



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



REPUBLIQUE ALGERIENNE
DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

**Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la
D-aminoacide oxydase dans le traitement de la Schizophrénie.**

Présenté et soutenu par :

Le : 18/06/2023

- BOUHADJIRA BOUCHRA
- CHABANI DHOHA

Jury D'évaluation :

Président du Jury : Mr CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Examinatrice : Mme GUENDOUZE A. (Maitre de conférences B- UFM Constantine1)

Encadreur : Mme TENIOU S. (Maitre-assistant A- UFM Constantine-1)

Co-Encadreur : Mme DEMMAK R. (Maitre de conférences A- USB. Constantine-3)

Année universitaire : 2022/2023

Remerciement

Avec chaque feuille d'examen Nous avons donné toute notre énergie et tout notre temps, et après plusieurs années d'efforts grâce à dieu nous mettons ici notre mémoire de fin d'études.

Elhamdulillah c'est le premier et le parfait mot que nous pouvons le dire, merci à dieu qui nous a donné la motivation la force et la patience pour réaliser ce travail et finir ce parcours par la joie du succès.

Nous adressons nos sincères remerciement à notre encadreur mais aussi notre enseignante **Mme TENIOU S.** (Maitre-assistante A- UFM Constantine-1) pour tous ses conseils, ses efforts et surtout sa gentillesse avec nous dans tous nos années de graduations jusqu'à la réalisation de ce mémoire, nous vous souhaitons la bonne chance dans tous vos prochains travaux.

Nous exprimons ici notre profonde gratitude et nos sentiments de respect à **Mr CHIKHI A.** (Professeur - UFM Constantine 1) c'est un honneur pour nous qu'il préside ce jury. Nos vifs remerciements pour ses efforts durant ces années.

Nos profonds remerciements à **Mme GENDOUZE A.** (Maitre de conférences B-UFM Constantine-1) d'accepter d'être l'examinatrice et de donner son temps pour juger ce travail.

Nous remercions aussi le co-encadreur **Mme DEMMAK R.** (Maitre de conférences A- USB. Constantine-3) d'être disponible et d'accepter de faire partie du jury.

En fin nous voulons remercier tous nos enseignants présents au cours de notre parcours éducatif et surtout de la biochimie appliquée pour leurs efforts fournis. Merci à chaque enseignant qui travaille sérieusement et qui à participer dans le développement et l'amélioration de nos niveaux.

Dédicace

Avec tous mes sentiments d'amabilité et de joie je dédie ce mémoire

À l'homme de ma vie, à la première main que j'ai tenue et au meilleur homme passé dans ce monde, **mon adorable papa** « MESSAOUD », merci d'être toujours mon premier supporteur, j'ai de la chance d'être ta fille et fière de l'être, je t'aime et je ne t'oublierai jamais, repose au paradis comme tu le mérites.

À la femme à laquelle je ressemble, à la femme la plus forte, **ma chère maman** « SOUMEYA ». Le premier mot que j'ai prononcé c'est ton nom et la première chose sur laquelle j'ai ouvert mes yeux c'est ton amour inconditionnel, que Dieu te garde en bonne santé.

À ceux qui rendent ma vie en rose, mes belles sœurs : « **INES** », « **ALAA** » et « **ASSALA** » merci pour votre amour et support, J'espère qu'un jour la vie vous sourira et que vous trouverez le chemin du bonheur et du succès que vous le méritez.

Au plus beau cadeau de ma vie et ma personne préférée « **OUSSAMA** » merci d'être toujours là pour moi.

À mon binôme, ma belle copine et mon amie d'enfance « **DOHA** » merci pour tous tes efforts, merci pour les moments du succès, du bonheur, ainsi que du stress et du fou que nous avons partagé ensemble.

À mes chères amies que j'aime trop : **Nour Elhouda, Ibtissem, Yasmine, Anfel, Afnen, Amira** et mes collègues : **Sara, alaa, Sarah** et **tesnime**.

À toute ma promotion du lycée (**2015_2018**) filles et garçons chacun 'un avec son nom vous êtes les meilleurs, ainsi que ma promotion de Biochimie appliquée (**2021_2023**)

Merci énormément pour chaque bon moment.



Dédicace

Avant tout, « **Alhamdulillah** » qui m'a aidé dans ce chemin que je ne m'attendais pas à emprunter. « **Alhamdulillah** » pour la force et la fatigue qui n'ont pas été vaines.

Ce modeste travail est dédié :

À mon père, mon Héros. Je ne vais jamais oublier les mots que tu m'as dit le premier jour d'école, tes encouragements, tes promesses. Merci d'être toujours là durant ces années, merci pour tes sacrifices, ta gentillesse et ton amour. Que dieu te bénisse.

À ma mère, ma Queen. Ton amour, ta force, tes sacrifices ne peuvent avoir d'égale. Merci de nous faire rassembler à toi, merci pour votre soutien, et vos Duaa. Que dieu te bénisse, avec beaucoup d'amour « Mamiti ».

À mes chères sœurs Rahil et Malak. Les sœurs les plus belles au monde, merci d'être si spéciales, merci pour tous les moments, les souvenirs. Merci de me soutenir et de me partager ces années avec tous ses détails. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour.

À Salah. Le meilleur frère du monde. Ton support a été toujours spécial, je te souhaite tout le bonheur que ton cœur peut contenir. Je t'aime mon petit homme.

À mes grands-pères et grands-mères.

À toute ma famille.

À ma chère binôme Razan « Bouchra ». Mon amie d'enfance. Notre amitié aurait dû aboutir à quelque chose de spécial comme ça. Je te dédie ce travail pour exprimer ma gratitude pour ton amour, ton soutien, et pour tous les beaux moments que nous avons passés ensemble.

À mes chères amies, Nour el houda, Amira, Ibtissem, et Anfel, en souvenir d'agréables moments passés ensemble. Je vous remercie beaucoup pour vos encouragements.

Au plus beau cadeau que l'université m'ait fait, Tesnime et Alaa. Reconnaisante pour votre entrée dans ma vie, j'espère que vous trouverez le bonheur que vous méritez.

À mes collègues, Nada, Roumaissa, Sara et Sarah, je vous souhaite un avenir plein de réussite.

À mon collègue préféré, Djihed. Merci beaucoup pour tes aides et tes encouragements.

À toutes ma promotion du lycée (2015_2018) filles et garçons chacun 'un avec son nom, vous êtes les meilleurs. Ainsi que ma promotion de biochimie appliquée (2021_2023).



Table des matières

| | |
|-----------------------------|---|
| Introduction Générale | 1 |
|-----------------------------|---|

- Revue bibliographique

CHAPITRE 01 : La schizophrénie

| | |
|---|----|
| 1 Généralités sur le système nerveux centrale (SNC) | 3 |
| 2 Schizophrénie | 5 |
| 3 Epidémiologie | 6 |
| 4 Physiopathologie | 7 |
| 5 Etiologie | 9 |
| 5.1 Hypothèse génétique | 9 |
| 5.2 Hypothèse environnementale | 9 |
| 5.3 Hypothèse dopaminergique | 10 |
| 6 Symptômes | 10 |
| 6.1 Symptômes positifs | 10 |
| 6.2 Symptômes négatifs | 11 |
| 6.3 Symptômes cognitifs | 11 |
| 7 Types de schizophrénie | 11 |
| 7.1 Schizophrénie paranoïde | 11 |
| 7.2 Schizophrénie désorganisée | 12 |
| 7.3 Schizophrénie catatonique | 12 |
| 7.4 Schizophrénie résiduelle | 12 |
| 7.5 Schizophrénie indifférenciée | 12 |
| 8 Diagnostique | 12 |
| 9 Traitement | 13 |

CHAPITRE 02 : La D-aminoacide oxydase

| | |
|--------------------------------|----|
| 1 Généralités | 16 |
| 1.1 L-aminoacide oxydase | 16 |

| | | |
|---------|--|----|
| 1.2 | D-aminoacide oxydase | 17 |
| 2 | D-aminoacide oxydase (DAAO)..... | 18 |
| 2.1 | Fonction et répartition des DAAOs..... | 18 |
| 2.2 | Structure de DAAO | 18 |
| 2.3 | Site actif..... | 20 |
| 2.4 | Mécanisme d'action | 21 |
| 2.5 | Inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase | 23 |
| 2.5.1 | Inhibiteurs de première génération..... | 23 |
| 2.5.1.1 | Acide 5-méthylpyrazole-3-carboxylique | 23 |
| 2.5.1.2 | Benzoate de sodium | 24 |
| 2.5.2 | Inhibiteurs de deuxième génération | 25 |
| 2.5.2.1 | 6-chlorobenzo[d]isoxazol-3-ol (CBIO) | 25 |
| 2.5.2.2 | Dérivés de 3-Hydroxyquinolin-2(1H) -one..... | 25 |
| 2.5.2.3 | Dérivés des coumarines | 26 |
| 2.5.3 | Inhibiteurs de troisième génération :..... | 26 |
| 2.5.4 | Inhibiteurs de nouvelle génération..... | 27 |

CHAPITRE 03 : Le docking moléculaire

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | Introduction..... | 28 |
| 2 | Docking moléculaire | 28 |
| 3 | Types de docking | 29 |
| 4 | Choix de l'algorithme de recherches..... | 31 |
| 4.1 | Ajustement de fragments (Matching)..... | 31 |
| 4.2 | Simulation par trajectoire | 31 |
| 5 | Interactions moléculaires | 31 |
| 5.1 | Interactions électrostatiques..... | 32 |
| 5.2 | Interactions de Van Der Waals | 32 |
| 5.3 | Liaison hydrogène | 33 |

| | | |
|-----|------------------------------------|----|
| 5.4 | Interactions hydrophobes..... | 33 |
| 6 | Outils du docking moléculaire..... | 34 |
| 6.1 | Récepteur..... | 34 |
| 6.2 | Ligand..... | 34 |
| 6.3 | Programme..... | 34 |

CHAPITRE 04 : Matériel et méthodes

| | | |
|---------|--|-----------|
| 1 | Matériel..... | 36 |
| 1.1 | Micro-ordinateurs..... | 36 |
| 1.2 | Logiciels..... | 36 |
| 1.2.1 | Surflex..... | 36 |
| 1.2.2 | Titan..... | 37 |
| 1.2.3 | VMD (Visual Molecular Dynamics)..... | 38 |
| 1.2.4 | Biovia Discovery viewer..... | 38 |
| 1.2.5 | Open Babel..... | 39 |
| 1.2.6 | Excel..... | 40 |
| 1.3 | Banques de données..... | 40 |
| 1.3.1 | Protein Data Bank (PDB)..... | 40 |
| 1.3.2 | PubChem..... | 41 |
| 2 | Méthodes..... | 42 |
| 2.1 | Choix et préparation de la protéine..... | 42 |
| 2.2 | Choix et préparation du ligand..... | 42 |
| 2.3 | Docking moléculaire..... | 43 |
| 2.3.1 | Génération du protomol..... | 44 |
| 2.3.2 | Docking moléculaire..... | 44 |
| 2.3.3 | Évaluation du logiciel Surflex..... | 44 |
| 2.3.3.1 | RMSD (Root Mean Square Deviation)..... | 44 |
| 2.3.3.2 | Analyse visuelle..... | 45 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3 | Proposition des nouveaux inhibiteurs de la DAAO | 45 |
| 3.1 | Etude des propriétés ADMET | 45 |
| 3.1.1 | Propriétés physico-chimiques | 47 |
| 3.1.1.1 | Règle de Lipinski (règle de 5) | 47 |
| 3.1.1.2 | Solubilité dans l'eau..... | 47 |
| 3.1.1.3 | Accessibilité à la synthèse..... | 47 |
| 3.1.2 | Propriétés pharmacocinétiques | 48 |
| 3.1.2.1 | Absorption..... | 48 |
| 3.1.2.2 | Absorption gastro-intestinale | 48 |
| 3.1.2.3 | Perméabilité hémato-encéphalique (Blood Brain Barrier : BBB)..... | 48 |
| 3.1.2.4 | L'inhibition des Cytochromes P450 | 48 |
| 3.1.3 | Tests de toxicité | 48 |
| 3.1.3.1 | Test d'Ames | 48 |
| 3.1.3.2 | Test de hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) inhibition | 49 |
| 3.1.3.3 | Test de la toxicité aigüe de Daphnia..... | 49 |
| 3.1.3.4 | Test de la toxicité aigüe sur les algues..... | 49 |
| 3.1.3.5 | Test de toxicité aigüe sur le Medaka | 49 |
| 3.1.3.6 | Test de toxicité aigüe de Minnow..... | 49 |
| 3.1.3.7 | Test de cancérogénicité pour les souris et les rats | 50 |

CHAPITRE 05 : Résultats et discussion

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Tests de fiabilité du programme de docking..... | 51 |
| 1.1 | RMSD (Root Mean Square Deviation) | 51 |
| 1.2 | Analyse visuelle | 52 |
| 1.3 | Conclusion | 54 |
| 2 | Etude des interactions DAAO-inhibiteur..... | 54 |
| 2.1 | Conclusion | 59 |
| 3 | Proposition des nouveaux inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase | 60 |

| | | |
|-----|---|----|
| 4 | Prédiction des propriétés ADMET | 61 |
| 4.1 | Propriétés physicochimiques | 61 |
| 4.2 | Propriétés pharmacocinétiques | 62 |
| 4.3 | Tests de toxicité..... | 64 |
| 5 | Interaction de nouveaux inhibiteurs de la DAAO..... | 65 |
| 5.1 | Etude d'interaction du composé S90..... | 65 |
| 5.2 | Etude d'interaction du composé S62..... | 67 |
| | Conclusion et perspectives..... | 69 |

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 01 : Faits essentiels de la physiopathologie de la schizophrénie | 8 |
| Tableau 02 : Critères diagnostiques de la schizophrénie DSM-V | 13 |
| Tableau 03 : Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques. | 36 |
| Tableau 04 : Les complexes DAAO humaine/Inhibiteur avec leurs résolutions..... | 42 |
| Tableau 05 : Complexes PDB choisies pour l'analyse visuelle..... | 52 |
| Tableau 06 : Scores de trois médicaments obtenus par docking moléculaire par Surflex e leurs relations avec les données expérimentales (IC50) | 54 |
| Tableau 07 : Numéro d'accession et score des meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires de l'Aripiprazole. | 60 |
| Tableau 08 : Propriétés physicochimiques des trois similaires et l'Aripiprazole..... | 62 |
| Tableau 09 : Propriétés pharmacocinétiques des similaires ainsi que l'Aripiprazole..... | 63 |
| Tableau 10 : Toxicité potentielle des composés S90 et S62 ainsi que l'Aripiprazol..... | 64 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 01 : Anatomie de la moelle épinière..... | 3 |
| Figure 02 : L'anatomie de l'encéphale..... | 4 |
| Figure 03 : Emil Kraepelin. | 5 |
| Figure 04 : Répartition de la population atteinte de schizophrénie, 2019 | 6 |
| Figure 05 : Structure chimique de L/D-aminoacide | 16 |
| Figure 06 : Réaction catalysée par D-aminoacide oxydase | 17 |
| Figure 07 : Structure tridimensionnelle de la hDAAO (code pdb 2e49). (A) Le protomère hDAAO est constitué de deux domaines : le domaine de liaison au substrat et le domaine de liaison au FAD (en bleu et rouge, respectivement). L'entrée du site actif est indiquée par une grande flèche. La flèche fine indique le site supplémentaire putatif de liaison au ligand..... | 19 |
| Figure 08 : DAAO humain en complexe avec l'imino-DOPA, (code PDB 2E82). A gauche : détail du site actif.. | 20 |
| Figure 09 : DAAO humain en complexe avec aminobenzoate, (code PDB : 2E4A). A gauche : détail du site actif. | 21 |
| Figure 10 : la désamination oxydative de la D-sérine catalysée par la DAAO | 22 |
| Figure 11 : Structure chimique de AS057278 (Acide 5-méthylpyrazole-3-carboxylique) | 24 |
| Figure 12 : Structure chimique de benzoate de sodium | 24 |
| Figure 13 : Structure chimique de CBIO..... | 25 |
| Figure 14 : Structure chimique du composé 2 (3-Hydroxyquinoline -2(1H)-one)..... | 26 |
| Figure 15 : Structure chimique de 3-Hydroxycoumarine..... | 26 |
| Figure 16 : Etapes de recherche et développement de nouveaux médicaments | 28 |
| Figure 17 : Principe du docking moléculaire..... | 29 |
| Figure 18 : Deux modèles de docking moléculaire . (A) A lock-and-key model. (B) Induced fit model..... | 30 |
| Figure 19 : Liaison ionique..... | 32 |
| Figure 20 : Interaction de Van Der Waals | 32 |
| Figure 21 : La liaison hydrogène | 33 |
| Figure 22 : Interaction hydrophobe | 33 |
| Figure 23 : Les logiciels de docking les plus utilisés | 35 |
| Figure 24 : L'interface graphique du Surflex | 37 |

| | |
|---|----|
| Figure 25 : L'interface graphique du Titan..... | 37 |
| Figure 26 : L'interface graphique du VMD..... | 38 |
| Figure 27 : L'interface graphique de Biovia Discovery viewer | 39 |
| Figure 28 : L'interface graphique de Open Babel..... | 39 |
| Figure 29 : Interface d'Excel | 40 |
| Figure 30 : L'interface graphique de la PBD..... | 41 |
| Figure 31 : L'interface graphique de PubChem..... | 41 |
| Figure 32 : Les interfaces graphiques des serveurs « SwissADME » et « PreADMET »..... | 46 |
| Figure 33 : Résultat en pourcentage du test RMSD | 51 |
| Figure 34 : Superposition de la pose de référence du ligand CMU (mauve) et celle calculé par SurfleX (gris) du complexe 1UOU | 52 |
| Figure 35 : Superposition de la pose de référence du ligand 4WL (mauve) et celle calculé par SurfleX (gris) du complexe 3ZNN | 53 |
| Figure 36 : Superposition de la pose de référence du ligand HUW (mauve) et celle calculé par SurfleX (gris) du complexe 4BDT | 53 |
| Figure 37 : Superposition de la pose de référence du ligand 2X9 (mauve) et celle calculé par SurfleX (gris) du complexe 4GCA | 53 |
| Figure 38 : Représentations du positionnement de l'Aripiprazole dans le site actif de la DAAO..... | 55 |
| Figure 39 : Mode d'interaction de l'Aripiprazole dans le site actif de la DAAO. | 56 |
| Figure 40 : Représentations du positionnement de l'Halopéridol dans le site actif de la DAAO..... | 57 |
| Figure 41 : Mode d'interaction de l'Halopéridol dans le site actif de la DAAO. | 57 |
| Figure 42 : Représentations du positionnement du Sulpiride dans le site actif de la DAAO. . | 58 |
| Figure 43 : Mode d'interaction du Sulpiride dans le site actif de la DAAO | 59 |
| Figure 44 : Représentations du positionnement du S90 dans le site actif de la DAAO | 66 |
| Figure 45 : Mode d'interaction du S90 dans le site actif de la DAAO | 66 |
| Figure 46 : Représentations du positionnement du S62 dans le site actif de la DAAO | 67 |
| Figure 47 : Mode d'interaction du S62 dans le site actif de la DAAO. | 68 |

Liste des abréviations

- **μM** : Micromole.
- **2D** : Deux dimensions
- **3D** : Trois dimensions
- **Å** : Ångström.
- **AAO** : Aminoacide oxydase
- **ACD** : Répertoire chimique disponible (Available Chemical Directory).
- **ADMET** : Absorption, distribution, métabolisme, excrétion, toxicité.
- **Arg** : Arginine
- **ATV** : Aire tegmentale ventrale.
- **BBB** : Barrière hémato-encéphalique (Blood Brain Barrier).
- **COOH** : Fonction carboxyle
- **CYP** : Cytochrome P
- **D2R** : Récepteur D2
- **DA** : Antagoniste des récepteurs de la dopamine.
- **DAAO** : D-aminoacide oxydase
- **D-ala** : D-Alanine
- **D-DOPA** : D-3,4-dihydroxyphenylalanine.
- **DMS** : Le manuel diagnostique et statistique (Diagnostique and Statistique Manual).
- **D-Ser** : D-Serine
- **EC** : Commission des enzymes
- **ED50** : Dose efficace médiane.
- **F** : Fluore
- **FAD** : Flavine adénine dinucléotide.
- **FBD** : Domaine de liaison au FAD.
- **FDA** : Administration des denrées alimentaires et des médicaments (Food and drug administration).
- **FMN** : Flavine mononucléotide.
- **GABA** : Acide gamma-aminobutyrique.
- **GAD-67** : Glutamate Decarboxylase-67.
- **GI** : Gastro-intestinal.
- **Gln** : Glutamine

- **Gly** : Glycine
- **GWAS** : Etude d'association pangénomique (Genome Wide Association Study).
- **H2O2** : Peroxyde d'hydrogène
- **hDAAO** : D-aminoacide oxydase humaine
- **hERG**: Gène apparenté à l'éther-a-go-go humain (human Ether-a-go-go Related Gene).
- **His** : Histidine
- **HSV** : Virus herpès simplex.
- **IC50** : Concentration inhibitrice médiane ou Concentration inhibitrice 50.
- **Ile** : Isoleucine
- **IPP** : Inhibiteur de la pompe à proton.
- **Kcal** : kilocalorie.
- **Ki** : Constante d'inhibition.
- **KJ** : kilojoule.
- **LAAO** : L-aminoacide oxydase.
- **Leu** : Leucine
- **Log P** : Coefficient de partition.
- **MDDR** : Rapport sur les données relatives aux médicaments (MDL Drug Data Report).
- **ME** : Microscopie électronique.
- **NCI** : Institut National du Cancer (National Cancer Institute).
- **NH2** : fonction amine.
- **Nlf** : Nombre de liaisons flexibles.
- **nM** : Nanomole.
- **NMDA** : N-méthyl-D-aspartate.
- **NMDAR** : Récepteur de N-méthyl-D-aspartate.
- **n-OHNH donneur** : Nombre de liaison de donneur d'hydrogène.
- **n-ON accepteur** : Nombre de liaison d'accepteur d'hydrogène.
- **OH** : Hydroxyle
- **OMS** : Organisation Mondiale de la santé.
- **P50,P300** : potentiel évoqué mesuré en électroencéphalographie.
- **PDB** : Banque des données des protéines (Protein Data Bank).
- **pLG72** : Gène codant la protéine activatrice de la D-aminoacide oxydase.
- **PM** : Poids moléculaire.

- **PME** : Post-exertional malaise.
- **PPI** : Interaction protéine-protéine.
- **RAS** : Relations structure-activité.
- **RMN** : Résonance magnétique nucléaire.
- **RMSD** : Déviation quadratique moyenne (Root Mean Square Deviation).
- **SBD** : Domaine de liaison au substrat.
- **Sdf** : MDL-MOL Format.
- **SLA** : Sclérose latérale amyotrophique.
- **SNC** : Système nerveux centrale.
- **SZ** : Schizophrénie.
- **Tyr** : Tyrosine
- **VMD** : Dynamique moléculaire visuelle (Visual Molecular Dynamics).
- **VP** : Pallidum ventral.



Introduction Générale



La plupart des maladies mentales surviennent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte ; elles affectent la réussite scolaire, les opportunités et les succès professionnels, les relations et peuvent avoir des effets tout au long de la vie [1]. Parmi ces maladies, la schizophrénie. Elle était perçue comme une maladie chronique, d'évolution défavorable, avec un mauvais pronostic et très peu d'améliorations possibles, se caractérise par une alternance entre des épisodes aigus associant des hallucinations, des délires et des troubles du comportement et des phases de rémission avec une persistance de symptômes chroniques constituant un handicap au quotidien pour les patients [2].

