaires non liés et séparés dans l'espace. Dans un second temps, l'énergie intermoléculaire est calculée ; elle correspond à l'énergie du complexe protéine/ligand, une fois que ce dernier est positionné dans le site actif. Ces énergies intra- et inter-

moléculaires prennent en compte les énergies de Van Der Waals de dispersion et répulsion entre atomes, l'énergie des liaisons hydrogène, l'énergie électrostatique et l'énergie de désolvatation aussi bien positive (des atomes de carbones) que négative (des atomes polaires et des atomes chargés). L'énergie libre d'interaction est ainsi la différence entre les valeurs des énergies liées et non liées (du ligand, de la protéine et du complexe) auquel est ajouté un terme correspondant à la perte d'entropie du ligand lors de sa fixation à la protéine(51).

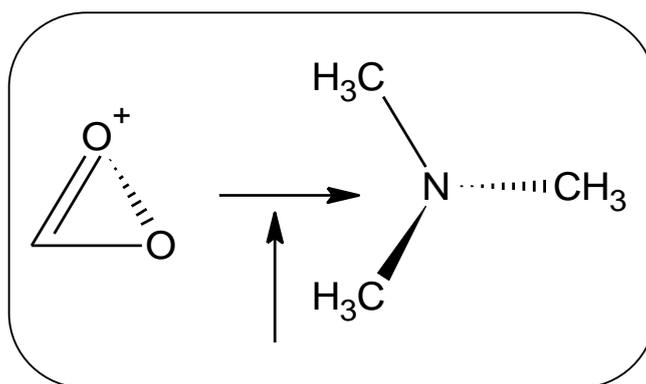
### II.3.4. Interactions moléculaires :

Ils définissent entre eux des liaisons chimiques covalentes, ou fortes, afin de former des molécules. Une particularité des molécules biologiques qui rendent leur étude plus complexe est l'importance, aussi bien dans leur structure lors d'interactions. Les mesures de modélisation des protéines-ligands de la formation de liaisons non covalentes, ou faibles(52).

Ces liaisons sont essentielles pour expliquer les propriétés des produits biologiques. Du fait de leur faible énergie, elles peuvent se casser et récupérer très facilement à température, permettant ainsi des interactions intermoléculaires transitoires(53).

#### II.3.4.A. Interactions électrostatiques :

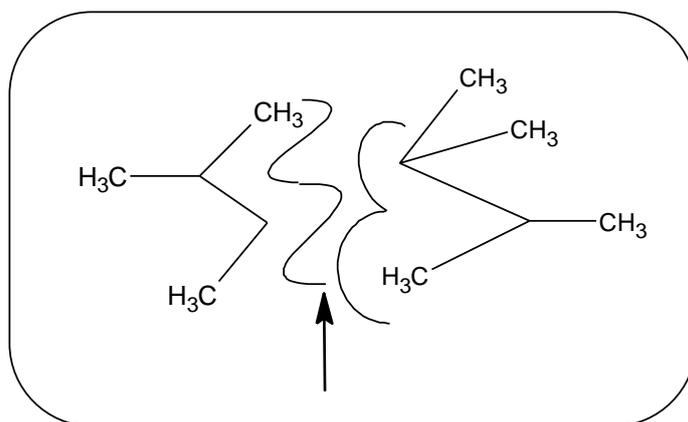
Les interactions électrostatiques (Fig.17) agissent à plus grande distance entre dipôles chargés. La distance pour une liaison saline, par exemple, est de 3,7 à 4,5 Å, et sa force est de l'ordre de 8 Kcal/mol. En présence de solvant, ces interactions sont favorisées du fait de la polarité et de la petite taille de la molécule d'eau(54).



*Figure 17:* Interaction moléculaire de type électrostatique(55).

**II.3.4.B. Interactions Hydrophobes :**

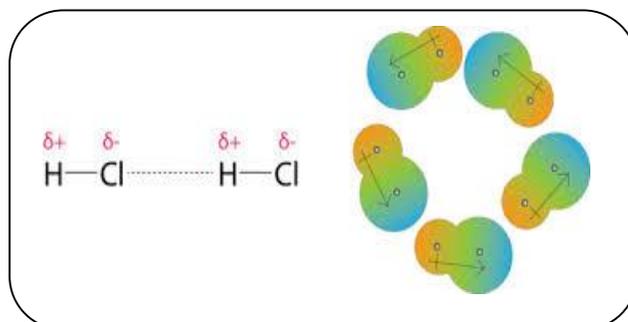
Les molécules qui n'ont pas de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène sont nommées "Molécules Hydrophobes". L'effet hydrophobe représente la tendance de ses groupes de se rassembler par coalescence, de tel sorte ont minimise les contacts avec l'eau (Fig.18)(56).



**Figure 18:** Interaction moléculaire hydrophobe(57).

**II.3.4.C. Interactions de Van Der Waals :**

Elle résulte de l'attraction entre des dipôles transitoires générés par le mouvement rapide des électrons au niveau de tous les atomes neutres (Fig.19)(58). Elle est significativement plus faible que les liaisons d'hydrogène mais potentiellement extrêmement nombreuses. Elles décroissent comme la puissance six de la distance entre les atomes. Elle agit donc à très faible distance, en général de l'ordre de 2 à 4Å. Elles sont nombreuses et contribuent essentiellement dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice(59).



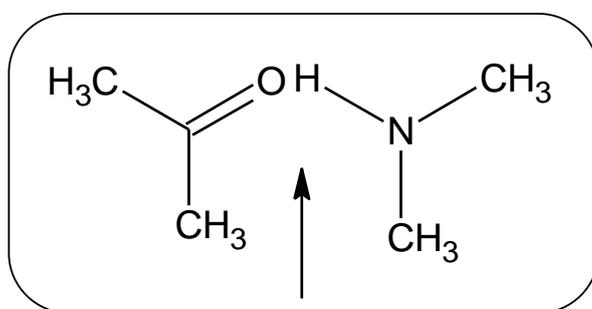
**Figure 19:** Interaction de Van Der Waals(59).

### II.3.4.D. Liaison Hydrogène :

Les liaisons hydrogène (Fig.20) sont le résultat des interactions électrostatiques (70%) et de Van Der Waals (30%)(60). Cette liaison, intervient lorsqu'un atome d'hydrogène lié par covalence à un atome électronégatif (le donneur D) est attiré par un autre atome électronégatif (l'accepteur A).

Le nuage électronique de l'hydrogène est attiré par l'atome donneur qui est relativement plus électronégatif que l'atome d'hydrogène créant ainsi une charge partielle positive sur l'hydrogène.

Cette charge positive est attirée par la charge partielle négative portée par l'atome accepteur donnant ainsi naissance à une interaction désignée par pont hydrogène, sa force est de l'ordre de 2 à 4 kcal/mol. Elle agit, à très courte distance (0,8 à 3 Å). Les liaisons hydrogène sont peu nombreuses et s'adaptent très bien à la flexibilité (l'angle peut varier de 120 à 180)(60).



*Figure 20:* La liaison hydrogène entre l'oxygène et l'hydrogène(60).

### II.3.5. Types de docking moléculaire :

#### II.3.5.A. Docking rigide :

Le récepteur et la petite molécule sont traités comme rigides. C'est sans aucun doute la catégorie la plus simple et rapide.

Dans le cas des méthodes de docking rigide, la recherche de la pose optimale se limite au positionnement(61). Cette opération consiste en la recherche exhaustive dans l'espace discrétisé des 6 degrés de liberté. Certains programmes, s'ils n'appartiennent pas à la famille des techniques de docking rigide, utilisent plusieurs étapes successives d'optimisation dont les premières peuvent s'apparenter à du docking rigide(55).

### **II.3.5.B. Docking semi-flexible:**

Le récepteur est maintenu rigide, mais le ligand est traité comme flexible. Lorsque l'espace conformationnel des ligands est exploré, le nombre de degrés de liberté de l'espace de recherche peut être conséquent dans le cas de molécules très flexibles. Dans un tel contexte, l'emploi de méthodes de recherche exhaustives apparaît souvent inapproprié car nécessitant des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. D'autres algorithmes, dits de fragmentation, sont employés pour construire de façon incrémentielle le ligand au sein du site actif de la protéine(62).

L'espace des conformations du ligand est alors restreint au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette stratégie de recherche par construction, qui se présente sous diverses variantes, est notamment adoptée par les programmes DOCK, FLEXX(62).

### **II.3.5.C. Docking flexible :**

La flexibilité du récepteur et du ligand est considérée. Les algorithmes de docking les plus courants utilisent le modèle récepteur rigide / ligand flexible. Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du docking. La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, la conformation bioactive(63). Pendant la deuxième étape une fonction de score évalue ces conformations. Il existe plusieurs types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand : les méthodes systématiques (fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires, et les méthodes de simulation (dynamique moléculaire)(64).

### **II.3.6. Logiciels utilisés pour docking :**

Actuellement, un certain nombre de logiciels de modélisation moléculaire sont utilisés pour enseigner les structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques dans les cours de premier cycle. Beaucoup de ces paquets sont disponibles gratuitement, et plusieurs tutoriels illustrant des détails de simulation ainsi que des aspects pédagogiques sont également disponibles(65).

Il existe aussi le dépistage virtuel qui basé sur la structure est effectué à l'aide de programmes d'amarrage moléculaire. Un certain nombre de ces programmes d'amarrage sont actuellement disponibles, et le choix du programme d'amarrage est difficile sans connaître les caractéristiques ou le rendement de chaque programme(65).

À l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK(65).

### II.3.6.A. MOE (The Molecular Operating Environment):

Le MEO est un progiciel « chimiquement conscient » indépendant de la plateforme qui vise ostensiblement la chimie biomoléculaire et la découverte de médicaments. Une caractéristique intéressante pour nous est son architecture logicielle modulaire avec une grande partie écrite dans le langage interne de MOE SVL (langage vectoriel scientifique). SVL est conçu pour le traitement de grandes quantités de données moléculaires et est une donnée parallèle. Le code obtenu est à la fois compact, simple à lire et à écrire, et relativement facile à paralléliser pour le compilateur SVL(66), et possible de calculer un grand nombre de descripteurs moléculaires(67).

De plus, il est facile d'introduire de nouveaux menus et éléments graphiques dans l'interface utilisateur graphique (IUG)(66).

Afin d'exécuter MOE, au moins 1 Go d'espace disque libre et au moins 64 Mo de mémoire sont nécessaires. L'utilisation de MOE pour la modélisation moléculaire dans ces classes permet aux étudiants de visualiser, d'afficher, d'analyser, d'interpréter et de manipuler des données biomoléculaires de manière simple en utilisant des outils interactifs d'infographie tridimensionnelle(65).

### II.3.6.B. AutoDock :

L'AutoDock est un programme utilisé pour le docking protéine-ligand. Il s'agit d'un ensemble de procédures, dont le but de prédire l'interaction de petites molécules, telles que des médicaments candidats « ligand » ou des substrats à un récepteur dont la structure 3D est connue(51).

Les distributions actuelles d'AutoDock se composent de deux générations de logiciels : AutoDock 4 et AutoDock Vina, AutoDock permet d'utiliser trois méthodes de recherche différentes ;

- Une méthode de recherche utilisant un algorithme génétique classique, où les chromosomes sont réellement des chaînes de caractères. Ces chromosomes sont composés dans l'ordre des trois coordonnées cartésiennes représentant la translation du ligand, suivies de quatre variables définissant un quaternion. Ce dernier qui est un ensemble mathématique qui définit la rotation du ligand dans l'espace donnant à la fin une valeur réelle pour chaque angle de torsion représentant chaque liaison du ligand ;
- Une deuxième méthode de recherche locale, basée sur un recuit simulé de type Monte Carlo, peut être ajoutée pour minimiser l'énergie ;
- Une méthode mixte de recherche globale et locale, basé sur les principes génétiques énoncés par Jean Baptiste Lamarck au début du XXe siècle. Selon Lamarck, les caractéristiques acquises (phénotype) par un individu au cours de sa vie peuvent se transmettre à sa

descendance (génotype), ce qui revient à dire que le phénotype d'un individu peut modifier son génotype. Dans le cadre du docking moléculaire, cette théorie de Lamarck peut être utilisée(68).

### II.3.6.C. Glide :

Glide est une nouvelle méthode pour amarrer rapidement les ligands aux sites protéiques et pour estimer les affinités de liaison des composés amarrés. Il effectue de telles expériences de criblage virtuel à haut débit (HTVS) *high-throughput virtual screening in silico*, en prédisant les modes de liaison protéiques et en classant les ligands selon des fonctions de notation empiriques(69).

Il a été conçu pour effectuer une recherche aussi exhaustive que possible de l'espace de positionnement, d'orientation et de conformation disponible pour le ligand, tout en conservant une vitesse de calcul suffisante pour examiner de grandes bibliothèques(70).

La base de données entière n'est pas disponible pour un téléchargement gratuit(71).

### II.3.6.D. Gold :

GOLD est un programme de Docking moléculaire développé par le *Cambridge Crystallographic Data Centre*, et utilise un algorithme génétique (GA) pour le Docking récepteur-ligand. De plus, le processus de Docking permet une flexibilité totale du ligand et une flexibilité partielle du récepteur(72).

Lorsque des évaluations de programmes de Docking sont effectuées, il est préférable d'utiliser les meilleurs paramètres de chaque programme de Docking pour chaque évaluation de rendement, alors que GOLD possède 40 paramètres réglables ou plus. De plus, il a plusieurs fonctions de notation(73). Gold n'est pas disponible gratuitement pour les universitaires(71).

Le tableau II ci-dessous contient les logiciels de docking moléculaire les plus utilisés :

**Tableau II:** Logiciels de docking moléculaire les plus utilisés(50).

Nom	Editeur	Site internet
Glide	Schrodinger	<a href="http://www.schrodinger.com/products/glide.html">http://www.schrodinger.com/products/glide.html</a>
AutoDock	Institut de recherche Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/</a>
Gold	Centre de données cristallographiques de Cambridge	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>

Nom	Editeur	Site internet
FlexX	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.html">http://www.biopharmics.com/products.html</a>
Dock	Université de California-San Francisco	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
Fred	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
FDS	Université de Southampton	<a href="http://www.southampton.ac.uk/">http://www.southampton.ac.uk/</a>
PLANTS	Université de Konstanz	<a href="http://www.uni-konstanz.de/">http://www.uni-konstanz.de/</a>
QXP	Novartis Pharmaceuticals Corporation	<a href="http://www.novartis.com/">http://www.novartis.com/</a>

#### II.4. Filtre ADME-T :

Les applications du concept de *drug-like*, est largement utilisée pour filtrer les composés qui ont des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques appropriées peu susceptibles d'être des médicaments. Les critères les plus courants pour l'espace chimique de type médicamenteux sont la règle de *Lipinski* de cinq, qui a gagné en popularité. Néanmoins, d'autres approches ont été proposées par d'autres auteurs, notamment par *Veber*, *Ghoose*. Pour prédire le meilleur équilibre des propriétés moléculaires, nous appliquons des règles de base(59).

##### II.4.1. Règle de Lipinski :

Les conditions empiriques pour satisfaire la règle de *Lipinski* et manifester une bonne biodisponibilité orale impliquent un équilibre entre la solubilité aqueuse d'un composé et sa capacité à diffuser passivement à travers les différentes barrières biologiques(38).

Cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés "*drug-like*". D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité par voie orale(38):

- Masse moléculaire 500 Da ;
- Log P (Coefficient de partage octanol/eau) ;
- Accepteurs de liaisons H ;
- Donneurs de liaisons H ;
- Liaison flexible LF.

#### II.4.2. Règle de Veber :

Il est bien connu qu'une biodisponibilité orale élevée est un facteur important pour le développement de molécules bioactives en tant que agents thérapeutiques. La réduction de la flexibilité moléculaire (mesurée par le nombre de liaisons rotatives) et la faible surface polaire sont des prédicateurs importants de la bonne biodisponibilité orale(74).

Pour une biodisponibilité orale idéale, il existe deux autres descripteurs identifiés par *Veber* (74):

- Les liaisons rotatives sont inférieures à 10 ;
- La surface polaire est inférieure à 140 Å<sup>2</sup>.

#### II.4.3. Règle de Ghose :

Une approche basée sur les connaissances dans la conception de bibliothèques de chimie combinatoire ou médicinale pour la découverte de médicaments : *Ghose* a suggéré une plage de qualification et quantification qui pourrait être utilisée dans le développement de bibliothèques chimiques de *Drug-Like* et a recommandé les contraintes suivantes : Une caractérisation quantitative basée sur des profils de propriétés physicochimiques calculés tels que (75):

- Poids moléculaire entre 160 et 480 ;
- Log P calculé entre -0,4 et 5,6 ;
- Réfractivité molaire entre 40 et 130 ;
- Nombre total d'atomes entre 20 et 70.

### **III. Tuberculose et les antituberculeux :**

#### **III.1. Introduction :**

Les maladies infectieuses surviennent très fréquemment chez les enfants et les adultes. De nouvelles méthodes de diagnostic nous ont permis de mieux comprendre leur épidémiologie et leur physiopathologie(76). L'apparition de nouveaux pathogènes au cours des dernières années a incité les autorités sanitaires à les alerter. De plus, de nouveaux traitements anti-infectieux ont été découverts, et il est extrêmement important de savoir quand les utiliser pour éviter l'abus et la mauvaise utilisation de ces nouveaux médicaments en raison des résultats négatifs possibles de la résistance aux antimicrobiens(77). En outre, de nouveaux vaccins sont apparus sur le marché et il est essentiel pour les praticiens d'être informés de leurs effets sur la santé publique(78).

La tuberculose, causée par *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), demeure l'une des dix principales causes de décès dans le monde et la principale cause de mortalité par un seul agent infectieux. La recrudescence des cas de tuberculose multirésistante et ultrarésistante appelle un besoin urgent de développer de nouveaux médicaments antituberculeux plus efficaces(79).

#### **III.2. Tuberculose :**

##### **III.2.1. Généralité :**

La tuberculose, connue depuis longtemps pour être une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, est depuis plusieurs décennies une maladie négligée dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement. Cependant, il suscite aujourd'hui un regain d'intérêt et des efforts importants de relance des activités de lutte sont actuellement en cours(80). Cela s'explique en grande partie par l'incidence accrue de la tuberculose dans de nombreux pays où sévit l'épidémie de VIH(81), la disponibilité et l'efficacité prouvée des chimiothérapies de courte durée(82), et la prise de conscience que la lutte contre la tuberculose est l'une des interventions sanitaires les plus rentables dans les pays en développement(83).

##### **III.2.2. Epidémiologie :**

La tuberculose (TB) reste un problème de santé publique pour une large proportion de la population mondiale. C'est la deuxième cause de décès la plus fréquente des maladies infectieuses après l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré 8,6 millions de nouveaux cas de la maladie avec 1,3 million de décès. Cela porte le taux d'incidence à 122 cas pour 100 000 habitants.

Environ 85 % des nouveaux cas de tuberculose ont fait l'objet d'un diagnostic en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud(84).

Le taux élevé de mortalité et de morbidité observé dans les pays en développement s'explique en partie par la prévalence élevée de la co-infection à VIH. Une meilleure compréhension des divers facteurs de risque, des aspects cliniques et du profil épidémiologique de cette maladie s'impose pour atteindre les objectifs fixés par l'OMS(84).

