



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : **Chimie théorique et computationnelle**

Par :

M^{lle} LACHACHI RATIBA

Sur le thème

Etude théorique de l'interaction enzyme-substrat dans l'inflammation : cas de l'obésité

Soutenu publiquement le 22 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Dr. BELABBACI Aouicha	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Présidente
Dr. CHEMMOURI Hafida	Maître de Conférences A	ESSA- Tlemcen	Examinatrice
Dr. KHEBICHAT Naouel	Maître de Conférences B	ESSA-Tlemcen	Encadrante

Année Universitaire : 2021 ~ 2022



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : **Chimie théorique et computationnelle**

Par :

M^{lle} LACHACHI RATIBA

Sur le thème

Etude théorique de l'interaction enzyme-substrat dans l'inflammation : cas de l'obésité

Soutenu publiquement le 22 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Dr. BELABBACI Aouicha	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Présidente
Dr. CHEMMOURI Hafida	Maître de Conférences A	ESSA- Tlemcen	Examinatrice
Dr. KHEBICHAT Naouel	Maître de Conférences B	ESSA-Tlemcen	Encadrante

Année Universitaire : 2021 ~ 2022

" DÉDICACES "

*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents **Habib** et **Soraya** que dieux les garde pour moi . À tous ceux et celles qui m'ont encouragés et qui m'ont apporté de l'aide durant tout le long de mon parcours et en particulier :*

À mes chères sœurs : Yamna et Yasmin.

À mon cher petit frère : Youcef.

À ma chère grand-mère paternelle et ma tante Fouzia.

À mes amies : Lineb, Ghizlaine et Rania.

À ma chère voisine et amie Chaimae.

Je vous suis très reconnaissante

°°° REMERCIEMENTS °°°

Je remercie **ALLAH**, tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme KHEBICHAT Naouel** maitre de conférences classe B, à l'école supérieure en sciences appliqués de Tlemcen, je la remercie pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant ma préparation de ce mémoire.

Je tiens à exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères à **Mr Sidi Mohamed MEKELLECHE**, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, qui m'a fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études, de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à **Mme Wafaa BENCHOUK**, Maitre de Conférences classe A à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, Responsable de la formation master CTC, pour sa générosité et la grande patience dont elle sut faire preuve.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à **Mme BELABBACI Aouicha**, Maitre de Conférences classe B à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à **Mme CHEMMOURI Hafida**, Maitre de Conférences classe A, à l'école supérieure en sciences appliqués de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.

J'adresse mes sincères remerciements également à **Mr Bachir MOSTEFA-KARA** Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen pour avoir répondu à mes questions sur la chimie organique, et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances.

Je tiens aussi finalement à remercier mes **collègues de promotion demaster CTC** chacun à son nom.

Sommaire

INTRODUCTION	
GENERALE	1
Référence.....	2
CHAPITRE I : Inflammation, Obésité, Enzyme et Inhibiteurs	
1-Inflammation.....	3
1.1-Définition de l'inflammation.....	3
1.2- Inflammation chronique.....	3
1.3- Inflammations du tissu adipeux	3
2-l'obésité.....	4
2.1-Définition de l'obésité	4
2.2-Calcul de l'indice de masse IMC	5
2.3-Conséquences de l'obésité.....	6
2.4-Obésité et syndrome métabolique.....	7
2.5-Le rôle de l'IDO1 dans l'obésité	7
3-Enzyme Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO1).....	7
3.1-Description de l'enzyme.....	8
3.2-Site actif de l'enzyme.....	9
3.3-Structure de l'enzyme.....	9
3.4-Propriétés catalytique de l'IDO1.....	10
3.5-Fonction biologiques de l'IDO1.....	10
4-Inhibiteurs de l'IDO1.....	10
4.1-Inhibiteurs naturels	11
4.2-Inhibiteurs synthétiques.....	12
Référence.....	14
CHAPITRE II : RESULTAS ET DISCUSSIONS	
I-Introduction.....	18
1-Protocole de calcul.....	18
2-Les programmes utilisés.....	19
2.1-Le programme Gaussian 09W.....	19
2.2-Le programme Moe (0901.version 2014).....	19
3-Méthodes de modélisation moléculaire.....	19
3.1-Méthode quantique.....	20
3.2-Docking moléculaire.....	20
3.3-Dynamique moléculaire.....	21
4. Traitement de l'enzyme Indoléamine2,3-dioxygénase (IDO1).....	21
5-Traitements des inhibiteurs.....	24
5.1-Inhibiteurs synthétiques.....	24
5.2-Inhibiteurs naturels.....	25
II-Docking moléculaire.....	27
1-Résultats.....	27
1.1-Distances.....	27
1.2-Les énergies d'interactions.....	41
1.3-Les propriétés des ligands	42
1.4-Concentrationinhibitricemédiane IC50.....	43
1.5-Dynamique moléculaire.....	44
2-Discussions.....	48
Référence.....	49
CONCLISION GENERALE.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

TGFβ : Transforming Growth Factor Beta

TNFα : Tumor Necrosis Factor Alpha

IL1 : Interleukine1

IL6 : Interleukine6

IL8 : Interleukine8

IL10 : Interleukine10

MIP1α : Macrophage Inflammatory Protein-1

MCP1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

QVP : 3-chloro-N-{4-[1-(propylcarbonyl) cyclobutyl] phenyl} benzamide

(C₂₁H₂₃Cl N₂O₂)

NDA : Biosynthèse du Nicotinamide Adénine Dinucléotide

IDO : Indoléamine 2,3-Dioxygénase

PDB : Protein Data Bank

B3LYP : Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr

DFT : Density Functional Theory

MOE : Molecular Operating Environment

IC50 : Concentration inhibitrice médiane

INTRODUCTION GENERALE

L'obésité est associée à un état inflammatoire chronique, les organes lymphoïdes ainsi le foie sont la source principale de la production des facteurs inflammatoires, le tissu adipeux produit les protéines, les cytokines (TNF α , TGF β , IL1, IL6) [1].

La découverte que ces composés jouent un rôle central dans les maladies à composants inflammatoires a conduit à de nombreuses recherches pour clarifier la structure et le mécanisme de ces enzymes [2].

L'objectif de notre travail est d'étudier théoriquement l'inhibition de l'enzyme **Indoléamine 2, 3-dioxygénase** par modélisation moléculaire dans l'inflammation : cas d'obésité.

L'enzyme Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO1) dont l'expression est induite au cours de la réaction inflammatoire, responsable du catabolisme de l'acide aminé Tryptophane (Trp) en N-formylkynurénine et la kynurénine (Kyn) [3].

Notre travail a pour but d'étudier théoriquement l'interaction de l'enzyme **IDO1** par une série d'inhibiteurs synthétiques et naturels en utilisant des méthodes de calcul: **DFT** (pour préparer les différents inhibiteurs), de dynamique moléculaire, et de docking moléculaire. Ensuite choisir le meilleur inhibiteur de ces enzymes. Donc il serait possible de produire de nouvelles espèces pour des applications biomédicales.

Ce travail va comporter deux chapitres, Le premier chapitre sera consacré à l'étude bibliographique de l'enzyme **IDO1** et son rôle dans l'inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité et le deuxième chapitre présente nos calculs, résultats et une discussion.

Références :

[1] Mellor, A. L., & Munn, D. H. (2004). IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nature Reviews, Immunology*, 4(10), 762–77.

[2] Bouloumie A., Curat C.A., Sengenès C., Lolmede K., Miranville A., Busse R. « Rôle of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases ». *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab. Care*, 2005, 8, 347-354.

[3] Nicholas JC King a,ÿ, Shane R. Thomas, *Le Journal international de biochimie et de biologie cellulaire* 39 (2007) 2167–2172.

CHAPITRE I :Inflammation, Obésité, Enzyme et Inhibiteurs

1. Inflammation

1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un processus physiologique par lequel le corps se défend contre les attaques. La première fonction est la réponse inflammatoire elle permet :

- La détection des agents d'attaques.
- Eliminer ou bien isoler l'agent du reste du corps.
- La répartition des tissus endommagés d'une façon très rapide.

L'inflammation permet à certaines cellules du système humanitaire (globules rouges, globules blancs) et les substances produites (anticorps, cytokine) un accès rapide au foyer infectieux [1].

Il existe deux types d'inflammations :

- ❖ **Inflammation aiguë** : c'est une réponse normale de l'organisme, elle permet généralement une protection et une réparation rapide de l'inflammation.
- ❖ **Inflammation chronique** : c'est une réponse associée à un processus nocif.

1.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation qui a tendance à évoluer et sa guérison ne se fait pas spontanément .elle est caractérisée par sa persistance dans le temps car elle peut rester des semaines voir des années d'ou le terme chronique. Le caractère chronique de cette inflammation provient du maintien de facteurs agressifs, qui peuvent être infectieux, toxiques.... [2].

1.3. Inflammation du tissu adipeux

Le tissu adipeux (**TA**) est un tissu dont la fonction principale est de stocker l'énergie sous forme lipidique qui constitue environ 90%, fait la réserve la plus importante d'énergie corporelle .cette réserve d'énergie est utilisé par le corps pendant qu'il est en réserve par exemple pendant le jeûne, l'effort physique ou le froid de plus il assure une isolation thermique et une protection contre les chocs autour des organes [3].

Généralement, les organes lymphoïdes ainsi le foie sont la source principale de la production des facteurs inflammatoires. Des données ont montré que le tissu adipeux produit les cytokines (TNF α , TGF β , interféron γ , IL1, IL6, IL8 et IL10) des chimiokines (MIP1 α , MCP1) et autres biomolécules [4].

Le tissu adipeux produit aussi des protéines lors de la phase aiguë de l'inflammation [5]. La production des facteurs par le tissu adipeux augmente au cours de l'obésité, la diminution de l'adiponectine est due à l'obésité.

L'accumulation du tissu adipeux chez les personnes obèses provoque un déséquilibre dans la production de molécules pro-inflammatoires et anti-inflammatoires [6].

2. L'obésité

2.1. Définition de l'obésité

L'obésité est une maladie chronique .elle est associée à une surmobilité et une surmortalité.

Elle est la cause de nombreuses maladies .ces maladies sont soit due à la graisse corporelle qui est en excès ou bien a une Inflammation Chronique qui associée à un excès de tissu adipeux abdominal.

Les complications les plus fréquentes étaient les maladies cardiovasculaires et respiratoires, Le diabète de type 2 et l'arthrose. De nombreuses autres maladies sont associées à l'obésité : Stéatohépatite, Certains des cancers les plus courants, des lésions rénales, des maladies, Stéatose Hépatique, Troubles endocriniens, troubles veineux, troubles digestifs, troubles endocriniens avec Hypofertilité, etc....

Un impact psychologique peut entraîner une réduction de la qualité de vie et conduire a une dépression. De plus, l'obésité augmente le risque obstétrical et chirurgical [7].

2.2. Calcul de l'Indice de masse IMC

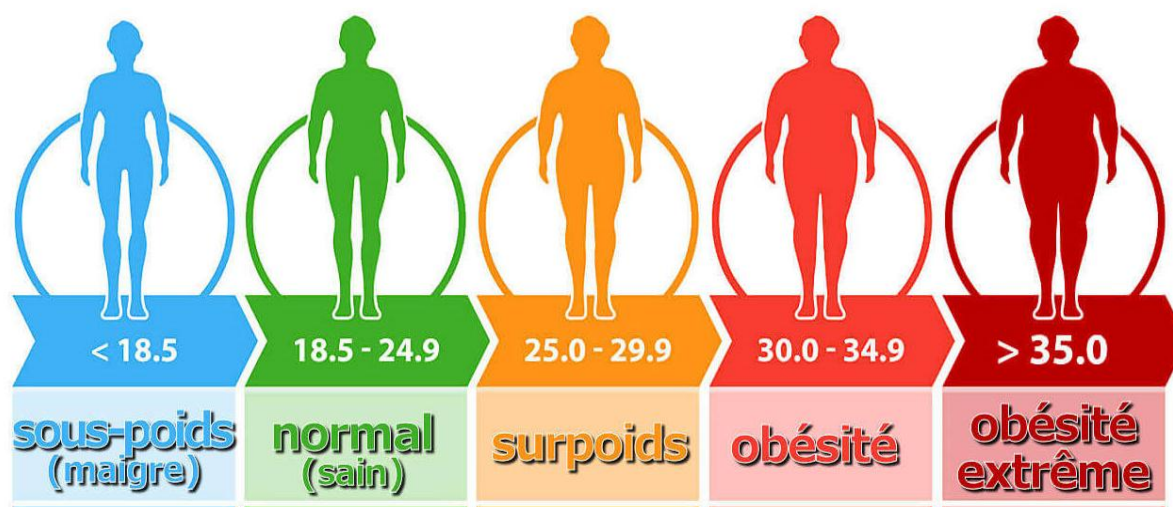


Schéma 1 : Calcul de l'indice de masse IMC
(<https://www.aquaportail.com/calculs-imc.html>)

Chez l'adulte la définition de l'obésité est donnée par un indice poids corporel [IMC], obtenu en divisant par le poids corporel (kg) la taille (m) au carré et donné par la formule suivante :

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (m)}}$$

Chez l'enfant l'obésité se définit par un IMC supérieur à un seuil fixé d'une population de référence [8].

L'IMC permet de déterminer la corpulence d'une personne. Une corpulence normale est définie par un IMC de (18,5 à 24,9 kg/m²), le surpoids par un IMC de (25 à 29,9 kg/m²) et un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m² pour l'obésité [9]. L'IMC est interprété en fonction de nombreuses raisons de masses osseuses et musculaire plus faibles, il est connu donc que chez les femmes le taux de graisse est plus élevé que chez les hommes [10].

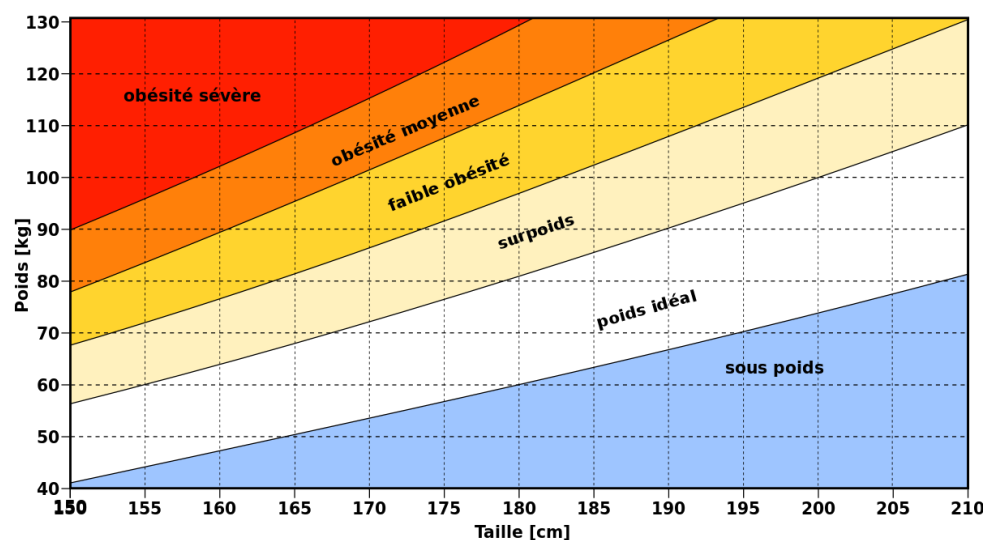


Schéma2: Indice de masse corporelle [11].

Il existe une corrélation positive directe entre la mortalité et l'Indice de masse corporelle (IMC). Toute prise de poids excessive est accompagnée d'une augmentation de la mortalité. Aux Etats-Unis, Le surpoids peut augmenter votre Taux de mortalité de 20% à 40% [12].

Il existe 4 facteurs qui déterminent l'obésité :

- le déséquilibre de la balance énergétique.
- L'activité physique
- facteur génétique
- facteurs sociaux et environnementaux.

2.3. Conséquences de l'obésité

L'obésité entraîne une surmortalité non seulement due aux conséquences des maladies cardiométabolique et respiratoire mais aussi des conséquences plus grave qui est le cancer .cancer du sein chez la femme ,cancer des reins, du colon et de la thyroïde etc..... [13].

L'obésité massive réduit sans aucun doute la qualité de vie .l'obésité est un préjugé négatif chez les personnes obèses qui font fasse à la critique dans l'environnement socioculturel .l'idéal (minceur) contribue au développement de sentiments de tristesse et de reproche qui peuvent s'intensifier un trouble d'alimentation existant qui cause une sorte de dépression. Elle peut être aussi une forme de défense et d'adaptation aux problèmes personnelles, en créant un équilibre apparent qui peut être déstabilisé après la perte de poids jusqu'à aboutir à une dépression [14].

2.4. Obésité et syndrome métabolique

Le syndrome métabolique représente un ensemble de plusieurs problèmes de **santé** et entraînent plusieurs maladies graves tel que : le diabète type2, AVC (accident vasculaire cérébral), troubles cardiovasculaire et dépression [15,16].

On parle du syndrome métabolique dans le cas ou trois de ces problèmes sont présent chez la personne [16] :

- Taux d'insuline élevé
- Hypertension (pression artérielle très élevé).
- Hypercholestérolémie (faible taux de cholestérol).
- Excès de poids.

2.5. Le rôle de l'IDO1 dans l'obésité

Une étude récente sur l'enzyme IDO dans le syndrome métabolique a été publiée dans Nature-Médecine [21]. Cette étude montre que l'activité de l'IDO par le rapport (kyn/trp) augmente dans le tissu adipeux blanc, plasma, le foie et le muscle de souris rendues avec un régime riche en lipide obèses. L'augmentation de l'activité enzymatique de l'IDO montre que cette enzyme joue un rôle très important dans le développement de cette maladie. Au cours de l'obésité, l'activité enzymatique d'IDO a été observée dans l'intestin grêle et le colon [22].