Le traitement pharmacologique de la schizophrénie comprend l'utilisation de médicaments qui réduisent l'expression de ses principaux symptômes. Ainsi de nouvelles cibles médicamenteuses donnant lieu à des médicaments dotés de nouveaux mécanismes d'action ont été proposées, dont les inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase.

Le développement de médicaments est l'un des processus les plus importants de l'industrie pharmaceutique [3], et la conception de médicaments basée sur la structure devient un outil essentiel pour une découverte de pistes plus rapide et plus rentable par rapport à la méthode traditionnelle [4]. Pour cette raison, en faisant appel à L'amarrage moléculaire qui est une méthode établie basée sur la structure *in silico*, et qui permet d'identifier de nouveaux composés d'intérêt thérapeutique [5], nous avons étudié l'inhibition de la D-aminoacide oxydase comme une cible thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie.

D'abord nous avons calculé les affinités des interactions entre la D-aminoacide oxydase et certains médicaments antipsychotiques en se basant sur des travaux expérimentaux. Puis nous avons pris le médicament « Aripiprazole » comme une molécule de départ et avec un degré de 94% de similarité nous avons téléchargés via la chimiothèque PubChem 251 molécules qui ont subi un criblage virtuel dans le but de proposer des meilleurs inhibiteurs dont leurs propriétés ADMET ont été étudiés à l'aide des serveurs « SwissADME » et « PreADMET ».

Globalement notre étude est divisée en deux grandes parties distinctes

- Une partie bibliographique qui contient trois chapitres.
- Le premier chapitre : une étude bibliographique sur la schizophrénie.
- Le deuxième chapitre : un aperçu sur la cible « DAAO » et ses inhibiteurs.

- Le troisième chapitre : une description sur le docking moléculaire, ses algorithmes et ses logiciels.

- Une partie pratique qui contient deux chapitres.

- Le quatrième chapitre : regroupe le matériel et les méthodes utilisés dans ce travail.

- Le cinquième chapitre : présente l'essentiel des résultats obtenus et leurs discussions.

Enfin ce travail sera terminé par une conclusion générale.



CHAPITRE 01 : *La schizophrénie*



1 Généralités sur le système nerveux centrale (SNC)

Le système nerveux est l'un des systèmes les plus complexes du corps humain et il communique avec les autres systèmes du corps pour maintenir l'homéostasie physiologique. Il se subdivise en système nerveux central et système nerveux périphérique.

Le système nerveux central est constitué du cerveau et de la moelle épinière, tandis que le système nerveux périphérique est constitué de tout le reste. Les responsabilités du système nerveux central comprennent la réception, le traitement et la réponse aux informations sensorielles [6-7].

- **La moelle épinière** : est une structure tubulaire composée de tissu nerveux qui s'étend à partir du tronc cérébral et se poursuit dans le sens de la longueur avant de se rétrécir au niveau de la région thoracique inférieure/supérieure des lombaires sous la forme du cône médullaire [8].

Les trois principaux rôles de la moelle épinière sont d'envoyer des commandes motrices du cerveau au corps, d'envoyer des informations sensorielles du corps au cerveau et de coordonner les réflexes[9].

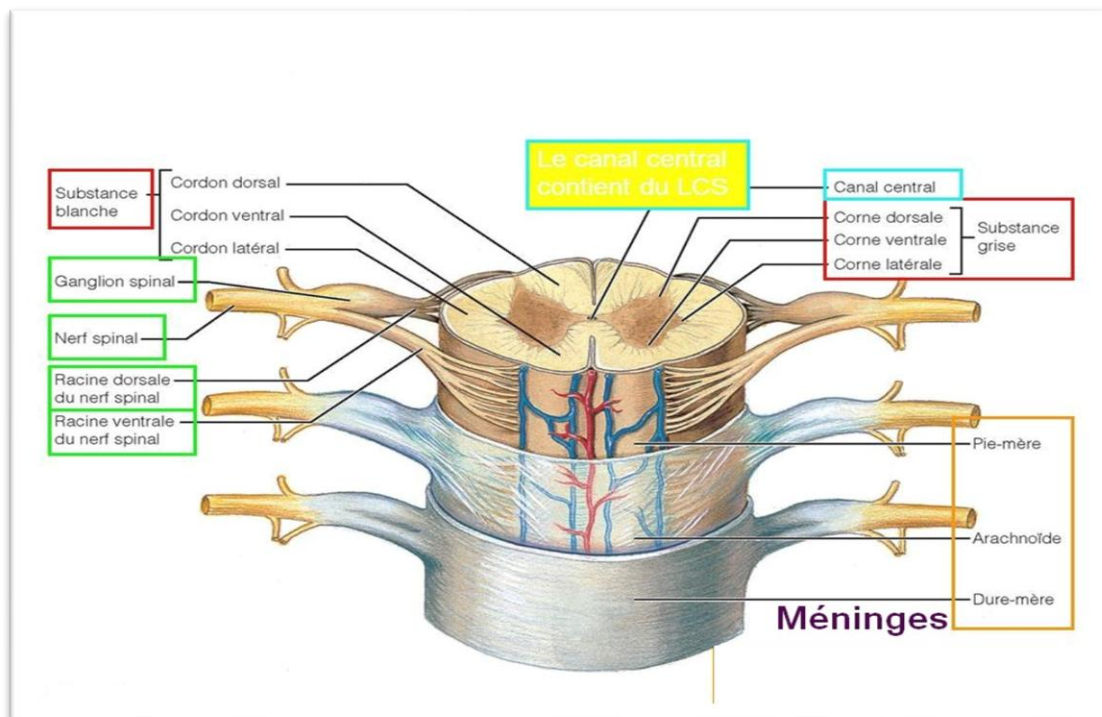


Figure 01 : Anatomie de la moelle épinière [10]

- **L'encéphale** : Les parties du névraxe sont situées dans la boîte crânienne, à savoir :
 - Les deux hémisphères cérébraux
 - Le diencephale qui est la zone médiane, profonde et impaire communiquant avec les deux hémisphères cérébraux.
 - Le tronc cérébral qui relie le cerveau et la moelle épinière.
 - Le cervelet en arrière du tronc cérébral [11].

L'encéphale est responsable des réactions, des sensations, des mouvements, des émotions, de la communication, du traitement des pensées et de la mémoire [6].

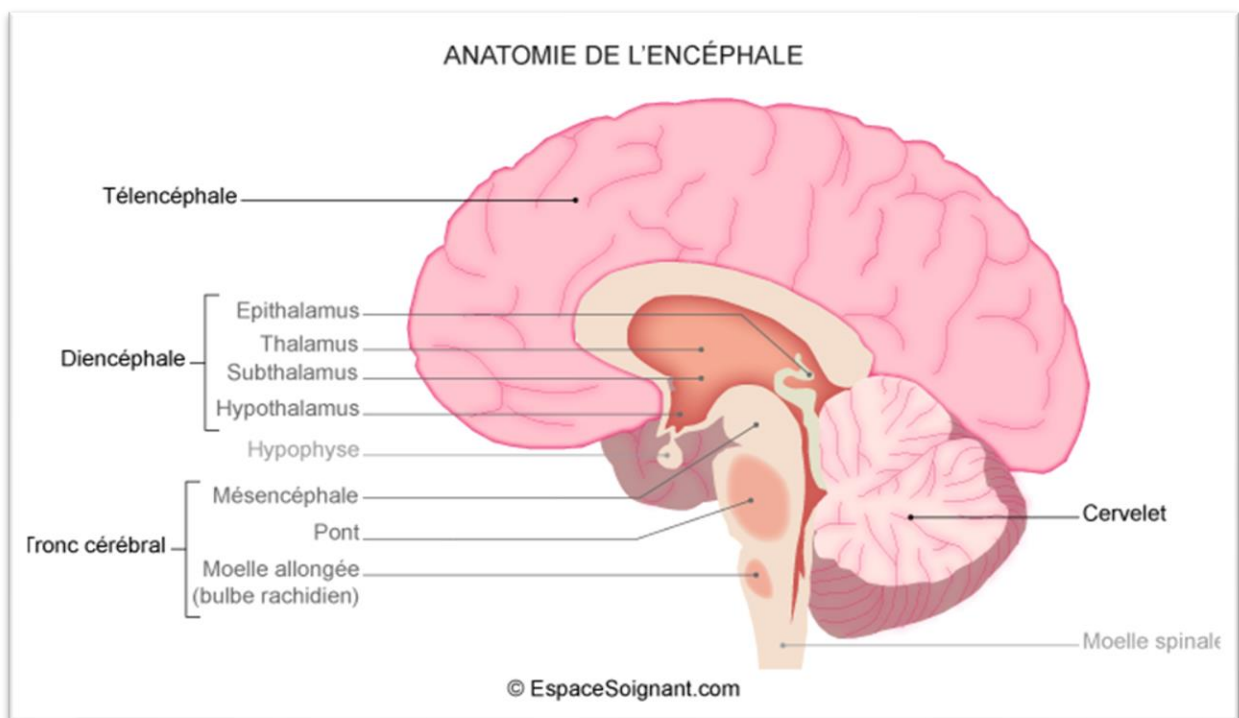


Figure 02 : L'anatomie de l'encéphale [12]

2 Schizophrénie

Les troubles psychotiques sont des maladies mentales caractérisées par une perturbation de la relation à la réalité, généralement accompagnée de changements comportementaux. Il existe plusieurs troubles psychotiques différents, et chacun d'entre eux possède des critères de diagnostic décrits dans la cinquième édition du "Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux" (DSM-5) [13-14]. Actuellement, ils sont classés parmi une multitude de catégories, dont la schizophrénie [15].

Contrairement à ce qui participe aux idées reçues sur cette maladie, la schizophrénie n'est pas un dédoublement de personnalité, même si elle altère de façon profonde l'identité même du sujet qui en souffre. La schizophrénie (SZ) est une maladie mentale sévère appartenant à la catégorie des psychoses. Elle se caractérise par une distorsion des pensées et/ou de la perception conduisant à une perte de contact avec la réalité [2]. Elle s'exprime par une combinaison de symptômes psychotiques - tels que des hallucinations, des délires et une désorganisation - et de dysfonctionnements motivationnels et cognitifs [16] avec une déficience psychosociale [17].

Emil Kraepelin a été le premier à identifier « la dementia praecox » (c'est-à-dire la schizophrénie) comme une maladie distincte en 1896 [18].

En 1900, le psychiatre suisse Paul Eugen Bleuler a inventé le terme "schizophrénie". Dérivé de racines grecques, le mot contient "schizo", qui signifie "scission", et "phrène", qui signifie "esprit" [19].

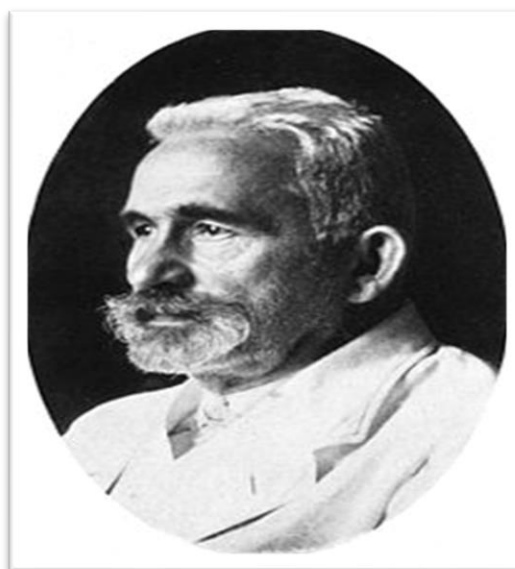


Figure 03 : Emil Kraepelin.[20]

3 Epidémiologie

La schizophrénie est un trouble psychiatrique sévère qui touche environ 0,7 % de la population mondiale, et en premier lieu les jeunes adultes ou les adolescents[21]. Elle est une pathologie qui se déclare principalement entre 15 et 35 ans [22].

En Algérie, on compte plus de 400 000 personnes atteintes de schizophrénie avec une prévalence de 1,83 % de la population générale [23].

Les personnes atteintes de schizophrénie ont, en moyenne, une vie plus courte que le reste de la population. Une revue systématique des études de mortalité a rapporté que le ratio standardisé de mortalité était de 2,6 [16].

La schizophrénie est un véritable problème de santé publique représentant 1,6 à 2,6 % des dépenses totales de santé (OMS, Schizophrenia and public health, 1998) soit le 7ème poste le plus important des dépenses de santé [22-24].

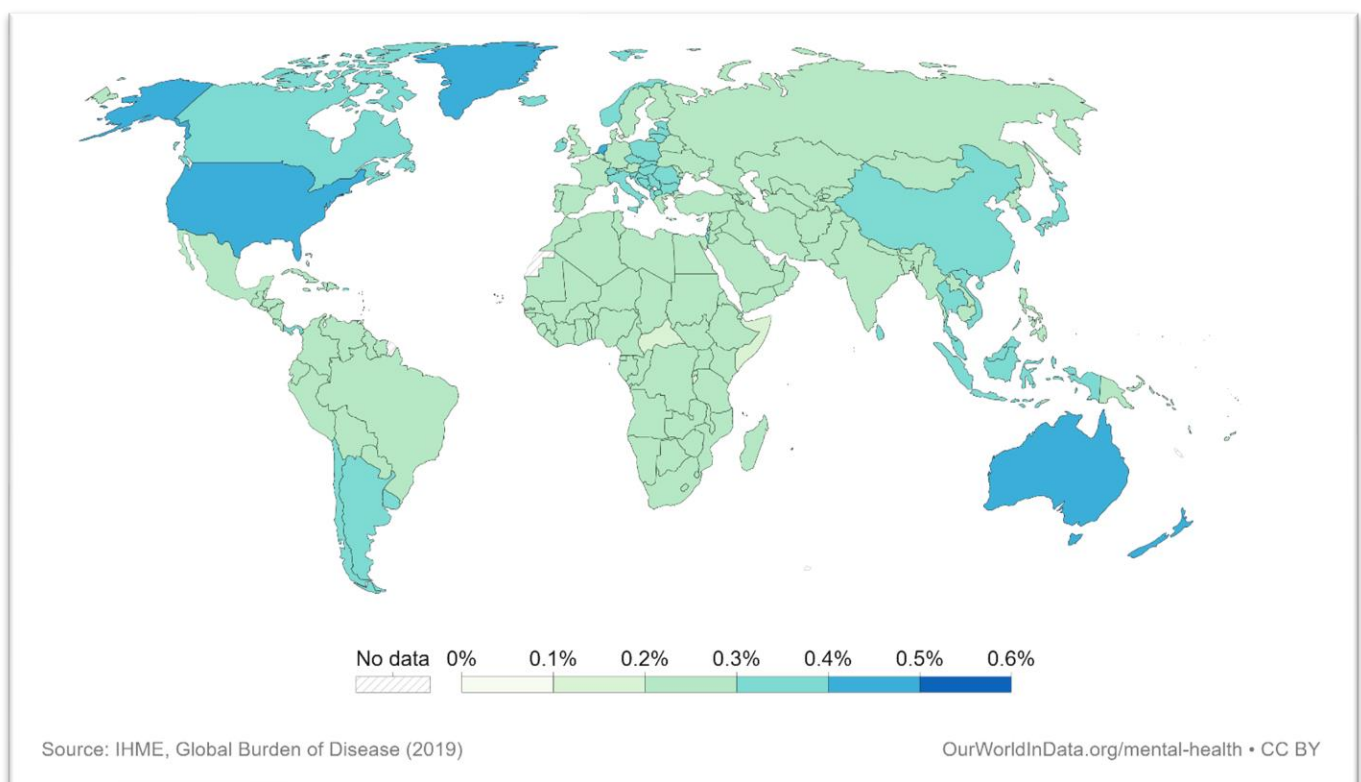


Figure 04 : Répartition de la population atteinte de schizophrénie, 2019 [25]

- **Facteurs de risque**

Certains groupes sont particulièrement exposés à la maladie, et divers facteurs de risque modifiables et non modifiables influencent le développement de la schizophrénie :

- ✓ Événements prénataux et périnataux
- ✓ Âge paternel
- ✓ Le sexe : La schizophrénie est généralement signalée comme étant légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un rapport de risque de 1,4/1.
- ✓ Environnement urbain : La schizophrénie est plus fréquente dans les zones défavorisées des centres-villes.
- ✓ Statut migratoire : Une incidence accrue de la schizophrénie a été démontrée dans de nombreux groupes de migrants par rapport à ceux comprenant des individus qui n'ont pas d'antécédents personnels ou familiaux de migration.
- ✓ L'adversité sociale. [16]

4 Physiopathologie

l'étiologie et la pathogénie sous-jacentes de la schizophrénie n'ont pas été entièrement élucidées, mais les spécialistes s'accordent à dire qu'il s'agit d'une encéphalopathie invalidante causée par un groupe de facteurs génétiques, ainsi que par des facteurs de risque neurodéveloppementaux hétérogènes et des stimuli environnementaux défavorables [26].

Des altérations cérébrales telles que des altérations des neurotransmetteurs et des modifications de la plasticité hippocampique ont été associées à la schizophrénie [27]. Des études post-mortem portant sur la pathologie macroscopique et histologique du tissu cérébral des schizophrènes ont révélé une diminution du poids du cerveau, une augmentation ventriculaire, et une répartition anormale des neurones dans le cortex préfrontal et l'hippocampe du tissu cérébral schizophrène. Des études neuropharmacologiques ont confirmé l'implication de l'activité dopaminergique, glutamatergique et GABAergique dans la schizophrénie [17].

Comme Weinberger l'a déclaré, le défi de définir des changements cérébraux vérifiables dans la schizophrénie n'existe plus étant donné l'avènement de techniques sophistiquées de neuro-imagerie, d'électrophysiologie et de neuropathologie au cours des trois

dernières décennies qui ont conduit à une compréhension améliorée, bien qu'incomplète, de la physiopathologie de cette maladie [28] (voir **Tableau 1**).

Tableau 01 : Faits essentiels de la physiopathologie de la schizophrénie [28].

| | |
|---|--|
| <p>Résultats structurels du cerveau</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Élargissement ventriculaire - Réductions subtiles du volume total de la matière grise - Réductions du volume de matière grise de l'hippocampe et d'autres régions temporales médianes et limbiques. |
| <p>Résultats fonctionnels du cerveau</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'activation du cortex préfrontal (hypofrontalité). - Augmentation de l'activation des régions temporales pendant les hallucinations. |
| <p>Résultats électrophysiologiques</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'inhibition préimpulsionnelle de la réponse de sursaut (IPP) et diminution de la suppression P50. - Diminution des amplitudes de la réponse P300 et de la négativité du mismatch. - Anomalies dans les oscillations gamma |
| <p>Neuroendocrinien, oxydatif et immunologique</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Marqueurs élevés du stress oxydatif, variant selon l'état clinique. - Dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (suppression anormale de la dexaméthasone) - Taux anormaux de cytokines inflammatoires. |
| <p>Neuropathologie</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Réduction des épines dendritiques et de la taille des neurones pyramidaux. - Préservation relative du nombre total de neurones - L'absence de gliose et d'autres caractéristiques neurodégénératives. |

| | |
|----------------------|--|
| | - Expression réduite du GAD-67 dans le cortex préfrontal dorsolatéral |
| Neurochimique | -Réduction du N -acétyl aspartate dans les régions frontale et temporale. - Réduction de la PME (marqueur de la synthèse des phospholipides membranaires) dans les régions préfrontales - Fonction dopamine présynaptique élevée |

5 Etiologie

La schizophrénie est une maladie mentale chronique et complexe. Son étiologie biologique est multifactorielle et est encore à l'étude [29]. On suppose que la schizophrénie est le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux qui influencent le développement précoce du cerveau et la trajectoire de l'adaptation biologique aux expériences de la vie [16].

5.1 Hypothèse génétique

Des études familiales, de jumeaux et d'adoption ont montré que les facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans le développement de la schizophrénie, dont l'héritabilité est estimée entre 60 et 85 %. [30]. De nombreux gènes jouent un rôle dans la schizophrénie, chacun ayant un effet faible à modéré [17].

Dans la méta-analyse révolutionnaire de l'étude d'association pangénomique (GWAS) de la schizophrénie, 108 loci associés à la schizophrénie ont été identifiés.

Les loci impliqués comprennent des gènes impliqués dans la synthèse de la dopamine, la régulation des canaux calciques, l'immunité et les neurorécepteurs du glutamate[31]. L'une des délétions les plus étudiées et présentant un taux élevé de schizophrénie est le syndrome de délétion 22q11.2 (syndrome d'anomalie multiple associé à des délétions interstitielles sur le bras long (q) du chromosome 22q11) [32].

5.2 Hypothèse environnementale

Les facteurs de risque environnementaux jouent un rôle important dans le développement de la schizophrénie :

- Complications liées à la grossesse et à l'accouchement : naissance prématurée, faible poids de naissance, prééclampsie, incompatibilité rhésus, et les carences nutritionnelles prénatales
- Infections virales : grippe, rubéole, virus de l'herpès simplex (HSV), cytomégalovirus, poliovirus et toxoplasma gondii [17].
- Âge parental avancé
- Traumatisme
- Adversités ou désavantages sociaux
- Isolement
- Migration
- Urbanité
- Consommation de cannabis ou d'autres substances [31].

5.3 Hypothèse dopaminergique

La dopamine est produite dans la substance grise et l'aire tegmentale ventrale du cerveau, et les altérations de la dopamine sont liées à la schizophrénie[33]. Une version actuelle de l'hypothèse dopaminergique postule que l'hyperdopaminergie striatale contribue aux symptômes positifs et que l'hypodopaminergie corticale frontale contribue aux symptômes négatifs et aux déficits cognitifs[34].

6 Symptômes

Les symptômes de la schizophrénie apparaissent entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine. Tous les symptômes de la schizophrénie sont divisés en trois catégories distinctes : Les symptômes positifs, négatifs et cognitifs.

6.1 Symptômes positifs

Sont ceux qui ne sont pas reconnus normalement chez les individus mais qui sont présents chez les patients atteints de schizophrénie. L'échelle d'évaluation des symptômes positifs décrit cinq groupes de symptômes positifs :

- Délires : délires de persécution, délires de culpabilité ou de péché, et délires religieux[35].
- Hallucinations : notamment auditives, visuelles, olfactives, gustatives et tactiles. Les hallucinations auditives étant les plus fréquentes[36].
- Trouble de la pensée (incohérence, illogisme et pression du discours).

- Comportement bizarre (vêtements et apparence, comportement agressif et agité, comportement répétitif et stéréotypé).
- Affect inapproprié [35].

6.2 Symptômes négatifs

Peuvent apparaître chez les patients atteints d'autres troubles neurodégénératifs : la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ou une dépression sévère. Ces symptômes comprennent :

- Un effet émoussé (réduction des mouvements spontanés, rareté des expressions faciales, faible contact visuel et absence de modulation de la voix).
- Logie (pauvreté de la parole)
- Anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir et de la proximité)
- Avolution (mauvaise hygiène et motivation réduite)
- Asocialité (absence d'amis, mauvaise relation avec les autres et interaction sociale réduite) [35].

6.3 Symptômes cognitifs

Les dysfonctionnements cognitifs apparaissent largement chez les patients atteints de schizophrénie. Ces troubles cognitifs comprennent :

- Différents types de mémoire (mémoire de travail, mémoire à long terme, mémoire déclarative verbale et mémoire épisodique),
- L'attention et l'apprentissage [35].

Ces troubles sont les caractéristiques les plus invalidantes et les plus persistantes de la maladie et constituent le meilleur indicateur de l'issue à long terme chez les patients [36].

7 Types de schizophrénie

Suivant le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR), la schizophrénie est divisée en cinq grandes familles [2].