### **III.2.3. Formes cliniques :**

#### **III.2.3.A. Tuberculose pulmonaire :**

C'est la forme la plus courante de la maladie et atteint essentiellement les poumons, touche plus de 80 % des cas. C'est la seule forme de tuberculose qui soit contagieuse. Son diagnostic est parfois difficile et souvent établi avec un retard diagnostique à l'origine d'une dissémination de l'infection(85).

#### **III.2.3.B. Tuberculose extra-pulmonaire:**

C'est la forme qui atteint des organes autres que le poumon, la tuberculose peut toucher n'importe quelle partie du corps le plus souvent la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux ou l'abdomen(86).

### **III.2.4. Agents causals :**

En 1882, le microbiologiste allemand Robert Koch, observa et décrivit pour la première fois le germe pathogène responsable de la tuberculose : *Mycobacterium tuberculosis* également appelé bacille de Koch (BK)(62).

L'espèce la plus répandue est représentée par le bacille de type humain, *Mycobacterium tuberculosis* (99% des cas). *Mycobacterium africanum* est une variété qui existe parfois en Afrique de l'Ouest. *Mycobacterium bovis* est responsable de la tuberculose bovine mammaire transmissible de manière rare à l'homme par le lait non bouilli. Ces trois espèces de bacilles sont des mycobactéries tuberculeuses et constituent le « complexe tuberculosis ». Les mycobactéries non tuberculeuses ou mycobactéries atypiques sont souvent non pathogènes, mais peuvent parfois donner des manifestations cliniques (pulmonaires, osseuses, ganglionnaires ou cutanées) simulant ceux de la tuberculose(62).

### III.2.5. Diagnostic bactériologique de la tuberculose :

La manipulation des prélèvements pour le diagnostic microbiologique de la tuberculose : frottis, décontamination, mise en culture doit se faire au laboratoire niveau de sécurité P3, sous la hotte à flux laminaire classe 2, avec les outils de protection(87).

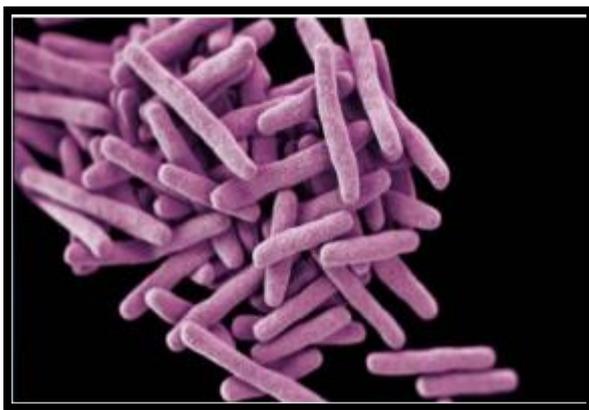
### III.3. Mycobacterium tuberculosis :

*Mycobacterium tuberculosis* est la cause de la tuberculose (TB), une maladie qui continue de submerger les systèmes de santé dans les régions d'endémie malgré l'existence de chimiothérapies combinées efficaces et l'utilisation généralisée d'un vaccin antituberculeux néonatal(88).

#### III.3.1. Caractéristiques générales :

Le genre *Mycobacterium*, le seul genre appartenant à la famille des *Mycobacteriaceae* de l'ordre des Actinomycetales, est composé de plus de 90 espèces mycobactériennes. Il s'agit de bactéries à Gram positif, aérobies, acido-alcool-résistantes. Ce sont des pathogènes intracellulaires. *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* sont des bactéries à croissance lente (développent des colonies en plus de 07 jours sur milieu solide avec un temps de génération supérieur ou égal à 24h) et pathogènes, c'est à dire capable d'induire une pathologie chez un hôte infecté(14).

D'après la définition classique du genre *Mycobacterium*, basée sur les propriétés morphologiques, les mycobactéries présentes sous forme de bacilles droits et incurvés, immobiles, ne formant ni spores ni capsules (Fig.21)(14).



**Figure 21:** Structure d'une mycobactérie tuberculeuse au microscope électronique(89).

La définition actuelle du genre *Mycobacterium* repose sur la présence d'acides mycoliques à structures particulières ainsi que la valeur de teneur en guanine-cytosine dans l'ADN. La propriété acido-alcoolo-résistance est liée à la présence des acides mycoliques mycobactériens. Par contre, les acides mycoliques ne sont pas particuliers aux mycobactéries(14).

### III.3.2. Enveloppe mycobactérien :

L'enveloppe cellulaire des mycobactéries est indispensable non seulement à leur croissance, mais également pour leur survie au sein de l'hôte. Sa structure est unique par rapport aux autres bactéries. En effet, sa forte teneur en lipides rend cette enveloppe relativement imperméable aux molécules hydrophiles et polaires. Dans ce cas, on parle de résistance innée(90).

L'enveloppe mycobactérienne est formée de trois éléments majeurs : la membrane plasmique qui est entourée d'une paroi cellulaire riche en lipides et glucides, qui est elle-même, recouverte d'une capsule composée de protéines, de polysaccharides et d'une faible quantité de lipides (Fig.22)(90).

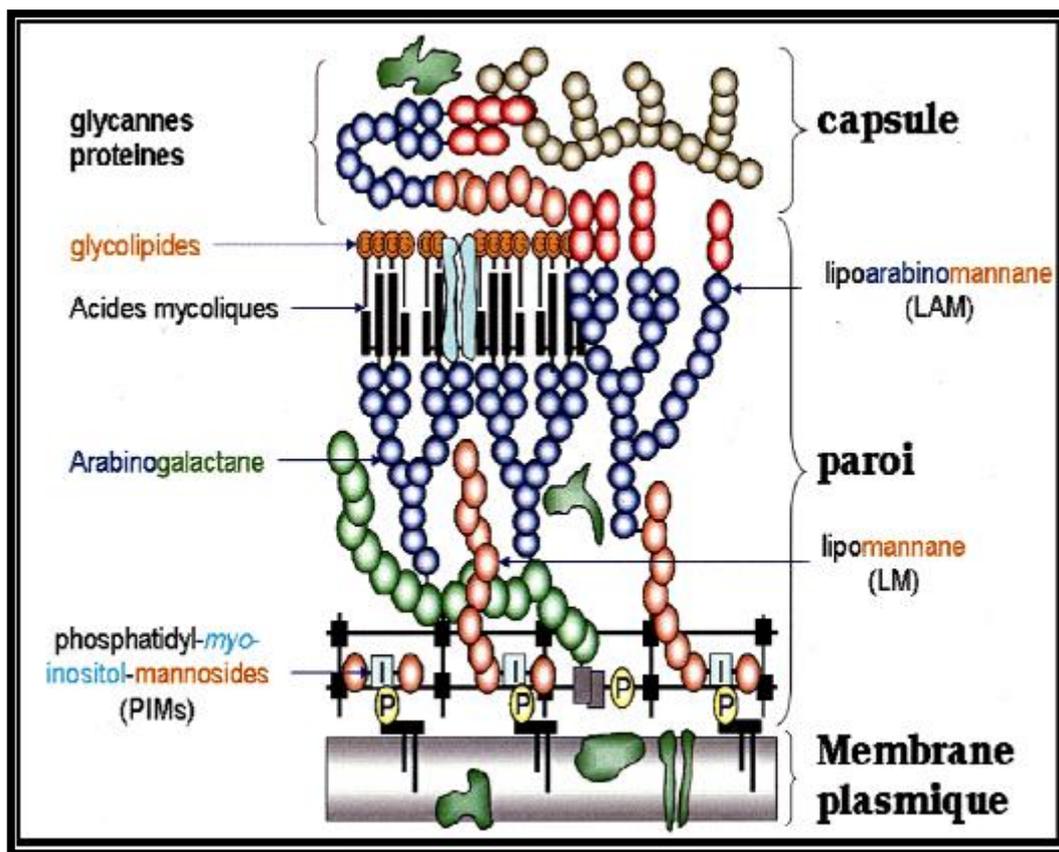


Figure 22: Schéma de l'enveloppe mycobactérienne(91).

La paroi des mycobactéries est constituée de l'association de trois polymères (peptidoglycane, arabinogalactane et acides mycoliques) liés entre eux de façon covalente pour former le complexe mAGP (complexe peptidoglycane-arabinogalactane-acide mycolique). Du cytoplasme vers l'extérieur de la bactérie, on distingue :

- La couche de peptidoglycane constituée par des chaînes linéaires de polysaccharides (N-acétylglucosamine et acide muramique) reliées entre elles par de courts tétrapeptides.
- L'arabinogalactane (arabinose et galactose) est relié au peptidoglycane par un pont diglycosylphosphodiester.
- Les acides mycoliques forment en surface une seconde bicouche par interaction hydrophobe avec la partie lipidique des glycolipides et des glycopeptidolipides(91).

### III.3.2.A. Peptidoglycane :

Peptidoglycane est un polymère rigide et complexe qui donne à la bactérie sa forme et sa rigidité. Il s'agit d'unités répétitives d'oses et d'acides aminés. Les domaines glycanes comprennent la N-acétyl-D glucosamine (NAG) liée en  $\beta$ 1-4 à l'acide N-acétyl-muramique (NAM) connectés entre eux via des ponts peptidiques(92).

Le peptidoglycane est lié de manière covalente à l'arabinogalactane via un disaccharide linker et une liaison phosphoester entre la NAG et l'acide muramique(93). L'enzyme responsable de cette liaison a été découverte récemment(94).

### III.3.2.B. Arabinogalactane :

L'arabinogalactane joue un rôle essentiel dans la survie des mycobactéries. Il est constitué principalement d'arabinose et de galactose en conformation furanose (Araf et Galf). La région galactane est composée d'une alternance linéaire de résidus D-Galf liés en 5- et 6-. La chaîne arabinane est liée au C-5 du Galf lié en 6-. Les acides mycoliques estérifient l'hexaarabinofuranoside terminal du complexe ( $[\beta$ -D-Araf-(1 $\rightarrow$ 2)- $\alpha$ -D-Araf] $_2$ - 3,5- $\alpha$ -D-Araf-(1 $\rightarrow$ 5)- $\alpha$ -D-Araf) formant les régions terminales non réductrices(95, 96). La proportion des acides mycoliques estérifiant l'arabinose terminal varie selon les espèces de mycobactéries, elle est de 50 % pour *M. smegmatis* ou *M. bovis* et avoisine-les 2/3 pour *M. tuberculosis*(97).

### III.3.2.C. Acide mycolique :

Les acides mycoliques sont importants pour l'architecture et la perméabilité de l'enveloppe mycobactérienne pour laquelle ils représentent une barrière hydrophobe de diffusion(98).

Ils résultent d'une condensation de type *Claisen* entre une chaîne acyle grasse longue (C<sub>40</sub>-C<sub>60</sub>) et un dérivé d'acide gras carboxylé plus court (C<sub>22</sub>-C<sub>26</sub>)(99).

La chaîne principale des acides mycoliques, dite méromycolique, porte des groupements fonctionnels variés. Ces groupements fonctionnels peuvent être des cyclopropanes, des doubles liaisons et/ou des fonctions oxygénées(100).

Selon la nature des fonctions, plusieurs types d'acides mycoliques sont distingués. Les acides mycoliques  $\alpha$ , qui sont les plus répandus, possèdent des cyclopropanes ou des doubles liaisons, et éventuellement des ramifications méthyles. Selon la fonction oxygénée accompagnée d'une ramification méthyle, il existe différents types de mycolates tels que des méthoxymycolates, cétomycolates, des « wax ester », des époxymycolates et des  $\omega$ -1- méthoxymycolates portant respectivement des fonctions méthoxyle, cétone, ester et époxyde. Chez *M. tuberculosis*, les acides mycoliques présents correspondent aux mycolates  $\alpha$ (majoritaires), aux cétomycolates et aux méthoxymycolates(14).

#### **III.4. Antituberculeux :**

Un traitement antituberculeux a pour objectif de guérir les personnes atteintes de tuberculose et d'éviter les rechutes favorisant l'émergence de souches résistantes. Il doit également permettre de tarir la source de contamination bacillaire, dans le but d'endiguer la progression de la maladie et de l'éradiquer. La tuberculose peut être prise en charge efficacement grâce à des médicaments majeurs qui ont complètement transformé le pronostic et les modalités de traitement(101).

Sans traitement la tuberculose est souvent fatale, environ un tiers des patients atteints de la maladie décèdent au cours de la première année suivant l'inoculation et la moitié dans les cinq ans. Le traitement de la tuberculose doit porter à la fois sur des bacilles extra et intracellulaire. Actuellement, il inclut encore une association de plusieurs antibiotiques pour empêcher la sélection de souches résistantes. L'antibiothérapie est généralement efficace et se déroule en deux phases :

- Une phase initiale, dite intensive pendant laquelle le patient doit prendre un cocktail de 3 à 4 antibiotiques spécifiques parmi les cinq antibiotiques dits de première ligne.
- Puis une deuxième phase au cours de laquelle le patient prend encore deux autres antibiotiques parmi les antibiotiques dits de première ligne.

Les antituberculeux de première ligne, sont les molécules considérées comme les plus actives à ce jour : l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF), le pyrazinamide (PZA), la streptomycine (SM) et l'éthambutol (EMB)(102), administrés de façon quotidienne ou trois fois par semaine (OMS 2007).

Des antituberculeux comme la RIF ou le PZA ont réduit le temps de traitement de 12 à 18 mois à 6 à 9 mois(103).

### **III.4.1. Antituberculeux et cibles biologiques :**

#### **III.4.1.A. Antituberculeux ciblant la biosynthèse de la paroi mycobactérienne :**

##### **Isoniazide (INH) :**

Avec une CMI allant de 0,02 à 0,2 µg/mL, le mécanisme d'action le plus fréquemment avancé pour expliquer l'effet bactéricide de l'INH est son action sur l'intégrité de la paroi bactérienne par inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques(104).

L'INH agit principalement par un processus impliquant deux étapes intracellulaires, chacune d'elle faisant intervenir une enzyme de *M. tuberculosis* :

- La première étape est une étape d'activation (oxydation) de l'INH par la catalase-peroxydase KatG, dont la fonction primaire est une fonction de détoxification cellulaire(105).
- La seconde étape est une étape d'inhibition cellulaire constituée par l'interférence de la forme active de l'INH avec la production des acides mycoliques. L'une des cibles préférentielles serait l'énoyl-ACP réductase (InhA)(105).

##### **Ethionamide (ETH) :**

Tout comme l'INH(106), l'ETH agit sur la biosynthèse des acides mycoliques. Cette molécule est activée par la protéine EthA, une flavoprotéine monooxygénée qui est l'une des causes des résistances observées sur des souches INH-résistantes(107).

##### **Ethambutol (EMB) :**

Avec une CMI de 2-4 µg/mL. L'EMB est actif contre la plupart des espèces du genre *Mycobacterium*. Il inhibe la biosynthèse de l'arabinogalactane, polysaccharide majeur qui entre dans la composition de la membrane mycobactérienne(108).

#### **III.4.1.B. Antituberculeux inhibant la synthèse protéique :**

##### **Rifampicine (RIF) :**

Considéré comme antituberculeux au début des années 1970(109). Avec une CMI de 0,2 µg/mL, la RIF est un composé naturel isolé de *Streptomyces mediterranei*, elle inhibe la biosynthèse de l'ARN en agissant sur l'ARN polymérase ADN-dépendante et n'a aucun effet sur les enzymes présentes chez les mammifères(110). L'association de l'INH avec la rifampicine constitue la base de la chimiothérapie antituberculeuse(111).

**Streptomycine (SM) :**

Avec une CMI de 1 µg/mL, la streptomycine est un antibiotique aminoglycoside, agit en inhibant principalement la biosynthèse des protéines bactériennes(112). Le mécanisme d'action de la SM chez *M. tuberculosis* est présumé être identique à observer dans *E. coli*(113).

**III.4.1.C. Antituberculeux sans cibles définies :****Pyrazinamide (PZA) :**

Le pyrazinamide, un analogue de l'INH(114), est un antibiotique de première ligne qui agit également en tant que prodrogue dont l'activité dépendrait de l'activité d'un complexe enzymatique : pyrazinamidase (PZase)/nicotinamidase. L'acide pyrazinoïque serait alors la molécule active. Son activité bactéricide est très spécifique de *M.tuberculosis* et se manifeste surtout sur les bacilles dormants. L'association de PZA avec l'INH, a permis de réduire la durée du traitement(115).

**Acide p-aminosalicylique (PAS) :**

L'acide p-aminosalicylique est un antituberculeux de deuxième ligne dont le mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu(116). Cependant, des études récentes menées sur des souches résistantes à cet antibiotique, ont montré que la thymidylate synthase présentait une activité réduite. Cette enzyme est indispensable pour la synthèse de folate mycobactérien(117).

**III.4.2. Résistance aux antituberculeux :**

La résistance aux antituberculeux, et en particulier la multirésistance (définie comme la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, avec ou sans résistance à d'autres médicaments) est un vrai problème face au contrôle de la tuberculose. Le traitement des malades présentant une multirésistance est long et coûteux et les résultats généralement médiocres. Les cas de tuberculose multirésistante peuvent être contagieux pendant une période prolongée et être responsables d'épidémies, en particulier chez les personnes infectées par le VIH. La résistance aux antituberculeux résulte de la sélection de bacilles mutants résistants lors d'un traitement inadapté, sa présence au sein d'une communauté est donc un indicateur d'une mauvaise utilisation, présente ou passée, des antituberculeux(118).

**III.4.2.a. Résistance naturelle aux antituberculeux :**

Les mycobactéries du complexe tuberculosis sont naturellement résistantes aux principales familles des antibiotiques comme les bêta-lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides. Les mycobactéries atypiques sont résistantes à la plupart des antituberculeux spécifiques (Isoniazide, pyrazinamide...)(119).

La paroi perméable de ces mycobactéries est une des causes de cette multirésistance naturelle. D'autres mécanismes naturels sont impliqués ; la production d'enzymes hydrolysant les antibiotiques, comme les bêta-lactamases de classe A à activité « pénicillinase » et les enzymes modifiantes aminosides de type aminoglycosyl acetyltransférases, a été décrite chez *M. tuberculosis*. Une moindre affinité de la cible pour un antibiotique est observée dans le cas des quinolones(120).

#### **III.4.2.b. Résistance acquise aux antituberculeux :**

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques n'est pas transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement. Ces mutations ont lieu soit dans les gènes de structure de la cible de l'antibiotique ce qui entraîne une diminution de l'affinité, de la cible pour l'antibiotique (rifampicine, fluoroquinolones, aminosides, 6thambutol), soit dans le gène codant une enzyme dite activatrice car transformant l'antibiotique en une substance active (isoniazide, pyrazinamide)(121, 122).

#### **III.4.2.c. Tuberculose multi-résistante :**

De nos jours, ce n'est pas seulement la résistance aux médicaments antituberculeux en monothérapie qui fait l'objet de graves préoccupations, mais, partout dans le monde, le grand problème réside dans la multi-résistance à la combinaison des médicaments principaux. On distingue les tuberculoses MDR (multi-résistances) et XDR (ultra-résistances) qui sont définies par l'OMS comme suit(123):

- **Les tuberculoses MDR :** sont des formes de tuberculose qui ne réagissent pas aux traitements standardisés de première ligne. Elles sont définies par la résistance des souches à l'Isoniazide et la Rifampicine, qui sont les deux antituberculeux les plus puissants et les plus largement utilisés, et qui constituent la base de tous les régimes thérapeutiques actuellement recommandés. Les tuberculoses MDR sont traitées par une antibiothérapie de seconde ligne. Ces tuberculoses MDR peuvent parfois nécessiter deux ans de traitement, ce qui explique leur impact fort sur la mortalité des patients VIH+ et des immun déficients tels que les jeunes enfants et les femmes enceintes(62, 123).