3. Enzyme Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) :

3.1. Description de l'enzyme :

L'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO1) est une enzyme héminique induite lors de la réaction inflammatoire de l'obésité. Elle permet la dégradation oxydative de l'acide le moins abondant, le L-tryptophane (trp) par la voie principale de la kynurénine [23]. Qui peut finalement conduire à la biosynthèse du nicotinamide adénine dinucléotide (NDA) (**schéma3**) [41]. L'IDO a été découvert dans l'intestin du lapin par le groupe d'Osamu Hayashi en tant que dioxygénase contenant de l'hème. Cependant l'IDO représente une enzyme de contrôle immunitaire très importante [24].

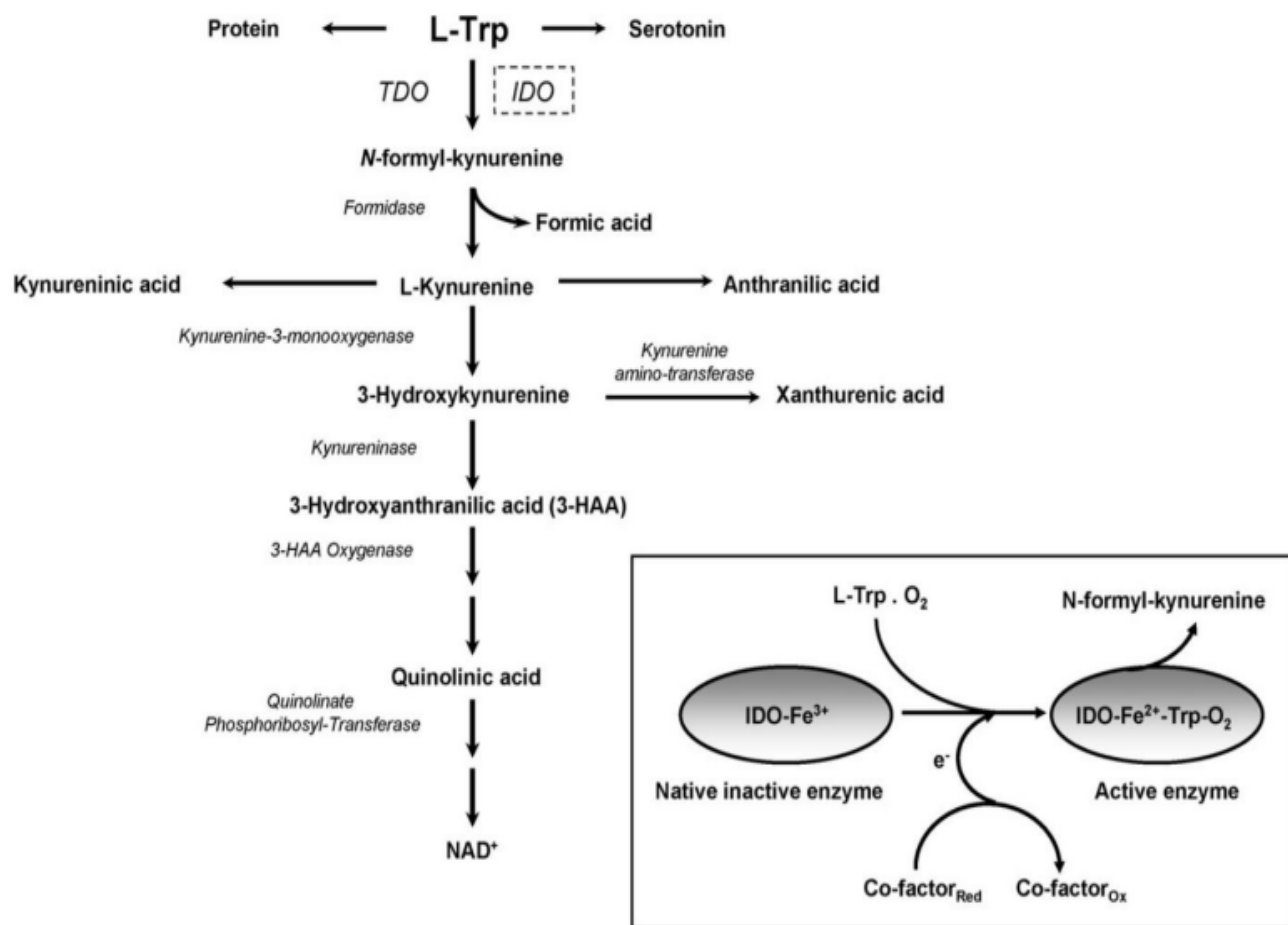


Schéma 3 : Voie de la kynurénine du métabolisme du L-tryptophane [34].

3.2. Site actif de l'IDO1

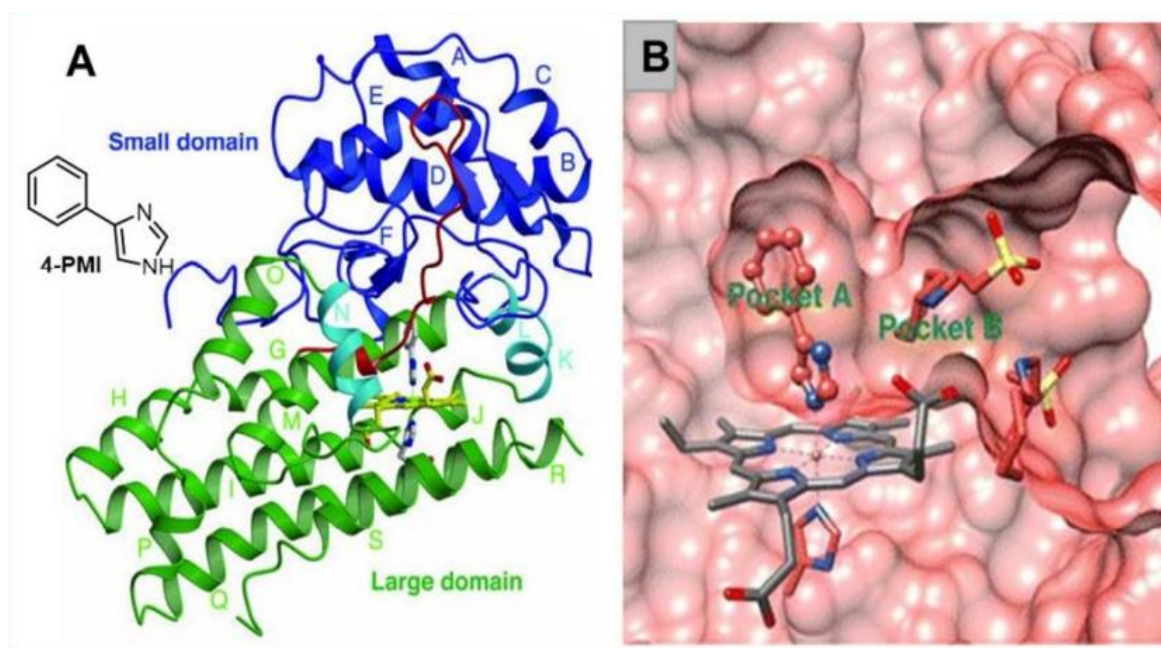


Figure1 : (A : représentation en ruban du site actif de l'IDO1) [32].

(B : poche du site actif de l'IDO1) [33].

3.3 .Structure de l'IDO

L'IDO est une protéine monomère qui contient de l'hème comme un seul groupe prothétique. Situé sur le chromosome 8 humain et codé par un gène avec 10 exons sur 15kpb de l'ADN [25].

L'ADN de l'IDO chez l'humain code une protéine de 403 acides aminés en présence d'un poids moléculaire de 45kDa. En comparant avec la séquence primaire de l'IDO de la souris, il ya une identité de 57% seulement avec celle de l'IDO humain. Récemment la définition de la structure tertiaire de l'IDO humain a été accomplie par la cristallographie aux rayons X [26].

L'IDO est pliés en deux parties différente spirale alpha, une petite et une grande. L'hème est situé entre eux. Le site actif avec l'hème est coordonné par l'histidine (His) comme 5^{ème} ligand proximal [27].

3.4. Propriétés catalytiques

Après la synthèse. L'holoenzyme IDO va catalyser le clivage oxydatif du cycle pyrrole du l-tryptophane afin de générer la N-formyl-kynurénine .elle sera métabolisée en acide

formique pour avoir au final un produit stable qui est la kynurénine. L'IDO a le pouvoir de cataboliser le L-Trp en raison de la forte affinité de l'IDO pour le L-Trp.

L'hème de l'IDO est très important pour l'activité enzymatique. La purification de l'IDO se fait à l'état inactif avec l'hème qui est présent sous la forme de fer ferrique. L'activation nécessite donc la réduction d'un seul électron de fer ferrique en fer ferreux qui facilitera la liaison de l'O₂ et de L-Trp au site de l'enzyme (**schéma 1. Encadré**) [28].

Les études cristallographiques et spectroscopiques adoptent un mécanisme où l'IDO ferreux actif est à cinq coordonnés avec la coordination hème-fer ouverte pour la liaison du ligand diatomée [29,30]. La liaison du L-Trp ne se fait pas directement au fer hémique distal mais d'une manière étroite, suivie de la liaison de l'O₂ à la 6^{ème} position du fer vacante [31].

3.5. Fonction biologique

L'enzyme IDO1 est exprimée dans le placenta, les poumons, la rate, le foie, les reins et l'estomac [20].

Il peut être intégré par l'IFN- dans les myéloïdes, cellules de la lignée, cellules fibroblastes, muscles lisses vasculaires et certaines lignées de cellules tumorales.

L'IDO actif va épuiser le L-Trp des microenvironnements tissulaires locaux et conduire à la formation de la voie de la kynurénine.

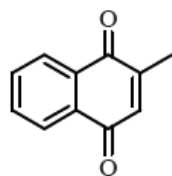
4. Les inhibiteurs de l'IDO

Les inhibiteurs d'IDO1 ont une utilité thérapeutique dans diverses maladies.

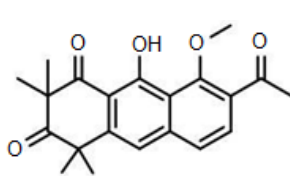
- ❖ D'énormes tentatives pour faire progresser de nouveaux inhibiteurs d'IDO1 ont abouti à la découverte d'une gamme d'inhibiteurs sélectifs et puissants.
- ❖ L'examen fournit un aperçu complet d'un espace chimique diversifié montrant des activités inhibitrices d'IDO1.
- ❖ Les inhibiteurs sont classés comme "Produits Naturels" ; "Inspirés des Produits Naturels" et Inhibiteurs IDO1 synthétiques

4.1. Inhibiteurs naturels

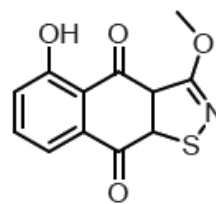
La nature est la grande source des molécules organiques simple à complexes. Plus de 90% des médicaments commercialisés disponibles sont soit des produits naturels soit des produits synthétiques inspirés de produits naturels composés dans la découverte des inhibiteurs d'IDO1. Les produits naturels ont joué un rôle crucial.



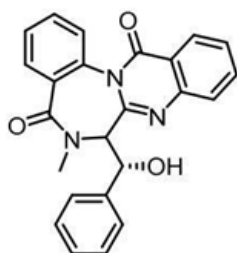
$IC_{50} = 1.0 \mu M$
Menadione



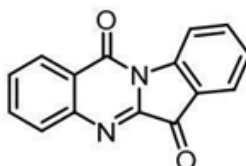
$IC_{50} = 1,18 \mu M$
Garvéatine C



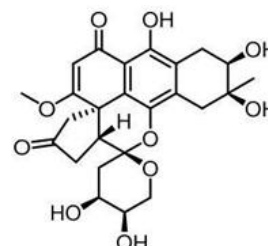
$IC_{50} = 71 \text{ nM}$
Aulosirazole



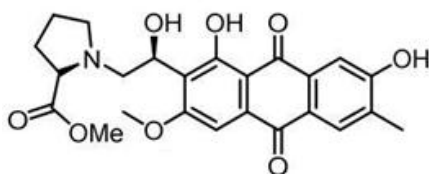
$IC_{50} = 21.4 \mu M$
Benzomalvin E



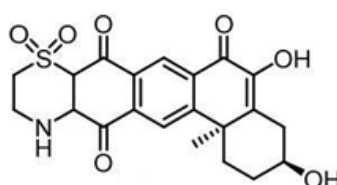
$IC_{50} = 7 \mu M$
Tryptanthrin



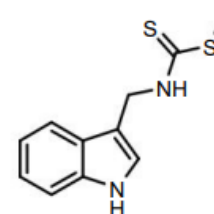
$IC_{50} = 32.3 \mu M$
Anthrininone A



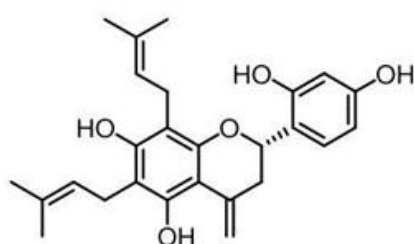
$IC_{50} = 0.5 \mu M$
Anthrininone B



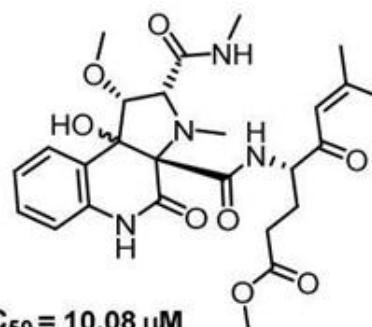
$IC_{50} = 4.0 \mu M$
Xestosaprol O



Brassinin
 $K_i = 97,7 \text{ M}^{-1}$



$IC_{50} = 4.40 \mu M$
Kushenol E



$IC_{50} = 10.08 \mu M$
Albogrisin D

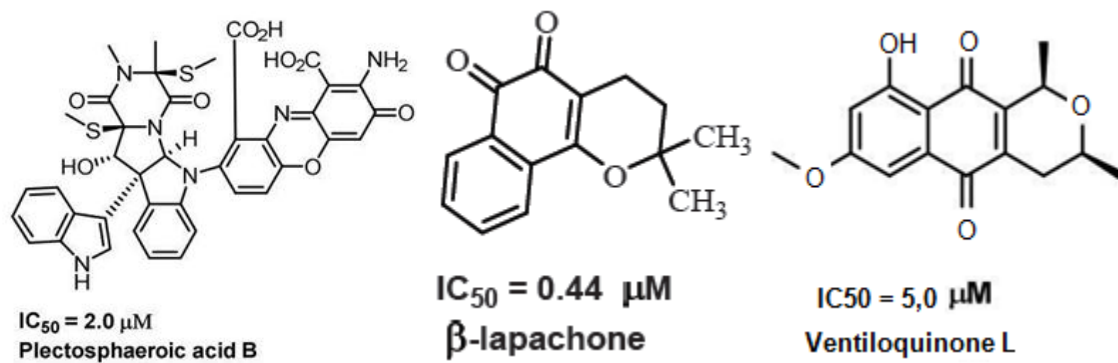


Figure 2 : Produits naturels comme inhibiteurs d'IDO1 [18,19].

4.2. Les inhibiteurs synthétique

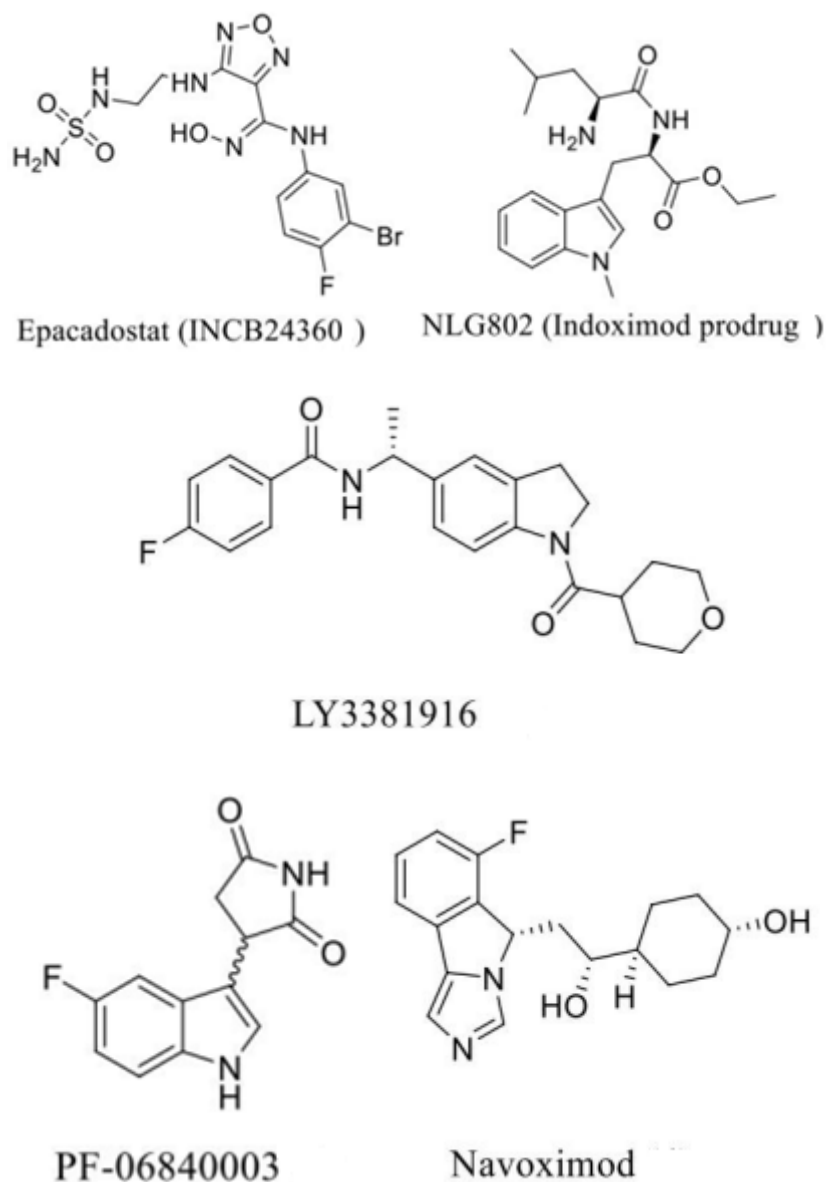


Figure 3 : Inhibiteurs d'IDO1 au stade clinique [17].