7.1 Schizophrénie paranoïde

Lorsque les symptômes positifs sont au premier plan, la schizophrénie est considérée comme paranoïaque [37]. Le tableau clinique est caractérisé principalement par les hallucinations auditives et les délires. Le sujet répond le plus souvent aux traitements antipsychotiques [22].

7.2 Schizophrénie désorganisée

La schizophrénie est considérée désorganisée lorsque la désorganisation est évidente [37]. Elle se caractérise par des discours et des comportements désorganisés et un affect inapproprié. Ils ne doivent pas répondre aux critères du type catatonique[22].

7.3 Schizophrénie catatonique

Elle se caractérise par la présence de troubles moteurs spécifiques [37]. Le patient présente une immobilité motrice associée à une posture rigide de type poupée de cire (le patient conserve la posture qu'on lui a donné). En revanche, il peut présenter des phases d'activité motrice excessive alors qu'il n'est pas sollicité. Il est par ailleurs enfermé dans un mutisme ou répète toujours les mêmes phrases. Cette forme est traitable et est donc rarement définitive [22].

7.4 Schizophrénie résiduelle

La schizophrénie résiduelle est une forme progressive de la maladie, qui se développe après une phase paranoïde, catatonique ou indifférenciée et se caractérise par une symptomatologie peu intense [37]. Le patient présente une absence d'idées délirantes, d'hallucinations et de discours ou de comportements désorganisés ou catatoniques. Cependant, il persiste des éléments de la maladie comme les symptômes négatifs[22].

7.5 Schizophrénie indifférenciée

La schizophrénie est dite indifférenciée lorsque le tableau clinique n'est pas caractérisé par une prédominance des symptômes positifs, des symptômes catatoniques ou de la désorganisation. Lorsque ces symptômes apparaissent, ils ne sont pas intenses. Ils sont souvent associés à des symptômes négatifs [37]. Dans cette catégorie, on trouve les patients atteints de la pathologie mais n'appartenant à aucune des classes précédentes [22].

8 Diagnostique

Il n'existe pas de tests cliniques ou de laboratoire pour le diagnostic de la schizophrénie[36]. Le diagnostic de la schizophrénie est basé sur le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux[17].Il nécessite la confirmation que les patients répondent aux critères établis pour le trouble[38] (**voir le Tableau 2**).

Tableau 02 : Critères diagnostiques de la schizophrénie DSM-V [39] .

| <i>Critères</i> | |
|------------------|--|
| <i>Critère A</i> | Deux (ou plus) des éléments suivants (au moins l'un d'entre eux doit comprendre 1-3) : 1. Délires 2. Hallucinations 3. Discours désorganisé 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique 5. Symptômes négatifs (c'est-à-dire expression émotionnelle diminuée ou avolition). |
| <i>Critère B</i> | Un ou plusieurs domaines majeurs de fonctionnement, tels que le travail, les relations interpersonnelles, sont nettement inférieurs au niveau atteint avant l'apparition du trouble. |
| <i>Critère C</i> | Les signes continus de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. |
| <i>Critère D</i> | Le trouble schizo-affectif et le trouble dépressif et bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été exclus. |
| <i>Critère E</i> | Exclusion d'une substance / de l'état médical général. |
| <i>Critère F</i> | En cas d'antécédents de troubles du spectre autistique ou d'autres troubles de la communication apparus dans l'enfance, le diagnostic supplémentaire de schizophrénie n'est posé que si des délires ou des hallucinations importants sont également présents depuis au moins un mois (ou moins en cas de traitement réussi). |

9 Traitement

Le traitement efficace de la schizophrénie passe par une approche complexe et systématique comprenant un traitement pharmacologique, psychologique et social, ainsi qu'un soutien.

Le traitement pharmacologique comprend l'utilisation de médicaments qui réduisent l'expression des principaux symptômes de la schizophrénie [35].

- Les symptômes positifs peuvent être gérés en utilisant les antipsychotiques typiques (première génération) tels que la chlorpromazine, l'halopéridol et la perphénazine. Les antipsychotiques typiques ont peu d'impact sur les symptômes négatifs ou les troubles cognitifs des patients schizophrènes.
- Les antipsychotiques atypiques (médicaments de deuxième génération) comme la clozapine ou l'olanzapine ont un antagonisme sérotonine-dopamine qui améliore les symptômes psychotiques de la schizophrénie en bloquant partiellement les récepteurs de la dopamine (en particulier les récepteurs D2) pour empêcher une suractivité de la dopamine dans le striatum[17].

Ainsi, de nouvelles cibles médicamenteuses donnant lieu à des médicaments dotés de nouveaux mécanismes d'action ont été proposées. En particulier, les cibles glutamate et nicotinique semblent prometteuses. Les ligands sélectifs du récepteur métabotropique du glutamate, de la phosphodiesterase, du transporteur de glycine de sous-type 1 et du récepteur nicotinique alpha7 de l'acétylcholine méritent d'être étudiés plus avant[40].

En plus du traitement pharmacologique de la schizophrénie, d'autres modalités, telles que la thérapie par l'exercice, ont été proposées comme options thérapeutiques adjuvantes ou primaires. Ces améliorations comprennent une diminution des symptômes positifs et négatifs et une amélioration de la qualité de vie. La recherche a montré que l'exercice entraîne une augmentation de la plasticité hippocampique dans le cerveau des patients atteints de schizophrénie et des témoins, suggérant que l'exercice peut être utilisé dans le cadre d'un plan de traitement bénéfique pour les patients atteints de schizophrénie [27].

- **Inhibiteurs de la D amino-acide oxydase**

La d-sérine est un coagoniste important du récepteur NMDA du glutamate, et des preuves croissantes suggèrent que les niveaux et/ou l'activité de la d-sérine peuvent être dysfonctionnels dans la schizophrénie et que la facilitation de la transmission de la d-sérine pourrait constituer une avancée thérapeutique significative, en particulier là où les traitements conventionnels ont échoué [41].

L'augmentation de la fonction des récepteurs NMDA, peut-être en inhibant la dégradation de la D-sérine induite par la D-aminoacide oxydase (DAAO), pourrait soulager les symptômes des patients schizophrènes. En outre, il a été suggéré que la co-administration de D-sérine avec un inhibiteur humain de la DAAO pourrait être un moyen plus efficace d'augmenter les niveaux de D-sérine dans le cerveau [42] . Ce titre sera détaillé dans le Chapitre02.



CHAPITRE 02 : ***D-aminoacide oxydase***



1 Généralités

Les acides aminés sont un groupe de composés organiques contenant deux groupes fonctionnels (amine et carboxyle) sur les mêmes molécules. Le groupe amine ($-\text{NH}_2$) est basique tandis que le groupe carboxyle ($-\text{COOH}$) est de nature acide [43].

Les acides aminés, éléments constitutifs des peptides et des protéines, se trouvent naturellement sous deux formes (énantiomères L et D), à l'exception de la glycine qui ne possède pas de centre chiral [44]. La structure des (L- et D-acides aminés) s'écrit en fonction de la direction du groupe fonctionnel ($-\text{NH}_2$) dans la configuration de l'acide aminé [43].

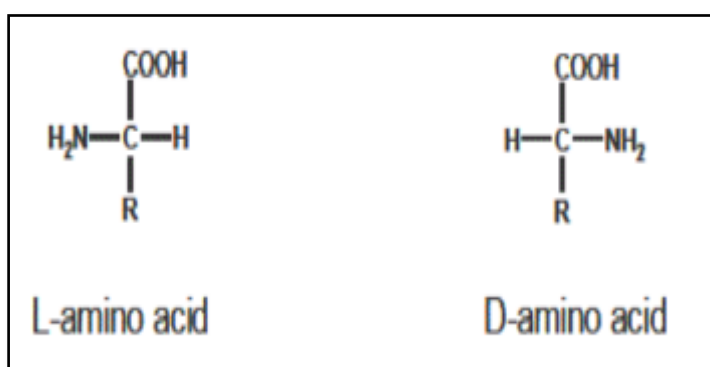


Figure 05 : Structure chimique de L/D-aminoacide[43]

La première preuve que les acides aminés naturels sont oxydés a été présentée en 1910 dans un modèle de perfusion [45]. Au sens large, les aminoacides oxydases (AAO) peuvent être décrites comme des enzymes qui oxydent les acides aminés en libérant de l'ammonium et du peroxyde d'hydrogène. On reconnaît deux grands groupes de ces enzymes en fonction de la chiralité de l'acide aminé utilisé comme substrat [46] : L-aminoacide oxydase et D-aminoacide oxydase .

1.1 L-aminoacide oxydase

Les L-aminoacides oxydases (EC 1.4.3.2) catalysent la réaction de désamination oxydative des L-aminoacides suivie de la formation de peroxyde d'hydrogène et de l' α -iminoacide correspondant. L'iminoacide résultant subit une hydrolyse non enzymatique en α -cétoacide et en ion ammonium [47]. LAAOs sont le plus souvent des enzymes dépendant de la flavine adénine dinucléotide (FAD) et, dans certains cas, du cofacteur apparenté, la flavine mononucléotide (FMN) [45]. Les LAAO purifiés à partir de venins de serpent sont les

membres les mieux étudiés de cette famille d'enzymes, bien qu'un certain nombre de LAAO provenant de sources bactériennes et fongiques aient également été signalés [48].

1.2 D-aminoacide oxydase

La D-aminoacide oxydase (DAAO, EC 1.4.3.3) est une flavoprotéine qui catalyse la désamination oxydative des D-aminoacides neutres en iminoacides correspondants, qui sont spontanément hydrolysés en α -cétoacides et ammoniac, tandis que le cofacteur FAD réduit est réoxydé par l'oxygène moléculaire pour produire du peroxyde d'hydrogène [49-50].

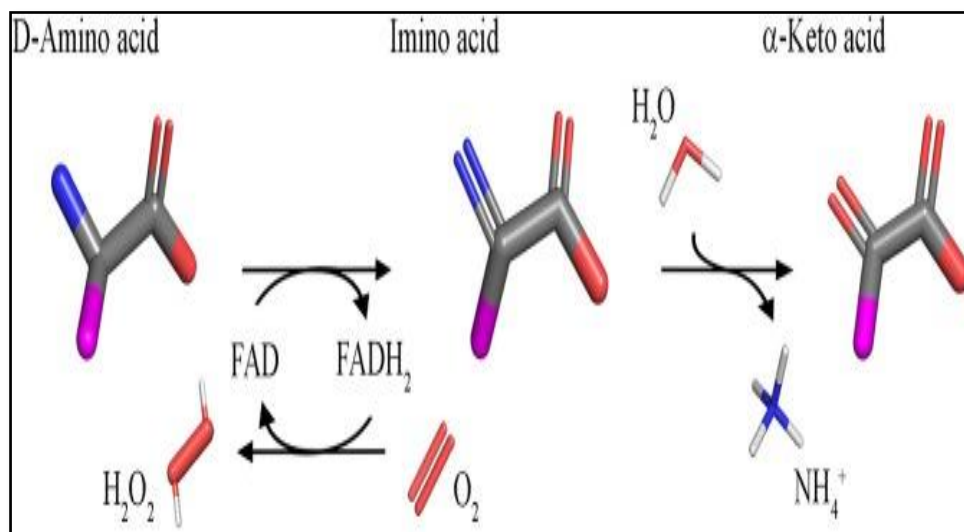


Figure 06 : Réaction catalysée par D-aminoacide oxydase [50]

La DAAO a été décrite pour la première fois par Krebs en 1935 [50]–[52] comme la première flavoenzyme de mammifère et la première enzyme flavine adénine dinucléotide (FAD) [52] et au fil des ans, elle a été étudiée en tant que prototype des oxydases dépendantes du FAD et a fait l'objet d'une multitude d'études [50].

La réaction catalysée par la DAAO est d'intérêt biotechnologique puisqu'elle peut être utilisée :

- En biocatalyse (pour produire des acides α -céto à partir d'acides aminés D ou de l'acide 7-aminocéphalosporanique à partir de la céphalosporine C, pour résoudre des mélanges racémiques d'acides aminés naturels et synthétiques, etc).
- Dans les biocapteurs.

- Dans la thérapie du cancer.

Pour une telle utilisation, le DAAO a été isolé à partir de microorganismes : ceux de « *Trigonopsis variabilis* » et « *Rhodotorula gracilis* » ont été étudiés en profondeur [50].

2 D-aminoacide oxydase (DAAO)

2.1 Fonction et répartition des DAAOs

Les acides D-aminés jouent un rôle clé dans la régulation de nombreux processus dans les cellules vivantes. La D-aminoacide oxydase (DAAO) dépendante de la FAD est l'une des enzymes les plus importantes responsables du maintien d'un niveau approprié d'acides D-aminés [51].

La DAAO joue divers rôles dans différents organismes : chez les micro-organismes, il catalyse le catabolisme des D-acides aminés pour le métabolisme cellulaire, et des fonctions spécifiques ont été proposées chez les nématodes, les insectes et les vertébrés inférieurs [53]. Chez les eucaryotes supérieurs - les vertébrés et surtout chez les mammifères, le rôle principal de la DAAO est de maintenir un certain niveau d'acides aminés D, qui sont des régulateurs de nombreux processus importants, principalement l'activité nerveuse [54].

Chez les mammifères, le DAAO est principalement présent dans les reins, le foie et le cerveau [53-55], notamment le tronc cérébral inférieur, le cortex, l'hippocampe et abondamment distribué dans la moelle [56]. Elle est principalement localisée dans les peroxysomes, cependant dans les cellules neuronales, l'enzyme ne présente pas une localisation peroxysomale exclusive. Elle peut être trouvée à la fois dans les neurones et les cellules gliales [57].

2.2 Structure de DAAO

La DAAO humaine (hDAAO) se présente toujours sous la forme d'un homodimère formé de 347 résidus par monomère [49], lie une molécule de FAD de manière non covalente, donnant un complexe de 40,3 kDa [58].

Elle est composée de 11 α -hélices et de 14 β -brins. La hDAAO est constituée de deux régions interconnectées [49-50] :

- ✓ Un domaine de liaison au FAD (FBD) contenant le motif de liaison au dinucléotide (pli de Rossmann) [50], formé par les résidus 1-87, 140-195 et 286-347 [49].
- ✓ Un domaine de liaison au substrat (SBD) dans lequel un grand feuillet β antiparallèle et torsadé forme le toit du site actif et une partie de l'interface d'oligomérisation [50], formé par les résidus 88-139 et 196-285 [49].

La hDAAO est un homodimère stable : les deux monomères interagissent via une géométrie tête-à-tête [50].

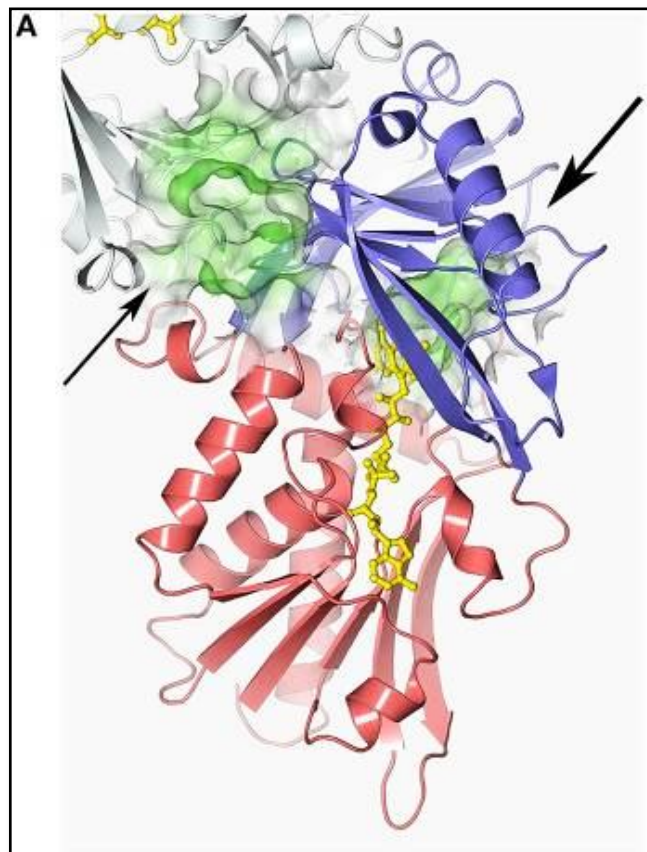


Figure 07 : Structure tridimensionnelle de la hDAAO (code pdb 2e49). (A) Le protomère hDAAO est constitué de deux domaines : le domaine de liaison au substrat et le domaine de liaison au FAD (en bleu et rouge, respectivement). L'entrée du site actif est indiquée par une grande flèche. La flèche fine indique le site supplémentaire putatif de liaison au ligand [50].

2.3 Site actif

Le site actif de la hDAAO est formé par une cavité de ~ 220 Å³ dans le SBD de la protéine. Le carbone α de l'acide aminé substrat et ses substituants carboxyliques et aminés se fixent au-dessus du côté opposé de la fraction isoalloxazine, qui forme le plancher du site actif [58].

Le résidu qui contribue principalement à l'énergie de liaison du substrat est Arg283, qui forme une interaction électrostatique bidentée avec le groupe α -COOH de l'acide aminé, chargé négativement. L' α -COOH du substrat est également relié par une liaison H à l'hydroxyle de Tyr228 (Donneur de liaison hydrogène) [49-58].

L' α -NH₂ du substrat forme deux liaisons H : une avec l'oxygène de la chaîne principale de Gly313 l'accepteur de liaison hydrogène (qui, dans les protéines homologues, peut être remplacé par un petit résidu tel que l'alanine ou la sérine) et une avec l'oxygène du groupe C (4) = O de FAD [58]. La chaîne latérale du substrat est située dans une cavité principalement apolaire vers l'entrée du site actif, qui est bordée par les résidus Leu51, Gln53, Leu215, et Ile230 ; cette région est appelée "poche de spécificité du substrat" [50-58]. Cette région du site actif est principalement hydrophobe et entraîne une préférence pour les acides aminés D ayant une chaîne latérale non polaire, par exemple la D-alanine et la D-proline [59].

Le DAAO humain est capable d'oxyder efficacement les acides aminés contenant de grandes chaînes latérales, par exemple la D-Dopa [59] , voir **Figure 08**.

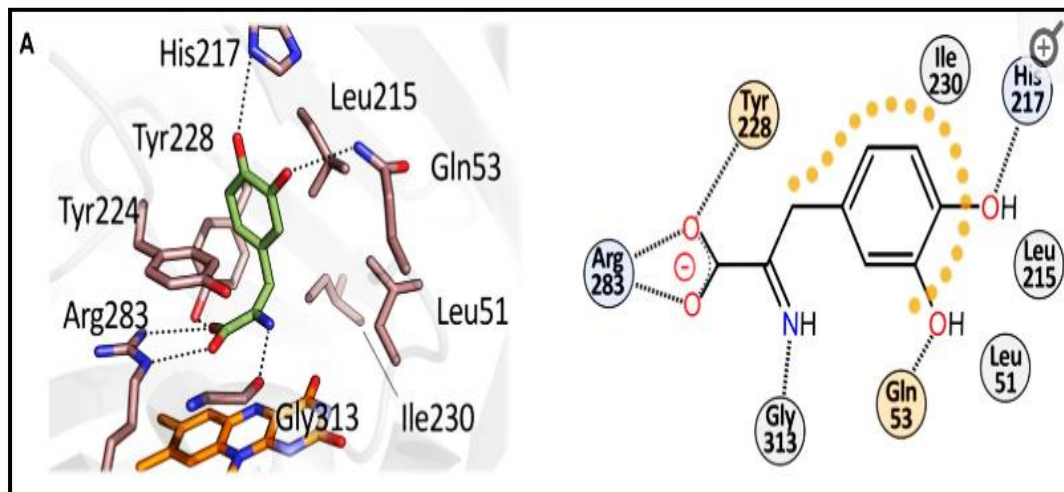


Figure 08 : DAAO humain en complexe avec l'imino-DOPA, (code PDB 2E82). A gauche : détail du site actif [58].

Le " toit " du site actif est formé par la chaîne latérale du Tyr224, un résidu appartenant à une boucle mobile (216-228) : l'échange produit/substrat pendant la catalyse est facilité par le passage de ce résidu d'une conformation fermée à une conformation ouverte. Ce changement de conformation influence significativement les propriétés de l'enzyme : il limite le turnover, augmente l'hydrophobie du site actif et permet à la hDAAO de fixer des substrats de grande taille [50].

Tyr224, qui appartient à la boucle flexible du site actif, est capable de former des interactions d'empilement π - π avec des ligands aromatiques (par exemple, le benzoate) [58], voir **Figure 09**.

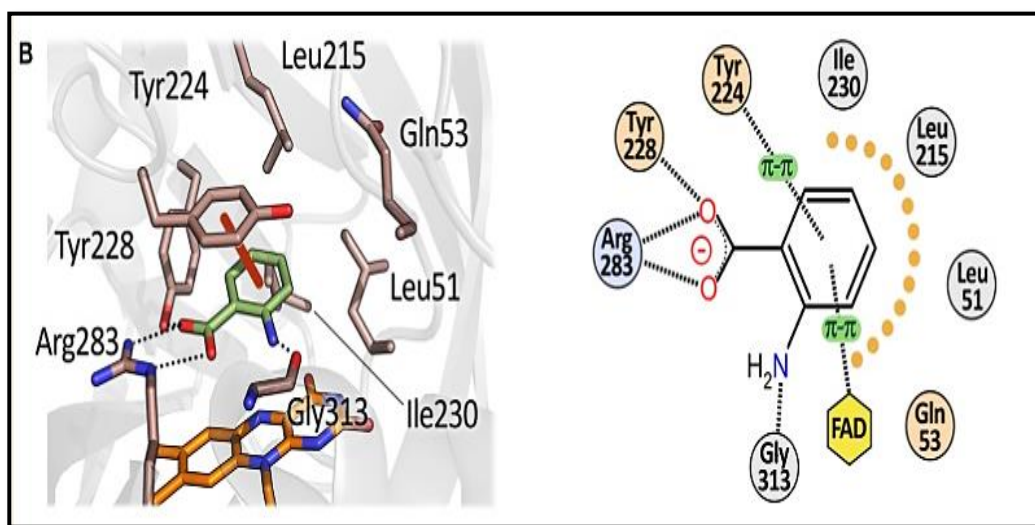


Figure 09 : DAAO humaine en complexe avec l'aminobenzoate, (code PDB : 2E4A). À gauche : détail du site actif [58].

2.4 Mécanisme d'action

Les données les plus intéressantes et les plus importantes pour la régulation du système nerveux, la sécrétion d'hormones et d'autres processus par les acides aminés D ainsi que le développement de différentes maladies sous une activité DAAO modifiée sont présentées. Le mécanisme de régulation est complexe et multiparamétrique car une même enzyme influence simultanément le niveau de différents acides aminés D, ce qui peut entraîner des effets opposés [51].

La DAAO est impliquée dans les maladies neurodégénératives et les troubles neuropsychiatriques tels que la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie [60]. Il joue un rôle crucial dans l'oxydation de la d-sérine, un co-agoniste du récepteur NMDA [61], en H₂O₂ et les α -cétoacides correspondants [62]. Chez les rongeurs et les humains, l'expression de la DAAO reflète la distribution de la D-sérine [50].