-**Les souches XDR :** sont des souches MDR qui en plus sont résistantes à des traitements de seconde ligne tels qu'une fluoroquinolone(62).

**III.4.2.d. Les nouveaux antituberculeux :**

Les traitements antituberculeux actuels ne sont guère satisfaisants du fait de leur longueur (six mois), de leur complexité (quatre médicaments associés) et de leur inefficacité sur les souches multi-résistantes. Or, après plus de 40 ans sans aucune nouvelle molécule, de nombreux nouveaux antituberculeux sont en développement. Certains sont des dérivés de familles déjà connues, comme les fluoroquinolones et les rifamycines, d'autres appartiennent à de nouvelles familles, comme les diarylquinolines, les dérivés nitroimidazolés.

Ces molécules permettent d'envisager une simplification du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles (durée totale plus courte, administration hebdomadaire des médicaments).

De plus, les nouvelles classes d'antituberculeux peuvent également avoir une activité sur les bacilles multi et ultra-résistants. Au total, de nombreuses molécules sont en développement dont certaines déjà en phase 3. Néanmoins, la longueur des essais thérapeutiques dans la tuberculose fait que des modifications du traitement standard, si elles se justifient, n'interviendront pas avant plusieurs années(124, 125).

PARTIE  
PRATIQUE

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### **Problématiques :**

Ces dernières années, la tuberculose a connu une croissance alarmante tant dans les pays en développement que dans les pays industrialisés(126). Cette croissance est due d'une part à la bactérie qui est un agent pathogène de classe 3, et d'autre part à l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques spécifiques de la mycobactérie(85). Par contre, un certain nombre d'études ont été réalisées sur des structures à squelettes cinnamiques et ces études ont permis d'établir une activité inhibitrice sur *M.tuberculosis*. Ainsi en 1995, Reddy et coll., ont rapporté l'activité antimycobactérienne du dérivé cinnamoyl-rifampicine lequel a été testé sur des souches RIF-résistantes. En 1998, Rastogi et coll., ont montré une amélioration de l'activité antimycobactérienne de l'INH lorsque celui-ci est mis en présence de l'acide cinnamique. En 2008, Carvalho et coll, décrivent l'activité du dérivé cinnamique-INH(14).

Il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, basées en particulier sur la recherche de nouvelles molécules in silico pour minimiser le temps et gagner de l'argent.

### **Objectifs :**

Notre objectif principal est de trouver une molécule candidate pour une meilleure activité antituberculeuse in silico.

Nous avons fixé un objectif secondaire, c'est d'orienter les recherches vers les meilleures modifications structurales, apportant une bonne affinité pour la cible, afin de permettre d'initier des études de la relation structure-activité.

### **Limites du travail :**

- Non disponibilité des logiciels de docking (limitation du choix).
- Non-exécution de certaines autres molécules proposées par le logiciel AutoDock.
- Non disponibilité des études comparatives.

## I. MATERIELS ET METHODES :

### I.1. Matériels :

Avant de présenter les détails de notre méthodologie que nous avons suivi afin d'accomplir ce travail, nous présentons dans cette section le matériel et outils sur lesquels nous nous sommes appuyés.

#### I.1.1. Micro-ordinateur :

Dans notre étude, nous avons utilisé deux microordinateurs, leurs caractéristiques sont mentionnées sur le tableau ci-dessous (Tableau III).

*Tableau III* : Caractéristiques des microordinateurs utilisés.

Caractéristiques	Ordinateur 1	Ordinateur 2
<b>Mémoire (RAM)</b>	4Go	4Go
<b>Processeur</b>	Intel(R) Core (TM) i3-4005 CPU @ 1.70GHz 1,70 GHz	Pentium(R)T4500@ 2,30GHz 2,30 GHz
<b>Système d'exploitation</b>	Windows 7	Windows 8
<b>Type de système</b>	64 Bits	64 Bits

#### I.1.2. Logiciels utilisés :

##### I.1.2.A. Autodock 4.2 :

AutoDock 4.2 est un programme de docking fréquemment utilisé et l'un des plus cités dans la communauté scientifique. Il utilise l'algorithme génétique lamarckien (LGA) pour la prédiction de la meilleure conformation d'un ligand dans le site actif d'un récepteur. Il possède une fonction de notation empirique comprenant les interactions de Van Der Waals, électrostatiques, de liaison hydrogène(127).

Selon l'AutoDock, l'énergie de liaison est la somme des forces intermoléculaires agissant sur le complexe récepteur-ligand(128), alors que la constante d'inhibition ( $K_i$ ) est la constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur. Donc plus la valeur de  $K_i$  est faible, plus la quantité d'inhibiteur nécessaire pour réduire la vitesse de réaction est faible(129).

Les calculs AutoDock sont effectués en plusieurs étapes :

- 1) Préparation des fichiers de coordonnées à l'aide d'AutoDockTools 1.5.6.
- 2) Précalculations des affinités atomiques à l'aide d'AutoGrid,
- 3) Amarrage des ligands en utilisant d'AutoDock4.
- 4) Analyse des résultats à l'aide d'AutoDockTools1.5.6.(130).

### I.1.2.B. Open Babel:

Open Babel (2.0.2, 1991) (Fig.23) est un programme libre, visant à faciliter l'inter-conversion des données chimiques d'un format à un autre de fichiers de divers types. Les formats de fichier que « Open Babel » prend en charge comprennent : PDB, MDL, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI etc.(131).

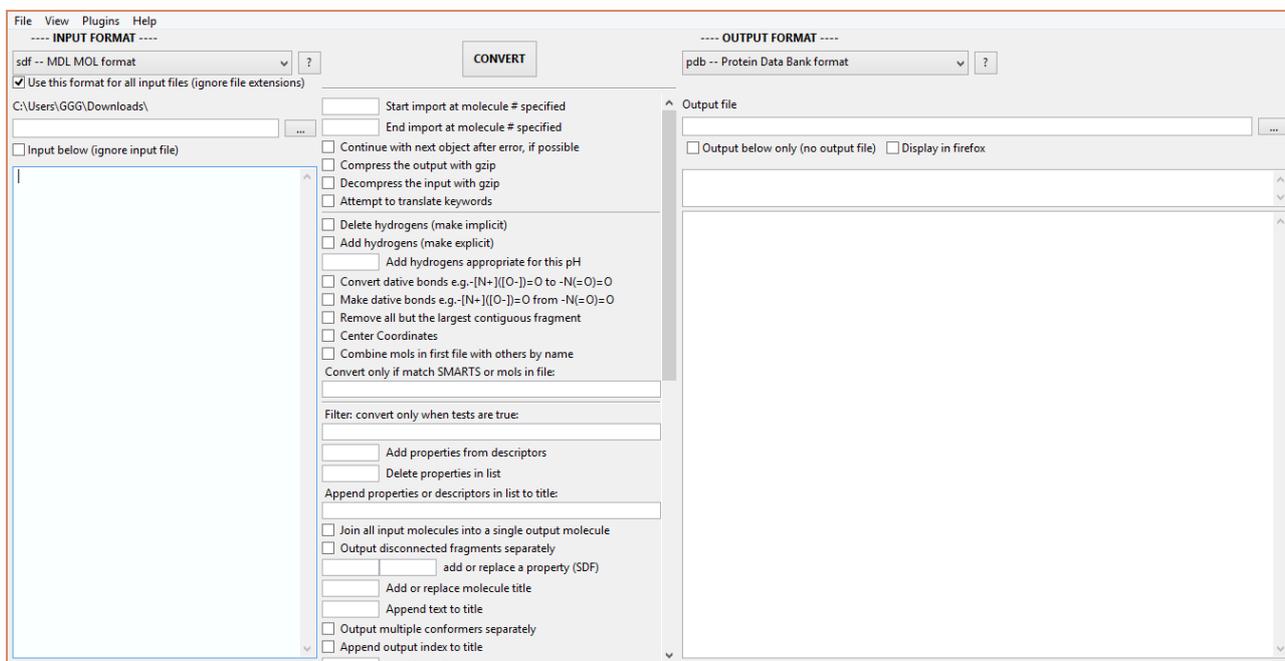
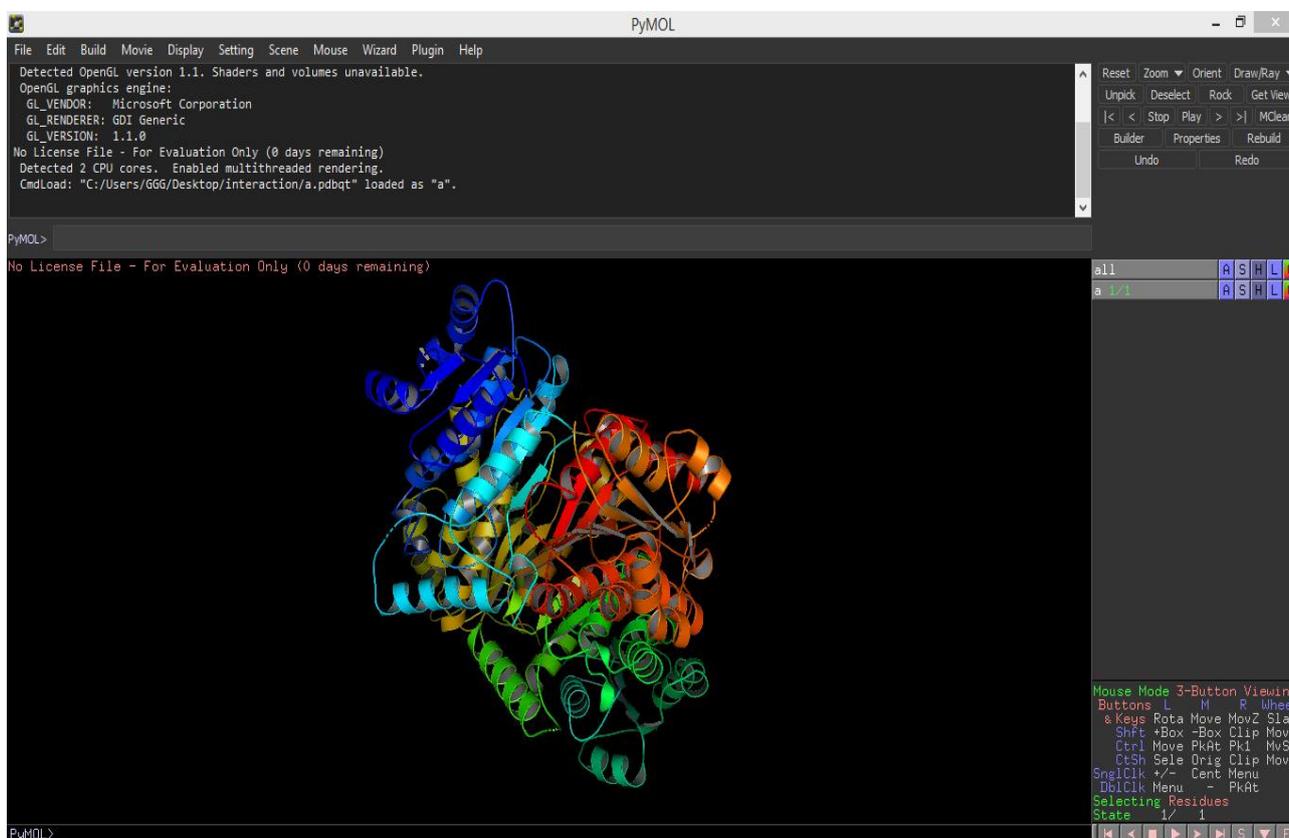


Figure 23: Logiciel Open Babel.

### I.1.2.C. PyMOL :

C'est un outil gratuit de visualisation, qui permet un affichage 3D d'une structure de molécule biologique. Il exécute plusieurs formats de fichier, dont le format *pdb* qui est le format le plus courant pour visualiser la structure des protéines ou des petites molécules. Il propose plusieurs fonctions telles que : la présentation des liaisons chimiques (liaison hydrogène), la mesure de distances interatomiques, l'annotation des acides aminés (nom, numéro), créations de surfaces, choix de couleur

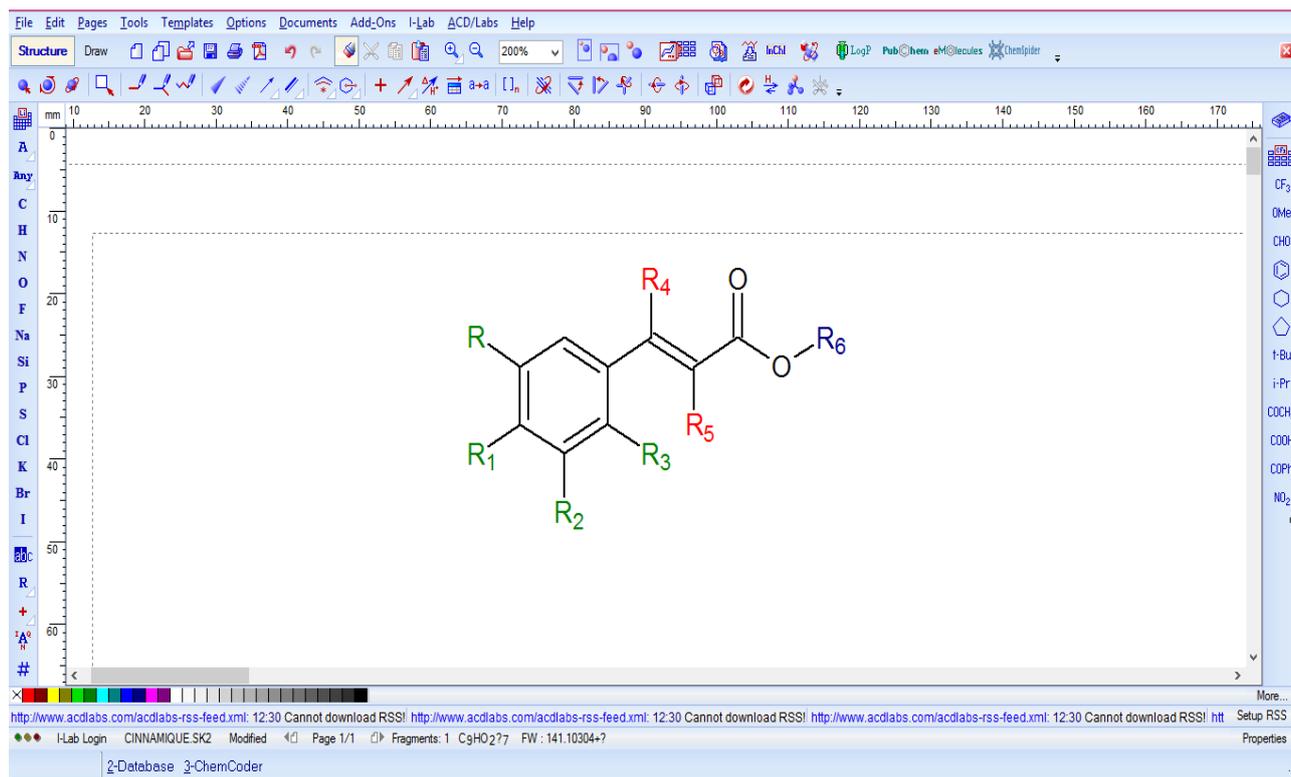
(selon les atomes, les structure, etc.), la capacité de cacher et puis afficher à nouveau les différentes molécules (Fig.24)(132).



**Figure 24:** Logiciel PyMOL.

#### **I.1.2.D. Chems sketch :**

Aussi appelé ACD/ChemSketch (Fig.25), est un logiciel gratuit et incontournable dans le domaine de la création et de la visualisation de structures chimiques. Il est l'outil idéal pour les étudiants cherchant à modéliser des molécules en toute simplicité(133).



**Figure 25:** Logiciel Chems sketch.

### I.1.2.E. Microsoft Excel 2016 :

Excel est un logiciel permettant l'analyse de données, c'est-à-dire qu'il permet de transformer des données brutes pour une utilisation spécifique. Analyser des données, c'est créer une association à ces données pour qu'elles soient utilisables. Excel donne la possibilité de créer des bases de données(134).

### I.1.3. Sites web:

#### I.1.3.A. PDB:

La banque de données protéiques (*Protein Data Bank*) (Fig.26) est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par les méthodes de cristallographie à rayons X et RMN. Les structuralistes du monde entier sont tenus d'y déposer leurs données expérimentales, de cette façon qu'elles appartiennent au domaine public(135).

The screenshot shows the RCSB PDB website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, More, Documentation, and Careers. Below this is the PDB logo and the text '193183 Biological Macromolecular Structures Enabling Breakthroughs in Research and Education'. A search bar is present with a 'PDB Archive' dropdown and a 'Help' icon. The main content area is divided into several sections: a 'Welcome' sidebar on the left, a central article titled 'A Structural View of Biology' which describes the PDB archive and its role in curating and annotating PDB data, and a 'July Molecule of the Month' section on the right featuring a 3D protein structure. A banner for 'COVID-19 CORONAVIRUS Resources' and a 'Join the RCSB PDB Team' call to action are also visible.

**Figure 26:** L'interface graphique du site web de base de données PDB.

### I.1.3.B. PubChem :

C'est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le National Center for Biotechnology Information, branche de la Bibliothèque nationale de Médecine des États Unis sous l'autorité des National Institutes of Health (Fig.27)(136).

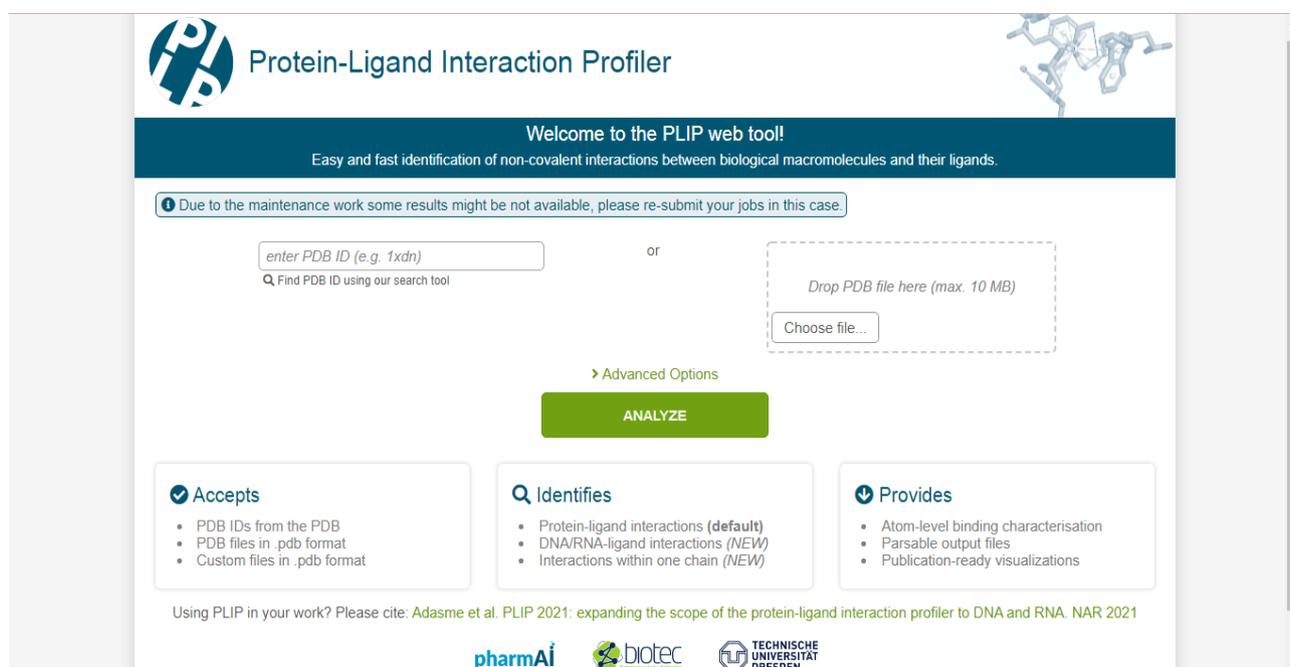
The screenshot shows the PubChem website interface. At the top, there is a navigation bar with links for About, Posts, Submit, and Contact. Below this is the PubChem logo and the text 'National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information'. The main content area is dominated by a large 'Explore Chemistry' banner with the tagline 'Quickly find chemical information from authoritative sources'. A search bar is present with a magnifying glass icon. Below the search bar, there is a list of search results including 'covid-19', 'aspirin', 'EGFR', 'C9H8O4', '57-27-2', 'C1=CC=C(C=C1)C=O', and 'InChI=1S/C3H6O/c1-3(2)4/h1-2H3'. Below the search bar are buttons for 'Use Entrez', 'Compounds', 'Substances', and 'BioAssays'. At the bottom of the banner, there are icons and labels for 'Draw Structure', 'Upload ID List', 'Browse Data', and 'Periodic Table'.

