

I. **Conséquences des anomalies de repliement des protéines**

Les anomalies de repliement des protéines sont à l'origine de nombreuses pathologies sévères via divers mécanismes : agrégation et toxicité des protéines mal repliées, saturation des systèmes de dégradation cellulaire, stress du RE, et perte de fonction ou de sécrétion de protéines essentielles.

1. **Agrégation et formation de dépôts pathologiques**

Les protéines mal repliées présentent une propension accrue à s'agréger, formant des oligomères, des agrégats insolubles ou des fibrilles amyloïdes. Ces dépôts peuvent s'accumuler dans les cellules ou les tissus, perturbant leur fonctionnement normal. C'est notamment le cas dans l'amylose, où les dépôts amyloïdes s'accumulent dans divers organes, conduisant à leur dysfonctionnement voire à une défaillance organique.

2. **Toxicité cellulaire**

Les agrégats de protéines mal repliées exercent une toxicité directe sur les cellules. Les formes précoces d'agrégats (oligomères) sont souvent les plus délétères : elles peuvent perturber l'intégrité des membranes cellulaires, induire la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), séquestrer des composants cellulaires essentiels ou activer des voies de signalisation pro-apoptotiques, menant à la mort cellulaire.

3. **Déclenchement de maladies neurodégénératives et systémiques**

De nombreuses maladies humaines sont associées à l'accumulation pathologique de protéines mal repliées, notamment :

- Maladie d'Alzheimer (agrégats de peptides A β et de protéines tau)
- Maladie de Parkinson (corps de Lewy constitués d'alpha-synucléine agrégée)
- Encéphalopathies spongiformes transmissibles (maladies à prions : maladie de Creutzfeldt-Jakob, encéphalopathie spongiforme bovine)
- Amylose
- Diabète de type 2 (dépôts d'amyline)
- Mucoviscidose (fibrose kystique) :

Dans la mucoviscidose, la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) présente un défaut de repliement. La CFTR mal repliée est retenue dans le réticulum endoplasmique et ne parvient pas à atteindre la membrane plasmique. L'absence de CFTR

fonctionnelle altère le transport des ions chlorure et sodium, entraînant une accumulation de mucus visqueux et collant. Ce mucus obstrue les voies respiratoires, les canaux pancréatiques et d'autres structures, causant des infections pulmonaires récurrentes, des troubles digestifs et d'autres complications systémiques.

4. Surcharge et défaillance des systèmes de contrôle qualité cellulaire

En conditions normales, les protéines mal repliées sont reconnues et éliminées par des systèmes de contrôle qualité, tels que la voie ubiquitine-protéasome et l'autophagie. Toutefois, lorsque la production de protéines mal conformées excède la capacité de ces systèmes, par exemple lors du vieillissement ou en présence de mutations, une accumulation pathologique survient, exacerbant la toxicité cellulaire.

5. Stress du réticulum endoplasmique (RE) et réponse UPR

L'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique déclenche la réponse aux protéines mal repliées (UPR, *unfolded protein response*), une voie adaptative visant à restaurer l'homéostasie protéique. Si le stress persiste de manière chronique, cela peut conduire à l'apoptose cellulaire.

6. Altération de la sécrétion ou de la fonction protéique

Certaines anomalies de repliement empêchent la protéine d'atteindre sa localisation ou d'exercer sa fonction biologique. Des exemples emblématiques incluent le déficit en alpha1-antitrypsine (responsable de maladies hépatiques et d'emphysème) et la mucoviscidose, où la protéine CFTR mal repliée ne parvient pas à assurer le transport ionique à travers la membrane cellulaire.

II. Méthodes et techniques utilisées dans l'étude de la structure des protéines

Ces outils permettent d'élucider la structure tridimensionnelle des protéines, clé pour comprendre leur fonction biologique.

- **Spectroscopie RMN (Résonance Magnétique Nucléaire)** : Cette technique permet d'étudier la structure des protéines en solution. Elle fournit des informations sur les distances interatomiques et la dynamique moléculaire, reconstituant ainsi la structure tertiaire des protéines dans un environnement proche du milieu physiologique.

- **Cristallographie aux rayons X** : En irradiant un cristal protéique par des rayons X, cette méthode permet de cartographier la position des atomes avec une résolution atomique. Elle est extrêmement précise mais nécessite d'obtenir des cristaux de haute qualité, ce qui peut être un défi.
- **Cryo-microscopie électronique (Cryo-EM)** : Cette technique permet d'observer des complexes protéiques de grande taille ou difficiles à cristalliser. La protéine est rapidement congelée dans la glace vitrifiée, puis imagée par microscopie électronique, permettant la reconstruction 3D à haute résolution.
- **Dichroïsme circulaire (DC)** : Technique rapide permettant d'analyser la structure secondaire des protéines (hélices alpha, feuillets bêta) par absorption de lumière polarisée circulairement.
- **Spectrométrie de masse** : Utilisée pour déterminer la masse des peptides et les modifications post-traductionnelles, avec des applications en cartographie structurale.
- **Modélisation moléculaire** : Basée sur des algorithmes informatiques, elle permet de prédire la structure d'une protéine à partir de sa séquence primaire, particulièrement utile lorsque les données expérimentales sont indisponibles.