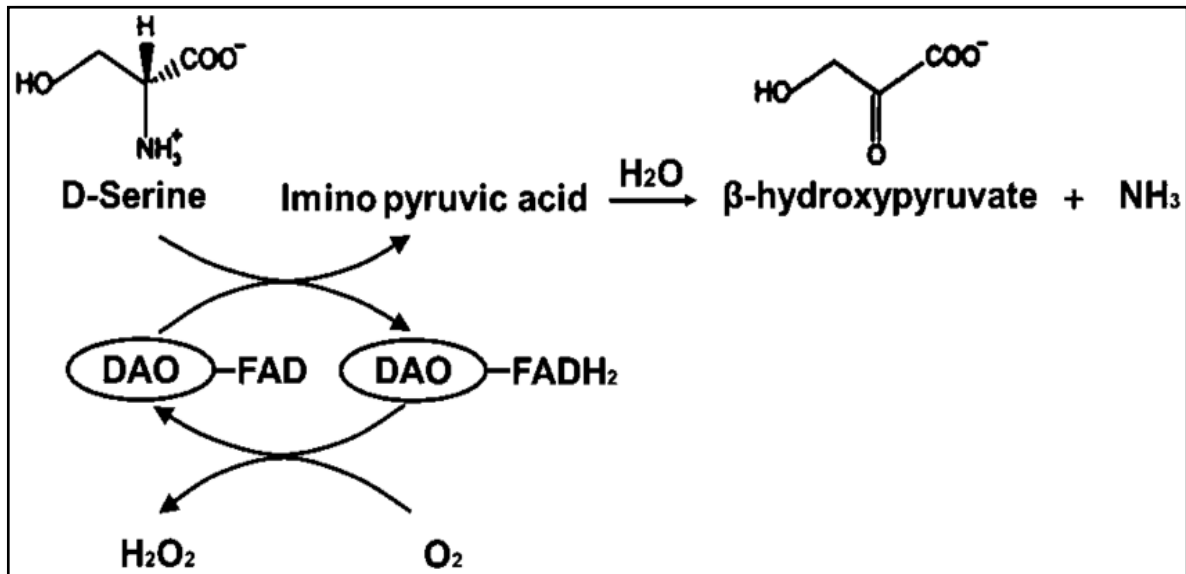


Figure 10 : la désamination oxydative de la D-sérine catalysée par la DAAO [63].

Le NMDAR est un récepteur du glutamate dans le cerveau connu pour jouer un rôle central dans les processus du système nerveux tels que la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire et la sensation de douleur [64].

Étant donné que l'hypofonctionnement des récepteurs NMDA joue un rôle important dans la physiopathologie de la schizophrénie, serait impliquée dans les symptômes positifs, négatifs et cognitifs [61], des efforts considérables ont été déployés pour développer des inhibiteurs de la DAAO comme approche pharmacologique pour augmenter la D-sérine et faciliter la neurotransmission médiée par les récepteurs NMDA [65]. En effet, il a été démontré à partir d'échantillons de tissus cérébraux post mortem de patients souffrant de schizophrénie que l'expression et l'activité enzymatique de DAAO étaient élevées par rapport aux témoins sains [61].

En outre, la néphrotoxicité induite par la d-sérine est très probablement due à la production de peroxyde d'hydrogène en tant que sous-produit de l'oxydation médiée par la DAAO. Ces résultats suggèrent collectivement que l'inhibition de la DAAO exercerait deux effets bénéfiques sur le traitement par la d-sérine :

- ✓ Amélioration de la biodisponibilité de la d-sérine.
- ✓ Atténuation de la néphrotoxicité induite par la d-sérine [66].

2.5 Inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase

Grâce à la modulation de D-niveaux de sérine [67], Une attention accrue a été portée à la DAAO en tant que cible thérapeutique, et on s'attend maintenant à ce qu'un ou des inhibiteurs de la DAO qui augmentent les niveaux de D-Ser et/ou de D-Ala dans le cerveau soient un ou des médicaments antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie [68].

Les inhibiteurs sont présentés en trois classes qui évoluent depuis les petits analogues polaires du substrat, en passant par les composés mimétiques de l'acide, jusqu'aux composés plus importants de type plomb [49].

2.5.1 Inhibiteurs de première génération

La plupart sont de petites molécules polaires en accord avec les propriétés du site actif de l'enzyme [61]. Ce sont des acides carboxyliques, le groupe carboxylique de ces composés interagit avec Arg283 dans le site catalytique [49], tandis que le cycle aromatique forme des interactions π - π stacking avec la chaîne latérale de Tyr224 [58].

2.5.1.1 Acide 5-méthylpyrazole-3-carboxylique

L'affinité considérable de la DAAO humaine pour ce composé ($K_i=0,39 \mu\text{M}$) est due à un meilleur réseau de liaisons H formé au niveau du site actif. Des études in vivo et ex vivo ont démontré que ce composé était capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) chez le rat, augmentant le niveau de D-Ser dans des régions sélectionnées du cerveau [50], [58]. Il a été constaté que ce composé était un puissant inhibiteur de la DAAO in vitro ($IC_{50}= 0.91 \mu\text{M}$) ainsi qu'ex vivo ($ED_{50}= 2.2-395 \mu\text{M}$) [59].

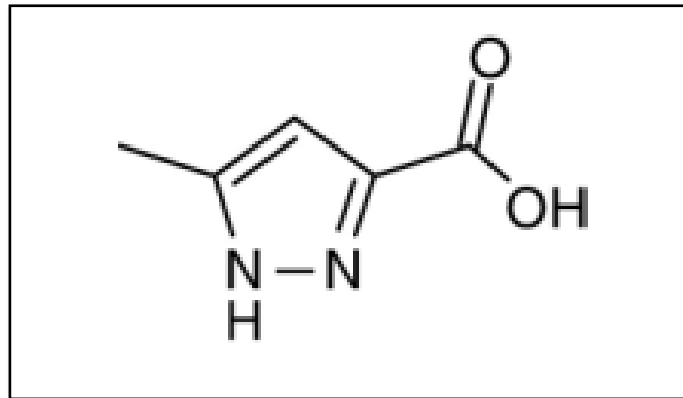


Figure 11 : Structure chimique de AS057278 (Acide 5-méthylpyrazole-3-carboxylique) [69]

2.5.1.2 Benzoate de sodium

Un conservateur alimentaire largement utilisé avec un profil de sécurité bénéfique, a montré son efficacité contre la schizophrénie lors d'un essai clinique et un autre essai est en cours de planification [57]. Le traitement complémentaire avec le benzoate a amélioré de manière significative divers domaines de symptômes et la neurocognition chez les patients atteints de schizophrénie chronique. Les résultats préliminaires sont prometteurs pour l'inhibition de la d-aminoacide oxydase en tant que nouvelle approche pour le développement de nouveaux médicaments contre la schizophrénie.[70]

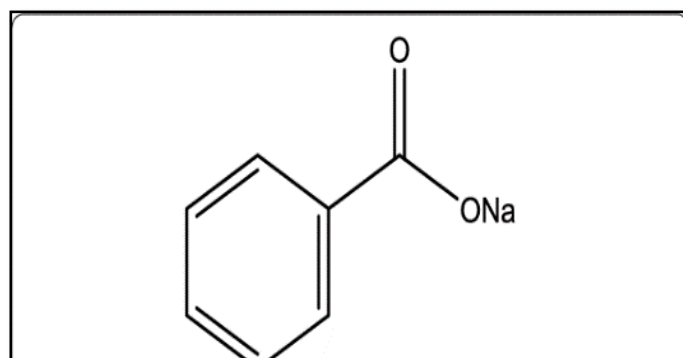


Figure 12 : Structure chimique de benzoate de sodium [71]

2.5.2 Inhibiteurs de deuxième génération

Composés plus grands que les inhibiteurs classiques [50], la deuxième génération d'inhibiteurs de la DAAO humaine comprend des composés formés par deux noyaux hétérocycliques condensés et substitués [58]. le groupe carboxylique est remplacé par un groupement bioisostérique, tout en conservant la structure à double cycle fusionné [57].

2.5.2.1 6-chlorobenzo[d]isoxazol-3-ol (CBIO)

Le 6-chlorobenzo[d]isoxazol-3-ol (CBIO) inhibe puissamment la DAAO avec un IC₅₀ de 188 nM [72]. La biodisponibilité du CBIO est proche de 30 % chez le rat et la souris, avec une pénétration modeste dans le cerveau (rapport cerveau/plasma de 0,04 et 0,03 chez le rat et la souris, respectivement) [57].

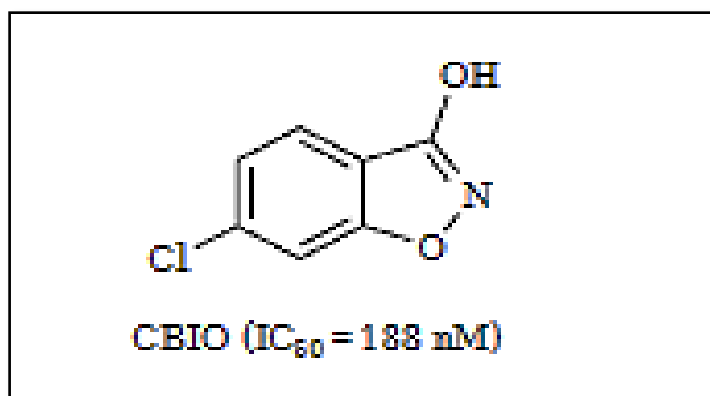


Figure 13 : Structure chimique de CBIO [73]

2.5.2.2 Dérivés de 3-Hydroxyquinolin-2(1H) -one

La 3-Hydroxyquinolin-2(1H) -one [composé 2] a été découverte par un criblage à haut débit dans un essai fonctionnel pour être un inhibiteur puissant de la DAAO humaine. [Composé 2] s'est révélé être un inhibiteur puissant de la h-DAAO (IC₅₀ = 4 nM) [74].

Une évaluation parallèle de la stabilité de [composé 2] dans les microsomes humains a suggéré une faible clairance métabolique [74]. La substitution de groupes plus importants sur le cycle aryle du composé 2 aurait empêché l'occupation du site actif, et donc des groupes plus petits ont été utilisés pour améliorer la biodisponibilité orale et réduire la clairance, tout en conservant la puissance et le faible poids moléculaire [59].

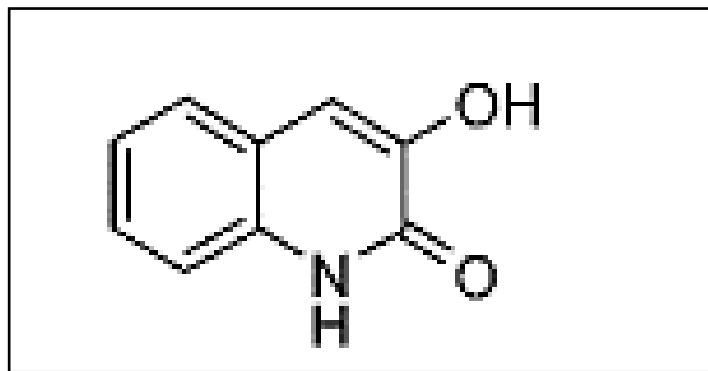


Figure 14 : Structure chimique du composé 2 (3-Hydroxyquinoline -2(1H)-one) [74]

2.5.2.3 Dérivés des coumarines

La littérature rapporte que la 3-hydroxycoumarine est un puissant inhibiteur de la DAAO et représente une piste idéale pour le développement de nouveaux inhibiteurs de la DAAO [59]. Les inhibiteurs les plus puissants sont la 3,7-dihydroxycoumarine et la 6,7-dihydroxycoumarine, avec des valeurs de IC₅₀ de 0,167 et 0,224 μ M, respectivement [67].

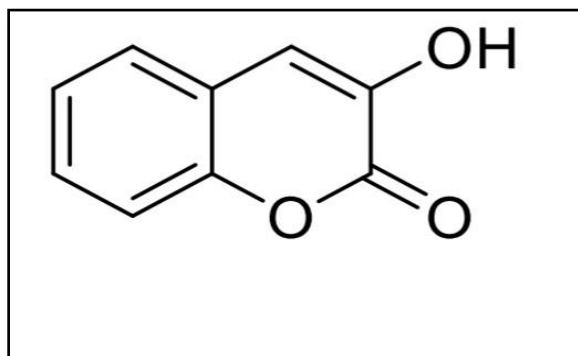


Figure 15 : Structure chimique de 3-Hydroxycoumarine [59].

2.5.3 Inhibiteurs de troisième génération :

Composés volumineux et flexibles dont la chaîne latérale se lie à une « sous-poche » supplémentaire à l'entrée du site actif générée par un changement conformationnel de Tyr224 induit par la liaison de ligand [50] , Les inhibiteurs de troisième génération sont basés sur des bioisosters d'acides carboxyliques cycliques reliés à des groupements non polaires lourds par un lieu flexible [57]. Le premier exemple de composés qui exploitent ce mode différent d'interaction avec l'hDAAO sont les dérivés de l'acide kojique. Cette classe de composés, dans laquelle un dérivé O-phényle substitué était relié à l'acide kojique par un lieu à 2 atomes, a montré une IC₅₀ de l'ordre de centaines de nM [58].

2.5.4 Inhibiteurs de nouvelle génération

Une classe très récente d'inhibiteurs de hDAAO a été identifiée par un criblage innovant à haut débit et les travaux réalisés par le laboratoire de Pollegioni sur pLG72 [58], l'un des principaux partenaires de liaison de la hDAAO potentiellement pertinent pour la schizophrénie [75].

Des molécules pouvant interagir avec le complexe hDAAO-pLG72 car elles contiennent la sous-structure « ebsoufre » (2-phényl-2,3-dihydro-1,2-benzothiazol-3-one) qui forme des liaisons S-S thiol avec les cystéines de hDAAO, lorsque la protéine est partiellement dépliée en raison de la liaison de pLG72 [50].

Le Composé [2-(2,5-diméthylphényl)-6-fluorobenzo[d]isothiazol-3(2H)-one] inhibe hDAAO, agissant à la fois comme inhibiteur compétitif de la FAD et de la D-sérine [50].



CHAPITRE 03 : *Le docking moléculaire*



1 Introduction

La découverte de médicaments est un processus à multiples dimensions, qui implique l'identification d'une substance chimique médicamenteuse utile sur le plan thérapeutique pour le traitement et la gestion d'une maladie [76]. La recherche et le développement d'un nouveau médicament est un processus coûteux et complexe, qui prend en moyenne 10 à 15 ans et coûte environ 1,8 milliard de dollars [77]. Avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire s'est très vite introduit dans le domaine de la recherche en biologie [78]. Cette méthode est largement utilisée pour l'identification de nouveaux inhibiteurs et de médicaments déjà connus (repositionnement de médicaments) pour la cible d'intérêt. Ce processus est considéré comme avantageux par rapport à la découverte traditionnelle de médicaments de-novo, car il réduit les risques de développement et permet de gagner du temps et de l'argent [79].

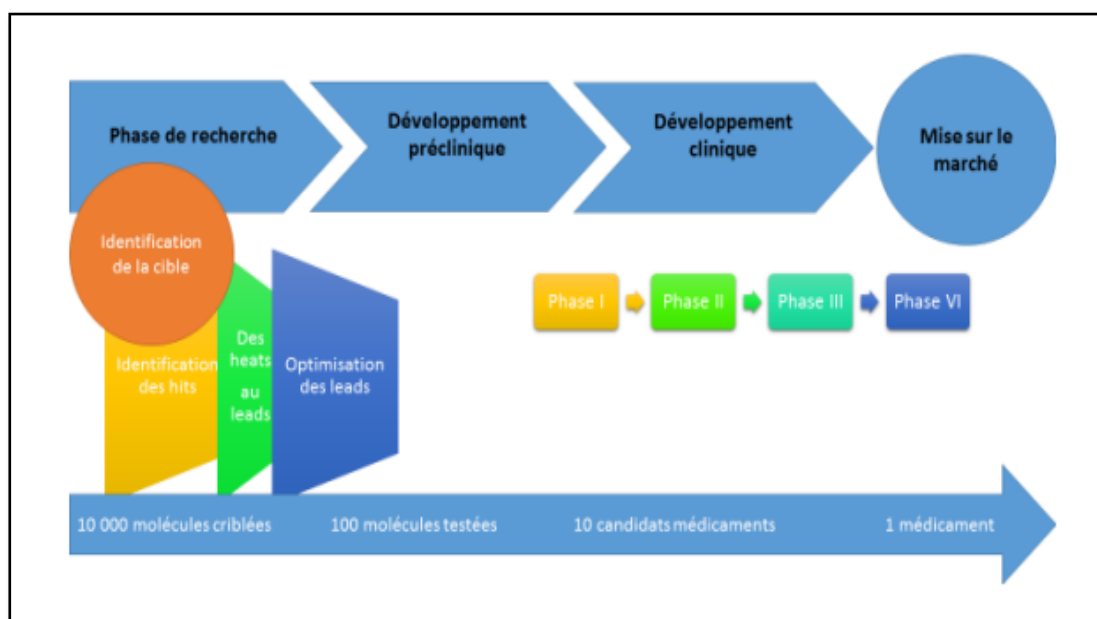


Figure 16 : Etapes de recherche et développement de nouveaux médicaments [80].

2 Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode permettant d'identifier l'architecture des composés générés par deux ou plusieurs molécules distinctes par le biais de calculs [81]. Depuis son développement dans les années 1980 [82], Les études de docking moléculaire sont essentiellement utilisées pour prédire l'affinité de liaison, la pose de liaison préférée et l'interaction du complexe ligand-récepteur avec une énergie libre minimale. Les interactions protéine-ligand, protéine-nucléotide et protéine-protéine (PPI) sont toutes possibles dans les

études de docking [79]. Actuellement, ce processus est possible en utilisant le logiciel disponible gratuitement pour un usage académique et peut être effectué via des interfaces utilisateur graphiques sans nécessiter de commandes dactylographiées ni d'expérience avec les langages de programmation informatique. Le processus utilise des algorithmes pour rechercher le site de liaison et « adapter » le ligand dans l'espace 3D défini [83].

Le docking est réalisé par deux étapes interdépendantes [79] :

- ✚ La première (Docking) permet aux petites molécules testées d'explorer l'espace conformationnel autour de la protéine. La molécule adopte plusieurs conformations et plusieurs positions au niveau de son récepteur [84-85].
- ✚ La deuxième (Scoring) est l'étape de classement, permet d'évaluer les poses obtenues lors de la première étape pour ne retenir que les meilleures. Cette étape donne lieu à un score. Une fonction de score doit être efficace et sélective, elle doit diriger la recherche en fournissant un gradient d'énergie, et identifier le mode d'interaction correct parmi un ensemble de leurres [85].

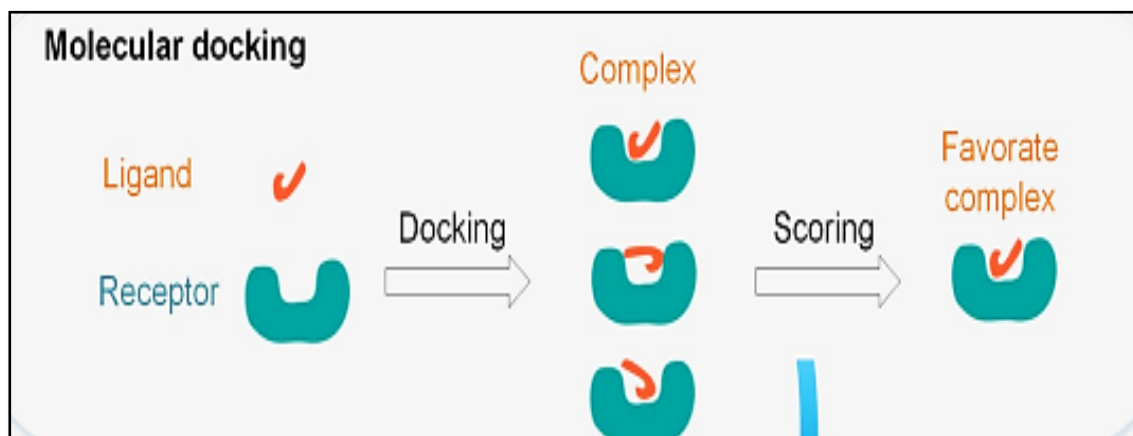


Figure 17 : Principe du docking moléculaire [86]

3 Types de docking

Il existe différents types de procédures de docking moléculaire impliquant un ligand/cible flexible ou rigide, en fonction des objectifs des simulations de docking [87].

Docking rigide : Le ligand et la protéine sont tous deux considérés comme des entités rigides [88] et l'algorithme de recherche essaie d'orienter un ligand rigide dans une poche de liaison rigide [89]. Cette approximation est analogue au modèle de liaison "lock-key"

où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels suite à leur interaction [90] (voir **Figure 18**), et est principalement utilisée pour le docking protéine-protéine [88].

Docking semi-flexible : la flexibilité du ligand est prise en compte et le récepteur est considéré comme une structure rigide [91]. Il donne des résultats plus précis que le docking rigide [92].

Docking flexible : il est basé sur le concept qu'une protéine n'est pas une entité rigide passive pendant la liaison et considère à la fois le ligand et la protéine comme des éléments flexibles [88]. Les récepteurs et les ligands doivent changer leur conformation pour bien s'adapter les uns aux autres. Ainsi, nous développons le "induced fit model" [93] (voir **Figure 18**). Il s'agit d'une méthode avantageuse en raison de son efficacité de calcul et de sa facilité d'application [92].

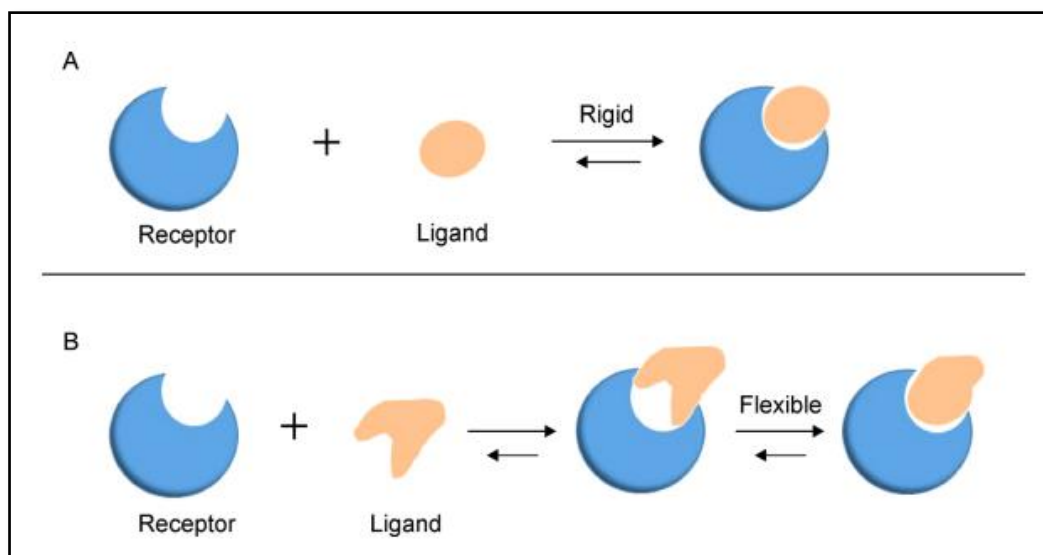


Figure 18 : Deux modèles de docking moléculaire . (A) A lock-and-key model. (B) Induced fit model [93].

La quasi-totalité des programmes de docking utilisés actuellement proposent une approche qui prend en compte la flexibilité du ligand, et un récepteur rigide. L'utilisation de tels programmes mènent à de bons résultats, principalement quand la protéine a une flexibilité limitée [84].

4 Choix de l'algorithme de recherches

Un algorithme de docking doit être capable de générer les modes de liaison attendus pour des ligands. Pour cela, il est nécessaire que l'algorithme d'une recherche conformationnelle puisse explorer l'espace conformationnel possible, de façon efficace et exhaustive [85]. Il existe une panoplie d'algorithmes de docking qu'on peut répartir en deux grandes catégories selon la méthode utilisée [84] :

4.1 Ajustement de fragments (Matching)

Les algorithmes de fragmentation / reconstruction (méthodes de construction incrémentale) divisent généralement le ligand en petits noyaux rigides et des jonctions flexibles. Les fragments du noyau rigides sont amarrés d'abord dans le site de liaison et les parties flexibles sont ajoutées progressivement pour reconstruire le ligand complet [94]. Des programmes comme FlexX, Surflex et Dock utilisent cette approche qui permet notamment un criblage rapide de vastes chimio thèques de molécules [84].