**Figure 27:** L'interface graphique du site web PubChem.

### I.1.3.C. Protein Ligand Interaction Profiler PLIP :

PLIP (Protein Ligand Interaction Profiler) (Fig.28) permet d'identifier facilement les interactions non covalentes entre les macromolécules biologiques et leurs ligands et fournit des informations au niveau de l'atome sur les caractéristiques de liaison ainsi que des visualisations prêtes à être publiées et des fichiers de sortie analysables. Alors qu'il a été développé à l'origine pour analyser uniquement les interactions avec les protéines, aujourd'hui, les structures d'ADN et d'ARN peuvent également servir de récepteurs(137).

Le service web Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) est fourni gratuitement à la communauté académique(137).



**Figure 28:** Page d'accueil du serveur PLIP.

### I.1.3.D. Molinspiration :

Ce logiciel permet de calculer les propriétés physicochimiques des molécules pour la conception des médicaments et de connaître la relation quantitative structure à activité (QSAR), y compris le log P, la superficie topologique de la surface polaire (TPSA), et la règle des 5 descripteurs (règle de Lipinski) (Fig.29)(138).

Calculation of molecular properties

molinspiration.com/cgi-bin/properties

**molinspiration** Calculation of Molecular Properties

originalSMILES FC1=CC=CC=C1CN1C=C(CSC(=S)N2CCCCC2)N=N1  
 miSMILES: FC1=CC=CC=C1CN1C=C(CSC(=S)N2CCCCC2)N=N1  
 [1-[(2-Fluorophenyl)methyl]triazol-4-yl]methyl piperidine-1-carbodithioate

Molinspiration property engine v2018.10

<a href="#">miLogP</a>	3.64
<a href="#">IPSA</a>	33.96
<a href="#">natoms</a>	23
<a href="#">MW</a>	350.49
<a href="#">nON</a>	4
<a href="#">nOHNH</a>	0
<a href="#">nviolations</a>	0
<a href="#">nrotb</a>	6
<a href="#">volume</a>	302.98

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

This was request 2 out of 1000 available this month for your site 105.235.134.153  
 With technology from Molinspiration you can easily setup similar service also directly on your intranet.  
 Comments or questions ? See our [FAQ](#) and do not hesitate to provide feedback or contact us by email !

[New molecule](#) [Predict bioactivity](#) [About properties](#) [MyMolecules](#) [Molinspiration home](#)

©2020 Molinspiration Cheminformatics [Terms of service](#)

Figure 29: Interface Web du logiciel Molinspiration.

## I.2. Méthodes :

### I.2.1. Fiabilité d'AutoDock :

Pour tester la fiabilité des résultats donnés par le logiciel AutoDock, nous avons calculé le coefficient de corrélation  $r$  entre les activités biologiques ( $-\log IC_{50}$ ) et les énergies de liaison des inhibiteurs de l'InhA avec la cible (InhA).

#### Coefficient de corrélation :

Nous avons tracé le graphique de corrélation et calculé le coefficient de corrélation  $r$  à l'aide de Microsoft Excel. Le coefficient  $r$  est une valeur sans unité comprise entre -1 et 1, et (139):

- Plus  $r$  est proche de zéro, plus la relation linéaire est « faible ».
- Plus  $r$  est proche de 1 ou -1, plus la relation linéaire est « forte ».
- Les valeurs 1 et -1 représentent chacune des corrélations « parfaites ».

Pour interpréter le graphique, il faut prendre en considération le signe de coefficient  $r$  (positif ou négatif) qui indique la direction de la relation(139), où :

- **Les coefficients positifs** représentent une corrélation directe et produisent une pente ascendante sur un graphique ; à mesure qu'une variable augmente, l'autre augmente, et inversement.
- **Les coefficients négatifs** représentent une corrélation inverse et produisent une pente descendante sur un graphique ; à mesure qu'une variable augmente, l'autre variable tend à diminuer.

### **I.2.2. Etapes de docking :**

#### **I.2.2.A. Préparation du récepteur :**

Pour avoir la structure 3D d'une protéine donnée, il suffit de consulter la PDB et d'inscrire le nom de la structure pour la télécharger dans un fichier au format *pdb* ; un format de référence contenant diverses informations sur la macromolécule telle que le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure, la méthode expérimentale, etc. Ce format est exécuté par les différents logiciels de visualisation, de modélisation et de criblage virtuel(140).

Il est important de signaler que certaines protéines ne sont pas encore disponibles dans cette banque de données et si cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, il devient alors possible de construire la structure 3D de la cible souhaitée, en utilisant la modélisation par homologie(141).

Pour réaliser un choix pertinent de structure cristallographique il faut la combinaison des deux facteurs, la résolution et le facteur R (29):

##### **I.2.2.A.a. Résolution :**

La résolution (en angström  $\text{Å}^\circ$ ) d'une protéine est une des données reflétant la qualité des structures ayant permis de construire le modèle cristallographique. Généralement, une résolution proche de 1  $\text{Å}$  permet de distinguer tous les atomes y compris les hydrogènes.

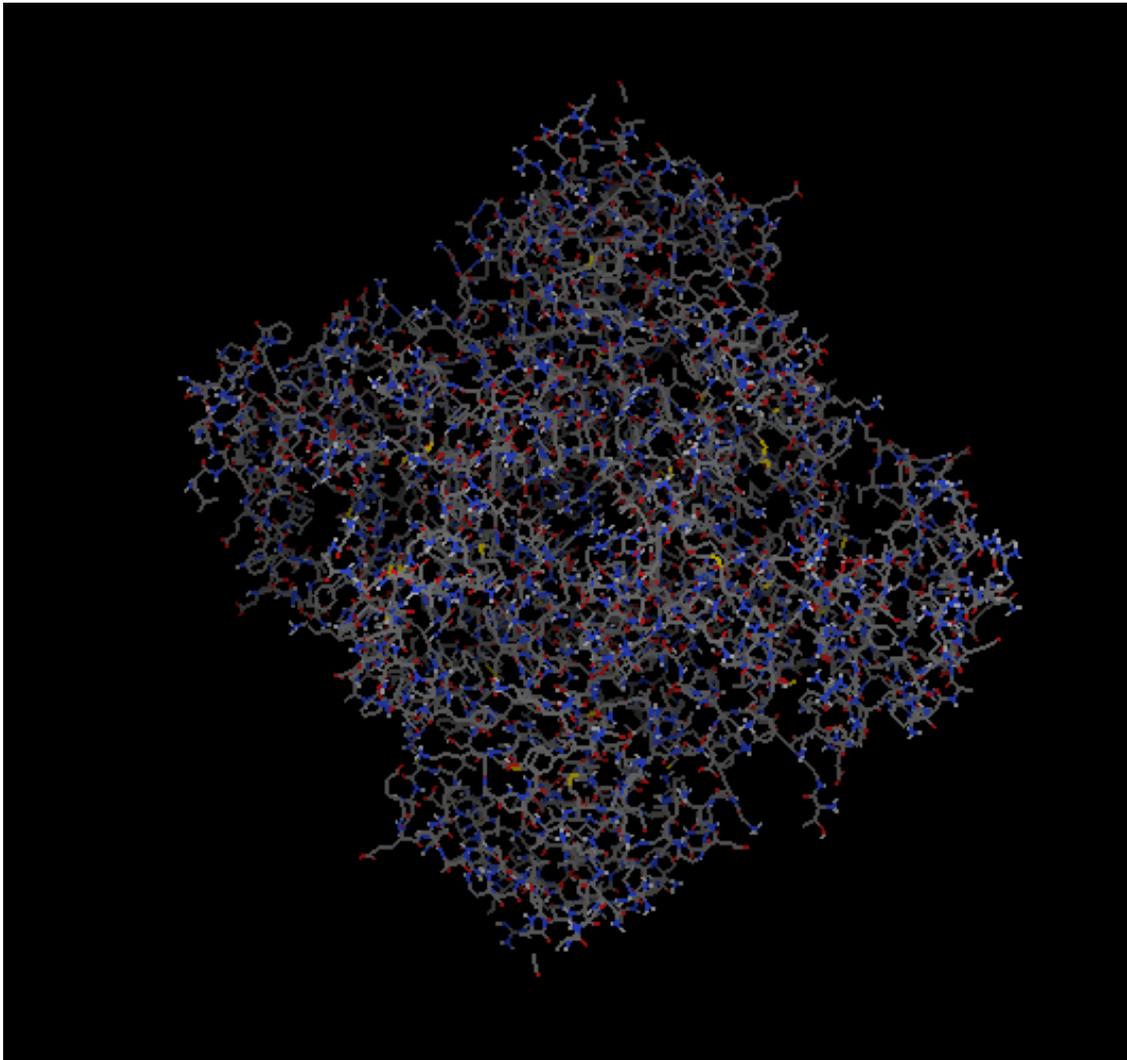
##### **I.2.2.A.b. Facteur R :**

Un autre indicateur est le facteur R qui est une grandeur indicatrice de l'écart entre les facteurs de structures observés et calculés. Le facteur R est compris entre 0 et 1 (plus le facteur R est proche de 0 et plus la prédiction est juste).

La cible dans notre cas c'est « **InhA** » sous forme *Pdb*. Parmi les complexes proposés par la PDB (5G0T, 4TZK, 4U0J, etc.) nous avons choisi le code **5G0T**, car il s'agit d'une structure correctement définie avec une résolution de **1,54Å** et un facteur R égale à **0,161**.

Avant son utilisation par AutoDock, nous avons séparé le complexe 5G0T de son ligand afin d'obtenir un récepteur avec un site actif libre. Ensuite nous avons préparé le récepteur en définissant les charges partielles de ses atomes par l'intermédiaire du sous-programme Auto-Tools 1.5.6 qui attribue des charges de types « Kollman » calculés avec le champ de force empirique(142).

Il est aussi nécessaire de rajouter à ce récepteur les hydrogènes dits polaires. Le fichier de la protéine ainsi préparé est converti par Autodock aux format *Pdbqt* (Fig.30) qui correspond aux données des charges. Enfin, nous avons intégré dans ce fichier les paramètres de solvation des atomes avant de l'enregistrer dans le format *Pdbqt* (format propre à Autodock)(130).

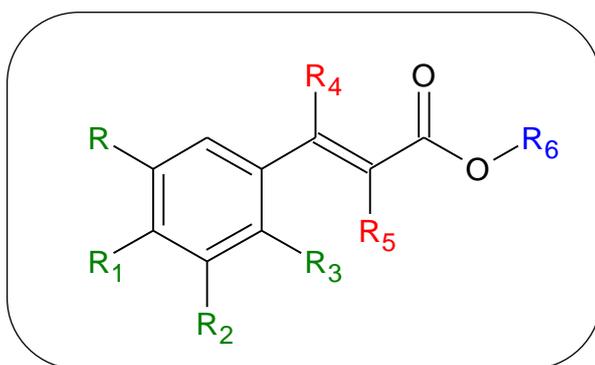


**Figure 30:** Forme *pdbqt* de la cible InhA par logiciel AutoDock.

### I.2.2.B. Préparation des ligands :

Les ligands utilisés dans ce travail sont obtenus par le site PubChem sous format *sdf*, puis convertis sous format *pdb* par le logiciel OpenBabel. Certains ligands ne se trouvent pas sur le site PubChem, alors nous avons utilisé le logiciel ChemsSketch pour créer ces ligands sous format *mdl*, puis convertis sous format *pdb* par OpenBabel. En tenant compte de l'état d'hybridation de chaque atome et du type simple, double ou triple. Une étape d'optimisation de la géométrie devient alors nécessaire. Pour cela nous avons appliqué la méthode semi-empirique(143).

Nous avons étudié dans ce travail cinquante-deux [52] dérivés d'acide cinnamique qui sont cités dans les tableaux en bas (Tableaux IV, V et VI), les dérivés sont classés en trois séries A, B et C par rapport aux sites des modifications portées sur la structure de base de l'acide cinnamique (Fig.31).



**Figure 31:** squelette de base de l'acide cinnamique.

La série A contient 23 dérivés, portant des modifications sur le cycle benzène de l'acide cinnamique (Tableau IV).

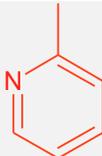
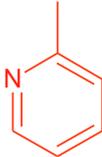
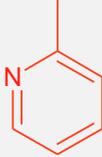
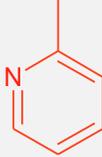
**Tableau IV :** Liste des dérivés de l'acide cinnamique de série A : modification sur le benzène.

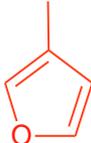
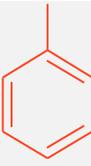
	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1	H	OH	H	H	H	H	H
2	OH	H	H	H	H	H	H
3	H	H	H	OH	H	H	H
4	OH	OH	H	H	H	H	H
5	OH	H	OH	H	H	H	H
6	OH	H	H	OH	H	H	H
7	OH	OH	OH	H	H	H	H
8	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H

9	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
10	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
11	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
12	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
13	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
14	OCH <sub>3</sub>	OH	H	H	H	H	H
15	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
16	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H
17	H	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H
18	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H
19	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
21	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
23	CH <sub>2</sub> CHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	CH <sub>2</sub> CHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H

La série B contient 15 dérivés, portant des modifications sur la chaîne de l'acide cinnamique (Tableau V).

**Tableau V:** Liste des dérivés de l'acide cinnamique de série B : modification sur la chaîne.

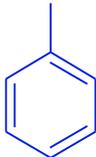
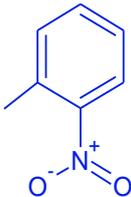
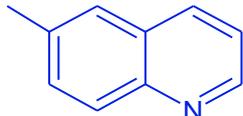
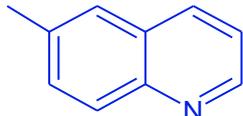
	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
2	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H
3	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4	H	H	H	H	H	OH	H
5	H	H	H	H	OH	H	H
6	H	H	H	H	OH	OH	H
7	H	H	H	H	H		H
8	H	H	H	H		H	H
9	H	H	H	H			H

10	H	H	H	H	H		H
11	H	H	H	H		H	H
12	H	H	H	H			H
13	H	H	H	H	H		H
14	H	H	H	H		H	H
15	H	H	H	H			H

La série C contient 14 dérivés, portant des modifications sur la fonction carboxyle de l'acide cinnamique (Tableau VI).

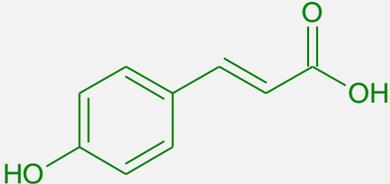
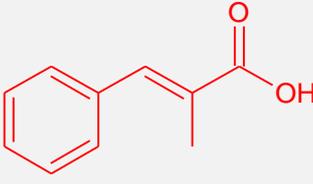
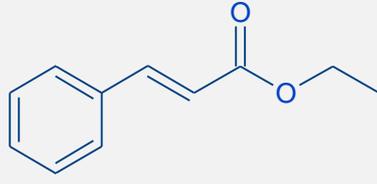
**Tableau VI:** Liste des dérivés de l'acide cinnamique de série C : modification sur la fonction carboxyle.

	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
3	H	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	H	H	H	H	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	H	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
6	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7	H	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
8	H	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>
9	H	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

10	H	H	H	H	H	H	
11	H	H	H	H	H	H	
12	H	H	H	H	H	H	
13	H	H	H	H	H	H	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ 
14	H	H	H	H	H	H	

Dans chaque série il y a ce qu'on appelle le chef de fil (tête de série) comme indiqué ci-dessous (Tableau VII).

**Tableau VII :** Chefs de fils de chaque série de dérivés de l'acide cinnamique.

Série	A	B	C
Structure			
IUPAC	Acide (2E) -3-(4-hydroxyphényl) prop-2-énoïque	Acide (2E) -2-méthyl-3-phénylprop-2-énoïque	3-phénylprop-2-énoate d'éthyle
Nom	Acide p-coumarique	Acide $\alpha$ -méthylcinnamique	Cinnamate d'éthyle

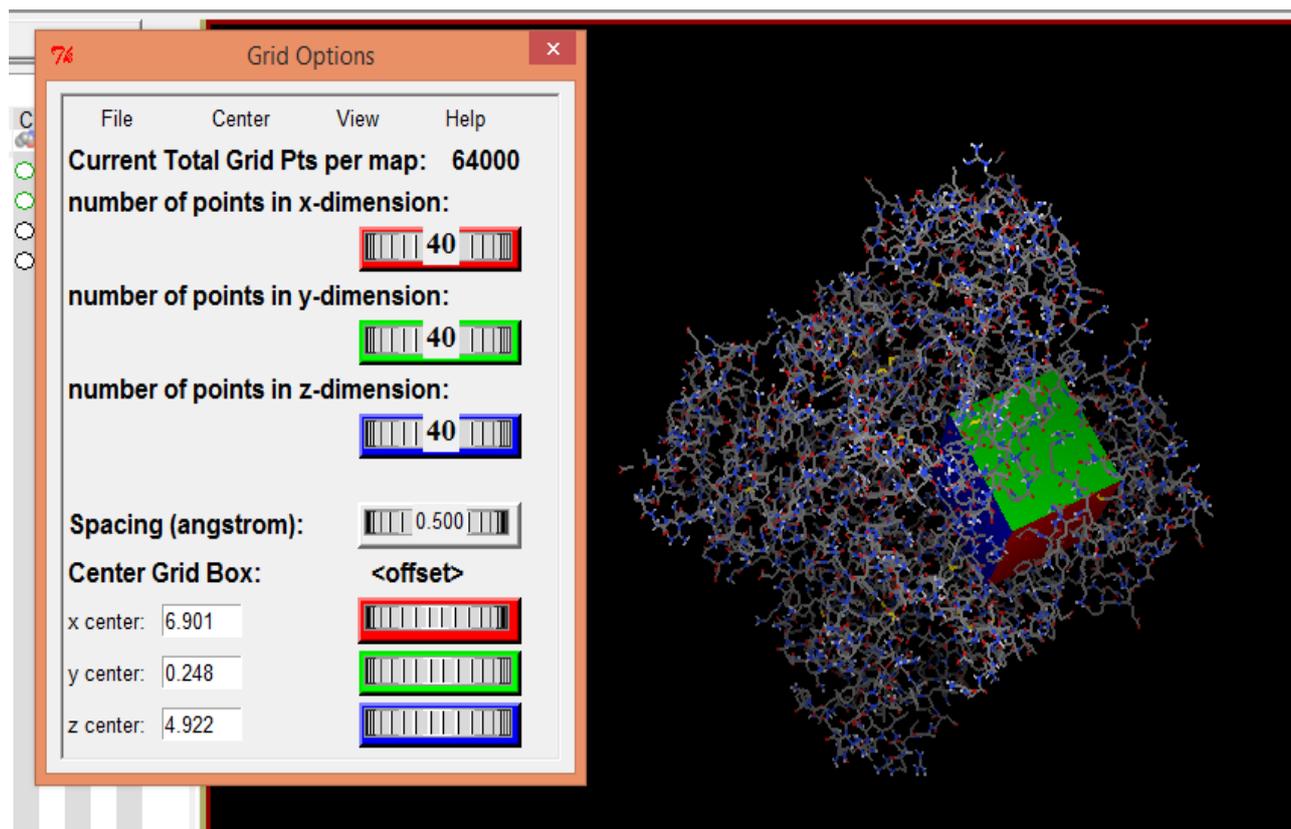
La phase finale de préparation du ligand est réalisée par le sous-programme AutoDock Tools 1.5.6. Ce dernier a pour rôle de contrôler les mouvements définissant les atomes aromatiques, les liaisons flexibles et les angles de torsion. La molécule finale est enregistrée dans le format *pdbqt* avant son utilisation par autodock 4(130).