III. Docking Moléculaire : Prédiction d'un médicament contre le Coronavirus via le récepteur ACE2

Le récepteur ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) est une protéine présente à la surface de nombreuses cellules humaines, notamment dans les poumons, les intestins, le cœur et les reins. Le coronavirus (SARS-CoV-2) utilise sa protéine Spike (S) pour se fixer à l'ACE2 humain. Cette interaction permet au virus de pénétrer dans les cellules et de déclencher l'infection.

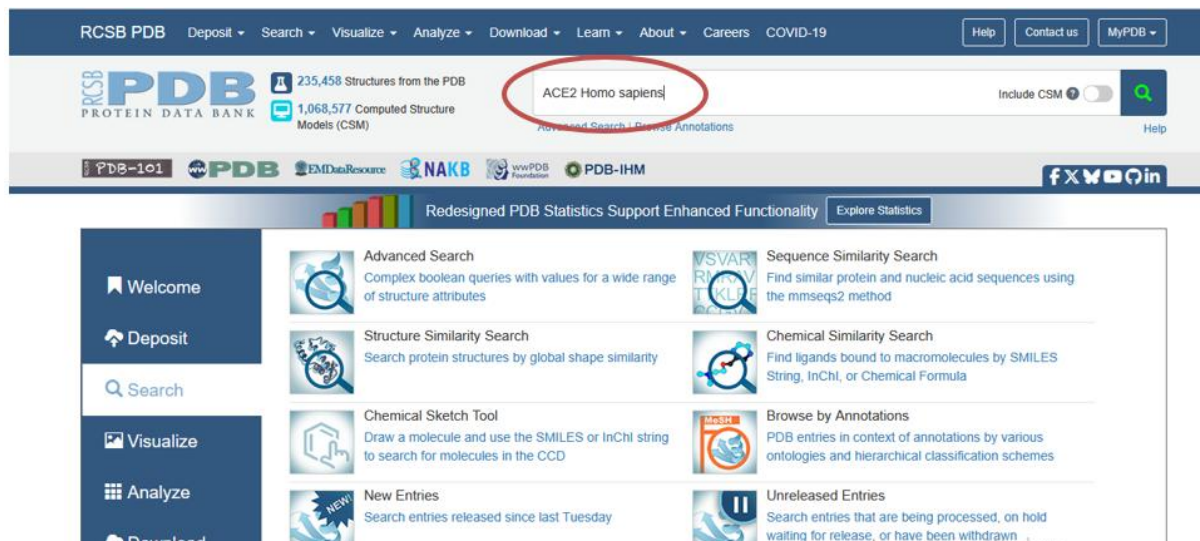
Ainsi, **l'inhibition** de cette interaction est une stratégie prometteuse pour empêcher l'entrée du virus. Le docking moléculaire est utilisé actuellement prédire des médicaments candidats pouvant bloquer ACE2.

Nous illustrerons cela avec l'exemple de la quercétine :

1. Obtenir la structure 3D de ACE2

Source principale : [RCSB Protein Data Bank](https://www.rcsb.org/)

- Rechercher : *ACE2 Homo sapiens*
- Télécharger la structure au format .pdb.