Références :

- [1] SCHWARTZ, Ketty, « Inflammations et maladies: clés de compréhension ». **2011**. *Inserm*, 74p.
- [2] www.dematice.org (consulté le 25 mai 2022)
- [3] Charles Caër. « Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine : implication des lymphocytes Th17. *Physiologie [q-bio.TO]* ». Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, **2016**. Français. ffNNT : 2016PA066105ff. fftel-01390654f
- [4] Bouloumie A., Curat C.A., Sengenès C., Lolmede K., Miranville A., Busse R. « Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases ». *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **2005**, 8, 347-354.
- [5] Poitou C., Viguerie N., Canello R. et al. – Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia*, **2005**, **48**, 519-528.
- [6] Trayhurn P. « Adipose tissue in obesity », an inflammatory issue *Endocrinology* . **2005**, 146, 1003-1005
- [7] Jean-Louis Schlienger, CHU Hautepierre-Strasbourg, service de médecine interne, endocrinologie et nutrition, 1, avenue Molière, BP 83049, 67098 Strasbourg cedex, France.
- [8] David Jacobi, Service de médecine interne et nutrition, CHRU de Tours, hôpital Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.
- [9] World Health Organization. Physical status: « the use and interpretation of anthropometry ». Report of the WHO expert committee. WHO Technical Report Series 854. *Geneva SW*, **1995**.
- [10] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. « Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide »: *international survey*. *BMJ* (**2000**);320:1240-3.
- [11] https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:BMI_grid_fr.svg
- [12] Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R et al. Overweight, « obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 year old ». *N Engl J Med* **2006**;355:763-78.
- [13] Renehan AG, Tyson M, Heller FR, Zwahlen M. « Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies ». *Lancet* **2008**;371:569-78.
- [14] Luppino FS, De Witt LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW et al. « Overweight, obesity and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies ». *Arch Gen Psychol* **2010**;67:220-9

- [15] Laaksonen *et al.* « Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application (...) » *Am. J. Epidemiol.* **2002**.
- [16] Li *et al.* « Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies » *Cerebrovasc Dis.* **2008**
- [17] Hu MX, Zhou WL, Wang YJ, Yao DP, Ye TH, Yao YQ, et al. « Découverte du premier puissant dégradeur de chimère ciblant la protéolyse (PROTAC) de l'indoleamine 2,3-dioxygénase 1 ». *Acta Pharm Sin B.* **2020**;10:1943–53
- [18] G. Carr, W. Tay, H. Bottriel, SK Andersen, AG Mauk, RJ Andersen, « Plectosphaeroic dioxygénase 1 du champignon dérivé des grands fonds *Alternaria tenuissima* DFFSCS013, Org. Acides A, B et C, inhibiteurs de l'indoleamine-2,3-dioxygénase produits en culture par un marin Chim ». *Devant.* 6 (**2019**) 3252-3258. Isolât du Champignon *Plectosphaerella cucumerina*, *Org. Lett.* 11 (**2009**) 2996-2999.
- [19] S. Kumar, WP Malachowski, JB Du Hadaway, JM LaLonde, PJ Carroll, JD Jaller, R. Metz, GC Prendergast, AJ Muller, « l'indoléamine-2,3-dioxygénase est l'anticancéreux cible pour une nouvelle série d'inhibiteurs puissants à base de naphtoquinone », *J. Med. Chim.* 51 (**2008**) 1706-1718
- [20] NJ King, SR Thomas, Molécules en bref : « Indoléamine-2,3-dioxygénase, *Int. J. Biochem* ». *Cellule. Biol.* 39 (**2007**) 2167-2172
- [21] Laurans L, Venteclef N, Haddad Y, et al. « Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health ». *Nat Med* **2018** ; 24 : 1113-20. doi : 10.1038/s41591-018-0060-4
- [22] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. « An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest ». *Nature* **2006** ; 444 : 1027-31
- [23] Nicholas JC King a,ÿ, Shane R. Thomas, *Le Journal international de biochimie et de biologie cellulaire* 39 (**2007**) 2167–2172
- [24] « En ligne Takikawa, du l-tryptophane initié par l'indoleamine 2,3-dioxygénase. O. Aspects biochimiques et médicaux du métabolisme ». *Communication de recherche biochimique et biophysique*, 338(1), (**2005**), 12–19.
- [25] Mellor, A. L., & Munn, D. H. (**2004**). IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism. *Nature Reviews, Immunology*, 4(10), 762–77
- [26] Sugimoto, H., Oda, S., Otsuki, T., Hino, T., Yoshida, T., & Shiro, Y. « Crystal structure of human indoleamine 2,3- dioxygenase: Catalytic mechanism of O₂ incorporation by a heme-containing dioxygenase ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (**2006**). 103(8),

- [27] Littlejohn, T. K., Takikawa, O., Truscott, R. J., & Walker, M. J. « Asp274 and his346 are essential for heme binding and catalytic function of human indoleamine 2,3-dioxygenase ». *The Journal of Biological Chemistry* .(2003). 278(32), 29525–29531
- [28] Thomas, S. R., & Stocker, R. « Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway ». *Redox Report*, 4(5), (1999). 199–220
- [29] Sugimoto, H., Oda, S., Otsuki, T., Hino, T., Yoshida, T., & Shiro, Y. « Crystal structure of human indoleamine 2,3- dioxygenase: Catalytic mechanism of O₂ incorporation by a heme-containing dioxygenase ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . (2006), 103(8), 2611– 2616
- [30] Terentis, A. C., Thomas, S. R., Takikawa, O., Littlejohn, T. K., Truscott, R. J., Armstrong, R. S., et al. « The heme environment of recombinant human indoleamine 2,3-dioxygenase. Structural properties and substrate-ligand interactions ». *The Journal of Biological Chemistry*. (2002).
- [31] Thomas, S. R., & Stocker, R. « Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway ». *Redox Report*, 4(5), (1999). 199–220
- [32] UF Röhrig, SR Majjigapu, P. Vogel, V. Zoete, O. Michielin, Les défis de la découverte entrée/16/2013.
- [33] a) Indoléamine-2,3-dioxygénase, *J. Biol. Chim.* 261 (1986) 3648-3653.
- b) Des inhibiteurs de l'indoléamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO1), *J. Med Chem.* 58 (2015) 9421-9430.
- [34] NJC King, SR Thomas / *Le journal internationale de la biochimie et de biologie cellulaire* 39 (2007) 2167_2172.

CHAPITRE II: Résultats et discussions

I -INTRODUCTION

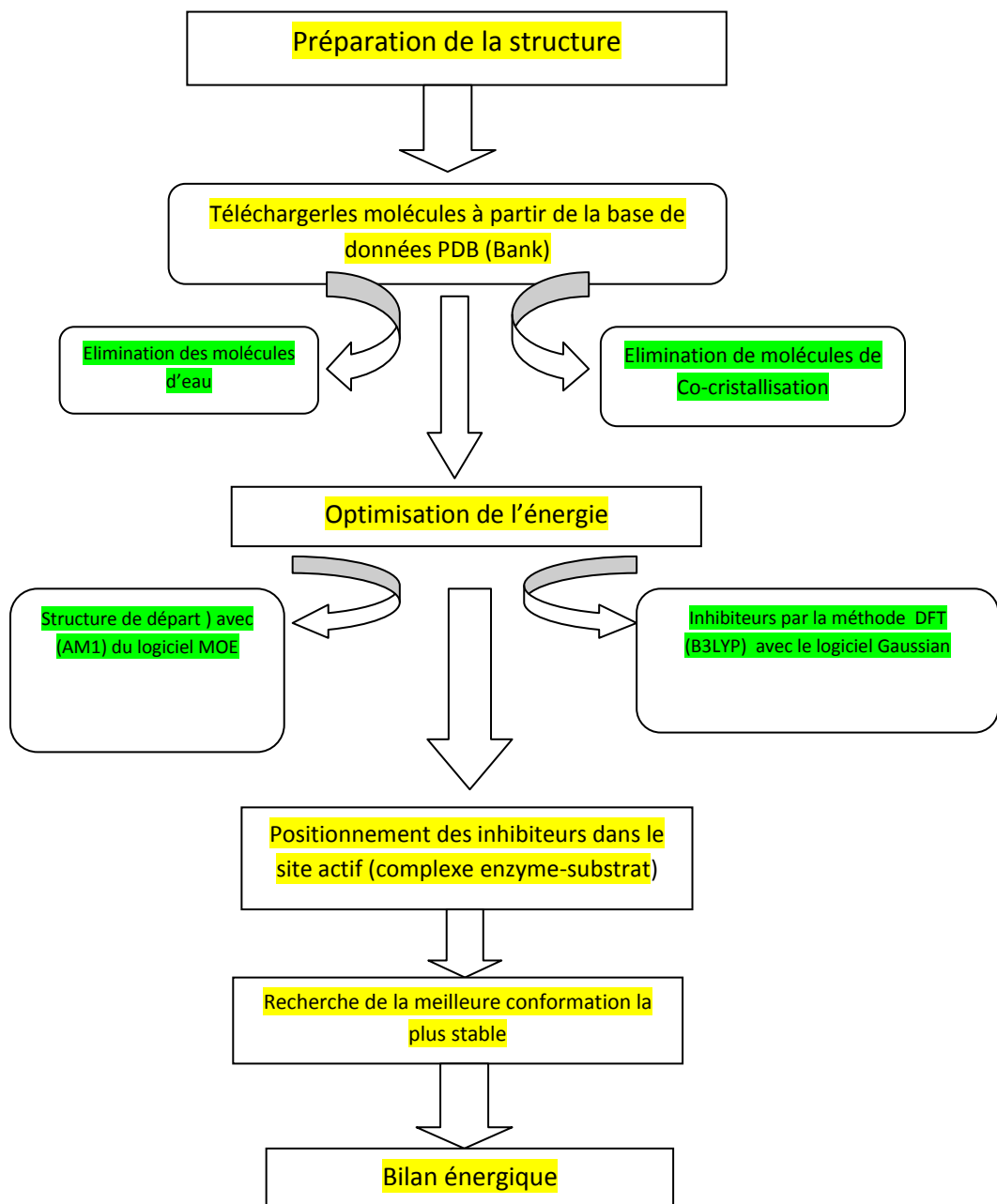
Le docking est une méthode qui permet d'étudier l'interaction enzyme-substrat. Elle consiste à prédire les structures des complexes formés et donner la conformation la plus stable.

Il est généralement utilisé pour l'étude de la cible moléculaire des médicaments.

Notre travail consiste à étudier théoriquement l'interaction entre l'enzyme l'indoléamine2,3-dioxygénase1 (IDO1) et des inhibiteurs par modélisation moléculaire.

L'organigramme ci-dessous résume toutes les étapes effectuées durant notre travail :

1. Protocol du calcul :



2. Les programmes utilisés

2.1-Le programme Gaussien 09W

Gaussien est un logiciel de chimie computationnelle (informatique), il a été créé par John Pople en 1970 (Gaussian 70) [1]. Il a été par la suite continuellement en mise à jour [2,3]. Le nom vient de l'utilisation par Pople dans le but d'accélérer les calculs par rapport aux logiciels utilisant des Orbitales de Slater. Cela a permis la facilité du développement de la chimie informatique particulièrement les méthodes ab-initio comme la méthode de Hartree-Fock-Roothan. Les droits de Gaussian au début étaient détenus par l'université Carnegie Mellon. Gaussian est devenue en si peu de temps un programme très utilisée.

Plusieurs méthodes sont implémentées dans Gaussain :

- Mécanique moléculaire : champ de force : AMBER, UFF,.....
- Méthodes semi-empiriques: PM3, AM1, MNDO, CNDO, INDO, MINO, MINDO/3.
- Théorie de perturbation de Moller-Plesset : MP2, MP3, MP4, MP5.
 - Méthodes DFT : fonctionnelles de corrélation et d'échange, B3LYP.
 - ONIOM : QM/MM

2.2- Le programme MOE (0901.version 2014)

MOE (Molecular Operating Environment) : est une plateforme de plusieurs logiciels utilisés dans la découverte de médicaments qui intègre la visualisation, la modélisation, la simulation ainsi que le développement de méthodes dans un seul logiciel.

Les applications scientifiques sont utilisées par des chimistes computationnelles et des chimistes médicaux dans la recherche.

Le programme MOE permet le dessin des structures, la minimisation des ligands afin d'obtenir les meilleures conformations.

Le docking par MOE est un docking flexible où le ligand et le récepteur changent de conformations. Dans notre travail on représentera l'enzyme et son ligand de Co-cristallisation.

3. Méthodes de la modélisation moléculaire

Les méthodes de modélisation moléculaire peuvent être divisées en trois catégories.

- Méthodes quantique.
- Docking moléculaire.
- Dynamique moléculaire.
-

3.1. Méthodes quantique

L'optimisation des inhibiteurs a été réalisée avec l'interface du logiciel Gaussian 09 (Gauss-view5.0) à l'aide de la méthode **DFT/B3LYP** avec la base **6-31G(d)**.

3.2. Docking moléculaire

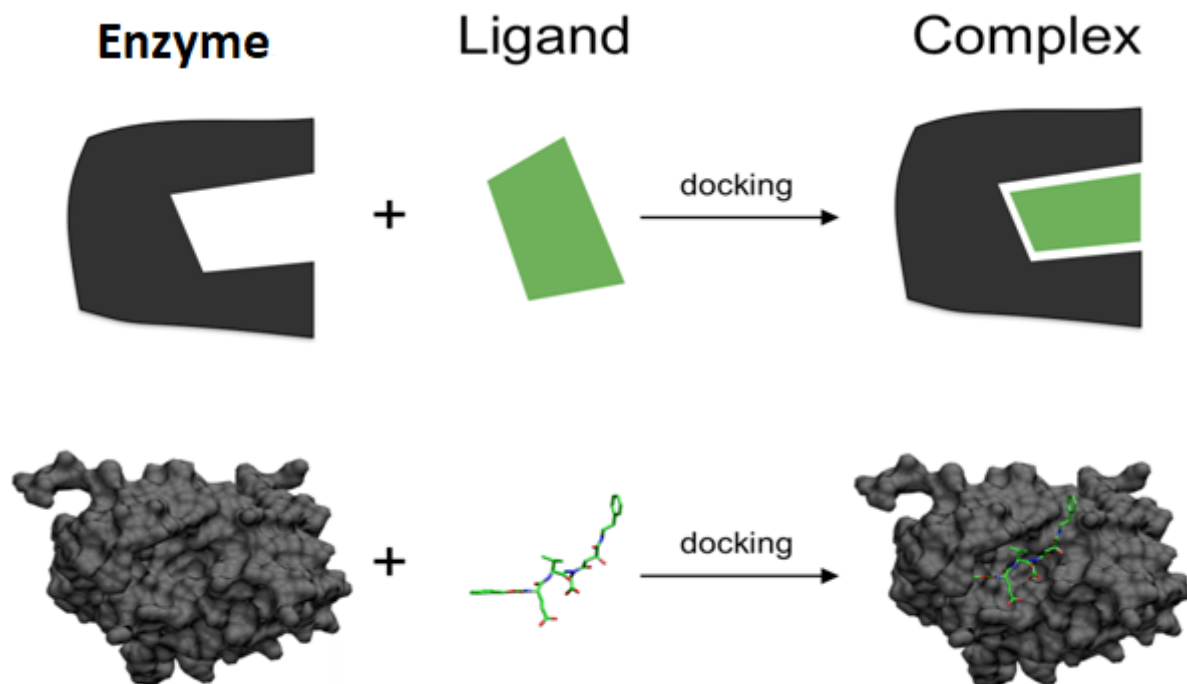


Figure 1 : formation du complexe avec le docking moléculaire.

Le docking moléculaire se fait en trois étapes [4,5] :

- **Première étape** (avant docking) : caractérisation du site actif.
- **Deuxième étape** (docking) : positionnement du ligand dans le site actif.
- **Troisième étape** (scoring) : évaluation des interactions entre le ligand et l'enzyme.

$$\text{Score} = \text{Energie Electrostatique} + \text{Energie Stérique}$$

Score : valeur numérique qui traduit l'évaluation des énergies d'interactions entre un ligand et une protéine [7].

3.3. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire repose sur une technique de simulation numérique, elle permet la modélisation de l'évolution d'un système de particules pour l'étude des macromolécules, protéines et molécules organique.

Dans ces simulations, le temps évolue d'une manière discrète car on souhaite connaître la vitesse et la position des particules à pas de temps (t), le calcul des forces d'interaction entre les particules permet la détermination des vitesses, positions en utilisant les lois de la dynamique classique de Newton.

La simulation se fait selon les étapes suivantes [6] :

- Préparation des fichiers ou coordonnées des atomes et attributions des vitesses.
- **Chauffage** : contribution progressive de l'énergie cinétique pour obtenir la température de simulations et éliminations des mauvaises conformations.
- **Equilibrage** : stabilisation de l'énergie totale et de la température.
- **Production** : stockage des trajectoires de la simulation de la dynamique moléculaire.

4. Traitement de l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO1)

L'enzyme IDO1 a été téléchargé à partir de la base de données PDB " Protein Data Bank "" (www.rcsb.org/pdb).