### I.2.2.C. Calcul des grilles du potentiel :

Pour augmenter la vitesse d'évaluation d'énergie du système, le récepteur **InhA (5G0T)** est plongé dans une grille tridimensionnelle englobant largement le site actif de la protéine étudiée et permettant la libre rotation du ligand dans ce site(144).

Le centre de notre box est déterminé par les coordonnées **X=6.901**, **Y=0.244** et **Z=4.922** (Fig.32). La box est alors centrée sur le ligand et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés. L'ensemble de ses instructions sont sauvegardées dans un fichier texte de paramétrage avec l'extension *gpf* (Grid Paramètres File).

L'étape suivante du programme AutoDock Tools 1.5.6 consiste à exécuter les instructions contenues dans le fichier *gpf* grâce au sous-programme AutoGrid. Il s'agit de calculer l'affinité entre les différents types des atomes de la protéine et le ligand. Les résultats sont générés dans un fichier texte avec l'extension *glg*(130).



**Figure 32:** Position du box d'amarrage dans le site actif de l'InhA.

#### I.2.2.D. Recherche des données de docking :

Le fonctionnement d'Autodock consiste à faire varier les différentes positions du ligand (axe de translations, de rotation et angles dièdres) à l'intérieur du box. Il utilise les grilles de potentiels pour calculer l'énergie d'interaction entre le ligand en une position donnée et la macromolécule. Cette méthode permet de calculer très rapidement l'énergie d'interaction ligand-récepteur car les potentiels sont pré-calculés, bien entendu, par le sous-programme AutoGrid.

L'étape de docking moléculaire est réalisée par le sous-programme Autodock 4. Il cherche les données d'amarrage en fonction des paramètres suivants retrouvés dans le fichier *dpf* (Dock Paramètres File) :

- Les noms des fichiers contenant le ligand et les grilles de potentiel à utiliser ;
- L'état initial du ligand (position, orientation et conformation aléatoire ou précisée) ;
- La méthode de recherche à utiliser avec les paramètres associés.

Dans notre étude, nous avons utilisé l'AGL avec les paramètres suivants :

- La taille de la population (150) ;
- Le nombre maximum d'évaluations d'énergie (2500000) ;

- Le nombre maximum de générations (27000).

#### **I.2.2.E. Analyse des résultats :**

Les résultats de docking effectué par le sous-programme Autodock 4 sont générés dans un fichier texte avec l'extension *dlg* (format propre à AutoDock). Ce fichier fournit les coordonnées atomiques des 10 meilleures positions du ligand dans le site actif de l'enzyme étudié, leur énergie d'interaction ainsi que les  $K_i$  correspondants et enfin les différentes valeurs de l'écart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation ou le RMSD)(130).

Pour notre étude, nous avons pris en compte les énergies d'interaction pour interpréter les résultats de docking. Ces énergies sont exprimées en Kcal/mol avec un signe négatif ; où, plus cette énergie est loin du zéro, plus l'affinité entre protéine et ligand est forte, et vice-versa.

#### **I.2.3. Règle de Lipinski :**

Pour dire qu'une molécule peut se dissoudre très facilement dans les phases aqueuses de l'organisme et traverser les membranes lipidiques pour parvenir jusqu'à leur lieu d'action, il faut qu'elle respecte au moins deux critères de la règle de Lipinski (145):

- Le poids moléculaire est inférieur à 500 Da ;
- Les donneurs de liaison hydrogène ne doivent pas être supérieurs à 5 ;
- Les accepteurs de liaison hydrogène ne doivent pas être supérieurs à 10 ;
- Les liaisons flexibles ne doivent pas être supérieurs à 15 ;
- Le coefficient de partition Log P est inférieur à +5.

## II. RESULTATS ET DISCUSSION :

### II.1. Fiabilité d'AutoDock :

Pour notre étude, nous avons proposé 3 inhibiteurs de l'InhA, le fameux Isoniazide qui est un antituberculeux de 1<sup>er</sup> choix, l'acide cinnamique qui a prouvé son effet antituberculeux dans la littérature(7) et un 3<sup>ème</sup> inhibiteur qui est un dérivé de la Pipérazine avec une bonne activité antituberculeuse prouvée dans l'étude de Rotta, M et all(146).

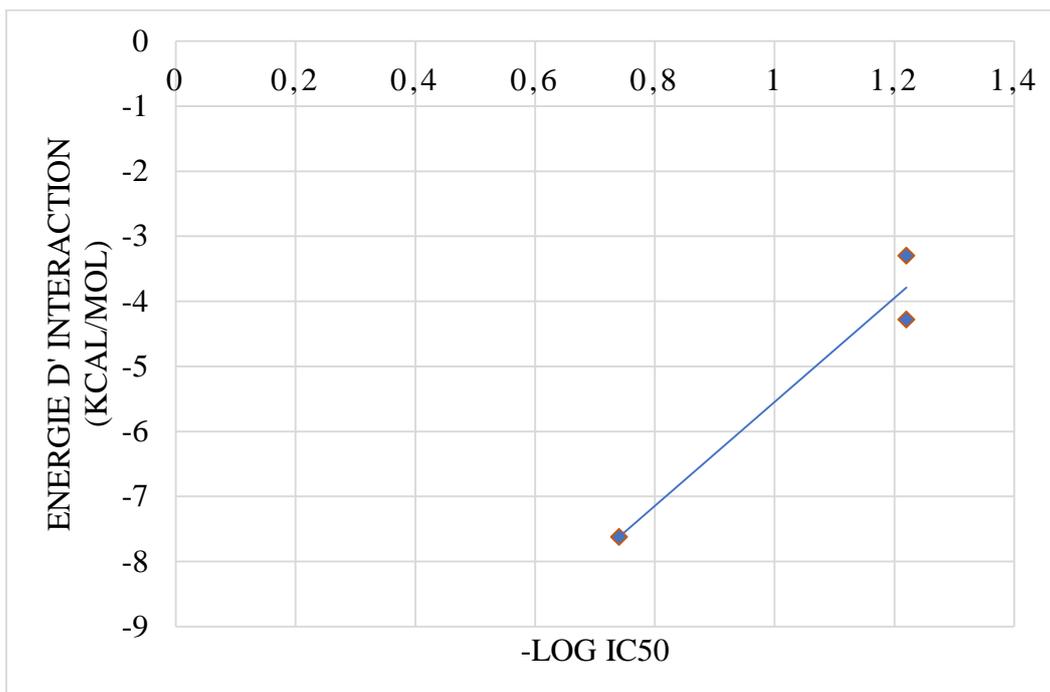
Les paramètres sont représentés dans le tableau ci-dessous (Tableau VIII) :

**Tableau VIII:** Activité biologique (-Log IC<sub>50</sub>) et l'énergie de liaison des 3 inhibiteurs de l'InhA.

Composés	IC <sub>50</sub> (µg/mL)	-Log IC <sub>50</sub>	Energie de liaison (Kcal/mol)
Isoniazide	0,06	1,22	-3,30
Acide cinnamique	0,06	1,22	-4,28
Dérivé de la Pipérazine	0,183	0,74	-7,62

Le tableau VIII présente les valeurs suivantes : IC<sub>50</sub> issues de la littérature [IC<sub>50</sub> (Isoniazide)= 0.06 µg/mL(147) ; IC<sub>50</sub> (Acide cinnamique)= 0.06µg/mL(7) ; IC<sub>50</sub> (Dérivé de la Pipérazine)= 0.183(146)], les valeurs calculées de -log IC<sub>50</sub> [-log IC<sub>50</sub> (Isoniazide)= 1,22 ; -log IC<sub>50</sub> (Acide cinnamique)= 1,22 ; -log IC<sub>50</sub> (Dérivé de Pipérazine)= 0,74] et les énergies de liaison données par AutoDock 4.2 de l'isoniazide= -3,30 Kcal/mol, l'acide cinnamique= -4,28Kcal/mol et un nouvel inhibiteur de l'InhA dérive de Pipérazine= -7,62Kcal/mol.

Le graphique ci-dessous donne la relation entre deux variables : -logIC<sub>50</sub> et les énergies de liaison des trois antituberculeux : Isoniazide, Acide cinnamique et dérivé de la Pipérazine (Fig.33).



**Figure 33:** Corrélation entre l'activité biologique (-Log IC<sub>50</sub>) de 3 inhibiteurs et leur énergie d'interaction avec l'InhA par AutoDock 4.2.

Le coefficient de corrélation calculé à partir du graphique obtenu par L'Excel est  $r= 0,98$ , ce coefficient est positif proche du 1, ces observations permettent de dire que la corrélation entre l'énergie d'interaction et le  $-\log IC_{50}$  est forte, représente une corrélation directe et produit une pente ascendante sur un graphique et quand l'énergie de liaison augmente, le  $-\log IC_{50}$  augmente, et vis-versa.

Par conséquent, l'AutoDock représente un outil de choix pour prédire les potentialités biologiques d'une structure moléculaire donnée.

## II.2. Dérivés de l'acide cinnamique :

Dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus efficaces de l'inhA, nous avons proposé 52 composés dérivant de la structure de départ qui est l'acide cinnamique.

La base de données de ces dérivés est répartie en 03 séries A, B et C dont chaque série contient 23, 15 et 14 dérivés successivement.

Les résultats de docking effectué par le programme d'AutoDock 4.2 des 3 séries sont affichés dans les tableaux ci-dessous (Tableau IX, X et XI).

**Tableau IX:** Energies de liaison des dérivés de l'acide cinnamique série A.

Ligands	Energie de liaison (Kcal/Mol)	Ligands	Energie de liaison (Kcal/Mol)
01	-4,25	13	<b><u>-6,01</u></b>
02	-4,34	14	-5,16
03	-4,74	15	-4,81
04	-4,25	16	-4,51
05	-4,52	17	-4,22
06	-4,41	18	-4,20
07	-4,14	19	-4,52
08	-4,73	20	-5,31
09	-4,15	21	-5,11
10	-4,56	22	-5,57
11	-4,49	23	-5,19
12	-5,04		

Les résultats du tableau IX montrent que :

Parmi les différents dérivés de la série A, seuls les composés 7, 9, 17 et 18 ont présenté une énergie d'interaction (-4,14, -4,15, -4,22 et -4,20 Kcal/mol successivement) supérieure à celle de la molécule de départ (Acide p-coumarique) qui est de -4,25 Kcal/mol. Donc, ces derniers ont une faible affinité pour l'InhA.

Par ailleurs, seul le composé 4 présente une énergie d'interaction égale à celle de la molécule de départ.

Enfin, les autres composés restants ont des énergies d'interaction inférieurs à celle de l'acide p-coumarique, cela indique qu'ils ont une bonne affinité vis-à-vis la cible, avec une meilleure énergie d'interaction donnée par le composé 13 et qui est égal à -6,01 Kcal /mol.

**Tableau X:** Energies de liaison des dérivés de l'acide cinnamique série B.

Ligands	Energie de liaison (Kcal/Mol)	Ligands	Energie de liaison (Kcal/Mol)
1	-4,07	9	-5,20
2	-4,77	10	-5,42
3	-4,13	11	-4,51
4	-4,20	12	-4,22
5	-4,91	13	-5,05
6	-4,64	14	-5,25
7	-5,21	15	<b><u>-6,21</u></b>
8	-5,65		

Les résultats du tableau X montrent que :

Tous les composés de série B ont présenté une énergie d'interaction inférieure à la molécule de départ (Acide  $\alpha$ -méthylcinnamique) qui est de -4,07 Kcal/mol, donc une bonne affinité pour notre cible, avec une meilleure énergie d'interaction qui égale -6,21 Kcal/mol donnée par le composé 15.

**Tableau XI:** Energies de liaison des dérivés de l'acide cinnamique série C.

Ligands	Energie de liaison (Kcal/Mol)	Ligands	Energie de liaison (Kcal/Mol)
1	-4,80	8	-4,63
2	-4,67	9	-5,74
3	-3,83	10	<b><u>-5,83</u></b>
4	-3,62	11	-3,93
5	-4,82	12	-4,79
6	-5,56	13	-5,56
7	-4,50	14	-4,73

Les résultats du tableau XI montrent que :

Parmi les différents dérivés de série C les composés 5, 6, 9, 10 et 13 ont présenté des énergies d'interaction (-4,82, -5,56, -5,74, -5,83 et -5,56 Kcal/mol successivement) inférieures de la molécule de départ (Cinnamate d'éthyle) qui est de -4,80 Kcal/mol, avec une meilleure énergie d'interaction donnée par le composé 10 et qui égal -5,83 Kcal /mol, donc une bonne affinité pour l'InhA.

Par contre, le reste des composés (1, 2, 3, 4, 7, 8, 11, 12 et 14) ont des énergies supérieures à celle de Cinnamate d'éthyle, donc une faible affinité vis-à-vis notre protéine.

### II.3. Règle de Lipinski :

D'après les résultats obtenus de docking moléculaire, nous avons déterminé une molécule candidate pour chaque série, qui présente une meilleure énergie d'interaction et nous avons étudié leurs propriétés biologiques d'absorption, de digestion, de métabolisme et d'excrétion (ADME) par la règle de Lipinski à l'aide de site Molinspiration (Tableau XII).

**Tableau XII:** Résultats de la règle de Lipinski obtenus par le site Molinspiration des meilleurs composés de chaque série.

Composés	13 Série A	15 Série B	10 Série C
<b>PM</b>	224	300	224
<b>DH</b>	2	1	0
<b>AH</b>	5	2	2
<b>LF</b>	4	4	4
<b>LogP</b>	+1,26	+4,34	+3,63

**PM** : poids moléculaire ; **DH** : donneur de liaison hydrogène (OH ou NH) ; **AH** : accepteur de liaison hydrogène (O ou N) ; **LF** : liaison flexible ; **Log P** : coefficient de partition ( $\text{LogP} = \text{Log Coct/Ceau}$ )(148).

D'après le tableau XIII :

- Tous les composés : 13 de série A, 15 de série B et 10 de série C possèdent des poids moléculaires (224, 300 et 224 Da successivement) inférieurs à 500 Da.
- De plus, le composé 13 de la série A a 2 atomes donneurs de liaison hydrogène et un atome donneur pour le composé 15 de la série B, par contre le composé 10 de la série C n'a aucun atome donneur de liaison hydrogène, donc les trois composés ont un nombre d'atome donneur de liaison hydrogène inférieur à 5 donneurs.

- Pour le nombre d'atome accepteur de liaison hydrogène, les trois composés 13 de série A, 15 de série B et 10 de série C ont un nombre d'atome (5, 2 et 2 respectivement) inférieur à 10.
- Par ailleurs, les trois composés ont un nombre de liaison flexible inférieur à 15 et égale à 4.
- Le dernier critère qu'est le logP, est inférieur à +5 pour les trois composés (+1,26 pour le composé 13 de série A, +4,34 pour le composé 15 de série B et +3,63 pour le composé 10 de série C).

Les trois composés répondent parfaitement aux cinq critères de la règle de Lipinski, donc nous pouvons dire que ces inhibiteurs peuvent se dissoudre très facilement dans les phases aqueuses de l'organisme et traverser les membranes lipidiques pour parvenir jusqu'à leur lieu d'action.

#### **II.4. Etude des interactions des molécules candidates avec l'InhA :**

L'étude des interactions entre ligand et protéine se fait par le site PLIP (Protein Ligand Interaction Profiler) et le logiciel PyMOL, ces derniers nous permettent d'identifier les interactions non covalentes, la mesure de distances interatomiques et les acides aminés qui se fixent sur les petites molécules.

L'intérêt de l'étude des interactions entre le ligand et la protéine consiste à vérifier l'affinité du ligand avec son récepteur ou sa protéine en termes généraux, en se basant sur le nombre des liaisons hydrogène et la distance entre ligand et récepteur.

Dans ce cadre, nous avons étudié l'interaction de chaque molécule candidate des trois séries A, B et C avec notre cible l'InhA.

##### **II.4.1. Interactions de composé 13 de série A avec l'InhA :**

Le composé 13 de la série A est le meilleur inhibiteur de l'InhA parmi les 23 inhibiteurs utilisés dans cette série étudiée. Le docking du composé 13 dans le site actif de l'InhA donne une énergie d'interaction égale à -6,01 Kcal/Mol.

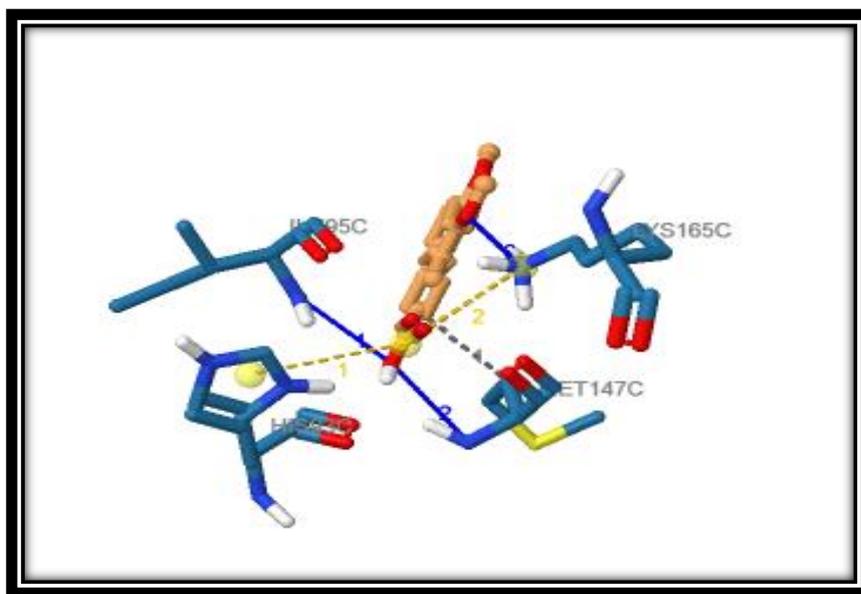
Nous avons fait appel à l'interface graphique de programme PyMOL pour visualiser et analyser le nombre et le type de liaisons formant le complexe composé 13-InhA (Fig.34).