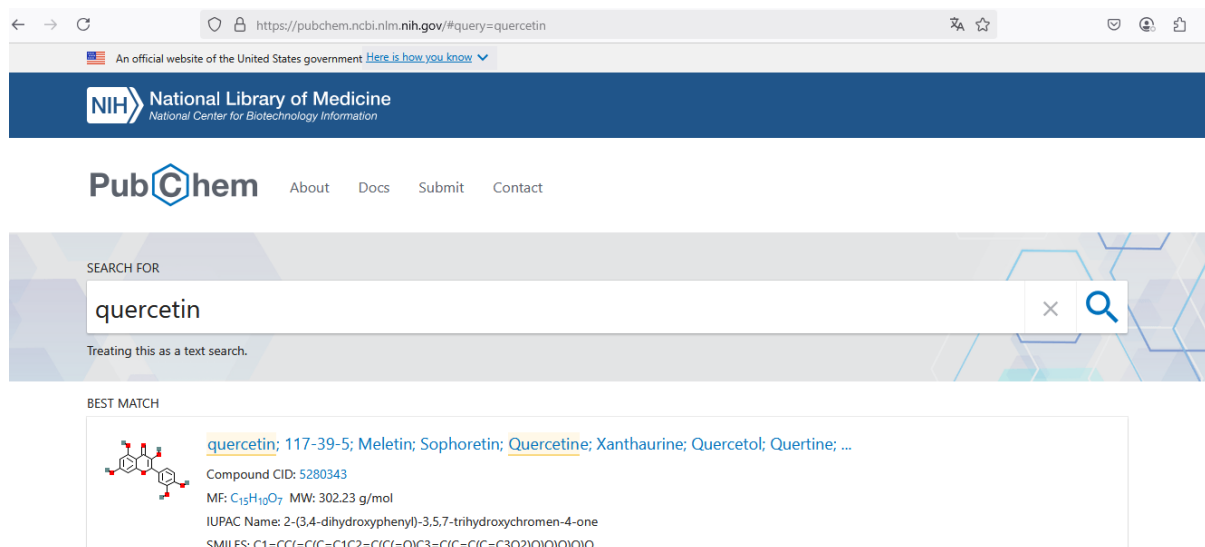


The screenshot shows the RCSB PDB website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, About, Careers, and COVID-19. A search bar is prominently displayed with the text 'ACE2 Homo sapiens' entered and circled in red. Below the search bar, there are several search tools and options, including 'Advanced Search', 'Structure Similarity Search', 'Chemical Sketch Tool', 'Sequence Similarity Search', 'Chemical Similarity Search', 'Browse by Annotations', and 'Unreleased Entries'. The page also features a sidebar with 'Welcome', 'Deposit', 'Search', 'Visualize', 'Analyze', and 'Download' options.

2. Obtenir le ligand

Source principale : [PubChem](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)

- Chercher **Quercetin** (CID: 5280343)
- Télécharger au format .sdf ou .pdb.



The screenshot shows the PubChem website search results for 'quercetin'. The search bar contains 'quercetin' and the results show the best match for Quercetin (CID: 5280343). The chemical structure of Quercetin is displayed, along with its molecular formula (C₁₅H₁₀O₇), molecular weight (302.23 g/mol), and SMILES string: C1=CC(=C(C=C1)C(=O)C3=C(C(=C(C=C3O)O)O)O. The page also includes navigation links for About, Docs, Submit, and Contact.

3. Préparation de la cible et du ligand

Outil recommandé : [PyRx](#)

- Charger ACE2 dans PyRx et **nettoyer la structure** : enlever l'eau, ajouter les hydrogènes manquants.
- Définir ACE2 comme macromolécule (**cible**).
- Charger la molécule ligand et la définir comme **ligand**.
- Conversion automatique des formats en .pdbqt.

4. Docking moléculaire (Simulation)

Logiciel : PyRx (moteur AutoDock Vina)

- Sélectionner la cible (ACE2).
- Sélectionner le ligand (Quercétine).
- Centrer la boîte de docking sur le site actif (zone RBD).
- Lancer la simulation : PyRx propose plusieurs poses de fixation.

5. Analyse des résultats

Choisir le meilleur score d'affinité : Plus le score est **négatif**, meilleure est l'affinité théorique entre la molécule et la cible.

NB : Une bonne affinité ne garantit pas une activité inhibitrice réelle : la validation expérimentale est indispensable (tests in vitro / in vivo).

6. Visualisation 3D (Optionnelle)

Utilisez PyMOL ou Discovery Studio Visualiser pour analyser :

- Les interactions hydrogène, hydrophobes, etc.
- La position exacte de la molécule dans le site actif.

IV. L'Apport de l'intelligence artificielle en modélisation et docking moléculaire

Avant l'IA, La prédiction des structures 3D des protéines (conformation spatiale) nécessitait des techniques expérimentales coûteuses et lentes : Cristallographie aux rayons X, résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et modélisation manuelle par homologie. Ceci est très lent (parfois plusieurs mois par protéine), les Imprécisions sont fréquentes, surtout pour les protéines très flexibles ou inédites, et nécessite des conditions expérimentales strictes.

Révolution IA : Accélération et précision

- Prédiction rapide et précise des structures 3D à partir des séquences d'acides aminés
Exemple: AlphaFold 2 (DeepMind)
- Gain de temps : des mois en laboratoire remplacés par quelques heures de calcul
- Accessibilité : La base de données AlphaFold Protein Database rend accessibles les structures de presque toutes les protéines humaines et bien d'autres organismes
- Modélisation de l'inconnu : L'IA prédit des structures jamais résolues par expérimentation

Docking Moléculaire : De la Méthode Classique à l'IA

1. Docking classique :

Logiciels comme AutoDock ou Vina fonctionnent par **essais successifs**, générant des milliers de poses pour trouver la meilleure fixation entre ligand (petite molécule) et cible (protéine). Les Scores d'affinité sont parfois approximatifs

Docking assisté par IA :

- Apprentissage intelligent : L'IA s'appuie sur des bases de données expérimentales (ex : PDBind) pour apprendre à reconnaître des motifs de fixation efficaces
- Optimisation : Moins de poses testées : l'IA prédit directement les meilleures orientations plutôt que d'explorer toutes les possibilités au hasard
- Scores améliorés : Les réseaux neuronaux estiment les énergies de liaison avec une précision accrue, réduisant les faux positifs
- Docking complexe facilité : L'IA permet le docking de grandes protéines ou de complexes multicomposants qui étaient trop lourds à traiter auparavant.