Enzyme IDO1 : code d'accès **6v52** est Co-cristallisée avec l'inhibiteur **QVP**

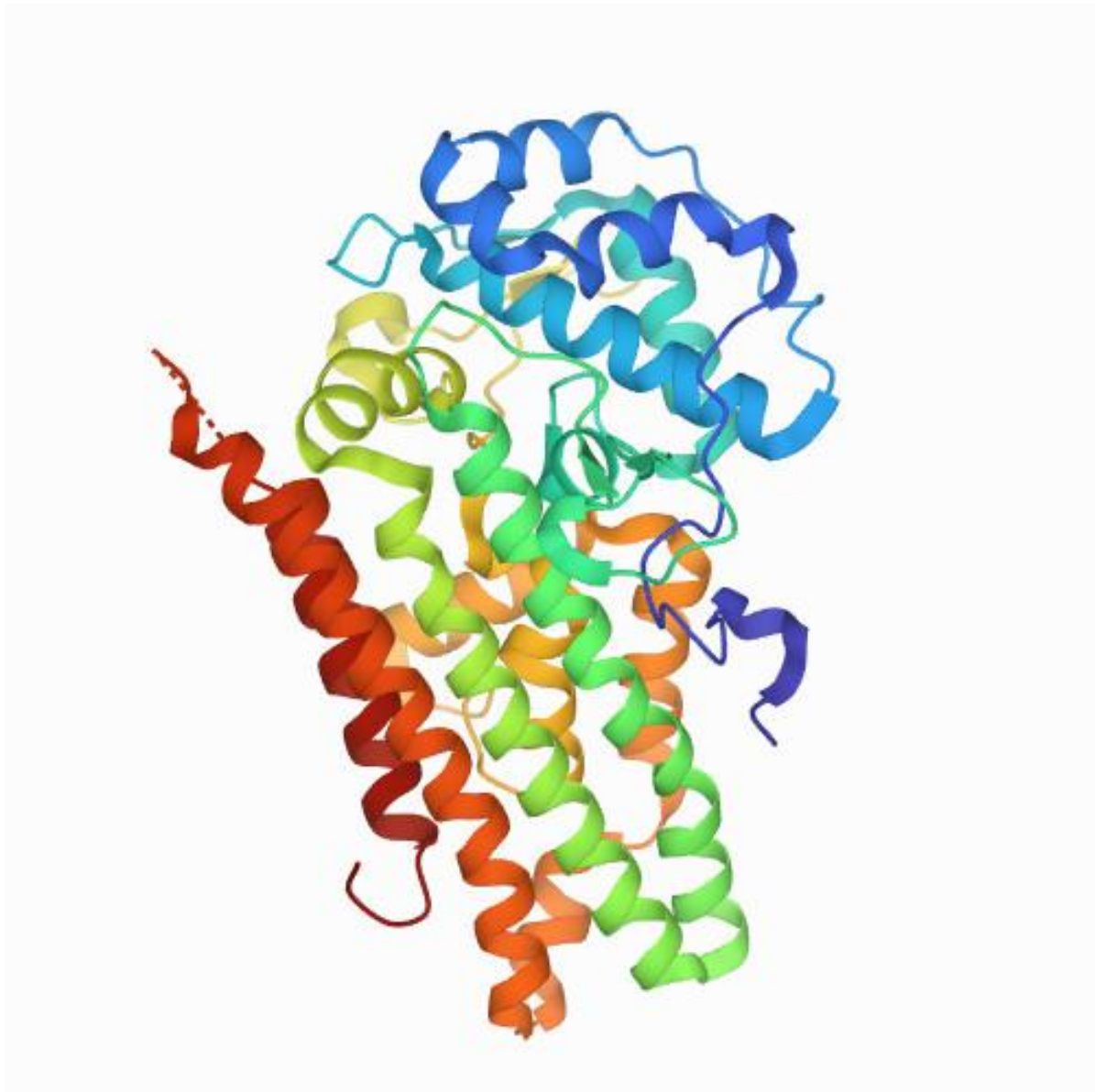


Figure 1 : Enzyme IDO1 code : 6V52, longueur de séquence : 394

Tableau 1 : Données cristallographie de l'enzyme IDO1

Enzyme	Inhibiteur de Co-cristallisation	Classification	Chaîne	Résolution	Longueur	Angle
Indoléamine 2,3-dioxygénase IDO1	QVP	Oxydoréductase	A et B	1.78 Å°	$\alpha=90$ $\beta=90$ $\gamma=90$	a=85.245 b=90.448 c=130.034

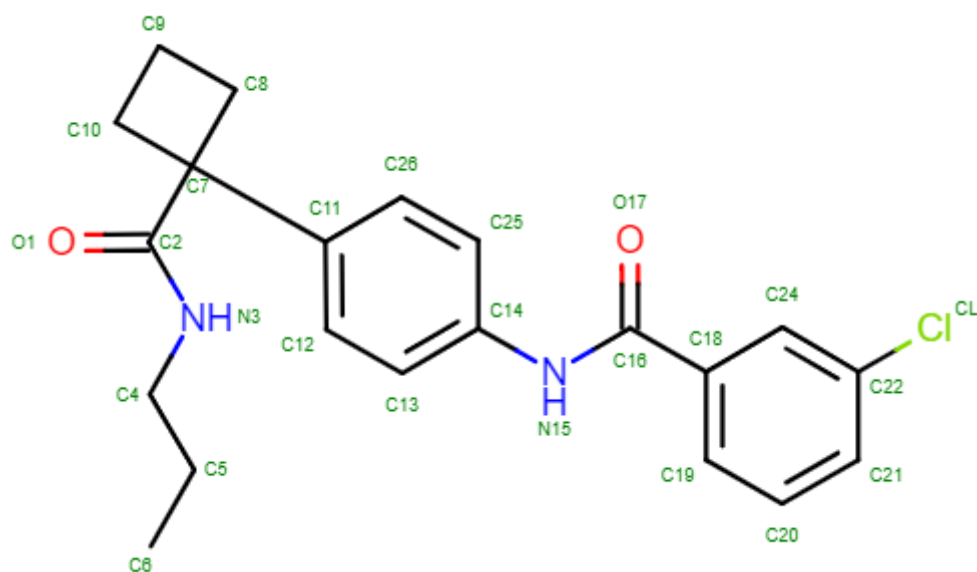


Figure 2 : Ligand de Co-cristallisation (QVP)

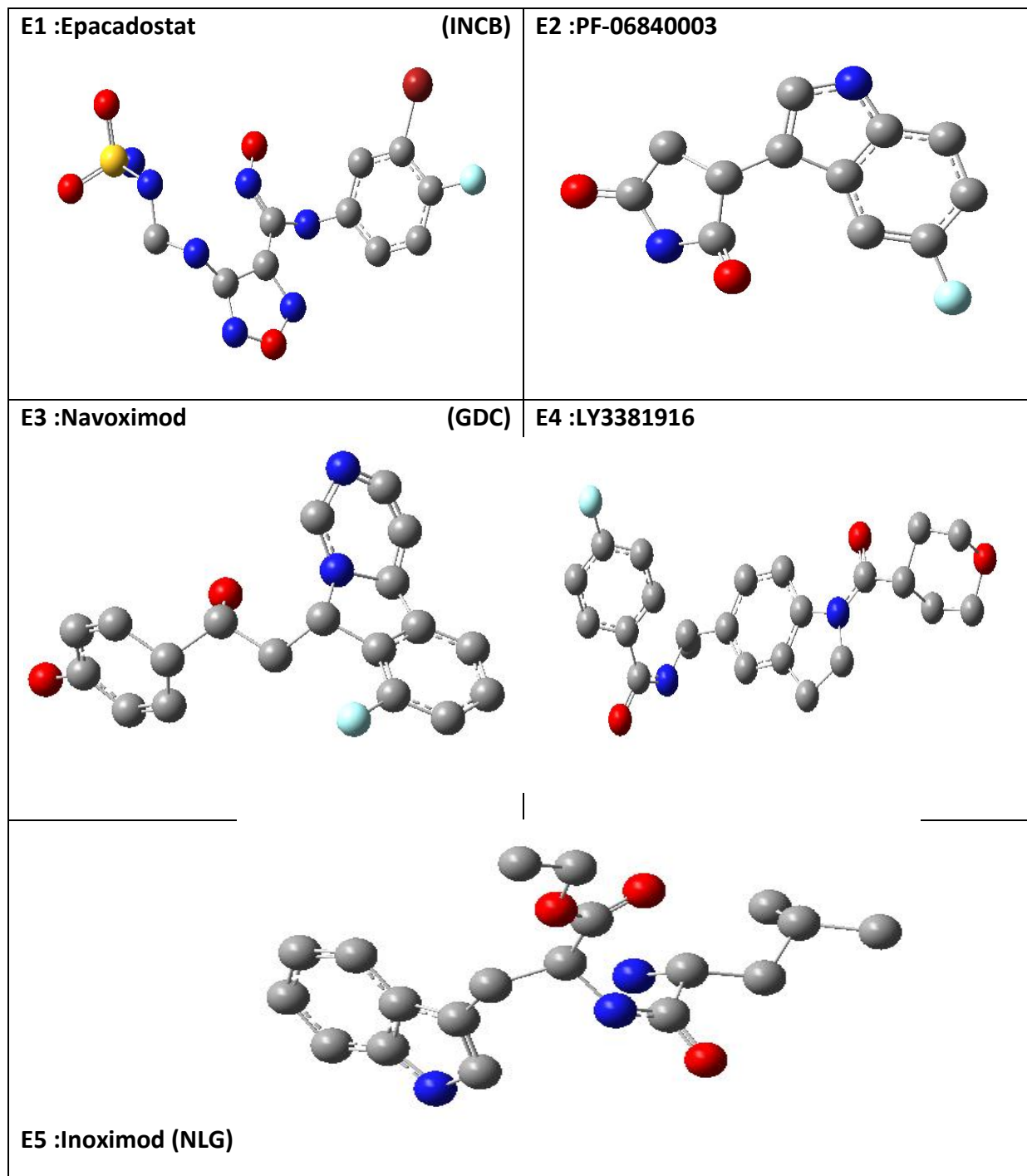
Tableau 2 : Donnés cristallographique du ligand de Co-cristallisation

Ligand	Chaîne	Nom/formule
QVP	A et B	3-chloro-N-{4-[1-(propylcarbonyl)cyclobutyl]phenyl}benzamide C₂₁H₂₃Cl N₂O₂

5. Traitements des inhibiteurs

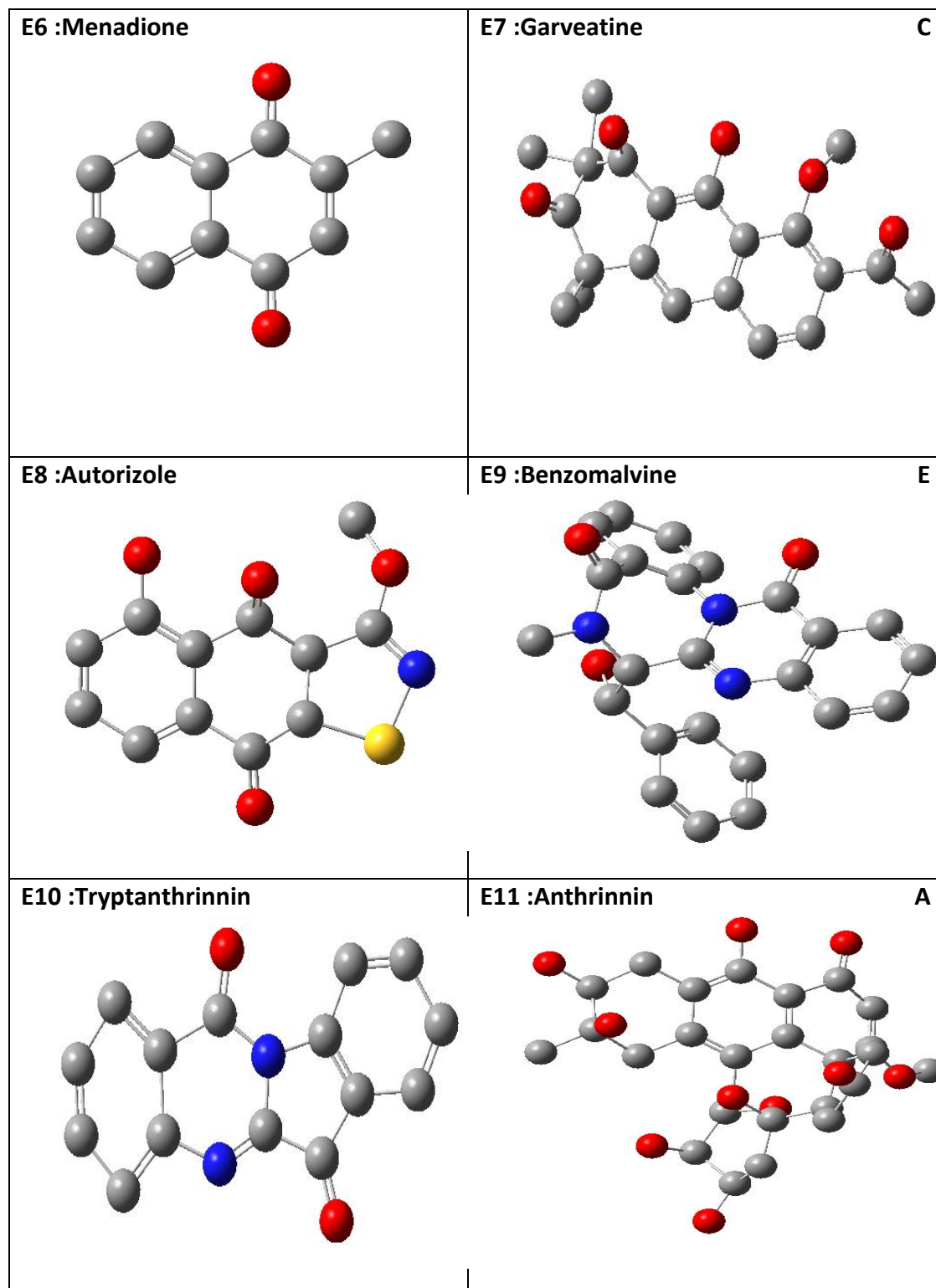
5.1. Inhibiteurs synthétiques

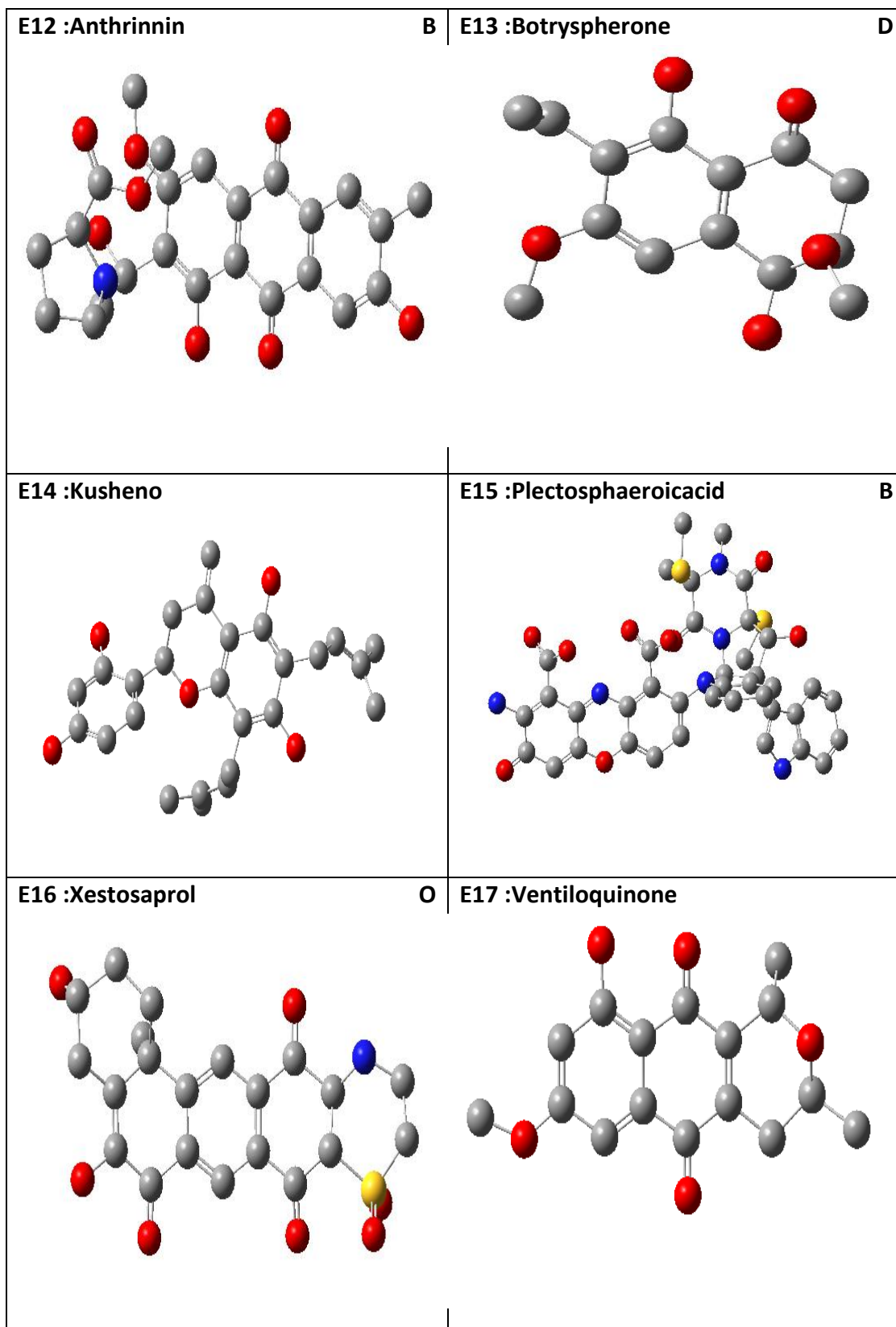
Tableau 3 : Représentation des inhibiteurs synthétiques via Gaussview.