4.2 Simulation par trajectoire

La seconde approche, par trajectoire, est plus précise : à partir d'une position initiale aléatoire, à l'extérieur du site actif, le ligand considéré dans son entier explore le site étudié par la répétition successive de mouvements et d'évaluations de l'interaction ligand-récepteur. Les mouvements sont effectués par des opérations de translation, de rotation et de changement de conformation et bien entendu, l'algorithme s'arrête lorsqu'il trouve la position idéale du ligand dans le récepteur. Ces techniques sont plus lentes que celles par matching mais prennent mieux en compte la flexibilité du ligand et permettent l'exploration de régions plus vastes. Dans cette catégorie nous pouvons citer GLIDE, GOLD et AutoDock [84].

5 Interactions moléculaires

Outre la complémentarité structurale, l'importance de l'affinité des liaisons chimiques est mise en avant dès 1940 par Pauling et Delbrück [95]. Le docking moléculaire s'intéresse particulièrement à l'étude des interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires [96]. Les différentes interactions étudiées entre le ligand et la protéine sont [97], [98] :

5.1 Interactions électrostatiques

Une liaison ionique se forme entre deux atomes d'électronégativités très différentes. On obtient deux ions (positif et négatif) liés essentiellement par force électrostatique. La distance entre les centres chargés doit être inférieure à 4.0-4.5 Å. Les liaisons ioniques ont une force variant entre 5 et 10 kcal/mol dans un environnement aqueux [99].

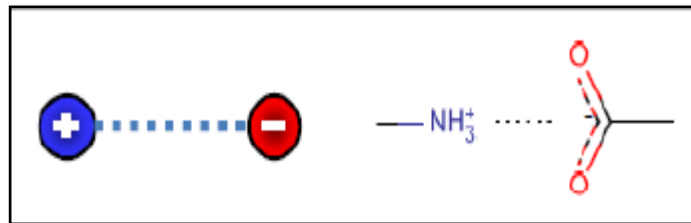


Figure 19 : Liaison ionique [96].

5.2 Interactions de Van Der Waals

Elles reposent sur les interactions entre les dipôles constitués par les molécules non permanentes de faible rayon d'action. Pour des atomes distants de 3-4 Å, l'énergie de liaison est seulement comprise entre 0.4 et 4 kJ/mol. Elles sont nombreuses et contribuent essentiellement dans la recherche de la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [100].

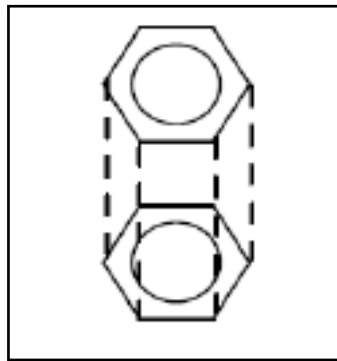


Figure 20 : Interaction de Van Der Waals [96].

5.3 Liaison hydrogène

la liaison hydrogène est une interaction attractive entre un atome d'hydrogène électropositif provenant d'un fragment moléculaire X-H (appelé le donneur), et un atome ou groupe d'atomes électronégatifs Y (appelé l'accepteur), où il y a preuve de la formation d'une liaison [101], et avec une force de l'ordre de 2 à 4 Kcal/mol agit dans les systèmes biologiques[102]. Les valeurs des angles et des distances varient respectivement de 90 à 180 degrés (et plus la valeur observée approche cette valeur théorique, plus l'interaction est forte et de 1.2 à 4.0 Å [94], [101]. On peut distinguer deux types de liaisons hydrogène suivant qu'elles se développent entre deux molécules distinctes (liaisons hydrogène intermoléculaires) ou entre deux groupes d'atomes au sein d'une même molécule (liaisons hydrogène intramoléculaires) [103].

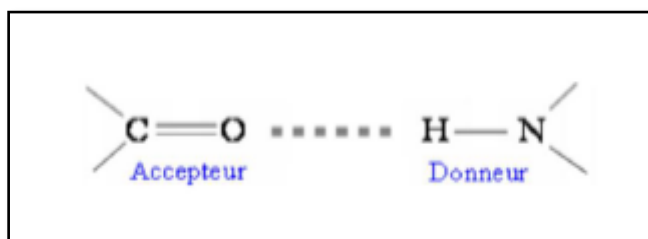


Figure 21 : La liaison hydrogène [96].

5.4 Interactions hydrophobes

Les molécules ou groupes d'atomes non polaires ne sont pas capables de former des liaisons hydrogène et ne peuvent donc pas s'hydrater. L'effet hydrophobe est la tendance que possède ces groupes à se rassembler par coalescence de façon à minimiser les contacts avec l'eau. Les liaisons hydrophobes possèdent une énergie de l'ordre de 7 kcal/mol [96], [104].

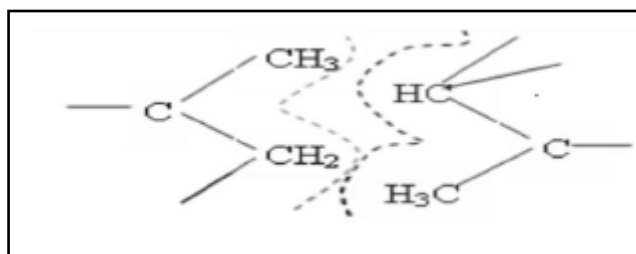


Figure 22 : Interaction hydrophobe [96].

6 Outils du docking moléculaire

6.1 Récepteur

le récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et réversiblement à une autre molécule appelée ligand [105]. Les récepteurs sont des macromolécules impliquées dans la signalisation chimique des signaux inter- et intracellulaires [106].

La plupart des structures sont extraites de la banque de données des protéines (PDB). La PDB (<https://www.rcsb.org/>) est l'archive mondiale unique de données sur les structures macromoléculaires déterminées expérimentalement en utilisant la cristallographie macromoléculaire, la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et la microscopie électronique [107], [108], a été créée en 1971 en devenant la première ressource numérique en libre accès dans le domaine des sciences biologiques [108], [109]. En 2022, 16 344 structures déterminées expérimentalement ont été déposées dans les archives [110]. Les différentes conformations tridimensionnelles sont téléchargeables sous extension pdb lisibles par les logiciels de docking et contenant diverses informations sur la protéine en question.

6.2 Ligand

un ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, jouant en général un rôle fonctionnel [111]. Les ligands sont des composés organiques divers pouvant jouer le rôle d'inhibiteur de l'enzyme [104].

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules [111]. Les ligands peuvent être extraits de plusieurs bases de données telles que ZINC, PubChem, Available Chemical Directory (ACD), MDL Drug Data Report (MDDR) ou National Cancer Institute Database (NCI), ou peuvent être dessinés à l'aide de l'outil ChemSketch, ChemDraw, Titan [98-112].

6.3 Programme

De nombreux programmes d'amarrage (plus de 50) et outils sont désormais utilisés dans le domaine de la recherche pharmaceutique et universitaire. car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel

cette protéine est impliquée [113]. Les programmes d'amarrage tels que AutoDock, Auto Dock Vina, Flex X, Dock, Surflex, Gold, Glide, ICM, Cdocker, LigandFit sont utilisés [114].

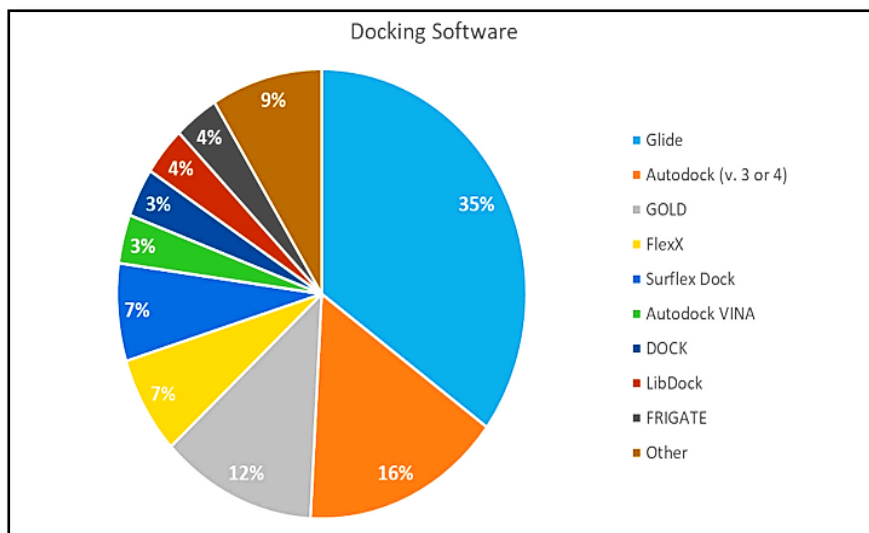


Figure 23 : Les logiciels de docking les plus utilisés [115].

- **Programme utilisé : Surflex**

Surflex est un logiciel de docking moléculaire flexible et entièrement automatique qui combine la fonction de scoring du système de docking « Hammerhead » avec un moteur de recherche qui s'appuie sur une méthode de similarité moléculaire basée sur la surface afin de générer rapidement des poses putatives appropriées pour les fragments moléculaires [116].

Dans ce programme le docking se base sur la construction d'une pseudo-molécule comme cible sur laquelle doit l'aligner le ligand. Il s'agit de fragments de molécules placés dans le site actif de manière à occuper idéalement et de manière redondante celui-ci, à partir de critères morphologiques. Il est important de préciser que cette pseudo molécule peut être construite à partir du ligand dans le site à condition de bénéficier d'une structure, ou bien à partir du récepteur sans aucun ligand : il utilise dans ce cas 3 types de fragments CH₄, C=O et N-H mais il est nécessaire de connaître l'emplacement du site actif [117].



Chapitre 04 : *Matériel et méthodes*



1 Matériel

L'objectif essentiel de notre travail de master est une initiation aux approches de modélisation par docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase. Pour ce faire, nous avons utilisé le matériel suivant :

1.1 Micro-ordinateurs

Deux micro-ordinateurs ont été utilisés dans notre travail, les caractéristiques de ces machines sont mentionnées dans le **tableau 03**.

Tableau 03 : Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques.

| | Micro-ordinateur 1 | Micro-ordinateur 2 |
|-------------------------------|--|--|
| Mémoire (RAM) | 2,00 Go | 4.00 Go |
| Type du système | Système d'exploitation 64 bits | Système d'exploitation 64 bits |
| Processeur | Intel(R) Celeron(R) CPU N3060 @ 1.60GHz 1.60 GHz | Intel(R) Celeron(R) CPU N3060 @ 1.60GHz 1.60 GHz |
| Système d'exploitation | Windows 10 Professionnel | Windows 10 Professionnel |

1.2 Logiciels

1.2.1 Surflex

Comme il est déjà mentionné dans le chapitre précédent, le logiciel utilisé dans notre travail est Surflex. C'est l'un des systèmes d'amarrage les plus populaires. Il est largement utilisé et capable d'arrimer des ligands avec une grande précision dans un environnement d'acides aminés, voir **Figure 24**.

```

Invite de commandes
Ligand: 57 atoms
Protomol: 142 atoms
Reading pdb file
PDB molecule: Natoms 5587, Nbonds 5620
WARNING: Assuming PDB file is PROTONATED!!!!
Protein: 5587 atoms
Grid: 20 x 20 x 20 (8000).....[dock_mol: -4.347]Protomol has 180 live features, nt_thresh 26

Protomol has 154 protein-based features
Searching frag 1: Nconfs (raw) 1 [Bumps]
Nconfs 1
Searching frag 2: Nconfs (raw) 1 [Bumps]
Nconfs 1
Searching frag 3: (B7: nrot 3)(B24: nrot 3)(B27: nrot 3)Nconfs (raw) 27 .....(last dev 0.70)[Bumps-0.19 -0.67 -1.83 -1.88 -0.21 -0.19 -0.30 -0.20 -0.22 -
.22 -0.17 -0.22 -0.21 -0.22 -0.24 -2.14 -0.64 -0.68 -0.20 ]
Nconfs 20
.....Frag 0: (NM 211 NT 253)@#####(NM 211 NT 253)@#####(NM 211 NT 253)@#####(NM 143 NT 177)@#####
NM 127 NT 142)@#####(NM 161 NT 209)@#####(NM 231 NT 260)@#####(NM 89 NT 99)@#####
NM 26 NT 27)@#####(NM 129 NT 177)@#####(NM 129 NT 177)@#####(NM 183 NT 230)@#####
#####(NM 241 NT 250)@#####(NM 130 NT 167)@#####.....Polishing frag 1: .....
.....Polishing frag 2: .....
.....Polishing frag 3: .....
Mapping: .....
Polishing: .....
Times (total 21): search 1 align 4 merge+chain 15 polish 1
Nconfs (final 75): 3 26 2466 2776
[ret_conf -0.55] [ret_conf -0.74] [ret_conf 1.02] [ret_conf 1.01] [ret_conf -0.70] [ret_conf 1.27] [ret_conf 0.64] [ret_conf 0.65] [ret_conf 0.66] [ret_
conf 1.31] [ret_conf -0.58] [ret_conf -0.32] [ret_conf -0.30] [ret_conf -0.27] [ret_conf 0.20] [ret_conf -1.12] [ret_conf -0.10] [ret_conf -0.00] [ret_conf 2.94] [ret_
conf -0.40] [ret_conf 1.10] [ret_conf -0.19] [ret_conf -1.45] [ret_conf -0.11] [ret_conf 1.60] [ret_conf 0.14] [ret_conf -1.49] [ret_conf -0.92] [ret_conf -0.84] [ret_c
nf 0.79] [ret_conf -0.59] [ret_conf 2.32] [ret_conf -0.18] [ret_conf 1.28] [ret_conf 2.46] [ret_conf 0.72] [ret_conf -0.52] [ret_conf -0.33] [ret_conf -0.67] [ret_conf
-0.06] [ret_conf 1.19] [ret_conf 1.34] [ret_conf -1.07] [ret_conf -0.02] [ret_conf 0.94] [ret_conf 0.29] [ret_conf -0.41] [ret_conf -0.29] [ret_conf 1.46] final-0: 3.11
(crash -2.12 (self -1.24))
final-1: 2.85 (crash -0.89 (self -0.54))
final-2: 2.77 (crash -1.49 (self -0.65))
final-3: 2.70 (crash -1.89 (self -1.06))
final-4: 2.65 (crash -1.98 (self -0.84))
final-5: 2.47 (crash -1.19 (self -0.53))
final-6: 2.46 (crash -0.97 (self -0.49))
final-7: 2.18 (crash -2.65 (self -0.72))
final-8: 2.03 (crash -2.24 (self -0.52))
final-9: 1.99 (crash -1.31 (self -0.71))

```

Figure 24 : L'interface graphique du Surflex.

1.2.2 Titan

Ce logiciel a été utilisé pour la construction moléculaire 3D. Cette construction se fait par les différents groupements chimiques disponibles à la droite de l'interface. Il est possible d'optimiser la géométrie du modèle construit grâce à la minimisation d'énergie incluse dans Titan, voir Figure 25.

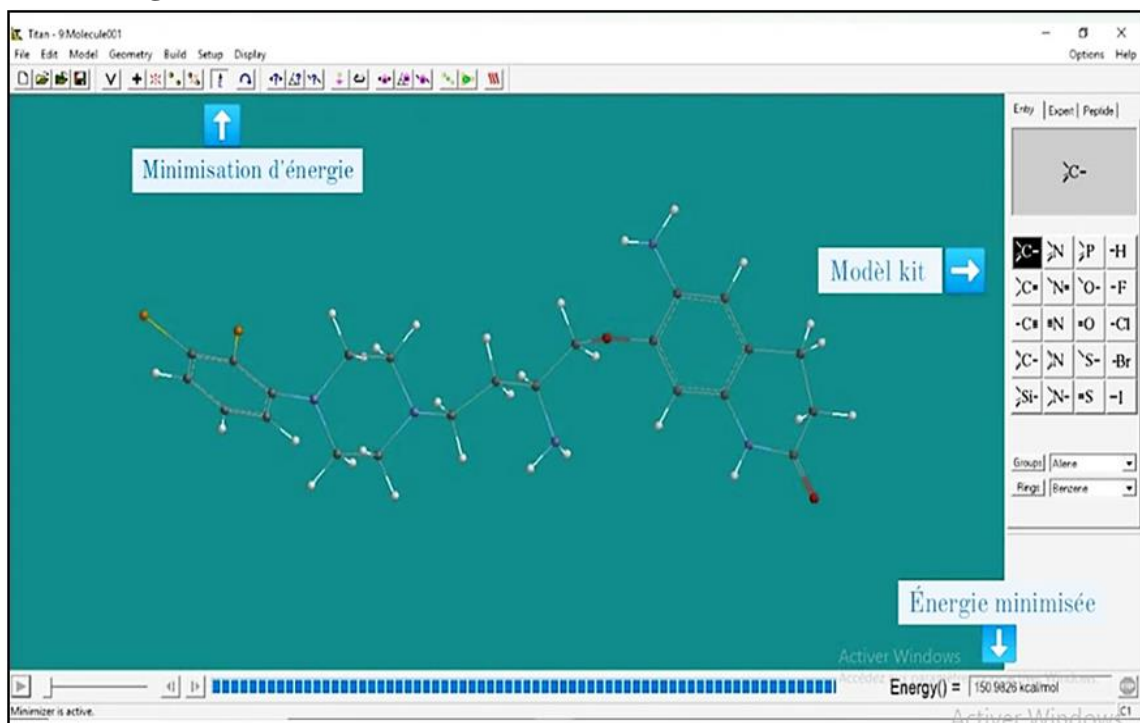


Figure 25 : L'interface graphique du Titan.

1.2.3 VMD (Visual Molecular Dynamics)

Un logiciel libre (gratuit) téléchargeable en ligne, le logiciel VMD est utilisé pour la visualisation et le positionnement des ligands au sein du site actif cible. Il peut afficher simultanément un nombre quelconque de structures en utilisant une grande variété de styles de rendu et de méthodes de coloration [118], voir **Figure 26**.

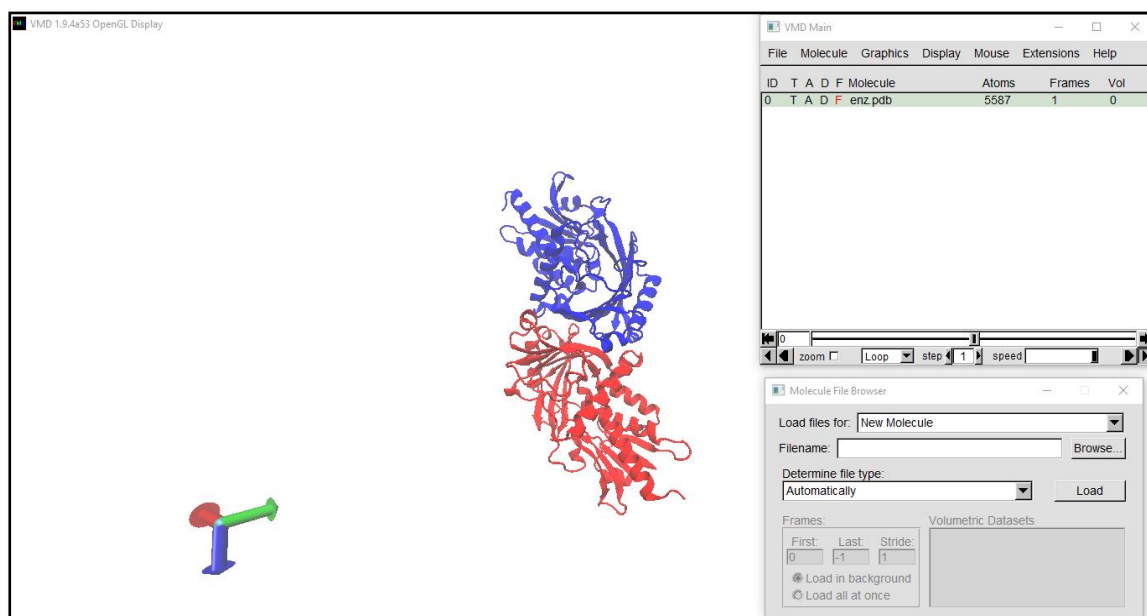


Figure 26 : L'interface graphique du VMD

1.2.4 Biovia Discovery viewer

Un logiciel libre pour la visualisation moléculaire qui est un aspect clé de l'analyse et de la communication des études de modélisation.

Dans notre travail Biovia Discovery viewer a été utilisé pour l'étude des mécanismes d'interaction moléculaire entre le ligand et les résidus du site actif cible en déterminant les types de ces interactions, voir **Figure 27**.

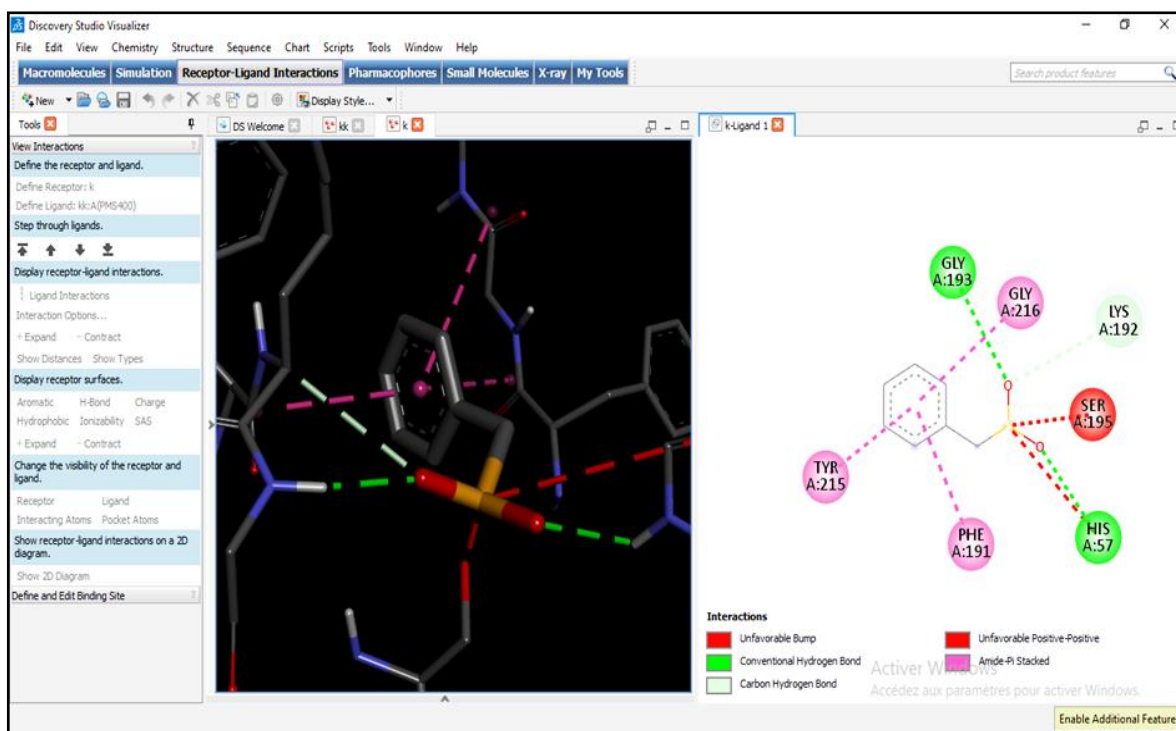


Figure 27 : L'interface graphique de Biovia Discovery viewer.