L'analyse visuelle montre que le complexe formé entre l'InhA et le ligand (composé 13) est stabilisé par une interaction hydrophobique avec le résidu Met147C.

Le ligand 13 de la série A est stabilisé aussi par trois liaisons hydrogènes dont la première a lieu entre la fonction amine de Ile95C et l'oxygène du ligand séparé par une distance de 3,25 Å (Ile95C---O-ligand).

La 2<sup>ème</sup> liaison hydrogène est mise en place entre le résidu Met147C et les fonctions hydroxyles du ligand (Met147C---O-ligand ; distance = 2,89 Å).

La dernière liaison hydrogène formée entre le résidu Lys165C et l'oxygène du ligand par une distance de 2,89 Å (Lys165C---O-ligand).

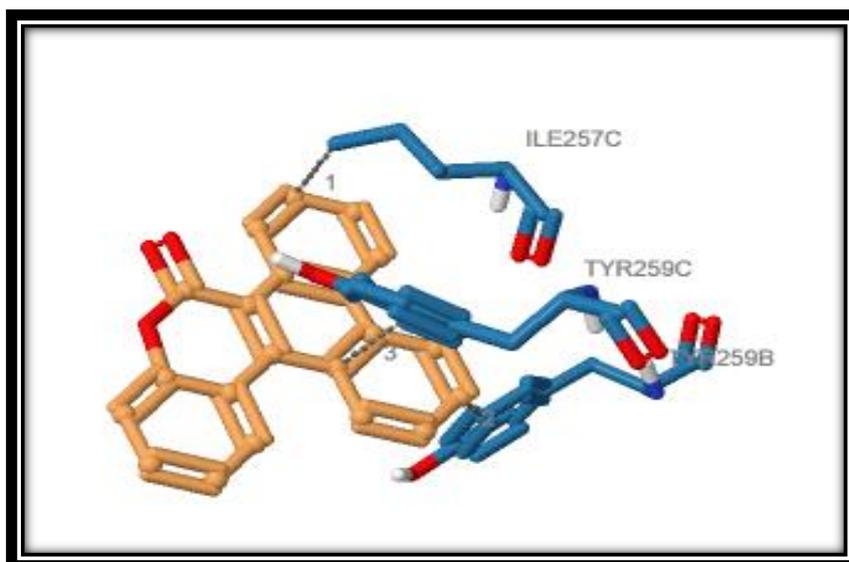


**Figure 34:** Interaction entre le composé 13 de la série A et Le site actif InhA.

#### II.4.2. Interactions de composé 15 de série B avec l'InhA :

Parmi les 15 composés étudiés de la série B, le dernier composé présente une meilleure énergie d'interaction avec le site actif l'InhA, et qui égale -6,21 Kcal/mol.

Le complexe composé 15-InhA est stabilisé par trois interactions hydrophobiques formées avec les résidus Ile257C, Tyr259B et Tyr259C (Fig.35).

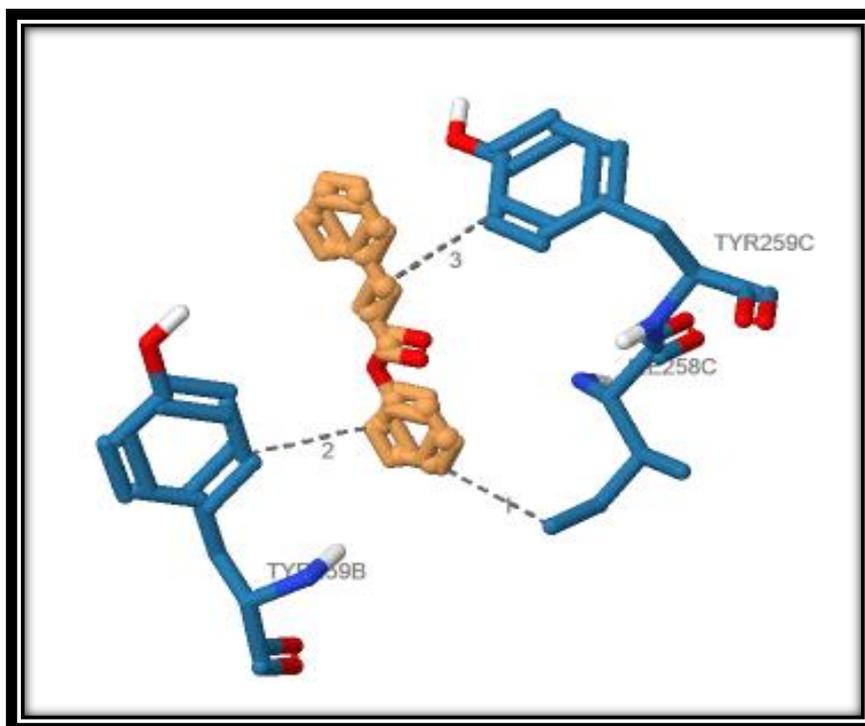


**Figure 35:** Interaction entre le composé 15 de la série B et Le site actif InhA.

#### II.4.3. Interactions de composé 10 de série C avec l’InhA :

Le meilleur inhibiteur de l’InhA parmi les 14 composés étudiés de la série C est le composé 10, avec une énergie d’interaction égal -5,83 Kcal/mol.

La visualisation des interactions entre le composé 10 et le site actif de InhA montre trois interactions hydrophobiques implants les résidus Ile258C, Tyr259B et Tyr259C (Fig.36).



**Figure 36:** Interaction entre le composé 10 de la série C et Le site actif InhA.

D'après ces interprétations, nous avons remarqué que le composé 13 de la série A contient plus des liaisons hydrogènes par rapport aux autres candidates 15 de série B et 10 de série C.

Donc l'interaction de composé 13 de série A est plus stable avec l'InhA par rapport aux autres composés

En tenant compte des résultats obtenus :

- Les énergies de liaison des deux molécules 13 (séries A) et 15 (série B) sont très proches et inférieures à celle de la molécule 10 (série C) ;
- L'interaction du composé 13 (série A) est plus stable avec l'InhA par rapport aux deux autres composés ;
- Les trois molécules 13 (série A), 15 (série B) et 10 (série C) répondent parfaitement aux cinq critères de Lipinski.

La molécule 13 (série A) se présente comme molécule candidate, présentant un meilleur potentiel antituberculeux InhA.

## II.5. Comparaison des trois types de modifications structurales :

Les résultats de docking moléculaire des dérivés de l'acide cinnamique et les interactions des molécules candidates avec l'InhA, permettent de nous orienter vers les meilleures modifications structurales apportant une bonne affinité pour la cible. Pour cela nous avons calculé le nombre des dérivés qui ont une bonne affinité pour la cible par rapport à l'acide cinnamique dans chaque série (Tableau XIII).

*Tableau XIII* : Le nombre des meilleurs dérivés dans chaque série.

	Série A	Série B	Série C
<b>La somme des dérivés</b>	23	15	14
<b>Nombre des meilleurs dérivés dans la série</b>	16	11	11

Le tableau XII montre que :

Parmi les 23 dérivés de série A, 16 dérivés ont une bonne affinité pour l'InhA par rapport à l'acide cinnamique.

Par contre, 11 dérivés de la série B ont une affinité mieux que celle de l'acide cinnamique parmi 15 dérivés.

La même chose pour la série C, correspond à 11 composés ont une bonne affinité pour l'InhA par rapport à l'acide cinnamique parmi les 14 dérivés de cette série.

Les modifications structurales portant sur le cycle benzénique sont susceptibles de donner des composés ayant une activité antituberculeuse très intéressante.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

L'objectif de notre travail est le développement *in silico* par docking des nouvelles structures des molécules agissantes comme antituberculeux, pour cela nous nous sommes appuyés sur les travaux expérimentaux qui montrent que l'acide cinnamique a une activité anti-tuberculeuse. Afin d'atteindre cet objectif nous sommes passé par plusieurs étapes :

-Première étape : nous avons vérifié la fiabilité du programme AutoDock par le calcul du coefficient de corrélation qui est favorable dans notre cas, il est égal à 0,98. Ce dernier est obtenu par régression linéaire de trois inhibiteurs de l'InhA avec des IC<sub>50</sub> connus.

-Deuxième étape : dans la perspective de développer de nouveaux inhibiteurs de l'InhA, présentant plus d'affinité et plus sélectifs, nous avons sélectionné une molécule parmi les 52 étudiées divisés en trois séries. Le docking moléculaire avec Autodock nous a permis de calculer leurs énergies d'interaction qui révèle que les trois composés 13 (série A), 15(série B) et 10(série C) sont les meilleurs inhibiteurs avec une énergie d'interaction égale à -6,01 Kcal/mol, -6,21 Kcal/mol et -5,83 Kcal/mol successivement.

-Troisième étape : l'application de la règle de 5 de Lipinski nous a renseigné de façon positive sur les propriétés ADME du composé 13 (série A) qui se présente comme l'inhibiteur le plus actif vis-à-vis la cible InhA avec une interaction plus stable par rapport aux deux autres composés.

-Quatrième étape : en observant le nombre de molécules au sein de nos séries, présentant une bonne affinité pour l'InhA avec une interaction plus stable, nous avons remarqué que les modifications portant sur le cycle benzène sont les plus prometteuses.

Comme perspective d'avenir, des tests *in vitro* et/ou *in vivo* de l'activité biologique du composé 13 de la série A sont recommandés pour compléter les résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*. D'autre part, des études de relation structure-activité peuvent affirmer et compléter nos observations impliquant des modifications structurales portant sur le cycle benzénique.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**Références bibliographiques :**

1. Olaleye OA, Bishai WR, Liu JO. Targeting the role of N-terminal methionine processing enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2009;89:S55-S9.
2. Sova M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2012;12(8):749-67.
3. Chaabouni S. Contribution à la chimie des cinnamates ortho-fonctionnalisés: Exploitation comme (1) précurseurs synthétiques d'hétérocycles,(2) antennes photoactivables de complexes d'ions lanthanides luminescents: Université Paul Sabatier-Toulouse III; 2017.
4. Guzman JD. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2014;19(12):19292-349.
5. DU TITRE PPLO. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives: UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER; 2007.
6. HAIBAUOI S, DADDA N, RAHMOUNI M. synthèse et caractérisation des hétérocycles 1, 3, 4 oxadiazole et 1, 2, 4-triazole a partir de l'acide cinnamique: Université Ahmed Draïa-ADRAR; 2017.
7. Ruwizhi N, Aderibigbe BA. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(16).
8. Belazizia I, Boudjamaa B, Mokhtari M. Synthèse, activité et structure de la cinnamone et analogue. 2015.
9. HIBBI H, OULED MOHAMMED Y, HABCHI A. Synthèses des dérivés des acides carboxyliques-acide acétique et gallique-, et détermination de leurs activités antibactériennes: Université Ahmed Draïa-Adrar; 2016.
10. BAHMID F, BOUKHEIRA S, RAHMOUNI M. Complexation et activité antibactérienne des dérivés de l'acide cinnamique: Université Ahmed Draïa-ADRAR; 2017.
11. Herrmann K, Nagel CW. Occurrence and content of hydroxycinnamic and hydroxybenzoic acid compounds in foods. *Critical reviews in food science & nutrition*. 1989;28(4):315-47.
12. Peppercorn MA, Goldman P. Caffeic acid metabolism by bacteria of the human gastrointestinal tract. *Journal of Bacteriology*. 1971;108(3):996-1000.
13. Natella F, Nardini M, Di Felice M, Scaccini C. Benzoic and cinnamic acid derivatives as antioxidants: Structure– activity relation. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999;47(4):1453-9.
14. Koumba Yoya G. Synthèse d'analogues cinnamiques: inhibiteurs potentiels contre *mycobacterium tuberculosis*: Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2010.
15. R.Johnson J. the perkin reaction and related reactions. Cornell university, Ithaca, N. Y1942. 211 p.
16. R.Johnson J. Perkin Reaction and Related Reactions. Cornell University, Ithaca, N. Y1942. 213 p.
17. Bock H, Durolo F. Des rubans aromatiques aux anneaux de Möbius par l'approche de Perkin. *L'Actualité Chimique*. 2021;465:23-8.
18. Bilodeau J-F. Hémisynthèse des balsacones A, B, C et d'analogues à partir de précurseurs biosourcés: Université du Québec à Chicoutimi; 2020.
19. Hatsuda M, Kuroda T, Seki M. An improved synthesis of (E)-cinnamic acid derivatives via the Claisen–Schmidt condensation. *Synthetic communications*. 2003;33(3):427-34.
20. Grillet F. Synthèse formelle de la (±)-camptothécine et préparation d'analogues de la 22-hydroxyacuminatine: Université Joseph-Fourier-Grenoble I; 2010.
21. Rihab MI. Synthèse d'un dérivé de l'acide cinnamique: ABOU BEKR BELKAYID TLEMEN; 2015.
22. Gunia-Krzyżak A, Słoczyńska K, Popiół J, Koczurkiewicz P, Marona H, Pękala E. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018;40(4):356-66.
23. Gupta M, Wakhloo BP. Tetrabutylammoniumbromide mediated Knoevenagel condensation in water: Synthesis of cinnamic acids. *Arkivoc*. 2007;2007:94-8.
24. Amani Sedrati WB. Conception par modélisation et criblage virtuel d'inhibiteurs de récepteur LSD1. 2020.
25. Métivier J-P, Cuissart B, Bureau R, Lepailleur A. The pharmacophore network: a computational method for exploring structure–activity relationships from a large chemical data set. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;61(8):3551-64.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

26. BENABDALLAH Ahlem SM. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR. 2021.
27. Amine AM, Naamane A. Etude in silico de l'inhibition de la tubuline en tant que cible thérapeutique anti-cancéreuse. 2021.
28. Krid A, Bencharif M. Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant. 2008.
29. Arrault A. Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma: Université d'Orléans; 2007.
30. Rognan D, Bonnet P. Les chimiothèques et le criblage virtuel. médecine/sciences. 2014;30(12):1152-60.
31. Legrand N. L'acide cinnamique régule l'expression post-transcriptionnelle de la cyclooxygénase-2: Montpellier 2; 2012.
32. Monge A. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche «in silico» de nouveaux composés bioactifs: Université d'Orléans; 2006.
33. Sperandio O, Villoutreix BO, Morelli X, Roche P. Les chimiothèques ciblant les interactions protéine-protéine. médecine/sciences. 2015;31(3):312-9.
34. Aufort M. Chimiothèques de complexes du technétium et du rhénium ciblant l'intégrine alphaVbeta3: développement de traceurs pour la détection précoce de la néoangiogenèse tumorale: Université Paris Sud-Paris XI; 2008.
35. Guillemain H. Evaluation et application de méthodes de criblage in silico: Conservatoire national des arts et métiers-CNAM; 2012.
36. Diller DJ, Li R. Kinases, homology models, and high throughput docking. Journal of medicinal chemistry. 2003;46(22):4638-47.
37. Meslamani J-E. Développement de nouvelles méthodes de criblage in silico en chémogénomique: Strasbourg; 2012.
38. Empereur-Mot C. Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel: courbes de prédictivité & Screening Explorer: Conservatoire national des arts et métiers-CNAM; 2017.
39. ROGNAN D. Méthodes de criblage in silico de chimiothèques. 2014.
40. Thiriot E, Monard G. Combining a genetic algorithm with a linear scaling semiempirical method for protein-ligand docking. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM. 2009;898(1-3):31-41.
41. Schneidman-Duhovny D, Nussinov R, Wolfson HJ. Predicting molecular interactions in silico: II. Protein-protein and protein-drug docking. Current medicinal chemistry. 2004;11(1):91-107.
42. Silva NSR, Santos CF, Gonçalves LK, Braga FS, Almeida JR, Lima CS, et al. Molecular modeling of the major compounds of sesquiterpenes class in copaiba oil-resin. Br J Pharm Res. 2015;7(4):247-63.
43. Alodeani EA, Arshad M, Izhari MA. Anti-uropathogenic activity, drug likeness, physicochemical and molecular docking assessment of (E)-N'-(substituted-benzylidene)-2-(quinolin-8-yloxy) acetohydrazide. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2015;5(8):676-83.
44. Mihășan M. What in silico molecular docking can do for the 'bench-working biologists'. Journal of biosciences. 2012;37(1):1089-95.
45. Kroemer RT. Structure-based drug design: docking and scoring. Current protein and peptide science. 2007;8(4):312-28.
46. RAHEL L. VIRTUAL SCREENING BY MOLECULAR DOCKING OF BIOCHEMICAL MOLECULES FROM SANCDB DATABASE AGAINST BREAST CANCER. 2021.
47. Saoussene ML. Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone: voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase: Thèse de doctorat; 2016.
48. HAMIDA R, MOUFIDA M. Etude par Docking Moléculaire de l'activité inhibitrice des Furanocoumarines Contenues dans le Jus de Pamplemousse sur les Cytochromes CYP3A4. 2020.
49. Bessadok A. La multiplicité de transport de la P-glycoprotéine: Etudes de modélisation comparative et de docking au sein de la famille des protéines ABC: Université Pierre et Marie Curie-Paris VI; 2011.
50. Férey N, Bouyer G, Martin C, Drif A, Bourdot P, Ammi M, et al. Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale. Revue des Sciences et Technologies de l'Information-Série TSI: Technique et Science Informatiques. 2009;28(8):983-1015.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

51. Wiley EA, MacDonald M, Lambropoulos A, Harriman DJ, Deslongchamps G. LGA-dock/EM-dock exploring Lamarckian genetic algorithms and energy-based local search for ligand receptor docking. *Canadian journal of chemistry*. 2006;84(3):384-91.
52. Merzoug A, Chikhi A, Bensegueni A, Boucherit H, Hioual KS, Mokrani EH, et al. Conception in silico de nouveaux antipneumocoques par l'inhibition de la peptidase déformylase. *Les technologies de laboratoire*. 2012;7(27).
53. Chevrollier N. Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin: Université Paris-Saclay (ComUE); 2019.
54. Kribaa Khedidja NS. Etude des différentes modes d'interactions entre la monoamine oxydase B et une nouvelle série des molécules: Approche de Docking/dynamique moléculaire et ADME. 2021.
55. Kadri H, Kellai S, Kebir A, Ladjimi C. PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES. 2021.
56. Renvéz G. Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines: vers un processus de docking: Université Paul Sabatier-Toulouse III; 2010.
57. ZERDAOUI S, BOUNASLA S. Docking moléculaire de deux flavones naturels contre l'acétylcholinestérase et le butylcholinestérase: UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA; 2020.
58. Rayar A-M. In silico drug design et chimie médicinale: développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2: Paris, CNAM; 2017.
59. Fares H, Jouini K. Etude Bio-informatique de la Relation Structure–Activité des Composants Actifs des Plantes Médicinales et de leurs Actions Biologiques: Université Larbi Tébessi-Tébessa; 2022.
60. Youmbai S, Sahraoui A. Etude de l'activité antidiabétique et amarrage moléculaire de quelques dérivés ferrocénylméthyl-bases nucléiques comme nouveaux inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase. 2021.
61. TIFOURAK D. Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse. 2019.
62. Boucherit H. etude theorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la methionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molecules. 2012.
63. Fredj B. Etude 3DQSAR, Docking moléculaire et criblage ADMET pour des inhibiteurs potentiels de la Cathepsine B: UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA; 2021.
64. Schnecke V, Kuhn LA. Virtual screening with solvation and ligand-induced complementarity. *Virtual Screening: An Alternative or Complement to High Throughput Screening?*: Springer; 2000. p. 171-90.
65. Roy U, Luck LA. Molecular modeling of estrogen receptor using molecular operating environment. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2007;35(4):238-43.
66. Deeth RJ, Fey N, Williams–Hubbard B. DommiMOE: an implementation of ligand field molecular mechanics in the molecular operating environment. *Journal of computational chemistry*. 2005;26(2):123-30.
67. Vilar S, Cozza G, Moro S. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery. *Current topics in medicinal chemistry*. 2008;8(18):1555-72.
68. Soudani W, Bouachrine M, Zaki H, Hadjadj-Aould FZ. Docking moléculaire de 2-chloroéthylnitrososulfamides à potentiel anticancéreux cytotoxique alkylant. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*. 2022;15:24-6.
69. Halgren TA, Murphy RB, Friesner RA, Beard HS, Frye LL, Pollard WT, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening. *Journal of medicinal chemistry*. 2004;47(7):1750-9.
70. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of medicinal chemistry*. 2004;47(7):1739-49.
71. Kontoyianni M. Docking and virtual screening in drug discovery. *Proteomics for drug discovery*: Springer; 2017. p. 255-66.
72. Tao X, Huang Y, Wang C, Chen F, Yang L, Ling L, et al. Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *International Journal of Food Science & Technology*. 2020;55(1):33-45.
73. Onodera K, Satou K, Hirota H. Evaluations of molecular docking programs for virtual screening. *Journal of chemical information and modeling*. 2007;47(4):1609-18.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