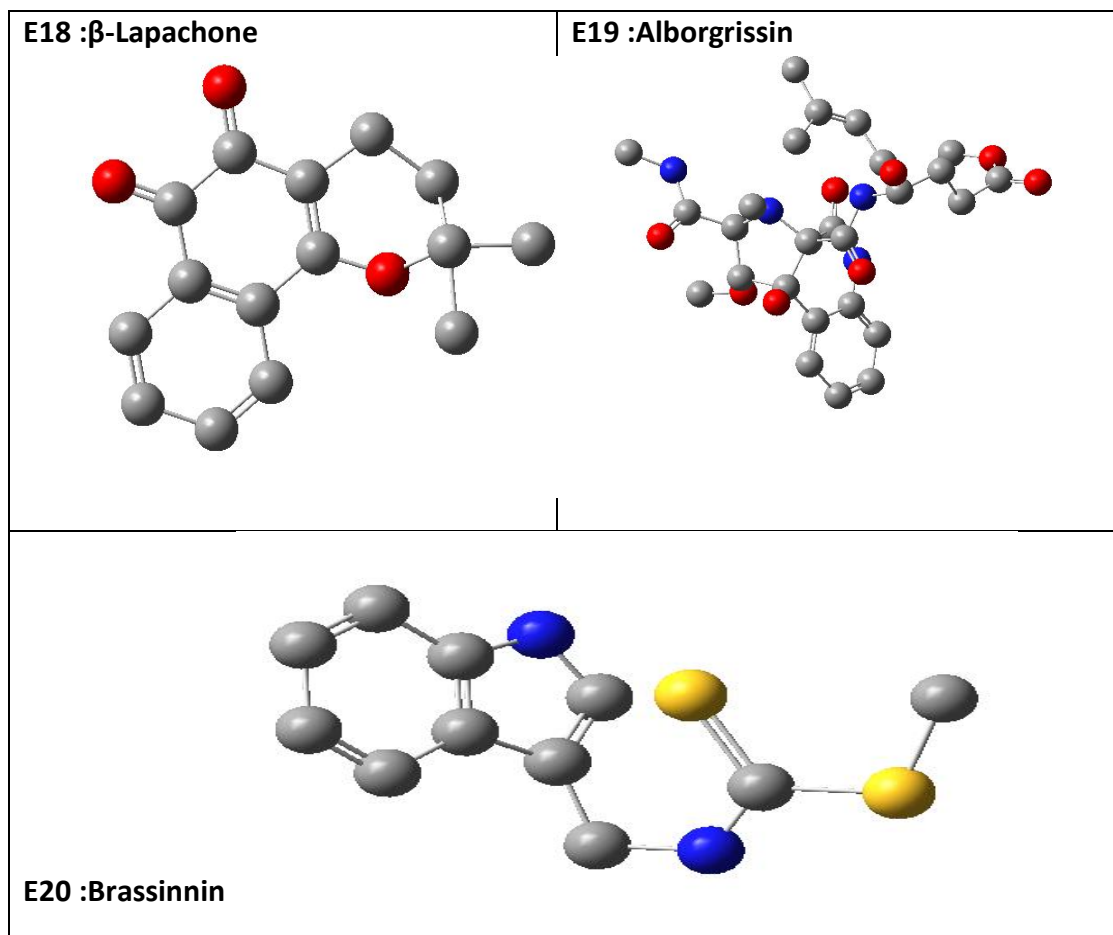


5.2. Inhibiteurs naturels

Tableau 4 : Représentation des inhibiteurs naturels via Gaussview.







II. Docking moléculaire

A l'aide du programme MOE, nous avons calculé les interactions entre les inhibiteurs et le site actif de l'enzyme IDO1 afin de former un complexe stable.

La conformation du complexe le plus stable va être élaborée et elle va correspondre au niveau énergétique le plus faible (énergie ou score le plus bas).

1. Résultats

1.1- Distances

Les distances des interactions entre les inhibiteurs **naturels** et **synthétiques** et les acides aminés du site actif de l'enzyme IDO1 sont mesurées, et les résultats sont représentés dans les tableaux suivants.

Tableau 5 : les résultats de l'enzyme IDO1 (code : 6V52) avec les 5 **inhibiteurs synthétiques**.

Inhibiteurs	Interactions	Acide aminé	Distances A°
E1	H-donor	SER (167)	2.79
	Pi-H	PHE (270)	4.08
E2	H-acceptor	SER (167)	3.39
	Pi-H	LEU (342)	4.44
E3	/	/	/
E4	H-pi	HIS (346)	3.81
E5	/	/	/

Selon **Anne.Imberty** (1991) il ya trois types d'interactions :

- Interactions fortes sont entre **2.5A°** et **3.1A°**.
- Interactions moyennes sont entre **3.1A°** et **3.55A°**.
- Interactions faibles ou absentes sont supérieures à **3.55A°**.

Les figures suivantes représente les interactions entre les acides aminés du site actif de l'enzyme IDO1 et les inhibiteurs synthétiques et naturels :

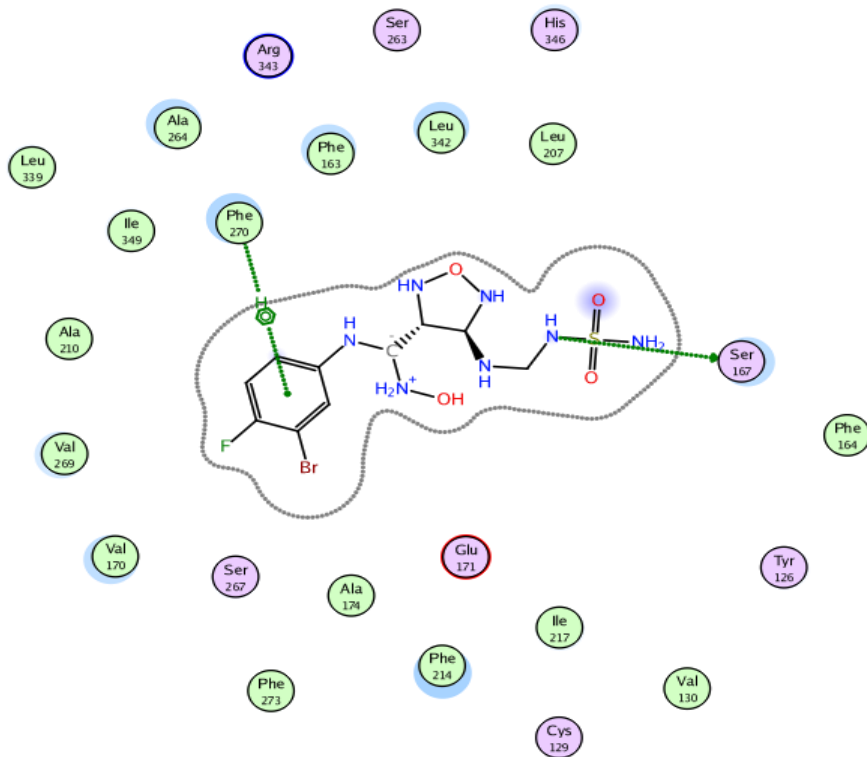


Figure 1 : Interaction des acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** avec l'inhibiteur **E1**.

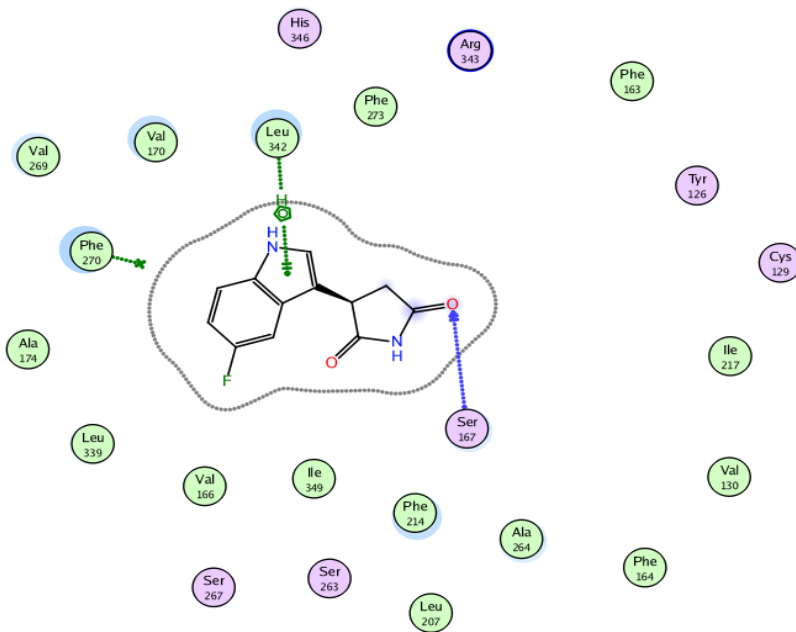


Figure 2 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E2**

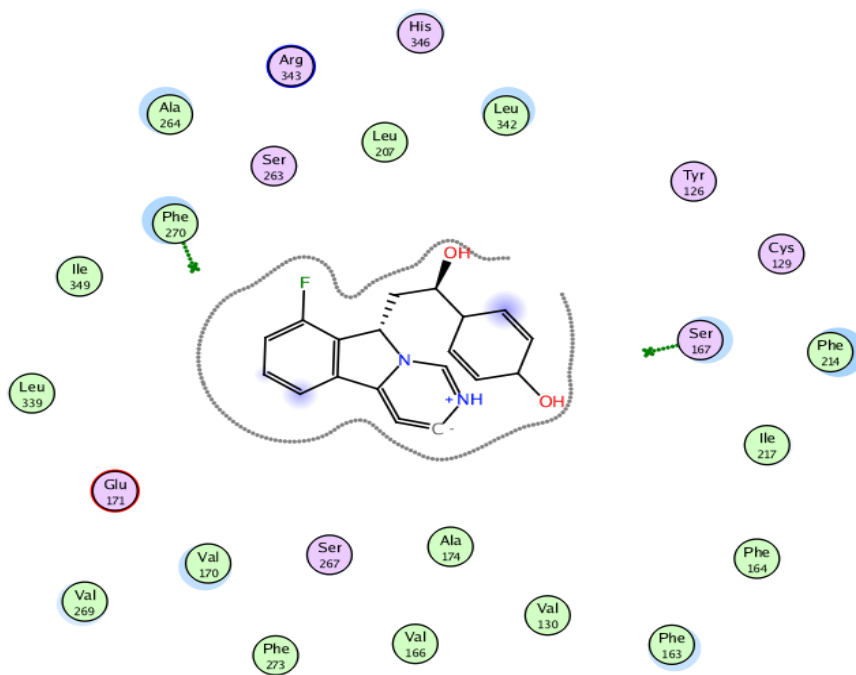


Figure 3 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E3**.

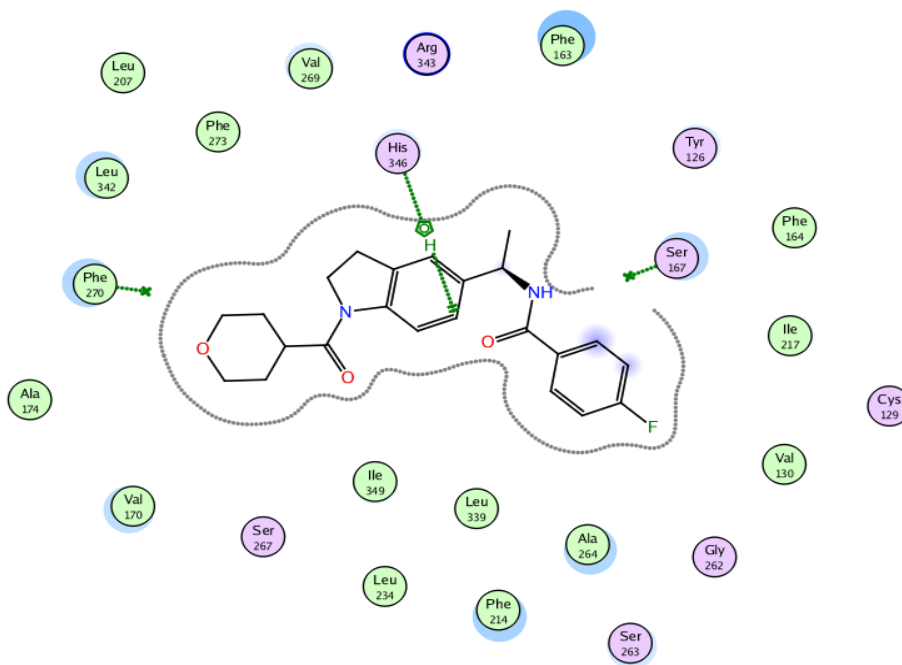


Figure 4 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E4**.

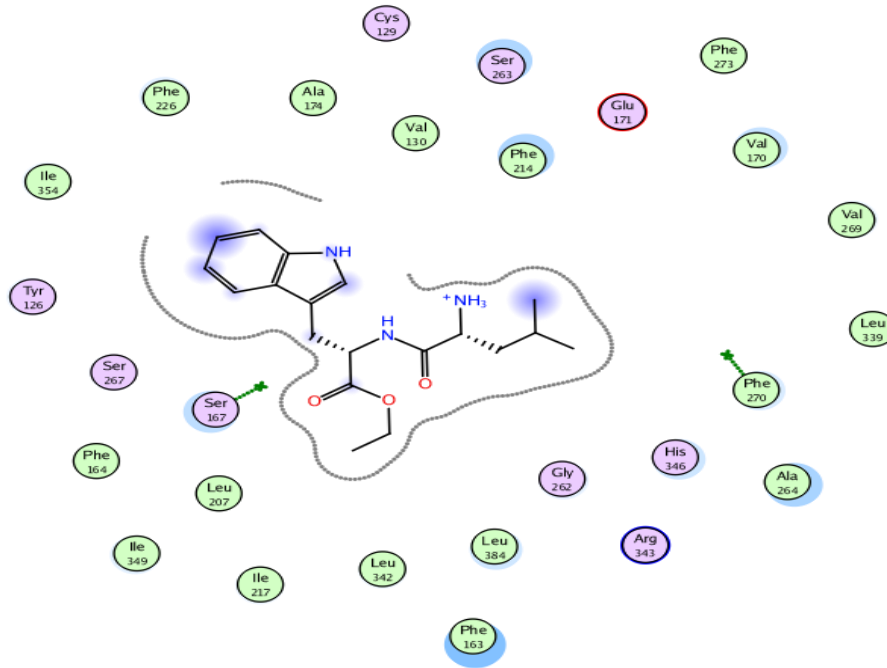


Figure 5 :Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E5**.

- Après l'analyse des résultats des interactions des complexes entre les acides aminés du site actif IDO1 et les 5 inhibiteurs synthétiques, on remarque que les distances varient entre **2.79A°** et **4.44A°**.
- Formation avec l'inhibiteur **E1** une liaison **forte** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de 2.79A°) et une autre liaison **faible** avec l'acide aminé **PHE** (avec une distance de 4.44A°).
- Formation avec l'inhibiteur **E2** deux liaisons **faibles** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de 3.99A°) et l'acide aminé **LEU** (avec une distance de 4.44A°).
- Aucune liaison avec l'inhibiteur **E3**n'a été formés.
- Formation avec l'inhibiteur **E4** une liaison très faible avec l'acide aminé **HIS** (avec une distance de 3.81A°).
- Aucune liaison avec l'inhibiteur **E5** n'a été formés.

Tableau 6 : les résultats de l'enzyme IDO1 (code : 6V52) avec les **inhibiteurs naturels**.

Inhibiteurs	Interactions	Acide aminé	Longueur A°
E6	H-donor	SER (167)	3.14
E7	pi-H	PHE (270)	4.23
E8	/	/	/
E9	H-acceptor	HIS (346)	2.99
	Pi-H	LEU (384)	4.85
E10	H-pi	HIS (346)	3.98
	Pi-H	PHE (270)	4.10
	Pi-H	PHE (270)	3.93
	Pi-H	PHE (270)	4.40
	PHE (270)		
E11	H-donor	SER (167)	2.95
E12	/	/	/
E13	H-donor	SER (167)	2.92
E14	H-donor	SER (167)	2.66
E15	H-donor	SER (167)	2.92

E16	H-donor	SER (167)	2.64
E17	Pi-H	PHE (270)	4.13
E18	/	/	/
E19	H-pi	HIS (346)	4.38
	H-pi	PHE (163)	4.02
E20	Pi-H	PHE (270)	4.42
	Pi-H	LEU (342)	3.38

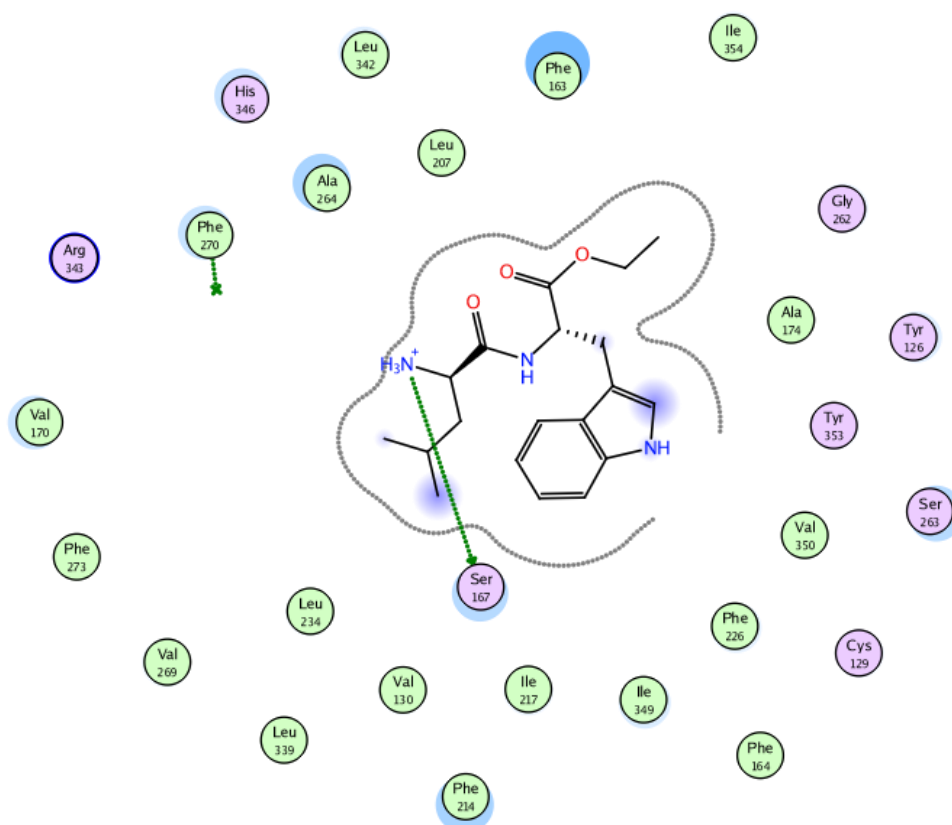


Figure 6 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E6**.