1.2.5 Open Babel

Open Babel est un projet visant à faciliter l'interconversion des données chimiques d'un format à un autre - y compris les formats de fichiers de différents types [119]. Ce logiciel a été consulté via le lien suivant : (https://openbabel.org/wiki/Main_Page).

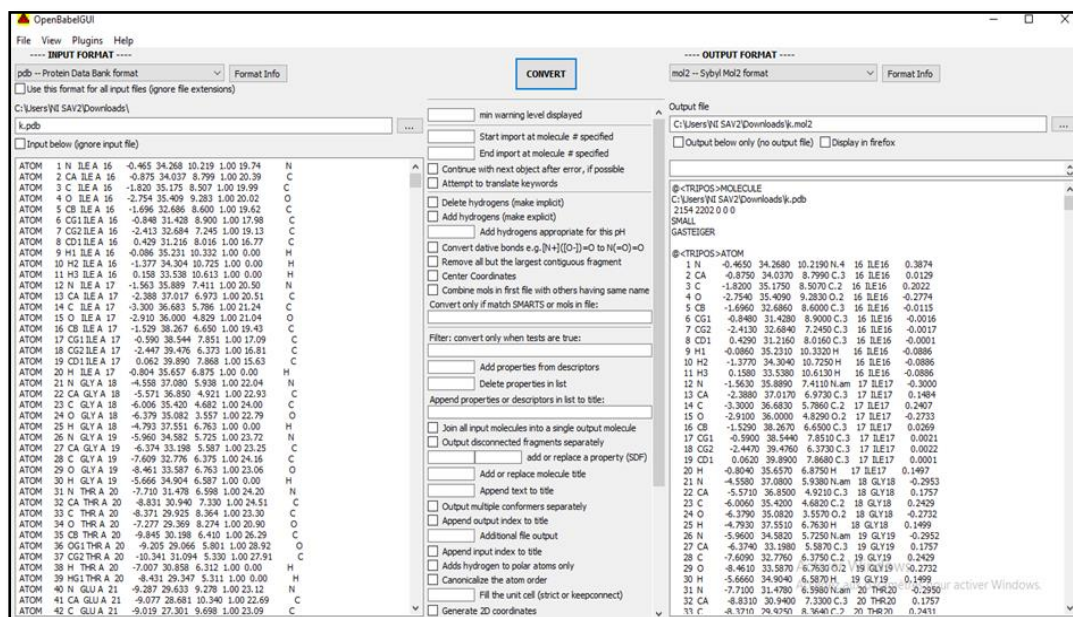


Figure 28 : L'interface graphique de Open Babel

1.2.6 Excel

Un des logiciels de la suite bureautique Microsoft Office qui a été utilisé pour présenter, organiser et tracer les tableaux ainsi que le cercle relatif du teste de fiabilité RMSD.

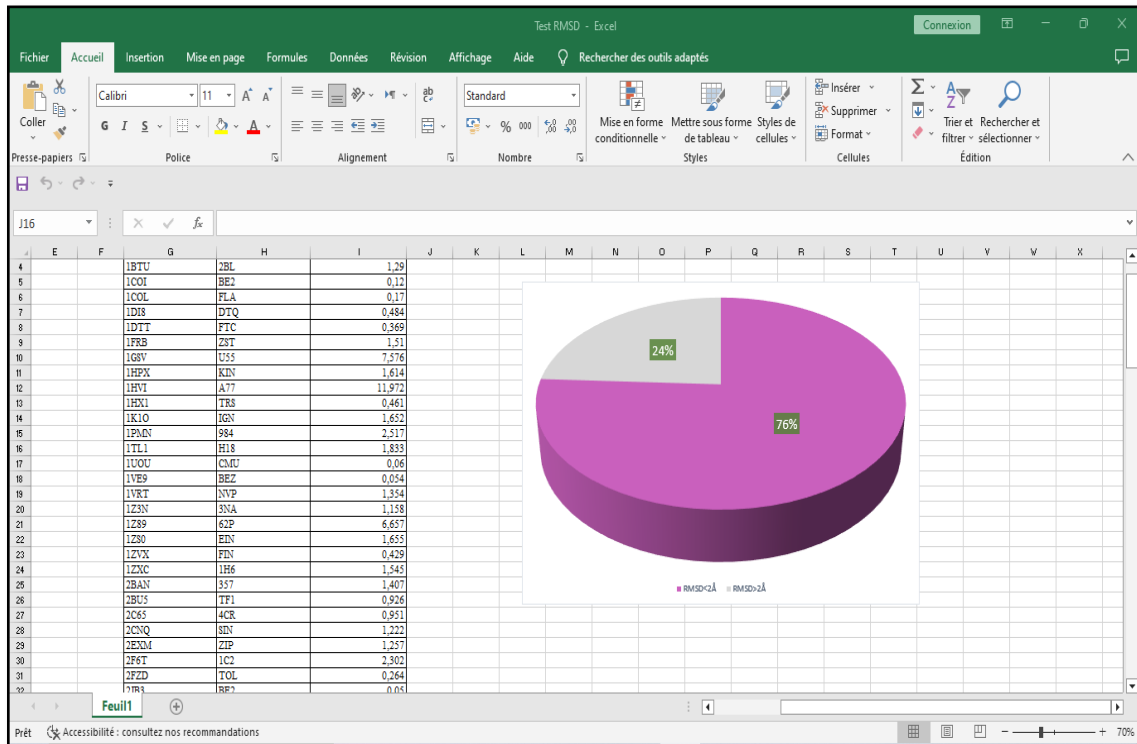


Figure 29 : Interface d'Excel.

1.3 Banques de données

1.3.1 Protein Data Bank (PDB)

La PDB est la principale banque du stockage des structures 3D des macromolécules biologiques obtenues par différentes méthodes (cristallographie aux rayons X, RMN, ME), elle nous a permis d'extraire le modèle 3D de notre enzyme sur lequel on a réalisé cette pratique. Elle est disponible via le lien suivant : (<https://www.rcsb.org>), voir **Figure 30**.

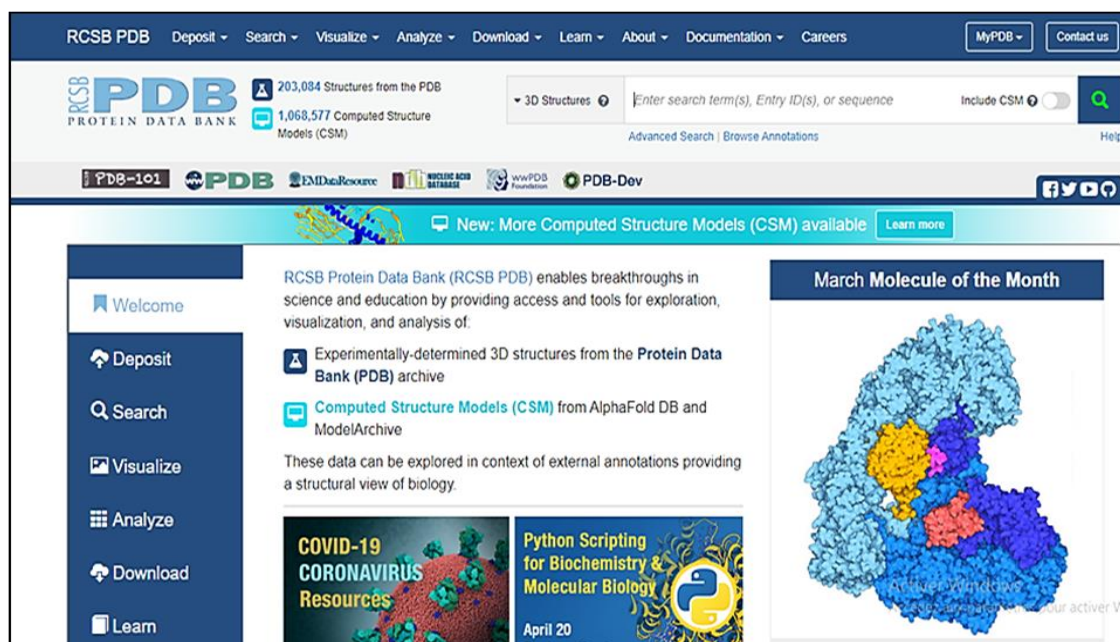


Figure 30 : L'interface graphique de la PDB.

1.3.2 PubChem

PubChem « <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> » est une ressource d'information chimique populaire qui sert la communauté scientifique ainsi que le grand public, avec des millions d'utilisateurs uniques par mois [120]. Cette chimiothèque gratuite qui répertorie des millions de composés chimiques a été utilisée pour extraire et télécharger les ligands souhaités, voir Figure 31.

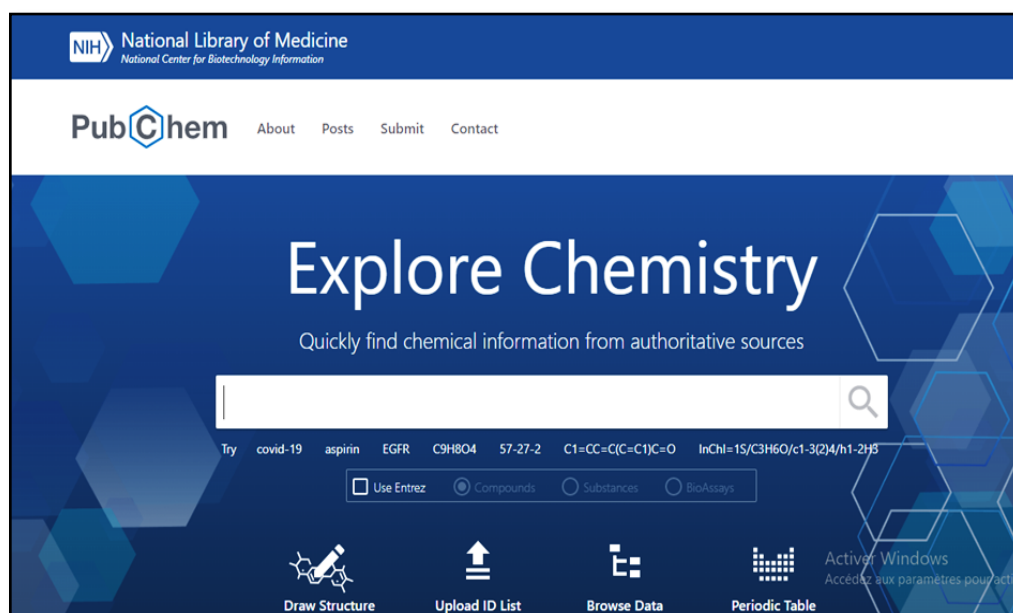


Figure 31 : L'interface graphique de PubChem.

2 Méthodes

2.1 Choix et préparation de la protéine

La cible D amino-acide oxydase (DAAO) faisant l'objet de notre étude, est disponible sous format pdb via la banque de donnée PDB. Cette banque nous a proposé seulement 2 complexes cristallographiques avec une résolution inférieure à 2 Å, voir **Tableau 04**.

Tableau 04 : Les complexes DAAO humaine/Inhibiteur avec leurs résolutions.

| Code du complexe PDB | Code d'inhibiteur | Résolution (Å) |
|----------------------|-------------------|----------------|
| 7U9U | M89 | 1.66 |
| 3ZNN | 4WL | 1.9 |

Parmi ces deux derniers, notre choix a été tombé sur la structure 3D portant le code « **3ZNN** » qui nécessite une préparation préalable avant d'être utilisée en docking moléculaire.

Après le téléchargement du complexe sous format pdb, l'enzyme DAAO qui existe sous forme homodimériques (chaines A et B), seulement sa chaîne A qui a été conservée pour faciliter son utilisation lors du docking moléculaire. Afin d'obtenir un récepteur avec un site actif libre il faut séparer la protéine de son ligand co-cristallisé. De plus, les molécules d'eau doivent être éliminées et à la fin la structure de notre enzyme d'intérêt a été enregistrée sous format pdb connu par le logiciel Surflex.

2.2 Choix et préparation du ligand

Le bon choix du ligand est une étape très importante, dans notre travail nous avons basé sur une étude expérimentale réalisée par **Shishikura et al (2014) [121]** qui ont prouvé l'inhibition de notre enzyme cible DAAO par certains médicaments antipsychotiques utilisés couramment pour le traitement de la schizophrénie grâce à un mécanisme d'action additionnel à ce qui est primaire (le blocage des récepteurs de dopamine D2 et sérotonine).

Notre but est de compléter ces résultats par une étude *in silico*, et d'étudier les mécanismes d'interactions de ces médicaments (Aripiprazole, Halopéridol et Sulpiride)

envers la DAAO. Ces ligands ont été téléchargés via la chimiothèque PubChem sous format sdf et convertis au format pdb à l'aide du logiciel Open Babel.

➤ **Aripiprazole**

L'Aripiprazole est un antipsychotique atypique approuvé par la FDA et principalement utilisé pour le traitement symptomatique de la psychose chez les patients atteints de schizophrénie et en monothérapie ou en traitement d'appoint des épisodes maniaques aigus associés aux troubles bipolaires. Il stabilise la dopamine et la sérotonine dans le noyau accumbens, la zone tegmentale ventrale et le cortex frontal, ce qui permet de gérer les symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie, il existe une formulation d'Aripiprazole à action prolongée, qui est utilisée principalement pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chronique ainsi que pour le traitement aigu et d'entretien du trouble bipolaire I chez les patients qui peuvent manquer de tolérance orale ou d'adhésion au traitement [122].

➤ **Sulpiride**

Le Sulpiride, antagoniste des récepteurs D2 de la dopamine (DA), est un médicament antipsychotique important dans le traitement de la schizophrénie. Récemment, nous avons montré que l'activation des D2R dans le pallidum ventral (VP) module l'activité des neurones DAergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Le sulpiride intra-VP peut influencer les processus de motivation et d'apprentissage, en modifiant le comportement [123].

➤ **Halopéridol**

L'Halopéridol est un médicament antipsychotique de première génération (typique) largement utilisé dans le monde. Il s'agit d'un antipsychotique typique car il agit sur les symptômes positifs de la schizophrénie, tels que les hallucinations et les délires. Il exerce son action antipsychotique en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 dans le cerveau. Lorsque 72% des récepteurs de la dopamine sont bloqués, ce médicament atteint son effet maximal [124].

2.3 Docking moléculaire

Le docking moléculaire a été effectué par le programme Surflex en suivant 2 étapes successives :

2.3.1 Génération du protomol

Premièrement nous avons identifié le site actif par la construction d'une pseudo-molécule appelée " protomol " selon la commande suivante :

```
Surflex-dock proto ligand.pdb enzyme.pdb pl
```

2.3.2 Docking moléculaire

Le docking a été réalisée grâce à un algorithme suivant deux étapes, la première est la fragmentation du ligand et la deuxième c'était l'assemblage de ces fragments pour permettre la recherche de dix meilleures conformations du ligand au sein du site actif de l'enzyme chacune avec un score, selon la commande suivante :

```
Surflex-dock dock ligand.pdb pl-protomol.mol2 enzyme.pdb
```

2.3.3 Évaluation du logiciel Surflex

Afin d'évaluer la fiabilité du logiciel de docking utilisé dans notre travail et d'assurer ses résultats, nous avons réalisé 2 tests :

2.3.3.1 RMSD (Root Mean Square Deviation)

La performance des programmes d'amarrage est souvent évaluée par leur capacité à reproduire la pose cristallographique du ligand lié. Une métrique courante pour évaluer la différence entre la pose de liaison prédite et la pose cristallographique est le déplacement quadratique moyen des atomes lourds (RMSD), bien que d'autres métriques aient été suggérées. Les calculs RMSD sont également utilisés dans d'autres contextes, par exemple pour l'évaluation de la diversité des conformères générés [125], la valeur seuil admise est une différence maximale de 2 Å [96].

Ce test a été réalisé sur 120 complexes protéine-ligand tirés aléatoirement de la PDB, y a compris notre complexe d'intérêt portant le code « 3ZNN », en utilisant deux commandes.

La première commande pour avoir la valeur de RMSD :

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

La deuxième commande a été au choix, afin d'optimiser les valeurs RMSD de certains complexes :

Surflex-dock oprms ligand.pdb final-0.mol2

2.3.3.2 Analyse visuelle

C'est un test complémentaire au test de RMSD, dans le but de vérifier les positions entre le modèle du ligand simulé par le docking par rapport à celui de référence, nous avons utilisé le logiciel VMD qui nous a aidé pour bien visualiser la superposition des ligands.

3 Proposition des nouveaux inhibiteurs de la DAAO

Notre objectif principal est de générer des nouveaux inhibiteurs plus puissants de notre enzyme cible la DAAO. Pour cette raison, l'Aripiprazole un médicament antipsychotique et un inhibiteur de la DAAO a été pris comme structure de départ afin d'obtenir une collection de composés similaires via la base de données PubChem. Nous avons téléchargé 251 molécules similaires à l'Aripiprazole à partir de cette base de données (avec 94% de similarité), bien enregistrées au format sdf, puis converties au format pdb grâce au programme Open Babel pour les tester sur l'enzyme DAAO par docking moléculaire.

3.1 Etude des propriétés ADMET

La pharmacocinétique et la toxicité indésirables des composés candidats étant les principales raisons de l'échec du développement des médicaments, il est largement reconnu que l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité (ADMET) doivent être évalués le plus tôt possible [126]. Dans ce contexte nous avons complété notre travail avec la prédiction *in silico* des propriétés ADMET des meilleurs inhibiteurs obtenus ce qui est une étape indispensable dans toute étude. Nous avons utilisé le serveur SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) pour prédire les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des composés candidats, il s'agit de la règle de Lipinski, l'inhibition des cytochromes P450, l'absorption gastro-intestinale, le passage à la barrière hémato-encéphalique, l'accessibilité à la synthèse chimique...etc.

En deuxième temps, avons fait recours au serveur web PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/toxicity/>) afin de prédire la toxicité potentielle. Ce serveur nous a permis de simuler à partir des structures des meilleurs inhibiteurs leur toxicité potentielle selon plusieurs tests à savoir : le test d'AMES, les tests de toxicité aiguë sur des espèces aquatiques et les tests de cancérogénicité sur les souris et les rats.

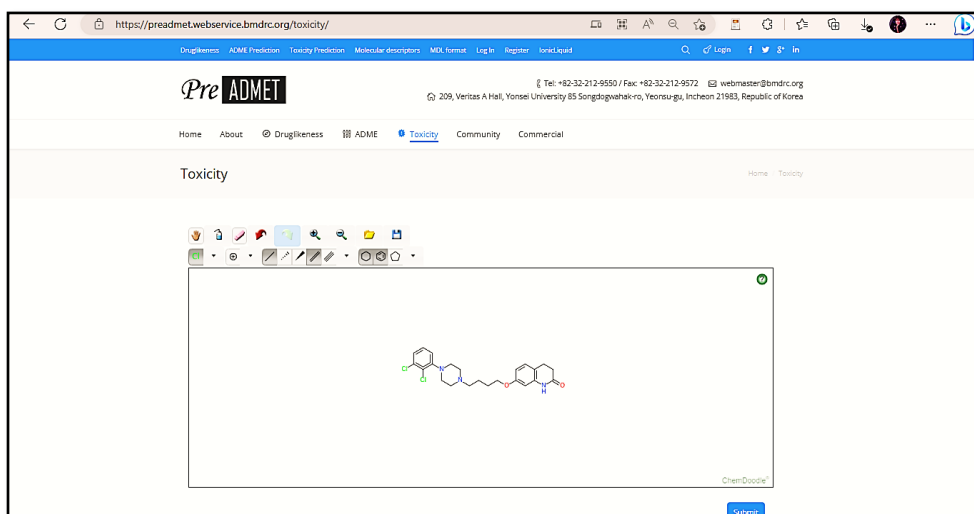
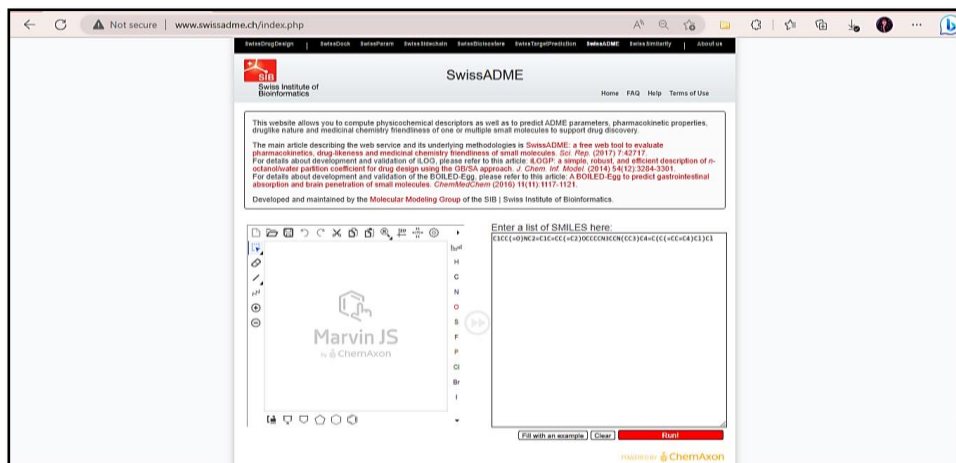


Figure 32 : Les interfaces graphiques des serveurs « SwissADME » et « PreADMET »

3.1.1 Propriétés physico-chimiques

3.1.1.1 Règle de Lipinski (règle de 5)

En 1997, Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle. Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement [127].

Selon cette règle, les composés qui ne respectent pas au moins trois des cinq critères suivants sont susceptibles de poser des problèmes d'administration par voie orale :

1. Possède une masse moléculaire inférieure à 500 daltons.
2. Un coefficient de partition (logP) ou une lipophilie entre -2 et 5.
3. Ne possède pas plus de 5 donneurs de ponts hydrogène (OH et NH).
4. Ne possède pas plus de 10 accepteurs de ponts hydrogène (O et N).
5. Le nombre de fonctions rotatives (flexibles et linéaires) inférieur à 15 [128].

3.1.1.2 Solubilité dans l'eau

La solubilité est l'un des paramètres importants pour atteindre la concentration souhaitée de médicament dans la circulation systémique pour obtenir la réponse pharmacologique requise.

Un "bon composé" doit pouvoir atteindre sa cible à des concentrations efficaces. Par conséquent, la plus faible solubilité acceptable d'un composé est liée à sa puissance pharmacologique et à sa perméabilité [129].

3.1.1.3 Accessibilité à la synthèse

Des modifications structurales doivent être menées sur les composés actifs lors de leur optimisation. De ce fait, les composés dont la synthèse chimique est difficile à réaliser sont généralement éliminés [96].

3.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

3.1.2.1 Absorption

Une fois le médicament ingéré, son voyage dans l'organisme débute par la phase d'absorption. L'absorption correspond à la pénétration du médicament dans l'organisme.

3.1.2.2 Absorption gastro-intestinale

La phase d'absorption regroupe les phénomènes impliqués dans le transfert d'un xénobiotique du tractus gastro-intestinal (GI), et plus particulièrement de l'intestin grêle, vers la circulation sanguine [130].

3.1.2.3 Perméabilité hémato-encéphalique (Blood Brain Barrier : BBB)

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BBB) est cruciale dans le domaine pharmaceutique car les composés actifs sur le système nerveux centrale doivent la traverser [131]. Uniquement 2% des médicaments ayant une application sur le SNC étaient capables de traverser cette barrière entre le sang et le cerveau [130].

3.1.2.4 Inhibition des Cytochromes P450

Le métabolisme est l'une des voies de clairance les plus importantes, représentant la principale voie de clairance de 75 % des médicaments [132].

Il est à souligner qu'entre 50 à 90% des molécules thérapeutiques sont le substrat de cinq isoformes majeures (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) [96]. Lorsque l'activité d'un CYP est modifiée in vivo chez l'homme, ces effets constituent une préoccupation majeure pour les cliniciens et les patients en raison de la possibilité que ces altérations modifient considérablement le métabolisme des médicaments (des substrats) de cette enzyme ce qui peut entraîner des effets nocifs pour la santé [133].