74. Lagarde N. Méthodes de criblage virtuel in silico: importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6: Paris, CNAM; 2014.
75. Ghentio L. Simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques: Université Henri Poincaré-Nancy 1; 2010.
76. Woolhouse M, Waugh C, Perry MR, Nair H. Global disease burden due to antibiotic resistance—state of the evidence. *Journal of global health*. 2016;6(1).
77. Principi N, Esposito S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;47(3):171-7.
78. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco PL, et al. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the ESCMID vaccine Study Group (EVASG), European geriatric medicine Society (EUGMS) and the world association for infectious diseases and immunological disorders (WAidid). *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(7):1777-94.
79. Teixeira C, Ventura C, Gomes JRB, Gomes P, Martins F. Cinnamic Derivatives as Antitubercular Agents: Characterization by Quantitative Structure-Activity Relationship Studies. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(3).
80. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*. 1991;72(1):1-6.
81. Bloch A, Rieder H, Kelly G, Cauthen G, Hayden C, Snider D, editors. *The epidemiology of tuberculosis in the United States. Seminars in respiratory infections*; 1989.
82. Iseman MD, Sbarbaro JA. Short-course chemotherapy of tuberculosis. *The American review of respiratory disease*. 1991;143(4):697-8.
83. Jamison DT, Mosley WH. Disease control priorities in developing countries: health policy responses to epidemiological change. *American journal of public health*. 1991;81(1):15-22.
84. Mjid M, Cherif J, Salah NB, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H, et al. Épidémiologie de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*. 2015;71(2-3):67-72.
85. Toujani S, Salah NB, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie clinique*. 2015;71(2-3):73-82.
86. Gater N, Laouar L, Nafti S. Épidémiologie de la tuberculose extra-pulmonaire à l'UCTMR d'Alger. *Revue des maladies respiratoires*. 2015;32:A232.
87. Marcadé G. Tests de diagnostic rapide en bactériologie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(4):167-73.
88. Mashabela GT, de Wet TJ, Warner DF. *Mycobacterium tuberculosis Metabolism*. *Microbiology spectrum*. 2019;7(4).
89. Khoder R. Elaboration de biocapteurs électrochimiques d'ADN à base de nano-structure de polypyrrole pour le diagnostic de la tuberculose: Université Paris Saclay (COMUE); 2018.
90. Munier M. Synthèse de prodrogues d'inhibiteurs de la 1-désoxy-D-xylulose 5-phosphate réductoisomérase (DXR): des agents antituberculeux potentiels: Université de Strasbourg; 2016.
91. Bakala n'goma J-c. Etude In vitro de Phospholipases mycobactériennes impliquées dans la virulence: Aix-Marseille 2; 2010.
92. Moraes GL, Gomes GC, De Sousa PRM, Alves CN, Govender T, Kruger HG, et al. Structural and functional features of enzymes of *Mycobacterium tuberculosis* peptidoglycan biosynthesis as targets for drug development. *Tuberculosis*. 2015;95(2):95-111.
93. Daffé M, Marrakchi H. Unraveling the structure of the mycobacterial envelope. *Microbiology spectrum*. 2019;7(4):7.4. 1.
94. Grzegorzewicz AE, De Sousa-D'Auria C, McNeil MR, Huc-Claustre E, Jones V, Petit C, et al. Assembling of the *Mycobacterium tuberculosis* cell wall core. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(36):18867-79.
95. Alderwick LJ, Harrison J, Lloyd GS, Birch HL. The mycobacterial cell wall—peptidoglycan and arabinogalactan. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(8):a021113.
96. Bendre AD, Peters PJ, Kumar J. Recent insights into the structure and function of mycobacterial membrane proteins facilitated by Cryo-EM. *The Journal of membrane biology*. 2021;254(3):321-41.
97. Daffé M. The cell envelope of tubercle bacilli. *Tuberculosis*. 2015;95:S155-S8.
98. Dubnau E, Chan J, Raynaud C, Mohan VP, Lanéelle MA, Yu K, et al. Oxygenated mycolic acids are necessary for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Molecular microbiology*. 2000;36(3):630-7.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

99. Cantrell SA, Leavell MD, Marjanovic O, Iavarone AT, Leary JA, Riley LW. Free mycolic acid accumulation in the cell wall of the *mce1* operon mutant strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of microbiology*. 2013;51(5):619-26.
100. Chan CE, Zhao BZ, Cazenave-Gassiot A, Pang S-W, Bendt AK, Wenk MR, et al. Novel phage display-derived mycolic acid-specific antibodies with potential for tuberculosis diagnosis [S]. *Journal of lipid research*. 2013;54(10):2924-32.
101. Coudert P, Rubat-Coudert C. Les médicaments antituberculeux. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(568):25-9.
102. Marigot-Outtandy D, Perronne C. Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation*. 2009;18(4):334-42.
103. Vilchère C, Jacobs Jr WR. Resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*: genes, mutations, and causalities. *Microbiology spectrum*. 2014;2(4):2.4. 01.
104. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol*. 2006;62(5):1220-7.
105. O'Connor C, Brady MF. Isoniazid. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
106. Asif M. Antitubercular drugs: advances in nitrogen containing heterocyclic compounds and some other derivatives. *Journal of Pharmaceutical Chemistry*. 2014;1(2):37-43.
107. Bakula Z, Napiórkowska A, Kamiński M, Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z, Bielecki J, et al. Second-line anti-tuberculosis drug resistance and its genetic determinants in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016;49(3):439-44.
108. Korkegian A, Roberts DM, Blair R, Parish T. Mutations in the essential arabinosyltransferase *EmbC* lead to alterations in *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(51):35172-81.
109. Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs Jr W. *Tuberculosis and the tubercle bacillus*: ASM press; 2005.
110. Pardón F, Andrade S, Campaña L, Jinéz H, Barberán JP, Valdés Y, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampicine Resistance in Ecuador. *Advances in Infectious Diseases*. 2017;7(04):126.
111. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *Wiley Online Library*; 2020. p. 1196-206.
112. Choudhury MR. *Structure Selective mRNA Recognition for HIV-1 RRE: New Routes Towards Synthesis of 2-Deoxystreptomine Analogue-The Central Scaffold of Aminoglycosides: The University of Manchester (United Kingdom)*; 2013.
113. Moutaouakkil Y, Bousliman Y, Bennana A, Cherrah Y, Taoufik J, Lamsaouri J. La chimie thérapeutique des Antituberculeux. *Journal Marocain des Sciences Médicales*. 2017;21(4).
114. Nusrath Unissa A, Hanna LE, Swaminathan S. A note on derivatives of isoniazid, Rifampicin, and pyrazinamide showing activity against resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemical biology & drug design*. 2016;87(4):537-50.
115. Njire M, Tan Y, Mugweru J, Wang C, Guo J, Yew W, et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Advances in Medical Sciences*. 2016;61(1):63-71.
116. Chakraborty S, Gruber T, Barry III CE, Boshoff HI, Rhee KY. Para-aminosalicylic acid acts as an alternative substrate of folate metabolism in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2013;339(6115):88-91.
117. Minato Y, Thiede JM, Kordus SL, McKlveen EJ, Turman BJ, Baughn AD. *Mycobacterium tuberculosis* folate metabolism and the mechanistic basis for para-aminosalicylic acid susceptibility and resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(9):5097-106.
118. Veziris N, Jarlier V, Robert J. La résistance aux antituberculeux en France en 2009-2010. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2012;24:25.
119. Jarlier V, Nikaido H. *Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics*. *FEMS microbiology letters*. 1994;123(1-2):11-8.
120. Guillemain I, Jarlier V, Cambau E. Correlation between quinolone susceptibility patterns and sequences in the A and B subunits of DNA gyrase in mycobacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998;42(8):2084-8.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

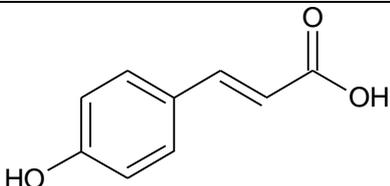
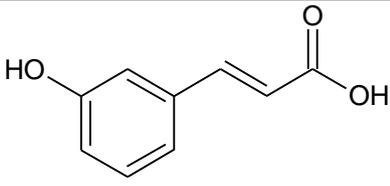
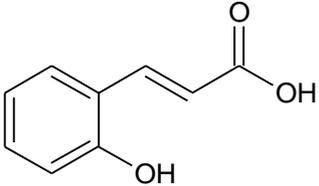
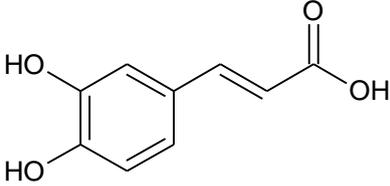
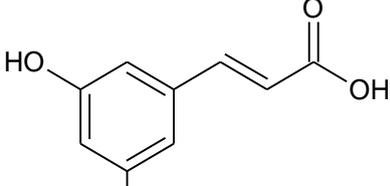
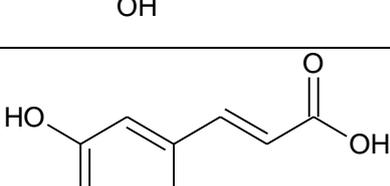
121. Veziris N, Cambau E, Sougakoff W, Robert J, Jarlier V. Résistance aux antituberculeux. Archives de pédiatrie. 2005;12:S102-S9.
122. Morris S, Rouse D. The genetics of multiple drug resistance in Mycobacterium tuberculosis and the Mycobacterium avium complex. Research in microbiology. 1996;147(1-2):68-73.
123. Gimmi R, Pfyffer G, Brändli O, editors. Tuberculose multirésistante–guérissable en Suisse. Forum Med Suisse; 2003.
124. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2006. Bull Epidemiol Hebd. 2008;10(11):69-72.
125. Nau J. De nouveaux antituberculeux sont annoncés. Revue Médicale Suisse. 2008;149:744.
126. Meyssonier V. Epidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux: Université Pierre et Marie Curie-Paris VI; 2012.
127. Singh S, Srivastava HK, Kishor G, Singh H, Agrawal P, Raghava GP. Evaluation of protein-ligand docking methods on peptide-ligand complexes for docking small ligands to peptides. BioRxiv. 2017:212514.
128. Matossian M, Vangelder C, Papagerakis P, Zheng L, Wolf G, Papagerakis S. In silico modeling of the molecular interactions of antacid medication with the endothelium: novel therapeutic implications in head and neck carcinomas. International journal of immunopathology and pharmacology. 2014;27(4):573-83.
129. Kumar V, Mohan K. In Silico Analysis of Indoles Against 1KE8 Inhibitors Using Autodock. 2013.
130. Garrett M, Morris DSG, Michael E, Pique, William “Lindy” Lindstrom, Ruth Huey, Stefano, Forli WEH, Scott Halliday, Rik Belew and Arthur J. Olson. Automated Docking of Flexible Ligands to Flexible Receptors. July 28, 2014.
131. ghutchis. OpenBabel 2008-07-03 [Available from: <https://sourceforge.net/projects/openbabel/>].
132. Schrodinger. PyMOL July 7th 2022 [Available from: <https://pymol.org/2/>].
133. Development AC. ChemSketch. 14.01 ed04/10/2019.
134. Microsoft. Microsoft Excel. 1.0 ed2016.
135. Brookhaven Lnd. Banque de données des protéines 1971 [
136. Sunghwan Kim PAT, Evan E. Bolton,\* Jie Chen, Gang Fu, Asta Gindulyte, Lianyi Han, Jane He, Siqian He, Benjamin A. Shoemaker, Jiyao Wang, Bo Yu, Jian Zhang, and Stephen H. Bryant. PubChem 2004 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>].
137. Salentin S, Schreiber S, Haupt VJ, Adasme MF, Schroeder M. PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler. Nucleic acids research. 2015;43(W1):W443-W7.
138. University B. Molinspiration 1986 [Available from: <https://www.molinspiration.com/>].
139. Musham M-V. Sur l'interprétation du coefficient de corrélation. Journal de la société française de statistique. 1947;88:134-8.
140. BEN MOHAMED Ikhlas MH. Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones. 2019.
141. Tanwar S. Investigation of encapsulation of Aromatic pollutants by  $\beta$ -Cyclodextrin in presence of linear aliphatic alcohols: Sorbonne Paris Cité; 2018.
142. Harkati D. Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique: Université Mohamed Khider-Biskra; 2015.
143. Chebira M, BOUDJAADAR W. Contribution à la mise en évidence de nouveaux antis inflammatoires par dockingmoléculaire. Biochimie moleculaire et sante. 2014;62(24):1136-48.
144. Kaur K, Kaur P, Mittal A, Nayak SK, Khatik GL. Design and molecular docking studies of novel antimicrobial peptides using autodock molecular docking software. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2017:28-31.
145. Eddine BC, Abderrahmane PB. Nd'ordre: Nde série: En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Option: Biochimie Moléculaire et Santé. 2014.
146. Rotta M, Pissinate K, Villela AD, Back DF, Timmers LF, Bachega JF, et al. Piperazine derivatives: synthesis, inhibition of the Mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase and SAR studies. European journal of medicinal chemistry. 2015;90:436-47.
147. Brossier F. Mécanismes d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. Journal des Anti-infectieux. 2011;13(4):217-27.
148. Bensegueni A, Bencharif M. Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique: Université Mentouri; 2007.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

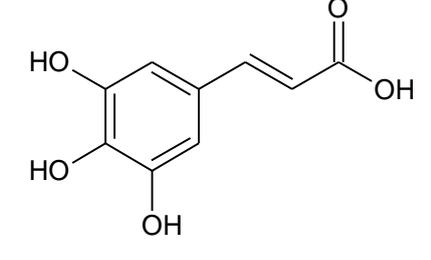
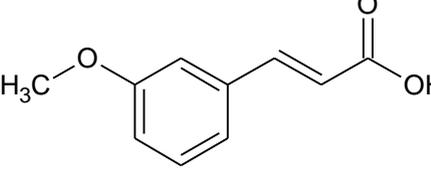
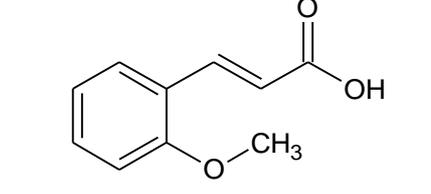
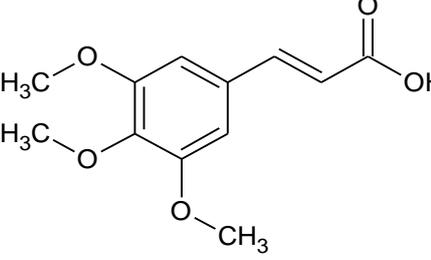
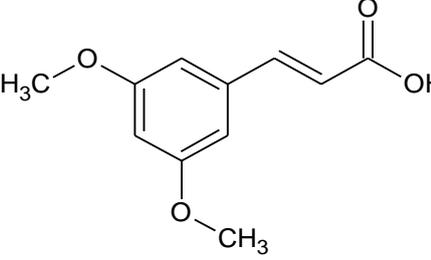
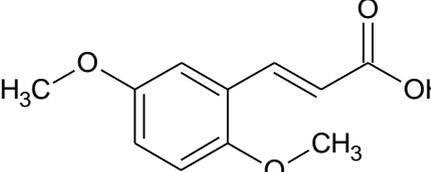
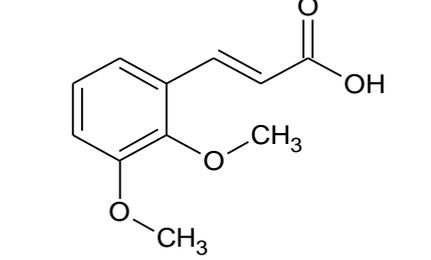
# ANNEXES

## Annexes :

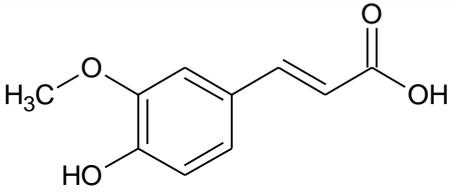
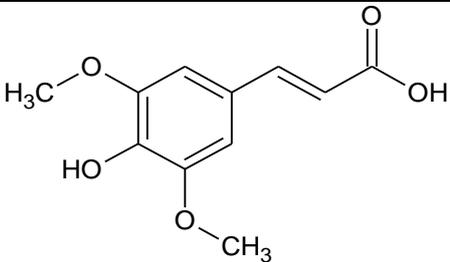
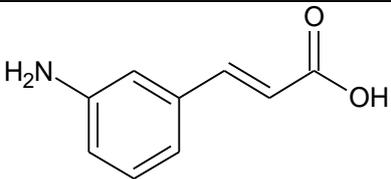
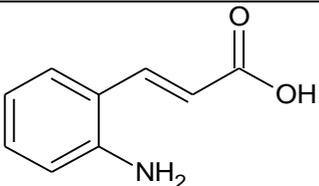
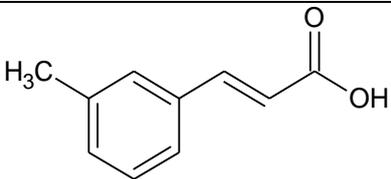
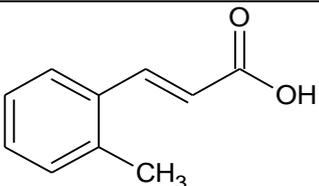
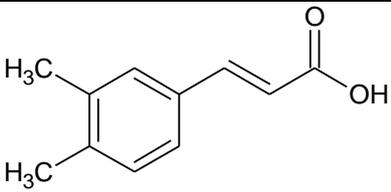
## ANNEXE I : Série A des dérivés de l'acide cinnamique :