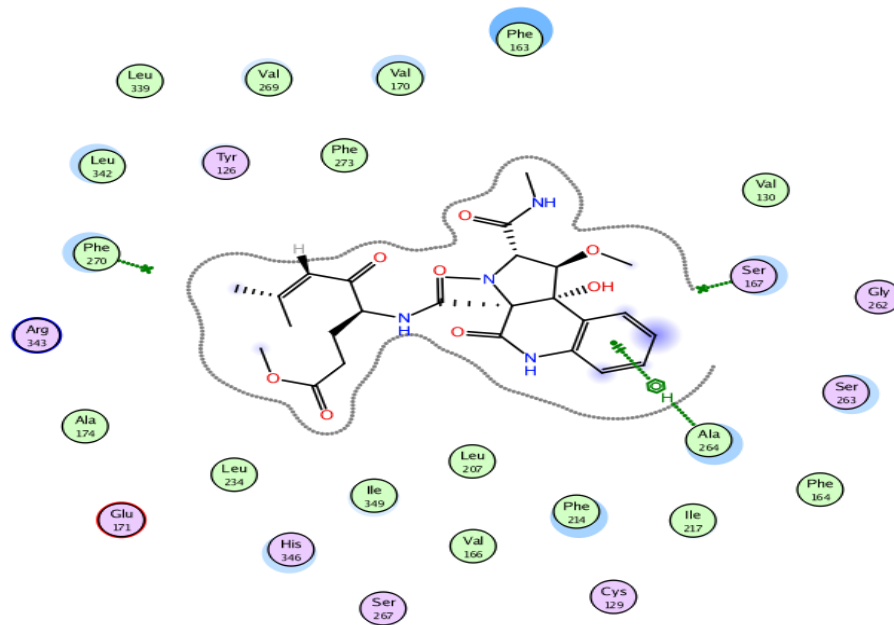


Figure 7 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme IDO1 et l'inhibiteur E7.

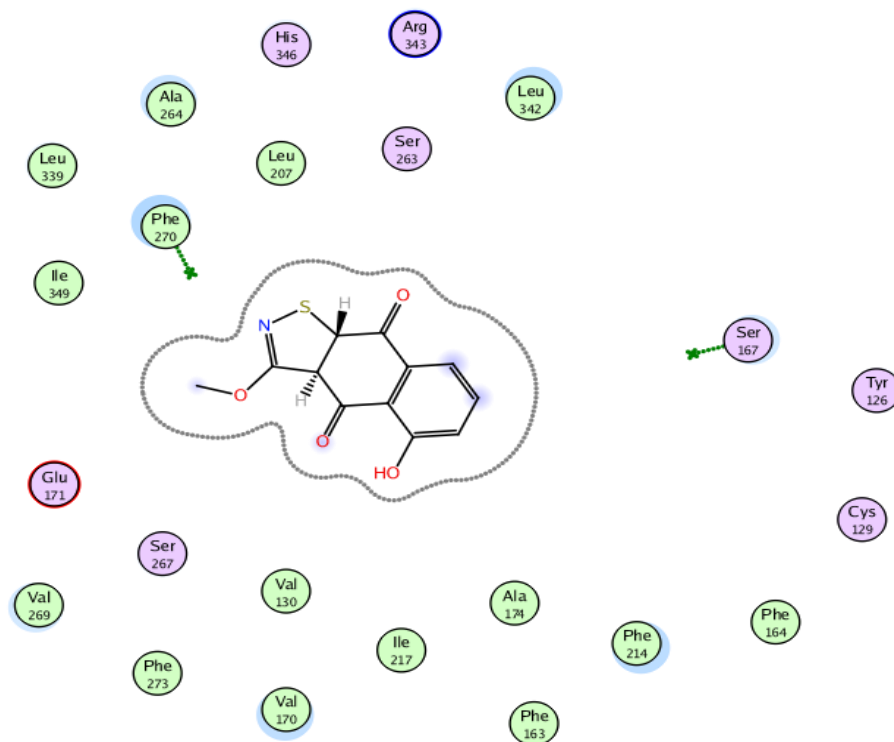


Figure 8 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme IDO1 et l'inhibiteur E8.

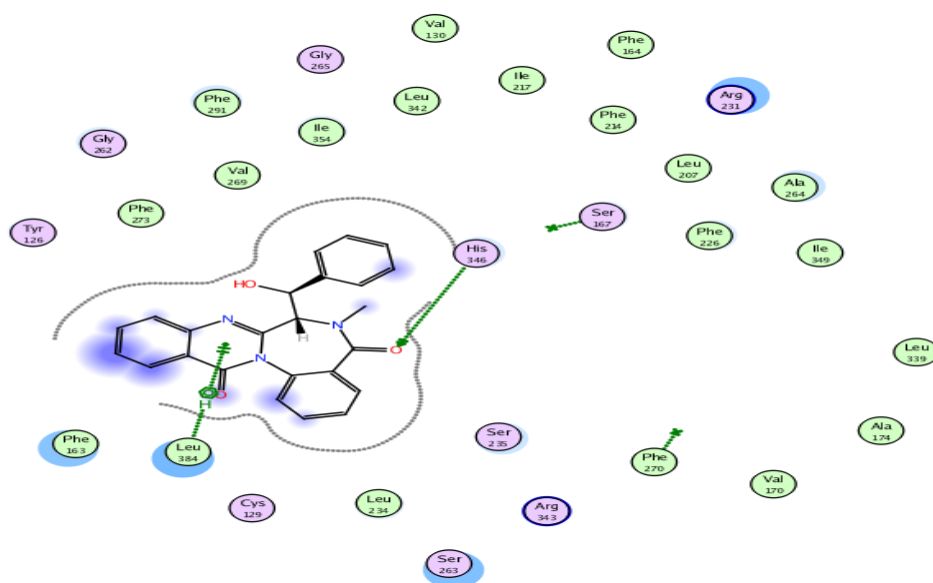


Figure 9 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme IDO1 et l'inhibiteur E9.

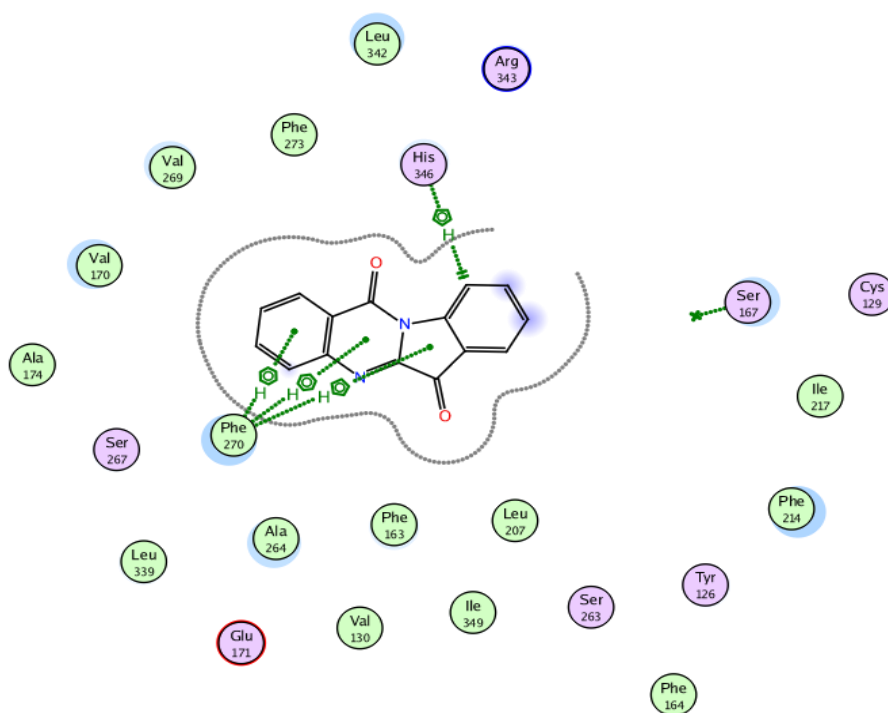


Figure 10 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme IDO1 et l'inhibiteur E10.

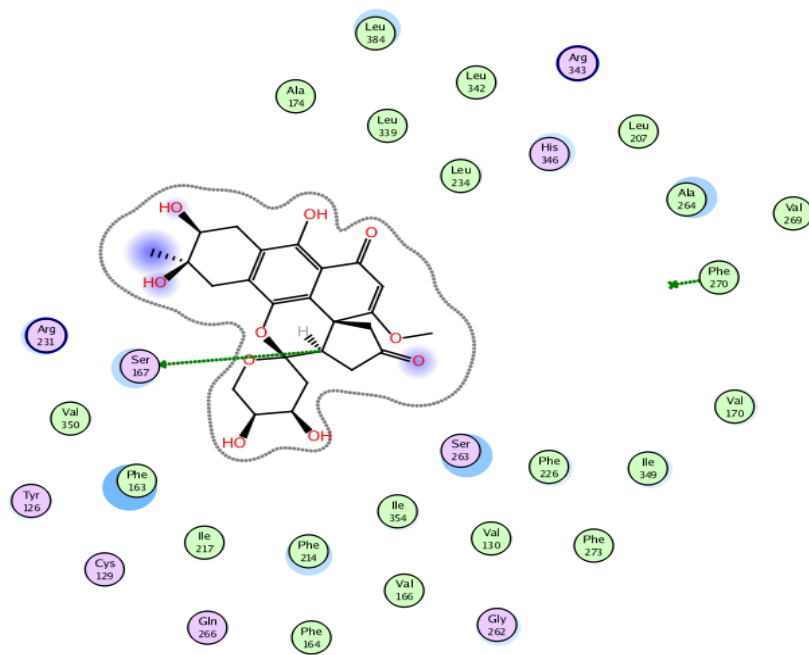


Figure 11 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E11**.

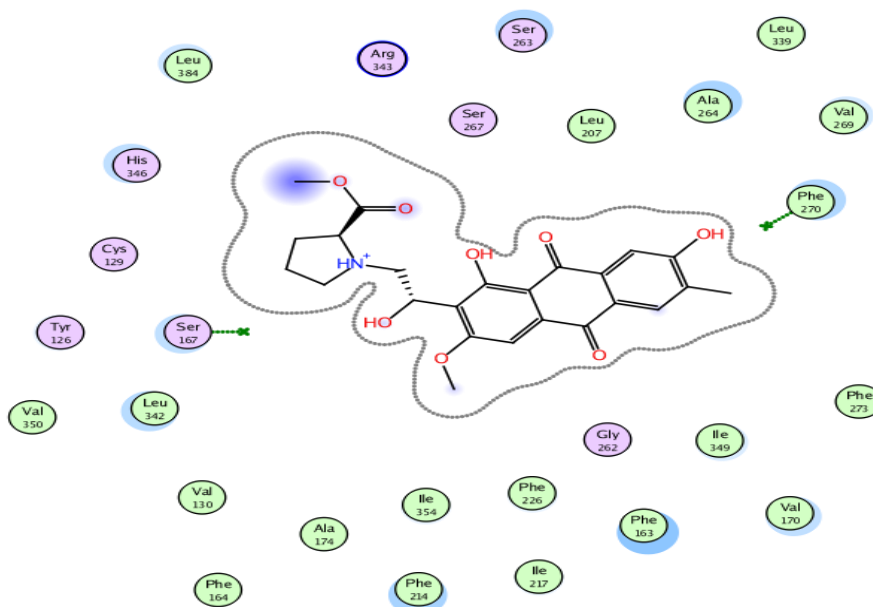


Figure 12 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E12**.

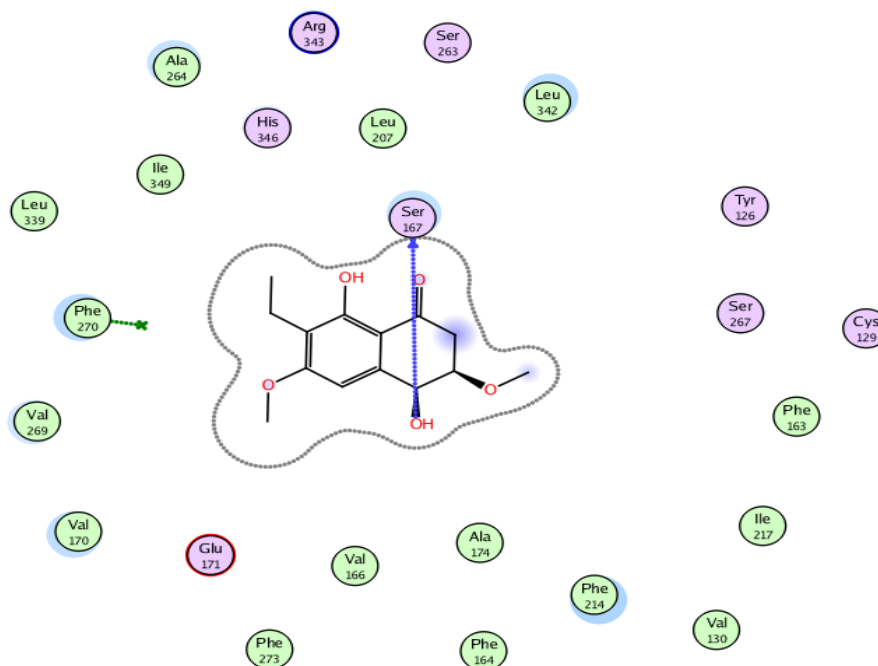


Figure13 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E13**.

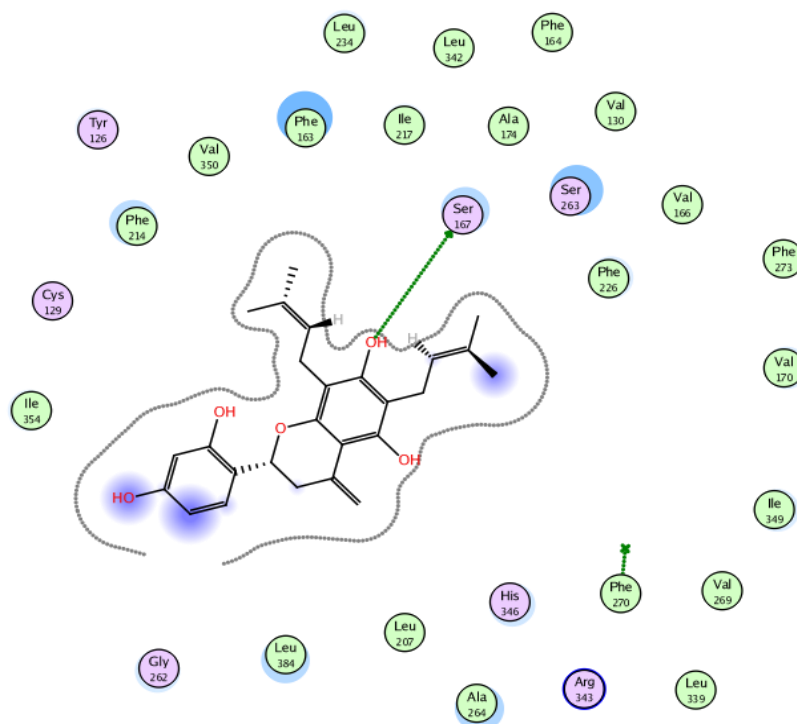


Figure 14:Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E14**.

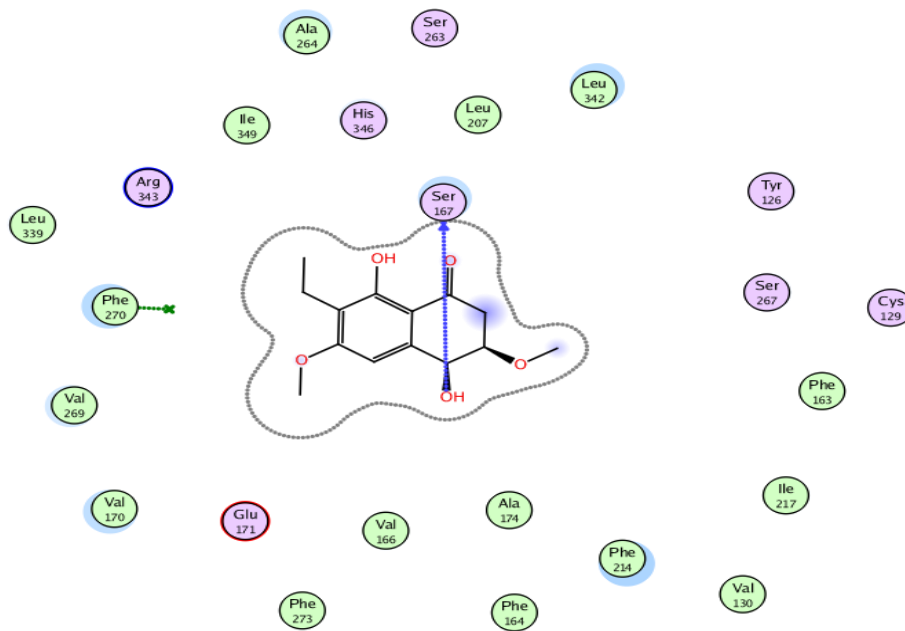


Figure 15 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E15**.