3.1.3 Tests de toxicité

3.1.3.1 Test d'Ames

Le test d'Ames a été normalisé dans les années 1970 pour évaluer le potentiel mutagène des produits chimiques. Ce test utilise des souches de *Salmonella typhimurium* auxotrophes pour l'histidine afin de détecter les mutations génétiques, en particulier les substitutions de paires de bases et les mutations par décalage de trame [134]. Ces souches indicatrices sont porteuses de mutations génétiques sur l'opéron histidine. Elles sont incapables de synthétiser l'histidine (souches auxotrophes << His- >>) et ne poussent donc pas sur un milieu dépourvu de cet acide aminé. En présence d'un agent génotoxique, ces

souches récupèrent, par mutation reverse, leur capacité à synthétiser l'histidine (souches prototrophes <<His+ >>) [135]. Dans le processus de développement d'un nouveau médicament, trois critères essentiels sont évalués, à savoir l'efficacité, la qualité et la sécurité pharmacologique [134].

3.1.3.2 Test de hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) inhibition

hERG code pour un canal potassique qui est un composant clé de l'information du potentiel d'action cardiaque [136]. L'inhibition de ce canal par des médicaments est imprévisible et entraîne des arythmies fatales. Il est important d'identifier rapidement le potentiel d'inhibition du canal hERG d'un composé afin d'éviter la progression des composés qui échouent plus tard en raison de leur cardiotoxicité [137].

3.1.3.3 Test de la toxicité aigüe de Daphnia

Daphnia magna est un petit crustacé planctonique. C'est l'un des organismes modèles les plus couramment utilisés pour évaluer la toxicité d'une large gamme de produits pharmaceutiques. Elle présente de nombreux avantages tels que la taille du corps, un cycle de vie court, une fécondité élevée et une reproduction parthénogénétique [138].

3.1.3.4 Test de la toxicité aigüe sur les algues

Ce test permet d'évaluer la toxicité aigüe liée à l'utilisation du composé d'intérêt. Il consiste à déterminer le taux d'inhibition de la croissance des différentes espèces d'algues à savoir : (*Chlorella vulgaris*, *Selenastrum caprinrtum* et *Scenedesmus subspicatus*) [96].

3.1.3.5 Test de toxicité aigüe sur le Medaka

Le médaka japonais (*Oryzias latipes*), un petit poisson d'eau douce, est utilisé depuis plus de 50 ans pour les tests de toxicité. Ils sont très robustes, hébergent peu de maladies, tolèrent de grandes latitudes en termes de salinité et de température et sont faciles à élever dans un environnement de laboratoire [139]. Elle est approprié pour évaluer l'oestrogénicité des composés perturbateurs du système endocrinien [96].

3.1.3.6 Test de toxicité aigüe de Minnow

Pimephales promelas est une espèce de poisson largement utilisée pour une grande variété d'applications de recherche portant sur des sujets tels que l'évaluation de toxicité aigüe. Ces poissons sont petits et faciles à élever en laboratoire. Ils ont un cycle de vie relativement court, pondant des centaines d'œufs avec des taux de fécondation et d'éclosion élevés.[140]

3.1.3.7 Test de cancérogénicité pour les souris et les rats

Les études de cancérogénicité se font sur des rongeurs (rats et souris), ces derniers ont joué un rôle essentiel dans l'identification de produits chimiques potentiellement dangereux pour l'homme. En fait, presque tous les agents cancérogènes connus chez l'homme sont également cancérogènes chez ces deux espèces [141].



Chapitre 05 : ***Résultats et discussions***



1 Tests de fiabilité du programme de docking

Afin de vérifier la fiabilité des simulations générées par Surfex, nous nous sommes servis de deux tests de fiabilité qui sont :

- L'écart quadratique moyen ou le RMSD.
- L'analyse visuelle.

1.1 RMSD (Root Mean Square Deviation)

Le premier test de fiabilité de Surfex consiste à calculer le RMSD entre la position d'un ligand simulée et celle de référence existante dans la PDB. Dans le présent travail, ce test a été réalisé sur 120 complexes protéine-ligand pris de manière arbitraire de la PDB. Les résultats sont présentés dans **Annexe 01**.

Ce test nous a permis de constater que le programme Surfex montre des performances pour reproduire les poses expérimentales, en effet 76% des valeurs RMSD sont inférieures ou égales à 2 Å, et que seuls 24% des résultats sont supérieurs à 2 Å, voir **figure 33**.

Les résultats obtenus sont conformes aux travaux de **Chikhi A. et Bensegueni A. (2008) [142]** révélant un taux de RMSD de 63% inférieur à 2Å. De ces résultats on peut conclure que Surfex simule correctement les interactions Protéine-Ligand.

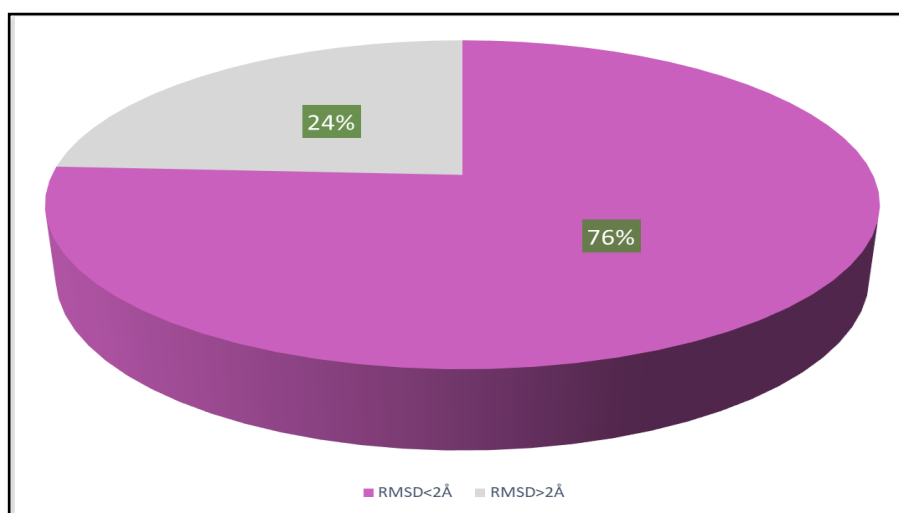


Figure 33 : Résultat en pourcentage du test RMSD.

1.2 Analyse visuelle

L'analyse visuelle qui suit le test RMSD est une étape importante et complémentaire dans l'évaluation de la performance du programme Surflex. Dans ce contexte, nous avons visualisé spécifiquement quatre complexes issus de la PDB, il s'agit bien des complexes 1UOU, 3ZNN, 4BDT, 4GCA, voir **Tableau 05**.

Tableau 05 : Complexes PDB choisies pour l'analyse visuelle.

| Code | Code du ligand | RMSD (Å) |
|------|----------------|----------|
| 1UOU | CMU | 0.06 |
| 3ZNN | 4WL | 1.157 |
| 4BDT | HUW | 3.733 |
| 4GCA | 2X9 | 4.816 |

Comme le montre les **figures 34 et 35**, les valeurs faibles des RMSD obtenus chez les deux complexes **1UOU et 3ZNN** se traduisent par une superposition entre les modèles des ligands simulés par Surflex (en gris) vis-à-vis des poses de références issues de la PDB (en mauve). Cependant les ligands des deux complexes **4BDT et 4GCA** présentent des scores RMSD supérieures à 2 Å ne montrent aucune superposition notable, voir **figures 36 et 37**.

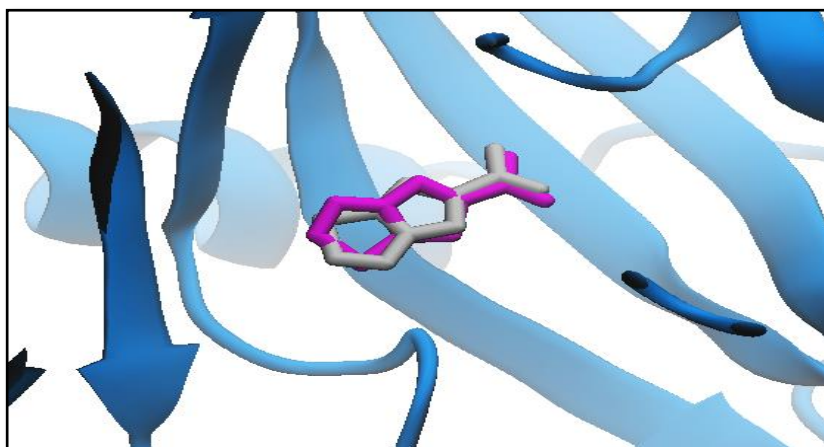


Figure 34 : Superposition de la pose de référence du ligand **CMU** (mauve) et celle calculé par Surflex (gris) du complexe **1UOU**.

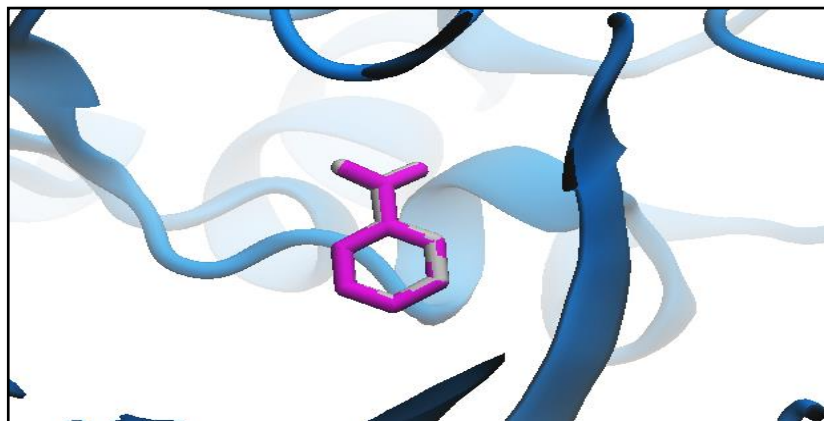


Figure 35 : Superposition de la pose de référence du ligand **4WL** (mauve) et celle calculé par Surfex (gris) du complexe **3ZNN**.

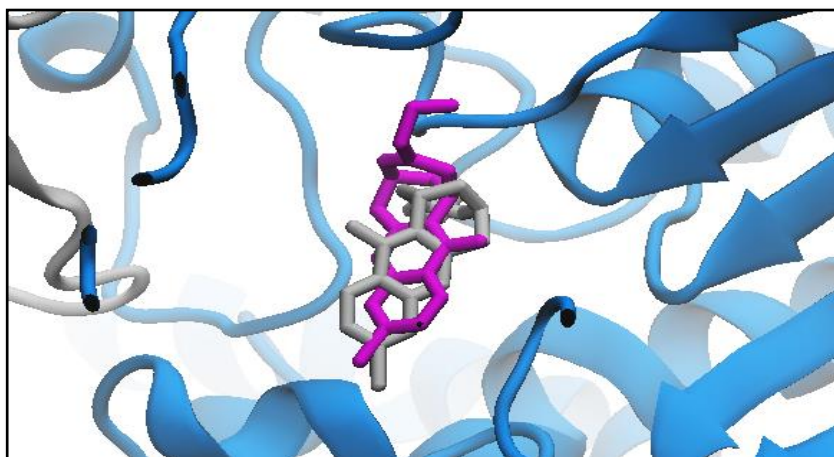


Figure 36 : Superposition de la pose de référence du ligand **HUW** (mauve) et celle calculé par Surfex (gris) du complexe **4BDT**.

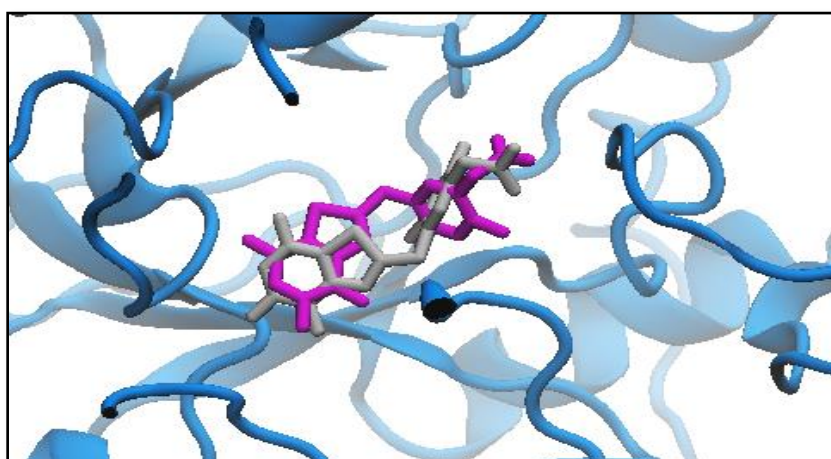


Figure 37 : Superposition de la pose de référence du ligand **2X9** (mauve) et celle calculé par Surfex (gris) du complexe **4GCA**.

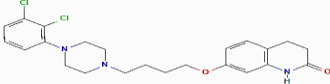
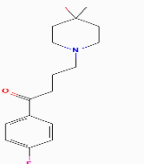
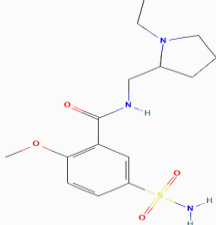
1.3 Conclusion

A partir des résultats obtenus on peut conclure que le test RMSD et l'analyse visuelle apportent la preuve de la haute performance du programme Surflex. Il s'agit d'un outil suffisamment fiable qui peut être utilisé sans trop risque d'erreurs pour étudier les mécanismes d'inhibition de la D-aminoacide oxydase.

2 Etude des interactions DAAO-inhibiteur

Le but principal de ce travail est la mise en évidence d'une éventuelle action inhibitrice exercée par des médicaments antipsychotiques sur la D-aminoacide oxydase en utilisant les approches d'identification et de modélisation par docking moléculaires, afin de compléter les travaux *in vitro* de **Shishikura et al (2014) [121]**. Les résultats de docking des médicaments dans le site actif de l'enzyme sont présentés dans le **tableau 06**. Dans le but d'établir une relation entre les résultats du docking moléculaire et les données expérimentales, nous avons reporté dans le même tableau les valeurs théoriques des affinités et les IC₅₀ obtenus *in vitro*.

Tableau 06 : Scores de trois médicaments obtenus par docking moléculaire par Surflex et leurs relations avec les données expérimentales (IC₅₀).

| Composé | Structure | IC ₅₀ (μM) | Affinité(M ⁻¹) |
|--------------|---|-----------------------|----------------------------|
| Aripiprazole |  | 12.4 ± 1.38 | 4.16 |
| Halopéridol |  | 13.4 ± 1.87 | 2.84 |
| Sulpiride |  | 14.3 ± 0.81 | 2.83 |

Le tableau montre que le score d'affinité de l'Aripiprazole (4.16 M⁻¹) est meilleur que celui d'Halopéridol (2.84 M⁻¹) et Sulpiride (2.83 M⁻¹). Ce résultat révèle que les scores

d'affinité des trois médicaments s'accordent parfaitement avec les résultats expérimentaux des IC50 obtenus dans des tests *in vitro* par **Shishikura et al (2014)**.

Nos résultats sont complétés par une analyse visuelle des interactions de chaque molécule avec la D-aminoacide oxydase.

➤ **Aripiprazole**

Avec la plus faible IC50 (12.4 μM), le médicament Aripiprazole présente la meilleure affinité d'interaction (4.16 M^{-1}). L'analyse visuelle 3D des résultats du docking montre que ce composé est placé correctement dans la cavité catalytique de l'enzyme, voir **figure 38**.

Le diagramme 2D indique la formation de 5 liaisons carbone hydrogène ; deux liaisons entre le carbone de l'inhibiteur et le résidu **GLY313** du site actif séparées par des distances de 2.93 Å et 2.87 Å respectivement, les trois autres liaisons sont formées cette fois avec le résidu **LEU51** avec des distances de 3.03 Å, 2.71 Å et 3.09 Å respectivement. Le complexe est également stable en raison de nombreuses interactions hydrophobes ainsi que des liaisons de type Pi, ces interactions sont formées entre l'inhibiteur et les résidus : **ALA48**, **ALA49**, **ILE202**, et **TYR 228**, voir **figure 39**.

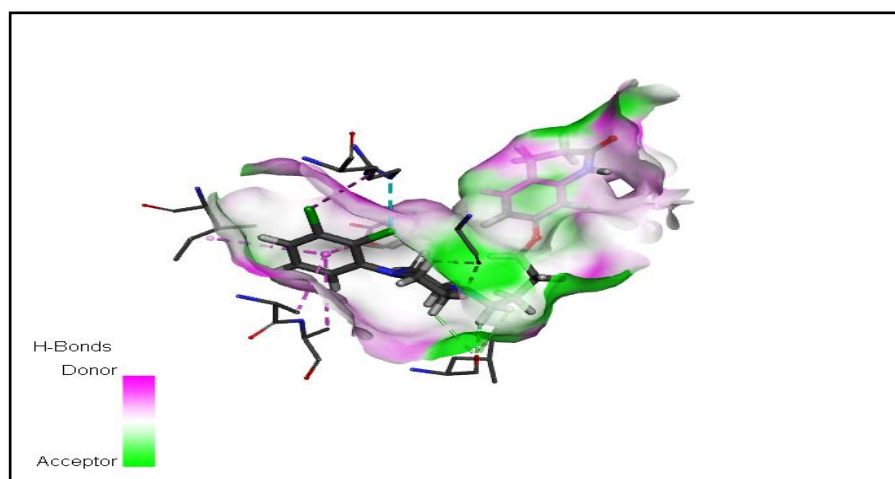


Figure 38 : Représentations du positionnement de l'Aripiprazole dans le site actif de la DAAO.

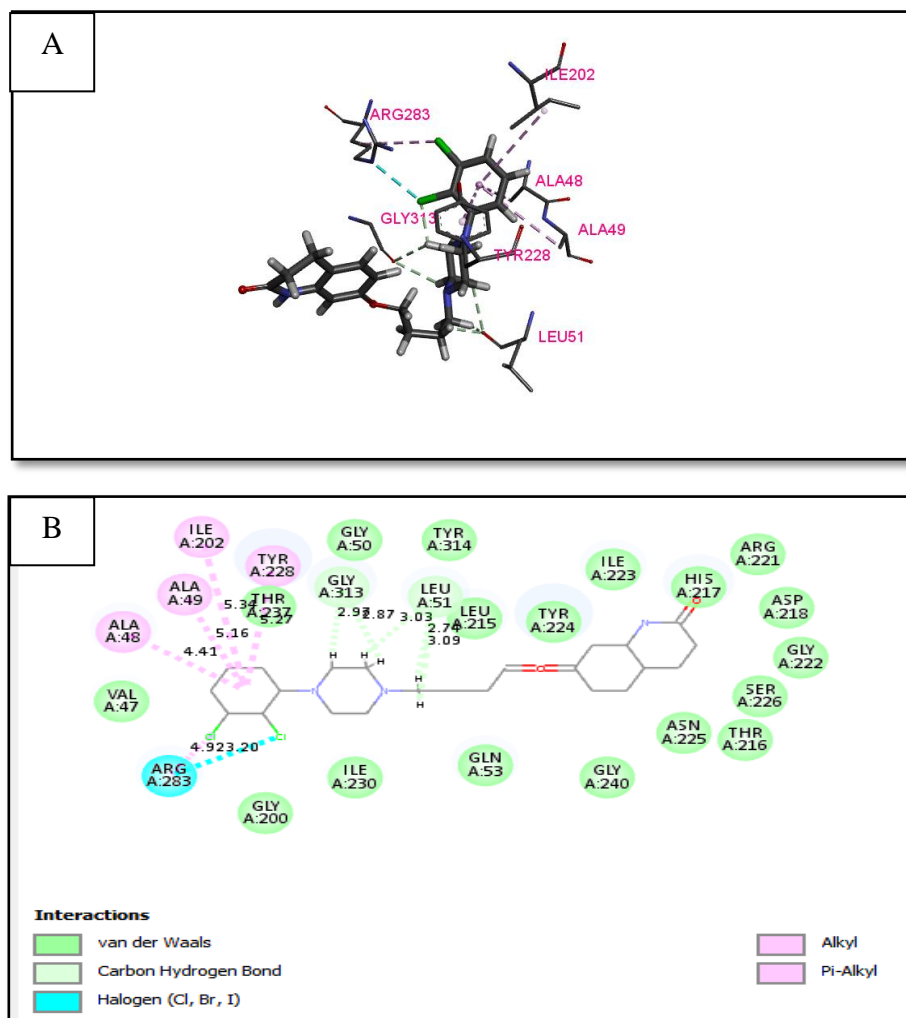


Figure 39 : Mode d'interaction de l'Aripiprazole dans le site actif de la DAAO, **A** : analyse 3D, **B** : analyse 2D.

➤ Halopéridol

La simulation effectuée par Surfex, de l'Halopéridol est caractérisée par l'affinité de la valeur 2.84 M^{-1} . Cette affinité s'exprime par la formation de plusieurs interactions de type hydrophobe entre ce composé et les résidus **LEU56**, **ILE223**, **TYR224**, **ARG283** et **ALA48**. On observe aussi la formation d'une liaison hydrogène entre le groupement Fluore (F) de l'inhibiteur et le résidu **GLY315** du site actif avec une distance de 2.72 \AA , voir **figures 40 et 41**.

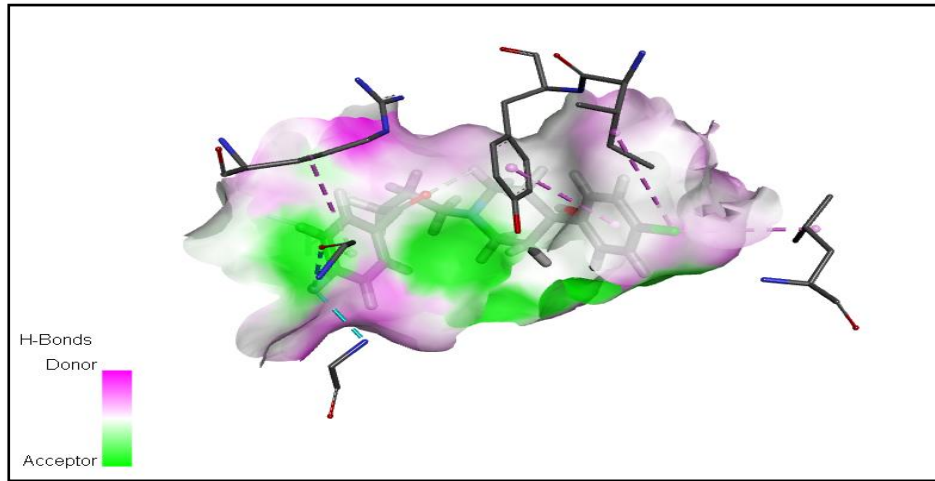


Figure 40 : Représentations du positionnement de l’Halopéridol dans le site actif de la DAAO.