Composés	Structure	Nomenclature IUPAC
01		Acide (2E) -3-(4-hydroxyphényl)prop-2-énoïque
02		Acide (2E) -3-(3-hydroxyphényl)prop-2-énoïque
03		Acide (2E) -3-(2-hydroxyphényl)prop-2-énoïque
04		Acide (2E) -3-(3,4-dihydroxyphényl)prop-2-énoïque
05		Acide (2E) -3-(3,5-dihydroxyphényl)prop-2-énoïque
06		Acide (2E) -3-(2,5-dihydroxyphényl)prop-2-énoïque

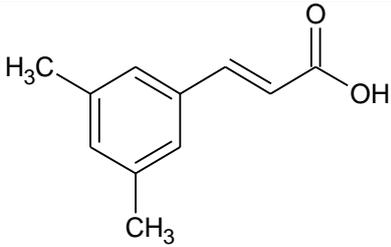
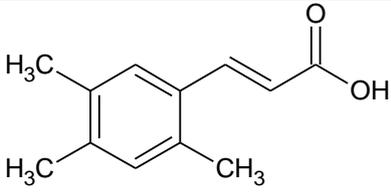
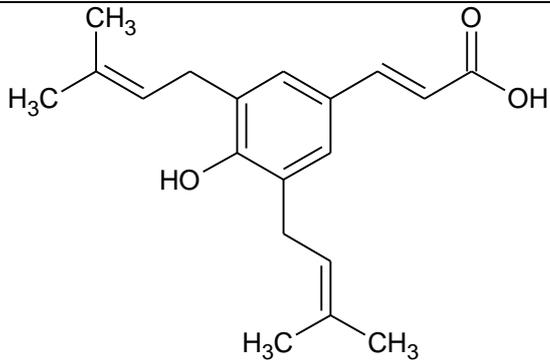
## ANNEXES

07		Acide (2E) -3-(3,4,5-trihydroxyphényl)prop-2-énoïque
08		Acide (2E) -3-(3-méthoxyphényl)prop-2-énoïque
09		Acide (2E) -3-(2-méthoxyphényl)prop-2-énoïque
10		Acide (2E) -3-(3,4,5-triméthoxyphényl)prop-2-énoïque
11		Acide (2E) -3-(3,5-diméthoxyphényl)prop-2-énoïque
12		Acide (2E) -3-(2,5-diméthoxyphényl)prop-2-énoïque
13		Acide (2E) -3-(2,3-diméthoxyphényl)prop-2-énoïque

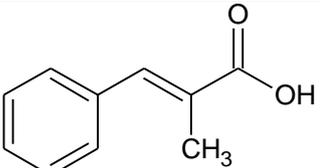
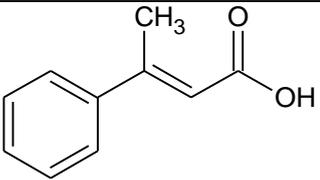
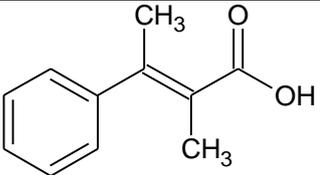
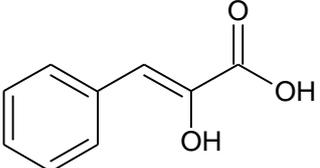
## ANNEXES

14		Acide (2E) -3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoïque
15		Acide (2E) -3-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)prop-2-énoïque
16		Acide (2E) -3-(3-aminophényl)prop-2-énoïque
17		Acide (2E) -3-(2-aminophényl)prop-2-énoïque
18		Acide (2E) -3-(3-méthylphényl)prop-2-énoïque
19		Acide (2E) -3-(2-méthylphényl)prop-2-énoïque
20		Acide (2E) -3-(3,4-diméthylphényl)prop-2-énoïque

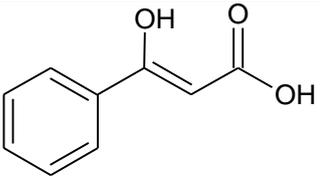
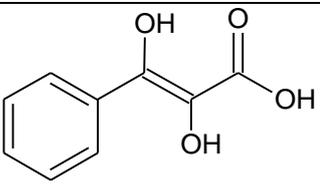
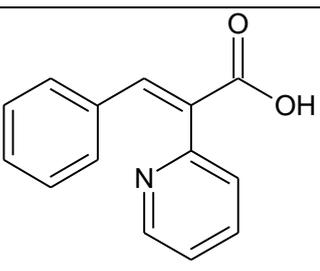
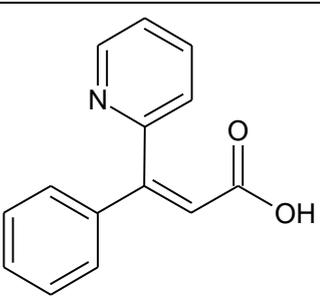
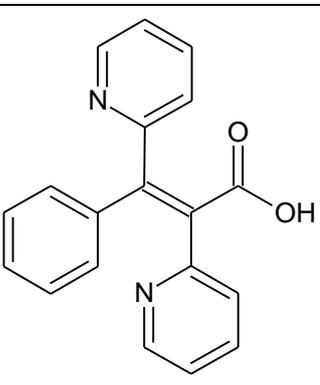
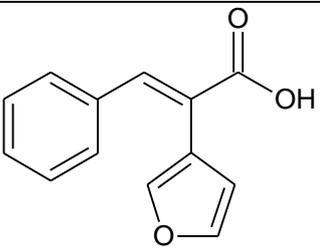
## ANNEXES

21		Acide (2E) -3-(3,5-diméthylphényl)prop-2-énoïque
22		Acide (2E) -3-(2,4,5-triméthylphényl)prop-2-énoïque
23		Acide (2E) -3-[4-hydroxy-3,5-bis(3-méthyl-2-en-1-yl)phényl]prop-2-énoïque

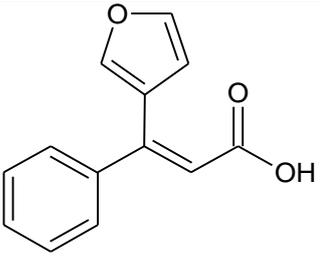
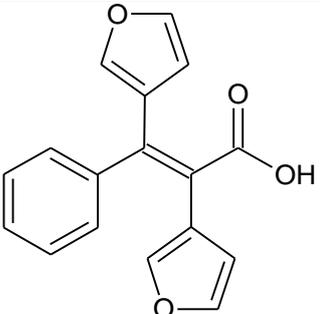
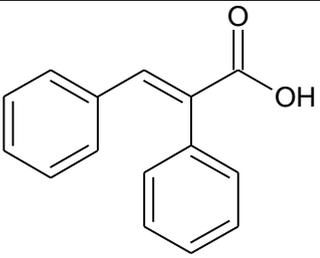
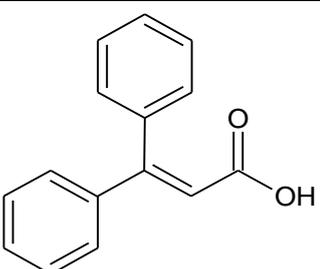
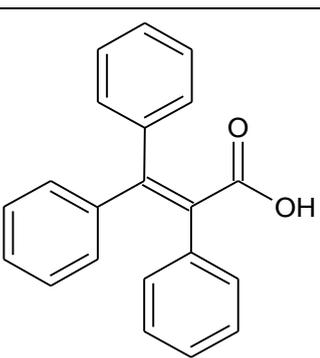
## ANNEXE II : Série B des dérivés de l'acide cinnamique :

Composés	Structure	Nomenclature IUPAC
01		Acide (2E) 2-méthyl-3-phénylprop-2-énoïque
02		Acide (2E) -3-phényl-2-énoïque
03		Acide (2E) -2-méthyl-3-phényl-2-énoïque
04		Acide (2Z) -2-hydroxy-3-phénylprop-2-énoïque

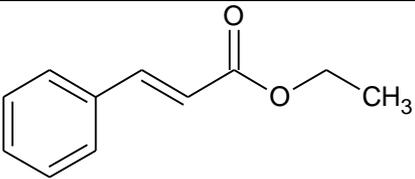
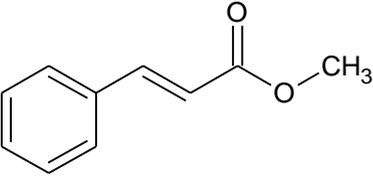
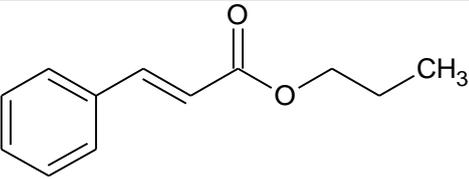
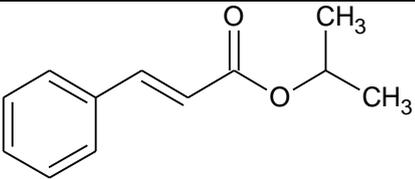
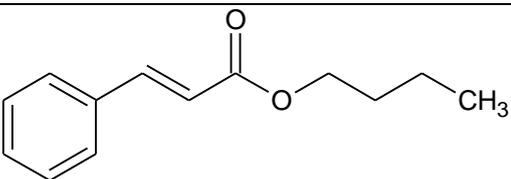
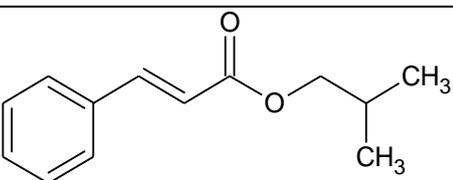
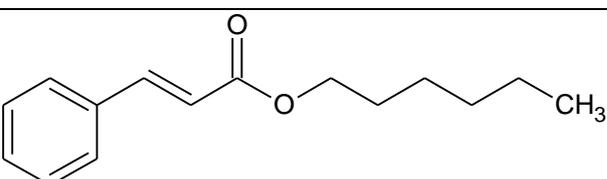
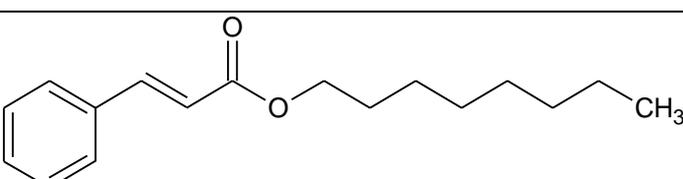
## ANNEXES

05		Acide (2Z) -3-hydroxy-3-phénylprop-2-énoïque
06		Acide (2E) -2,3-dihydroxy-3-phénylprop-2-énoïque
07		Acide (2E) -3-phényl-2-(pyridin-2-yl)prop-2-énoïque
08		Acide (2Z) -3-phényl-3-(pyridin-2-yl)prop-2-énoïque
09		Acide (2Z) -3-phényl-2,3-di(pyridin-2-yl)prop-2-énoïque
10		Acide (2E) -2-(furane-3-yl)-3-phénylprop-2-énoïque

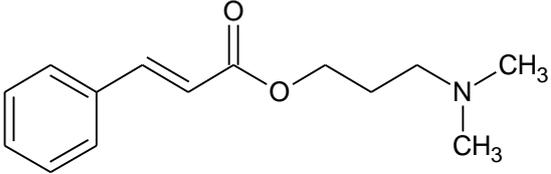
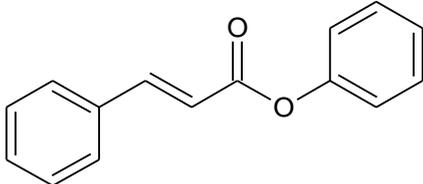
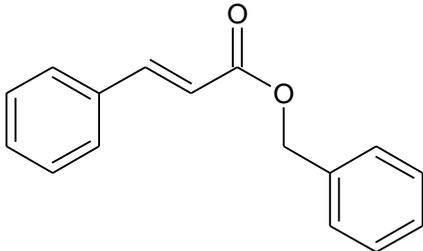
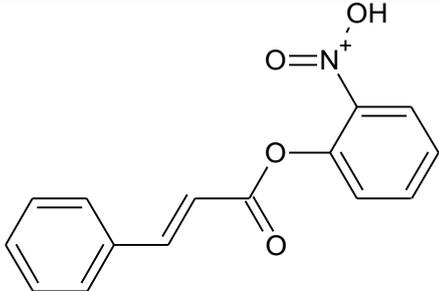
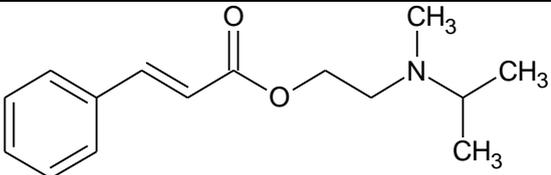
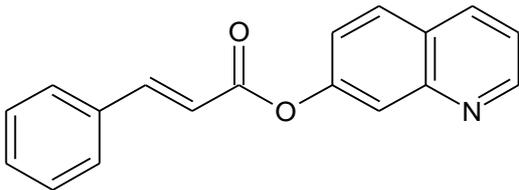
## ANNEXES

11		Acide (2Z) -3-(furane-3-yl)-3-phénylprop-2-énoïque
12		Acide (2Z) -2,3-di(furane-3-yl)-3-phénylprop-2-énoïque
13		Acide (2E) 2,3-diphénylénioïque
14		Acide 3,3-diphénylénioïque
15		Acide 2,3,3-triphénylénioïque

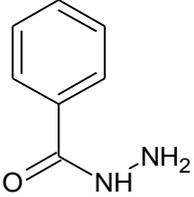
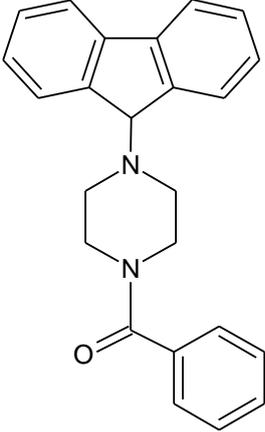
## ANNEXE III : Série C des dérivés de l'acide cinnamique :

Composés	Structure	Nomenclature IUPAC
01		Éthyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
02		Méthyl (2E)-3-phénylprop-2-énoate
03		Propyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
04		Propane-2-yl (2E)-3-phénylprop-2-énoate
05		Butyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
06		2-méthylpropyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
07		Hexyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
08		Octyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate

## ANNEXES

09		3-(diméthylamino)propyl (2E)-3-phénylprop-2-énoate
10		Phényle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
11		Benzyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
12		Hydroxy(oxo)(2-[-3-phénylprop-2-énoyl]oxyphényl)ammonium
13		2-[méthyl(propan-2-yl)amino]éthyle (2E)-3-phénylprop-2-énoate
14		Quinoléine-7-yl (2E)-3-phénylprop-2-énoate

## ANNEXE IV : Structure générale de l'Isoniazide et dérivé de la Pipérazine.

Composés	Structure	Nomenclature
<b>Isoniazide</b>		Benzohydrazide
<b>Dérivé de la Pipérazine</b>		[4-(9H-fluor-9-yl)pipérazine-1-yl](phényl)méthanone

## Résumé :

La recrudescence des cas de tuberculose multirésistante et ultrarésistante nécessite de développer de toute urgence de nouveaux médicaments antituberculeux plus efficaces. L'InhA est un maillon du système de biosynthèse des acides mycoliques qui sont indispensables à la survie des *Mycobacterium Tuberculosis* et est la véritable cible de l'isoniazide, le médicament le plus prescrit pour le traitement de la tuberculose. Dans notre travail, nous nous sommes focalisés sur l'acide cinnamique qui est utilisé en association synergétique de l'activité antituberculeuse. Pour cela, nous avons élaboré trois séries de dérivés (A, B et C) comportant différentes modifications structurales sur la structure de base de l'acide cinnamique. L'ensemble des molécules ont été étudiées in silico par le programme AutoDock en tant qu'inhibiteurs de l'InhA.

Les énergies d'interaction des trois composés 13 (série A), 15 (série B) et 10 (série C) qui sont égales à -6,01 Kcal/mol, -6,21 Kcal/mol et -5,83 Kcal/mol successivement, indiquent qu'ils sont les meilleurs inhibiteurs.

Ces trois molécules respectent la règle de cinq de Lipinski étudiant les propriétés pharmacocinétiques. Par ailleurs, c'est le composé 13 (série A) qui présente une interaction très stable avec l'InhA, donc, c'est cette dernière qui se présente comme molécule candidate, présentant un meilleur potentiel antituberculeux pour la cible InhA.

D'après ces résultats, les modifications portant sur le cycle benzène sont prometteuses de composés présentant une bonne affinité pour l'InhA avec une interaction plus stable.

**Mots clés :** Acide cinnamique, Docking moléculaire, Tuberculose, InhA, Energie d'interaction.

## Abstarct :

The resurgence of MDR-TB and ART cases requires the urgent development of new and more effective TB drugs. InhA is a link in the biosynthesis system of mycolic acids that are essential to the survival of *Mycobacterium Tuberculosis* and is the real target of isoniazid, the most prescribed drug for the treatment of tuberculosis. In our work, we focused on cinnamic acid, which is used in synergetic association of TB activity. For this we have developed three series of derivatives (A, B and C) with different structural modifications on the basic structure of cinnamic acid. All the molecules were studied in silico by the AutoDock program as InhA inhibitors.

The interaction energies of the three compounds 13 (series A), 15 (series B) and 10 (series C) which are equal to -6.01 Kcal/mol, -6.21 Kcal/mol and -5.83 Kcal/mol respectively, indicate that they are the best inhibitors.

These three molecules follow the Lipinski Five Rule studying pharmacokinetic properties. In addition, compound 13 (series A) has a very stable interaction with InhA, so it is the latter that presents itself as a candidate molecule, presenting a better anti-tuberculosis potential for the InhA target.

Based on these results, the benzene cycle changes are promising compounds with good affinity for InhA with a more stable interaction.

**Key words:** Cinnamic acid, Molecular docking, Tuberculosis, InhA, Interaction energy.

## الملخص:

تتطلب عودة ظهور حالات السل MDR و ART تطوير عقاقير جديدة وأكثر فعالية. InhA هو رابط في نظام التمثيل الحيوي للأحماض الفطرية الضرورية لبقاء المتفطرة السل وهو الهدف الحقيقي للأيزونيازيد، الدواء الأكثر وصفًا لعلاج السل. في عملنا، ركزنا على حمض السيناميك، الذي يستخدم في الارتباط التآزري لنشاط السل. لذلك قمنا بتطوير ثلاث سلاسل من المشتقات (A و B و C) مع تعديلات هيكلية مختلفة على البنية الأساسية لحمض السيناميك. تمت دراسة جميع الجزيئات في السيليكو بواسطة برنامج AutoDock كمثبطات InhA.

تشير طاقات التفاعل للمركبات الثلاثة 13 (السلسلة A) و 15 (السلسلة B) و 10 (السلسلة C) والتي تساوي -6.01 Kcal/mol و -6.21 Kcal/mol و -5.83 Kcal/mol على التوالي، إلى أنها أفضل مثبطات.

تتبع هذه الجزيئات الثلاثة قاعدة Lipinski Five Rule التي تدرس الخصائص الحركية الدوائية. بالإضافة إلى ذلك، فإن المركب 13 (السلسلة A) له تفاعل مستقر للغاية مع InhA، لذلك فإن الأخير هو الذي يقدم نفسه كجزيء مرشح، مما يقدم إمكانية أفضل لمكافحة السل لهدف InhA. بناءً على هذه النتائج، تعد تغييرات دورة البنزين مركبات واعدة ذات تقارب جيد لـ InhA مع تفاعل أكثر استقرارًا.

**الكلمات المفتاحية:** حمض السيناميك، الالتحام الجزيئي، السل، InhA، طاقة التفاعل.