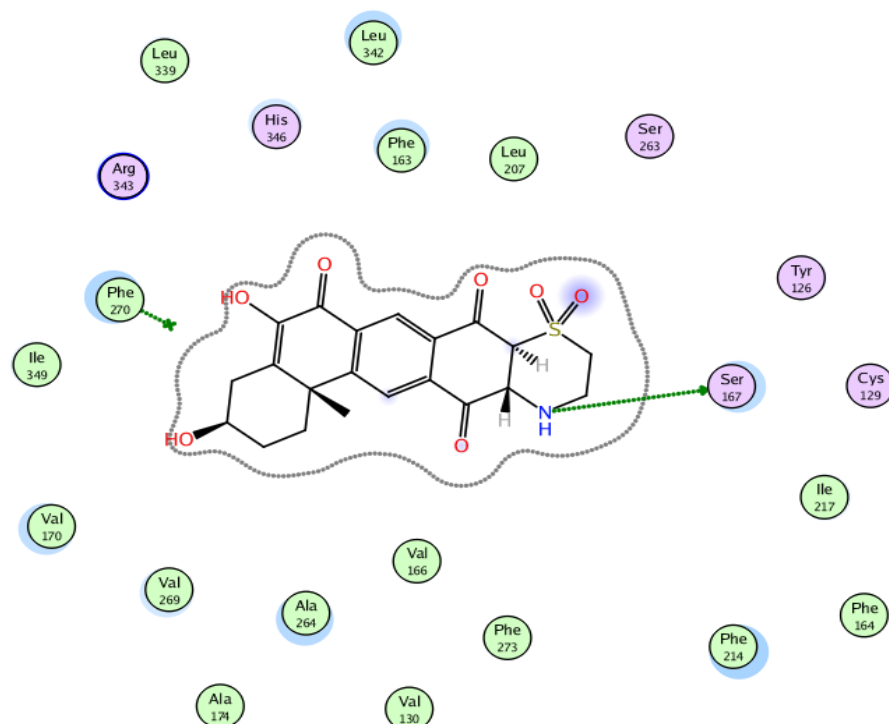


Figure 16 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E16**.

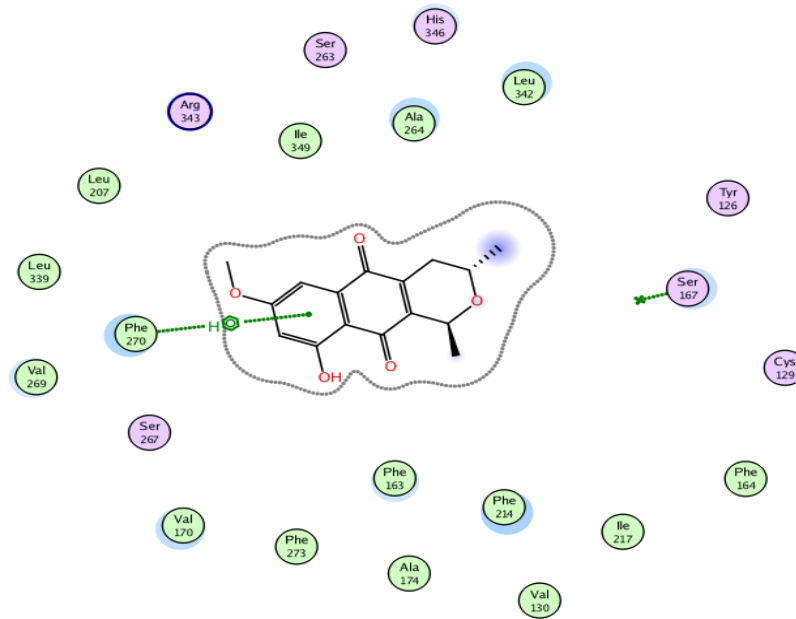


Figure17 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E17**.

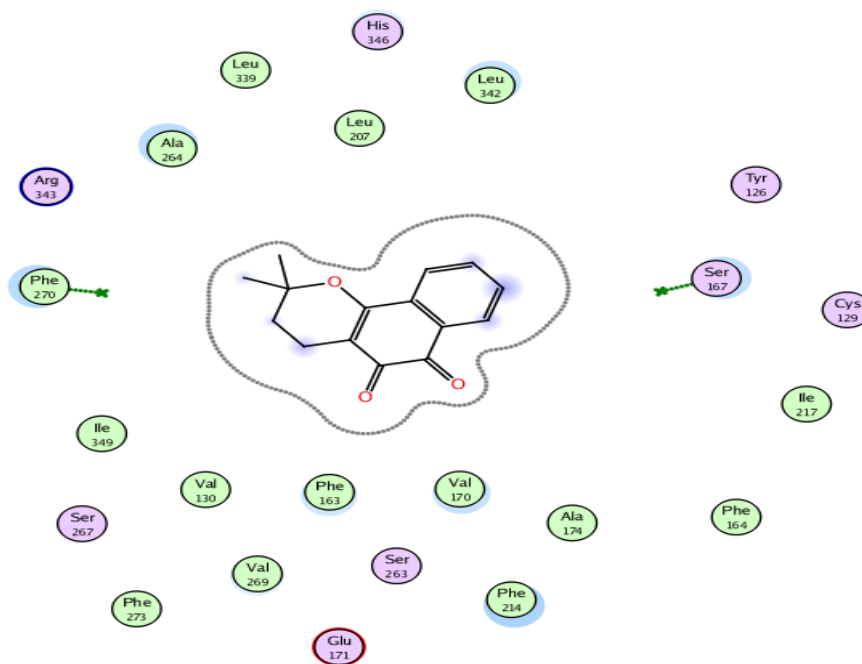


Figure 18 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E18**.

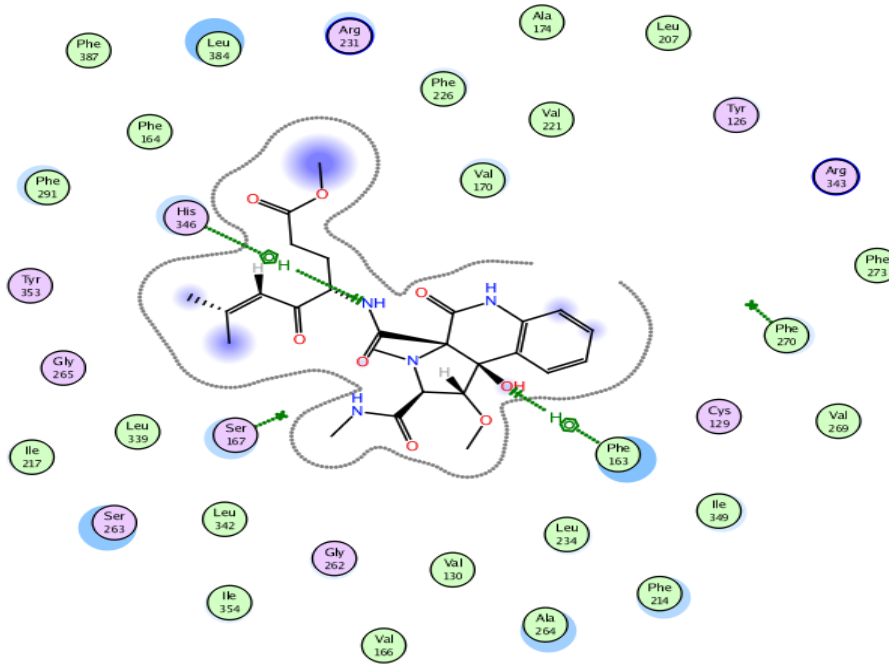


Figure19 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E19**.

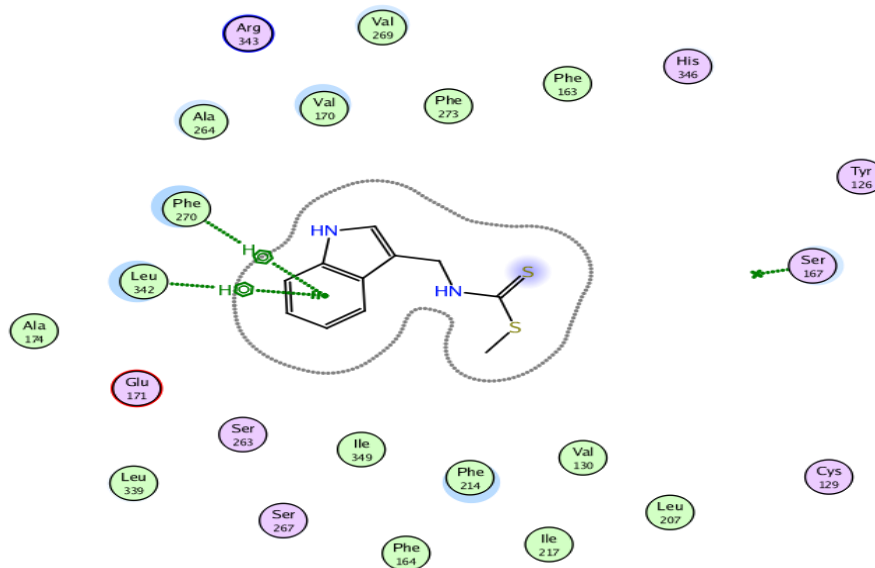


Figure20 : Interaction entre les acides aminés du site actif de l'enzyme **IDO1** et l'inhibiteur **E20**.

- Après l'analyse des résultats des interactions des complexes entre les acides aminés du site actif **IDO1** et les **15 inhibiteurs naturels**, on remarque que les distances varient entre **2.64Å** et **4.85 Å**.

- Formation d'une **liaison moyenne** entre l'inhibiteur **E6** et l'acide aminé **SER** (avec une distance de **3.14A°**).
- Formation d'une **liaison très faible** entre l'inhibiteur **E7** et l'acide aminé **PHE** (avec une distance de **4.23A°**).
- Aucune liaison avec l'inhibiteur **E8** n'a été formés.
- Formation de deux liaisons avec l'inhibiteur **E9**, une **liaison forte** avec l'acide aminé **HIS** (avec une distance de **2.99A°**) et une **liaison très faible** avec l'acide aminé **LEU** (avec une distance de **4.85A°**).
- Formation de **4 liaisons faible** avec l'inhibiteur **E10**, une liaison avec l'acide aminé **HIS** (avec une distance de **3.98A°**) et trois autres liaisons faibles avec **PHE** (avec des distances de **3.93A°**, **4.10A°** **4.40A°**).
- Formation d'une **liaison forte** avec l'inhibiteur **E11** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de **2.95A°**).
- Aucune liaison avec l'inhibiteur **E12** n'a été formés.
- Formation d'une **liaison forte** avec l'inhibiteur **E13** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de **2.92A°**).
- Formation d'une **liaison forte** avec l'inhibiteur **E14** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de **2.66A°**).
- Formation d'une **liaison forte** avec l'inhibiteur **E15** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de **2.92A°**).
- Formation d'une **liaison forte** avec l'inhibiteur **E16** avec l'acide aminé **SER** (avec une distance de **2.64A°**).
- Formation d'une **liaison très faible** entre l'inhibiteur **E17** et l'acide aminé **PHE** (avec une distance de **4.13A°**).
- Aucune liaison avec l'inhibiteur **E18** n'a été formés.
- Formation de **deux liaisons faibles** avec l'inhibiteur **E19**, une avec l'acide aminé **HIS** (avec une distance de **4.36A°**) et une avec l'acide aminé **PHE** (avec une distance de **4.02A°**).
- Formation de **deux liaisons faibles** avec l'inhibiteur **E20**, une avec l'acide aminé **PHE** (avec une distance de **4.42A°**) et une avec l'acide aminé **LEU** (avec une distance de **3.38A°**).

1.2. Les énergies d'interactions

Le Docking moléculaire nous a permis de calculer les énergies d'interaction entre nos inhibiteurs et l'enzyme IDO1, les résultats des énergies sont représentés dans les tableaux suivants :

Tableau 7 : bilan énergétique (cas des inhibiteurs synthétiques).

Ligands	Energie Kcal/mol
E1	-7.5131
E2	-6.3421
E3	-6.2183
E4	-8.9452
E5	-6.5932

Tableau 8 : bilan énergétique (cas des inhibiteurs naturels).

Ligands	Energie Kcal/mol
E6	-6.5694
E7	-6.9662
E8	-7.1569
E9	-4.3672
E10	-6.7860
E11	0.2163
E12	-8.3443
E13	-6.9095
E14	-5.9150
E15	-6.9089
E16	-4.9732
E17	-7.1502

E18	-5.3982
E19	-4.2097
E20	-7.0602

1.3. Les propriétés des ligands

La règle de Lipinski permet de déterminer les propriétés chimiques des molécules biologiques en respectant 5 règles :

- Pas plus de dix accepteurs d'obligation d'hydrogène (notamment O et N).
- Pas plus de cinq obligation d'hydrogène donateurs (groupes de NH et OH).
- Masse moléculaire doit être inférieure à 500.
- Log P doit être inférieur de 5.

Le programme MOE nous a permis d'obtenir les propriétés suivantes : la toxicité, poids moléculaire, Log P et Log S.

Tableau 9 : propriétés des inhibiteurs synthétiques.

Ligands	Toxicité	Poids g/mol	Log P	Log S
E1	oui	430.26	-2.48	-1.01
E2	non	232.21	1.44	-2.47
E3	non	324.35	0.51	-3.27
E4	non	396.46	3.37	-4.65
E5	non	346.45	1.41	-3.84

Tableau 10 : Propriétés des inhibiteurs naturels.

Ligands	Toxicité	Poids g/mol	Log P	Log S
E6	non	346.45	1.41	-3.84
E7	non	354.40	3.83	-4.47
E8	non	75.96	1.46	-3.29

E9	non	397.43	3.66	-5.66
E10	non	248.24	2.57	-4.36
E11	non	488.49	-0.22	-2.66
E12	non	266.29	1.69	-2.00
E13	non	266.29	1.69	-2.00
E14	non	422.52	6.16	-6.22
E15	non	266.29	1.69	-2.00
E16	non	431.46	0.63	-3.47
E17	non	288.30	2.75	-3.18
E18	non	242.27	2.75	-3.63
E19	non	534.58	-0.08	-4.02
E20	non	236.36	3.17	-4.10

1.4. Concentration inhibitrice médiane IC50

La concentration inhibitrice médiane IC50 permet de mesurer l'efficacité d'un composé pour l'inhibition d'une fonction biologique ou biochimique.

- Le cas des inhibiteurs synthétiques [8, 9,10] :

Inhibiteurs	E1	E2	E3	E4	E5
IC50 (nM)	71.8 10	410	75	7	7

On remarque que pour l'inhibiteur E1 on a deux valeurs de la concentration inhibitrice médiane IC50, il existe donc aucune corrélation entre l'activité biologique IC50 et les scores obtenus.

1.5. Dynamique moléculaire

Le but de la dynamique moléculaire dans notre travail est l'étude du comportement du complexe (enzyme-ligand) à une température donnée (300 K), pour connaître la stabilité de ces complexes formés.

Tableau1 : la dynamique moléculaire des complexes (cas des inhibiteurs synthétiques).

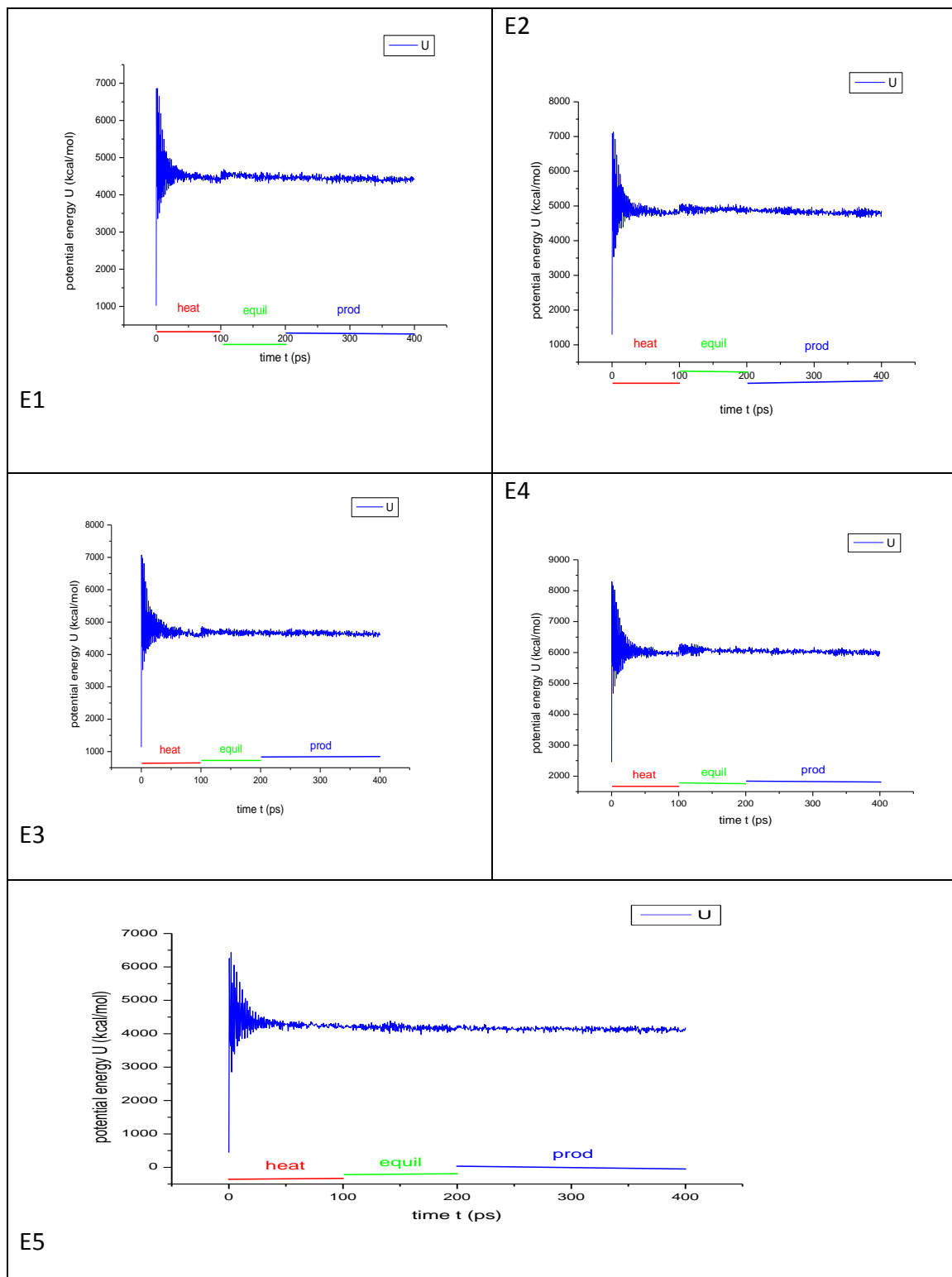
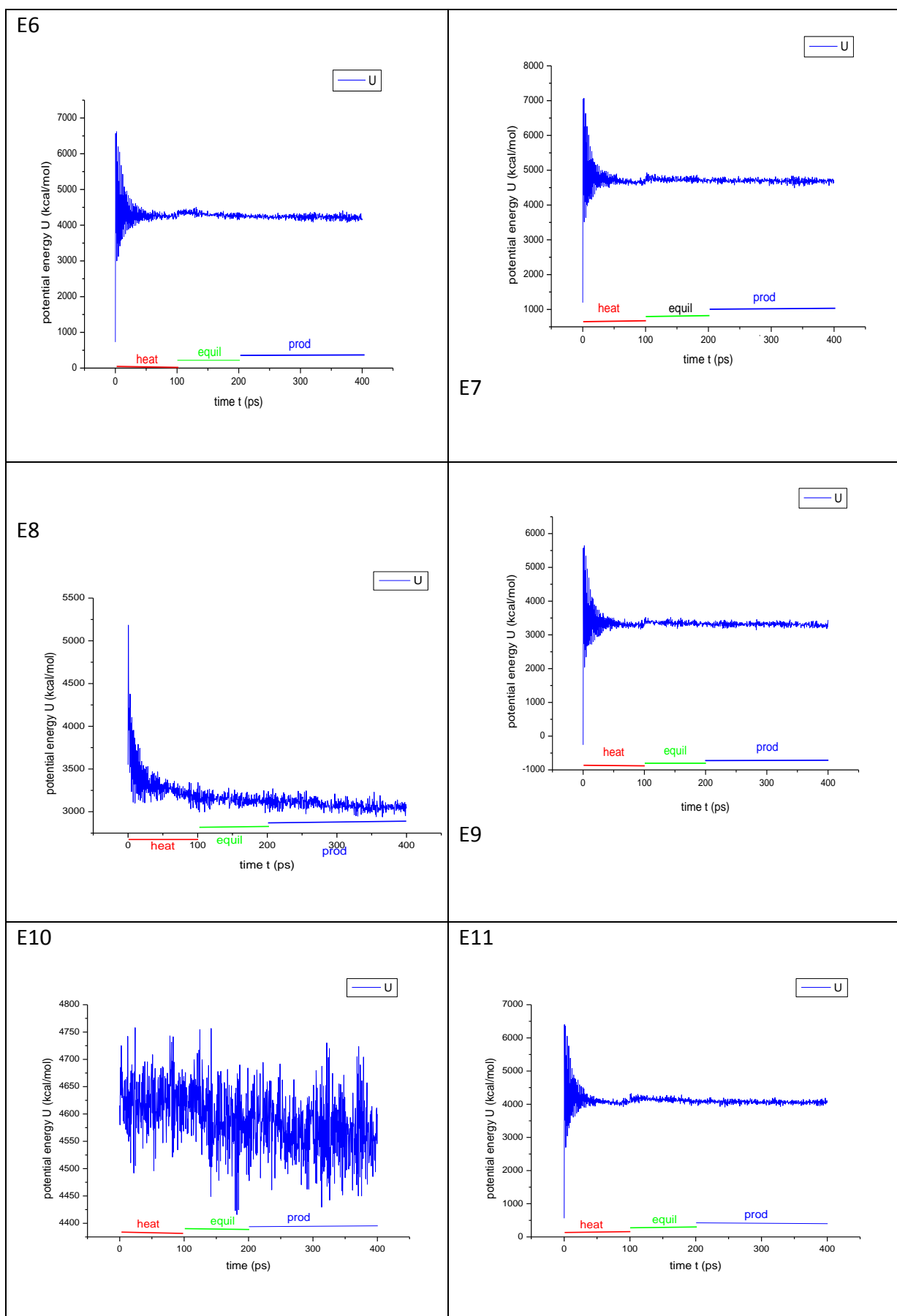
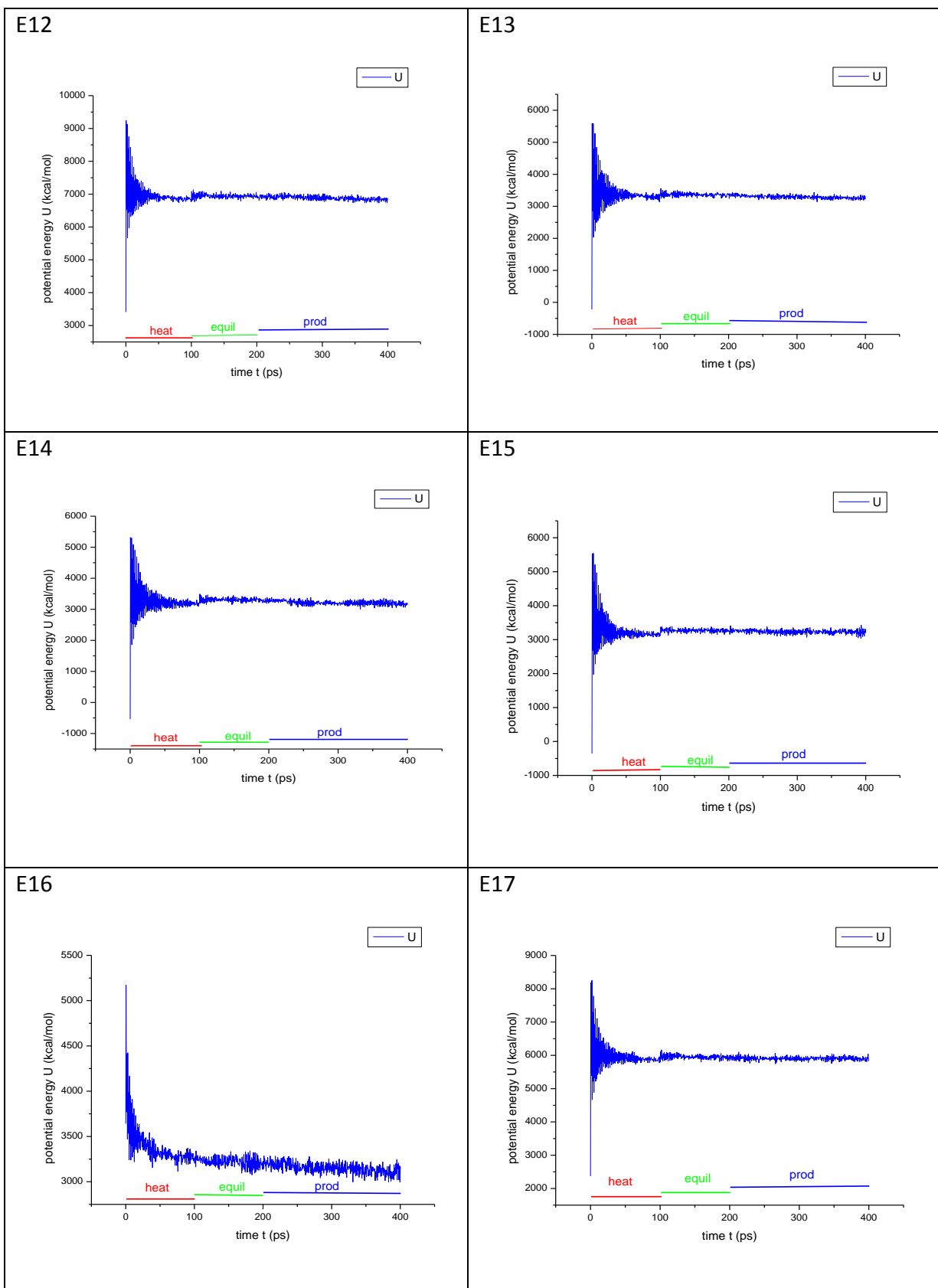
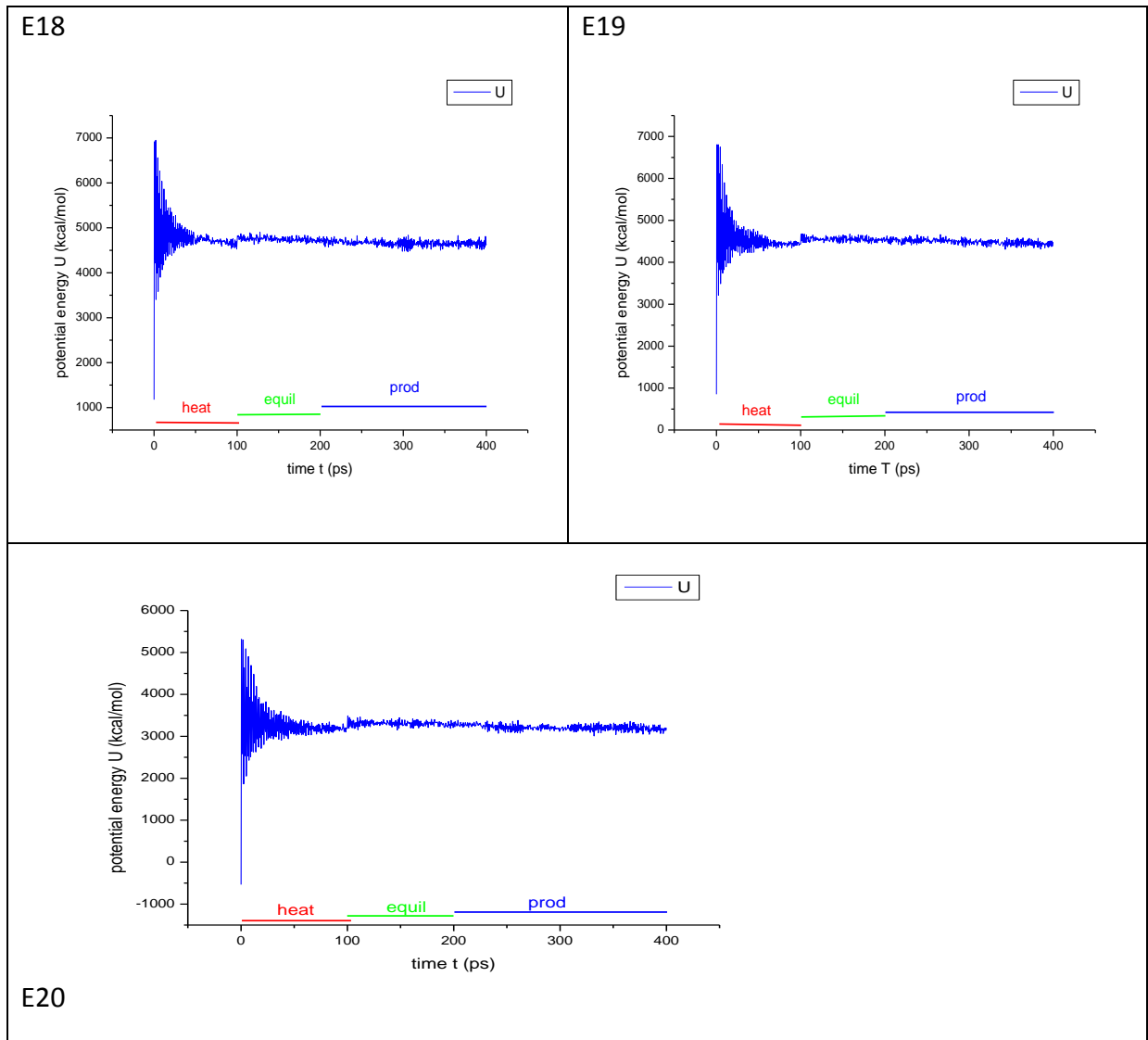


Tableau2 : La dynamique moléculaire des complexes (cas des inhibiteurs naturels).







On examinant les courbes de dynamique moléculaire, on remarque que :

- ✓ Le complexe formé entre l'enzyme IDO1 et l'inhibiteur E8 est très instable sachant que qu'il possède un bon score (c'est-à-dire qu'il possède une énergie faible).
- ✓ Les complexes formés entre l'enzyme IDO1 et les inhibiteurs E10 et E16 sont de stabilité moyenne.
- ✓ Les complexes formés entre l'enzyme IDO1 et les inhibiteurs synthétiques (E1, E2, E3, E4, E5) sont tous stables.
- ✓ Les complexes formés entre l'enzyme IDO1 et les inhibiteurs naturels (E6, E7, E9, E11, E12, E13, E14, E15, E17, E18, E19, E20) sont tous stables.

2-Discussions :

D'après les résultats obtenus, dans le cas des ligands naturels, les complexes formés entre l'enzyme IDO1 et les ligands E8 et E12 ont les énergies les plus faibles $E8 = -8.3443 \text{Kcal/mol}$, $E12 = -7.1569 \text{Kcal/mol}$ malgré l'absence des interactions entre les ligands et l'enzyme, il se peut donc que les inhibiteurs ont occupé la cavité enzymatique de l'enzyme IDO1 sans avoir d'interactions, et ils sont restés bloqués dans l'enzyme. la dynamique moléculaire montre que l'inhibiteur E12 est le meilleur inhibiteur puisque le complexe formé est stable contrairement au complexe formés avec l'inhibiteur E8 qui est très instable .

Pour les ligands synthétiques, les complexes formés entre l'enzyme IDO1 et les ligands E1 et E4 ont les énergies les plus faibles $E1 = -7.5131 \text{Kcal/mol}$, $E4 = -8.9452 \text{Kcal/mol}$ avec la présence des interactions, la dynamique moléculaire montre qu'ils ont formés des complexes très stables.

Références :

- [1] R W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, and J. A. Pople, Gaussian 70 (*Quantum Chemistry Program Exchange*, Program No. 237, **1970**).
- [2] Computational Chemistry, David Young, Wiley-Interscience, **2001**. Appendix A. A.2.4 pg 336, Gaussian.
- [3] « Publisher's note: Sir John A. Pople, 1925-2004 », *Journal of Computational Chemistry, Wiley Interscience*, vol. 25, no 9, 2004
- [4] G. L. Warren, et al, *Journal of Medicinal Chemistry*, (**2006**), 49, 5912-5931.
- [5] I. Halperin, et al., *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, (**2002**), 47, 409-443.
- [6] A. Nurisso, Thèse de doctorat, Université Grenoble- France (2010).
- [8] medchemexpress.com
- [9] Selleckchem.com/subumiks/IDO8IDO/IDO_selpom.html
- [10] [https : # Jhoonline_biomedcentral.com](https://www.jhoonline.biomedcentral.com)

CONCLUSION GENERALE

1-Conclusion :

Dans le cadre de notre travail nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de l'inhibition de l'enzyme IDO1 avec des inhibiteurs synthétique et naturels afin d'obtenir des complexes stables qui peuvent diminuer ou stopper l'inflammation de l'obésité

Les résultats du docking moléculaire de l'inhibition de l'enzyme IDO1 avec les inhibiteurs utilisés montrent qui ont des énergies stables, les inhibiteurs E1,E4,E8 et E12 possèdent les meilleurs score malgré l'absence des interactions entre le site actif de l'IDO1 et les deux inhibiteurs naturels E8 et E12 .

Enfin, les résultats obtenus au cours de ce travail qui concernant l'étude de l'inhibition de l'enzyme IDO1 par modélisation moléculaire dans le but de produire de nouvelles espèces pour des applications biomédicales. Parmi les 20 inhibiteurs étudiés nous proposons le ligand E4 comme meilleur inhibiteur de cette série.

2 - Perspectives :

Comme perspectives possibles pour terminer ce travail, nous envisageons :

- ❖ L'amélioration des résultats d'inhibition en se basant sur les groupements des inhibiteurs utilisés.
- ❖ Prendre en considération le volume de la cavité enzymatique.
- ❖ Confirmations des résultats obtenus avec l'utilisation de d'autres logiciels du docking moléculaire.

ملخص

- الهدف من عملنا هو دراسة تثبيط إنزيم Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1)، الذي ساهم في التهاب السمنة.
- سمح لنا برنامج Moe بتقليل الروابط من أجل الحصول على مركبات مستقرة.
- الالتحام الجزيئي هو نهج عدد جديد يسمح بتحديد أفضل توجهات بين الإنزيم والرابط الخاصة.
- أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي أن أفضل الدرجات التي تم الحصول عليها للمثبطات الطبيعية كانت E8 و E12 على الرغم من عدم وجود روابط مع الموقع النشط للإنزيم، وبالنسبة للمثبطات الاصطناعية، فإن E4 و E1 يقدمان أفضل الدرجات مع استقرار مركباتها، وتفاعلات الموقع النشطة مع هذه الروابط.

Résumé

- Le but du travail de notre travail est l'étude de l'inhibition de l'Indoléamine 2,3-dioxygénase IDO1 qui est impliqué dans l'inflammation de l'obésité.
- Le programme Moe nous a permis la minimisation des énergies des ligands afin d'obtenir des complexes stables.
- Le docking moléculaire est une nouvelle approche numérique, qui permet l'identification de la meilleur orientations entre l'enzyme et son ligand.
- Les résultats du docking moléculaire nous ont montré que les meilleurs scores obtenus pour les inhibiteurs naturels étaient E8 et E12 malgré l'absence des interactions du site actif de l'enzyme, pour les inhibiteurs synthétiques, E4 et E1 présentent les meilleurs scores avec une stabilité de leurs complexes et des interactions du site actif avec ces ligands.

Abstract

- The aim of our work is the study of the inhibition of Indoleamine 2,3-dioxygenase IDO1 which is involved in the inflammation of obesity.
- The Moe program allowed us to minimize the ligands in order to obtain stable complexes.
- Molecular docking is a new numerical approach, which allows the identification of the best orientations between the enzyme and its ligand.
- The results of molecular docking showed us that the best scores obtained for the natural inhibitors were E8 and E12 despite the absence of interactions with the active site of the enzyme, for the synthetic inhibitors, E4 and E1 present the best scores with a stability of their complexes, and active site interactions with these ligands.