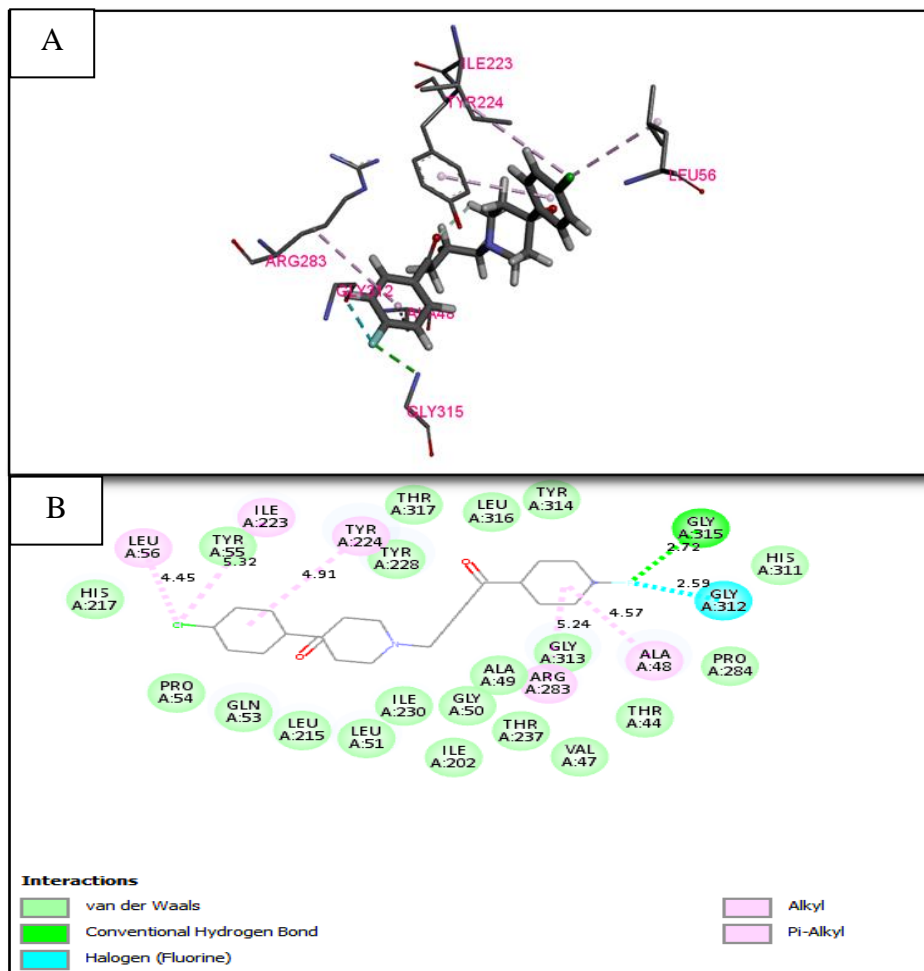


Figure 41 : Mode d’interaction de l’Halopéridol dans le site actif de la DAAO. **A :** analyse 3D, **B :** analyse 2D.

➤ Sulpiride

Ce médicament avec l'affinité égale à 2.83 M^{-1} , se positionne correctement dans la poche du site actif de l'enzyme (voir **figure 42**), où il est stabilisé, par des liaisons hydrophobes et de type Pi avec les résidus : **TYR224**, **ILE223** et **HIS217**. Deux liaisons hydrogènes sont observées, la première est établie entre l'azote (N) de la fonction amine de l'inhibiteur et le résidu **LEU51** avec une distance de 2.03 \AA , la deuxième s'effectue entre l'oxygène de l'inhibiteur et le résidu **GLY313** du site actif séparé avec une distance de 3.04 \AA . Aussi le complexe présente deux liaisons de type carbone hydrogène, la première entre l'hydrogène de la fonction hydroxyle (OH) de l'inhibiteur et le résidu **TYR228** avec une distance de 2.24 \AA , et la deuxième entre l'oxygène et le résidu **TYR314** du site actif avec une distance de 3.56 \AA , voir **figure 43**.

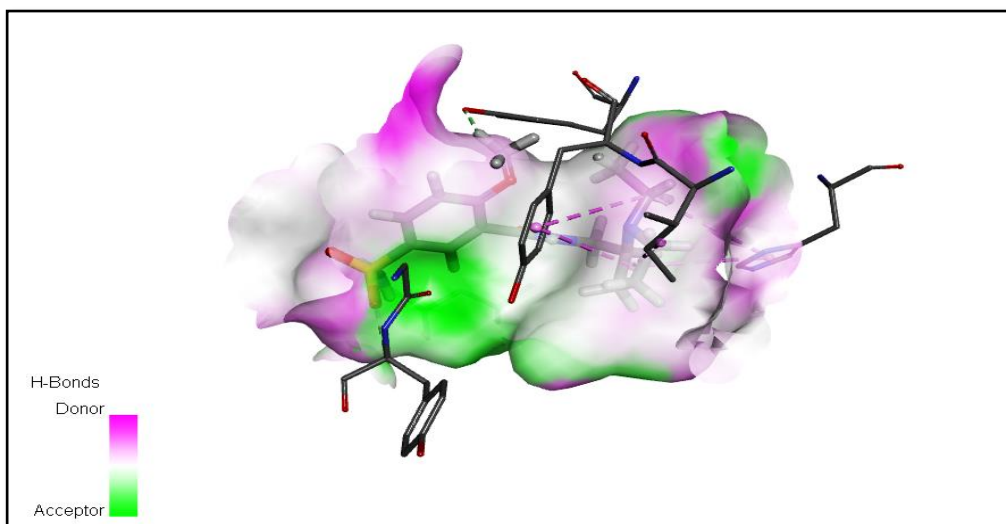


Figure 42 : Représentations du positionnement du Sulpiride dans le site actif de la DAAO.

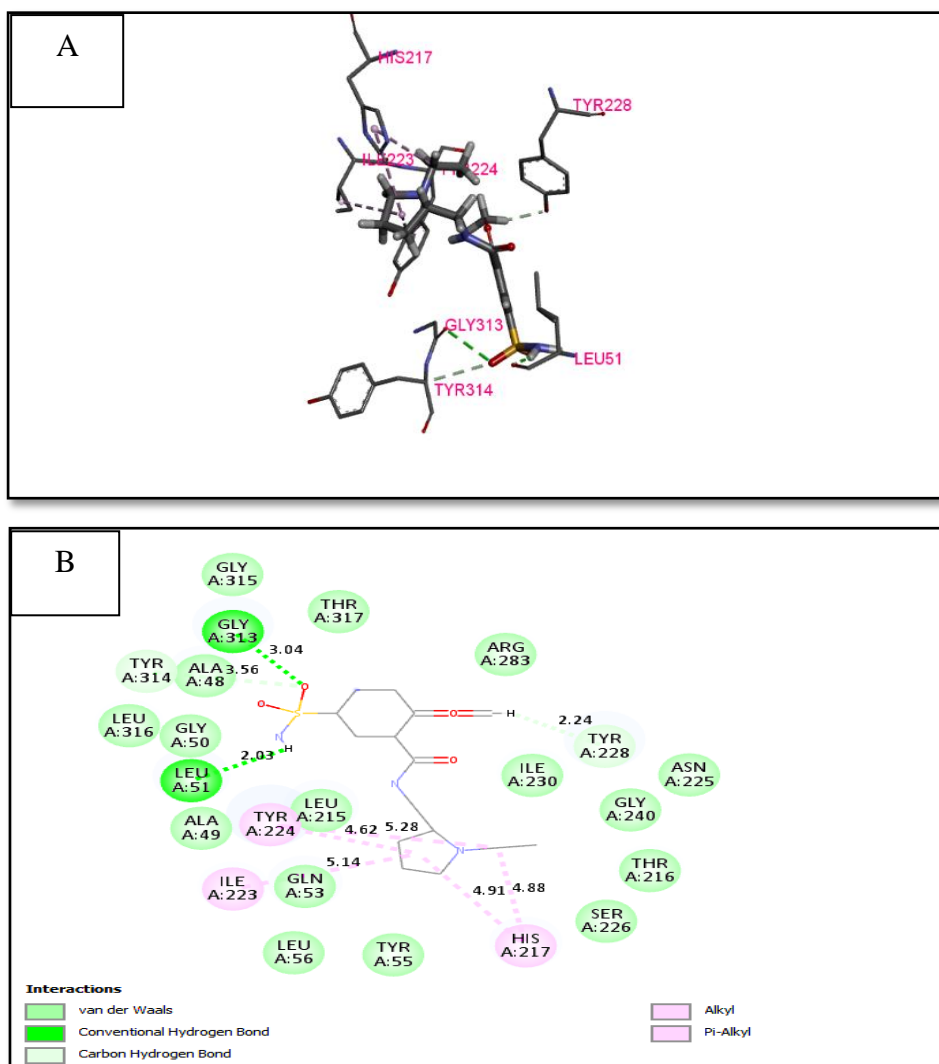


Figure 43 : Mode d'interaction du Sulpiride dans le site actif de la DAAO, **A :** analyse 3D, **B :** analyse 2D..

2.1 Conclusion

L'étude par docking moléculaire avec SurfleX nous a permis de vérifier et de compléter les données expérimentales présentées par **Shishikura et al** (2014). Les trois médicaments étudiés présentent une activité inhibitrice *in silico* et *in vitro* vis-à-vis la D-aminoacide oxydase, additionnellement aux leurs actions pharmacologiques primaires telles que le blocage des récepteurs de la dopamine D2 et de la sérotonine. Cet effet doit être pris en considération lors leur prescription, parce qu'il peut contribuer à leur efficacité pharmacothérapeutique.

Parmi les trois médicaments étudiés, l'Aripiprazole se présente comme le meilleur inhibiteur avec une IC₅₀ (12.4 μM) et une affinité d'interaction (4.16 M⁻¹). Une étude

in silico de ce résultat pourrait mener à la conception et la proposition théorique de nouveaux inhibiteurs encore plus puissants de la DAAO.

3 Proposition des nouveaux inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase

L'Aripiprazole un dérivé des quinoléines ayant montré le meilleur résultat, a été pris comme structure de départ afin de chercher des composés similaires dans la Pubchem. En effet, cette banque de données nous a proposé une collection de 251 composés similaires avec un taux de similarité allant jusqu'à 94%. Dans le but d'améliorer l'activité inhibitrice de ce composé et proposer des nouveaux inhibiteurs de la DAAO, nous avons réalisé un criblage virtuel de ces 251 composés à l'aide du programme Surflex. Basé sur les résultats de docking, 12 composés ont présenté un score supérieur à celui de la structure de départ soit (4.16 M^{-1}). Les résultats de ces similaires sont présentés dans le **tableau 07**, et leurs structures chimiques dans **annexe 03**.

Tableau 07 : Numéro d'accèsion et score des meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires de l'Aripiprazole.

| Composé | Numéro d'accèsion | Score (M^{-1}) |
|---------|-------------------|---------------------------|
| S203 | 11856254 | 7,32 |
| S90 | 91539186 | 5,45 |
| S62 | 134240425 | 5,37 |
| S48 | 143200400 | 4,9 |
| S25 | 10623334 | 4,79 |
| S57 | 135138137 | 4,68 |
| S251 | 66810238 | 4,62 |
| S125 | 68168457 | 4,5 |
| S189 | 10718303 | 4,4 |
| S127 | 67992236 | 4,26 |
| S185 | 11669779 | 4,25 |
| S186 | 11576259 | 4,24 |

4 Prédiction des propriétés ADMET

Les composés ayant présenté les trois meilleurs scores d'inhibition envers la DAAO simulés par docking moléculaire ont fait l'objet d'une étude concernant leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques à l'aide du serveur SwissADME et le serveur PreADMET pour l'étude de toxicité. Les propriétés de l'Aripiprazole un antipsychotique mise sur le marché pour le traitement de la schizophrénie qui a été utilisé comme référence, ont été également étudié pour la comparaison. Les résultats obtenus sont présentés dans les **tableaux 08, 09 et 10**.

4.1 Propriétés physicochimiques

Comme le montre le **tableau 08**, à l'exception de leurs poids moléculaire un peu plus élevé les composés répondent parfaitement à la règle de Lipinski, qui indique que les composés qui ne répondent pas à au moins trois des cinq critères sont susceptibles d'entraîner des difficultés d'administration par voie orale. Ceci nous permet de conclure que ces composés peuvent être utiliser sans poser des problèmes de biodisponibilité par voie orale. Nous constatons également une faible solubilité de ces composés dans l'eau comparable à celle de la molécule de référence, ce qui laisse suggérer qu'ils peuvent se dissoudre dans les milieux aqueux comme le sang pour parvenir jusqu'au SNC leur lieu d'action avec la concentration souhaitée.

Le dernier critère étudié concerne l'accessibilité à la synthèse chimique. Rappelons que ce critère a été évalué en chiffre allant de 1 (facile à synthétiser) jusqu'à 10 (difficile à synthétiser). Dans notre cas, les scores de 3.69, 4.44 et 3.25 obtenus avec les composés **S203, S90 et S62** respectivement suggèrent que la synthèse chimique de ces derniers semble être réalisable sur le plan expérimental.

Tableau 08 : Propriétés physicochimiques des trois similaires et l'Aripiprazole

| Propriétés | Aripiprazole | S203 | S90 | S62 |
|------------------------------------|--|--|--|--|
| Formule | C ₂₃ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O | C ₂₇ H ₃₁ Cl ₂ N ₃ O | C ₂₉ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O | C ₂₂ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O |
| | 2 | 6 | 4 | 3 |
| PM (g/mol) | 448.39 | 564.46 | 560.51 | 452.37 |
| nLF | 7 | 9 | 11 | 11 |
| nON | 3 | 7 | 5 | 4 |
| nOHNH | 1 | 3 | 1 | 3 |
| Log P | 4.21 | 3.46 | 4.86 | 3.86 |
| Règle de Lipinski | Oui | Oui | Oui | Oui |
| Solubilité dans l'eau | Faible | Faible | Faible | Faible |
| Accessibilité à la synthèse | 3.15 | 3.69 | 4.44 | 3.25 |

PM : poids moléculaire, **Log P** : algorithme du coefficient de partage du composé entre n-octanol et l'eau, **n-ON accepteur** : nombre de liaison d'accepteur d'hydrogène, **n-OHNDonneur** : nombre de liaison de donneur d'hydrogène. **nLF** : nombre de liaisons flexibles.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des trois composés ainsi que l'Aripiprazole ont été prédites en utilisant le même serveur SwissADME. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 09**.

Il ressort du **tableau 09** que les trois composés présentent une perméabilité gastro-intestinale élevée, donc ils peuvent traverser facilement la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine avec une concentration thérapeutique efficace. Contrairement aux autres composés, le **S203** présente une faible capacité à traverser la barrière hématoencéphalique, dans notre cas ce critère est très important car notre objectif est de proposer de nouveaux inhibiteurs capables de franchir cette barrière et d'atteindre la cible au niveau du système nerveux central. Cependant, ces molécules ainsi que l'Aripiprazole ont été simulées d'avoir un potentiel pouvoir inhibiteur des isoformes de **Cytochrome P450** étudiées à l'exception de CYP1A. L'inhibition de ces enzymes induit des interactions médicamenteuses, mais ce problème peut être levé lors la phase d'optimisation de ces inhibiteurs.

Tableau 09 : Propriétés pharmacocinétiques des similaires ainsi que l'Aripiprazole.

| Propriété | Aripiprazole | S203 | S90 | S62 |
|---------------------------|--------------|--------|--------|--------|
| GI Absorption | Élevée | Élevée | Élevée | Élevée |
| BBB perméabilité | Oui | Non | Oui | Oui |
| CYP1A2 INHIBITION | Non | Non | Non | Non |
| CYP2C19 INHIBITION | Oui | Oui | Non | Oui |
| CYP2C9 INHIBITION | Non | Non | Oui | Non |
| CYP2D6 INHIBITION | Oui | Oui | Oui | Oui |
| CYP3A4 INHIBITION | Non | Oui | Oui | Oui |

GI : Gastro Intestinal ; **BBB** : Blood Brain Barrier ; **CYP** : famille de Cytochrome P450

4.3 Tests de toxicité

A l'aide du serveur PreADMET, nous avons évalué la toxicité potentielle des composés **S90** et **S62**, nous avons éliminé le composé **S203** car il n'est pas pénétrable dans la barrière hématoencéphalique et il ne nous intéresse plus. Les résultats obtenus sont représentés dans le **tableau 10**. Nous rappelons que nous avons utilisé l'Aripiprazole comme molécule de référence.

Le **tableau 10** montre que les deux composés **S90** et **S62** ainsi que le composé de référence l'Aripiprazole présentent un potentiel pouvoir mutagène selon le test d'AMES. Ces composés n'ont aucun effet cancérigène sur des modèles de souris ainsi que des rats, ce qui est un avantage majeur pour devenir un candidat-médicament. Concernant le test d'inhibition du gène hERG, un risque d'inhibition moyen a été démontré pour les deux composés, témoignant ainsi un risque minime vis-à-vis des problèmes cardiovasculaires. Les valeurs faibles obtenues quant à la toxicité aiguë de ces composés sur les quatre espèces aquatiques suggèrent un faible potentiel de toxicité de ces composés relativement à l'Aripiprazole.

Tableau 10 : Toxicité potentielle des composés S90 et S62 ainsi que l'Aripiprazole.

| Paramètre | Aripiprazole | S90 | S62 |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Test d'Ames | Mutagène | Mutagène | Mutagène |
| Cancérogénicité pour les souris | Négative | Négative | Négative |
| Cancérogénicité pour les rats | Négative | Négative | Négative |
| hERG_inhibition | Risque medium | Risque medium | Risque medium |
| algae_at | 0.00532194 | 0.00133434 | 0.00691918 |
| daphnia_at | 0.00657644 | 0.000786115 | 0.0125241 |

| | | | |
|------------------|-------------|---------------|------------|
| medaka_at | 0.000114372 | 0.00000220193 | 0.00040672 |
| minnow_at | 0.000520412 | 0.0000133042 | 0.00277176 |

En conclusion, l'étude théorique que nous avons menée sur l'inhibition de la DAAO fait ressortir les composés **S90** et **S62** comme nouveaux inhibiteurs de cette enzyme. Ces composés ont présenté un profil ADMET acceptable pour une application biologique, mais restent à vérifier expérimentalement par des tests *in vitro* et *in vivo*.

5 Interaction de nouveaux inhibiteurs de la DAAO

L'étude des composés S90 et S62 a été complétée par une visualisation des interactions établit entre ces composés et la D-aminoacide oxydase, à l'aide du logiciel Biovia Discovery.

5.1 Etude d'interaction du composé S90

La simulation réalisée par Surflex ; du composé **S90** se caractérise par une valeur d'affinité 5.45 M^{-1} . L'analyse visuelle de ce composé montre qu'il est bien placé dans le site actif de la DAAO, voir **figure 44**. L'affinité simulée se traduit par la formation d'une seule liaison hydrogène ; qui est formée entre l'azote du cycle benzène de l'inhibiteur et le résidu **TYR224** du site actif avec une distance 2.02 \AA . Le diagramme 2D indique également la présence de trois liaisons carbone-hydrogène. La première est établie entre le carbone de l'inhibiteur et le résidu **LEU51** du site actif séparée avec une distance de 2.56 \AA , la deuxième et la troisième se forment entre l'oxygène des résidus **GLY313**, **GLY312** et l'inhibiteur avec des distances de 2.57 \AA et 2.73 \AA respectivement. De nombreuses interactions de type hydrophobe assurent également la stabilité du complexe **DAAO-S90**. Ces interactions font intervenir les résidus **TYR228**, **LEU215** et **PRO284**, voir **figure 45**.

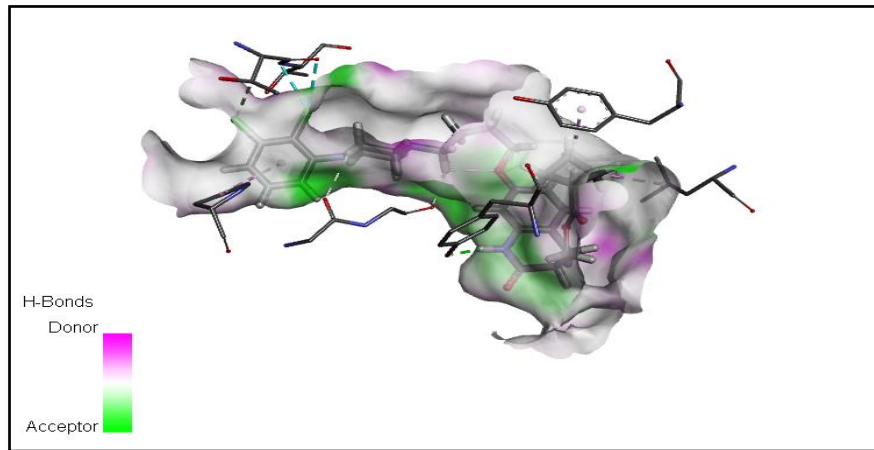


Figure 44 : Représentations du positionnement du S90 dans le site actif de la DAAO.

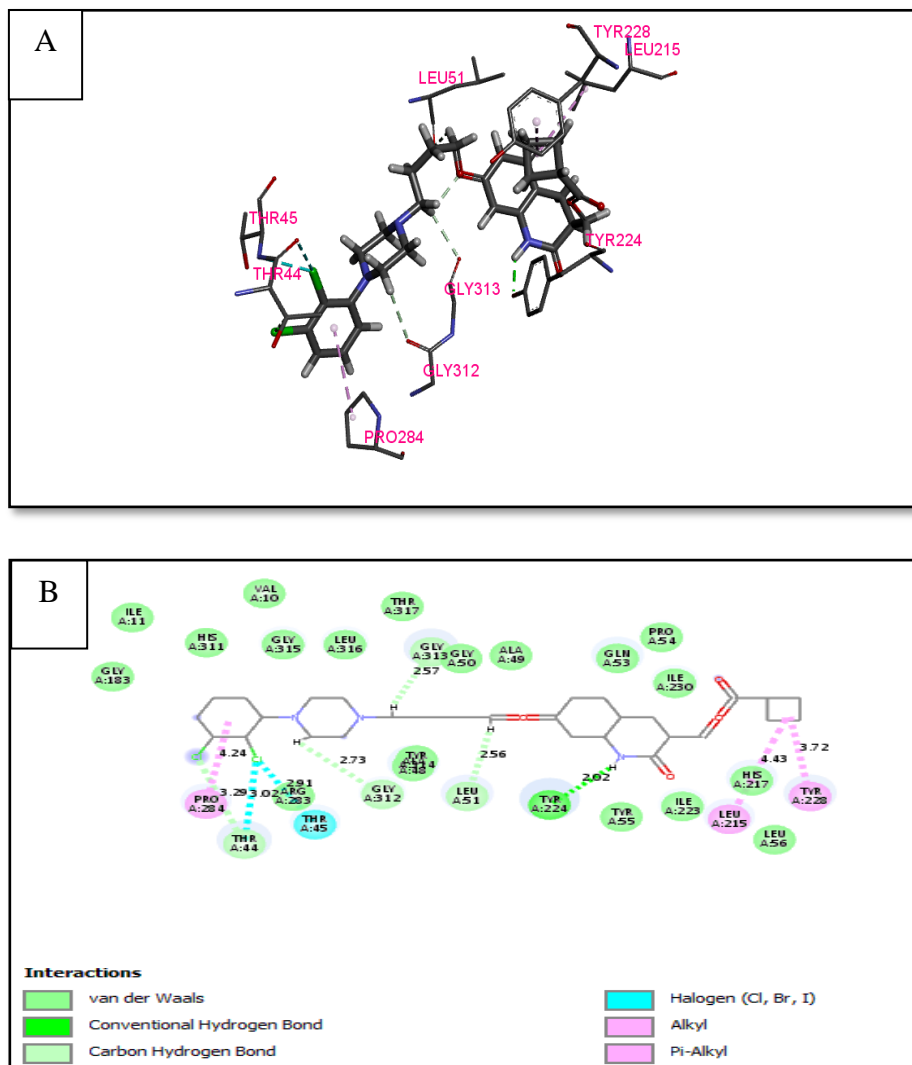


Figure 45 : Mode d'interaction du S90 dans le site actif de la DAAO, **A** : analyse 3D, **B** : analyse 2D.

5.2 Etude d'interaction du composé S62

Ce composé présente une affinité d'interaction simulée par Surflex égale à 5.37 M^{-1} . La visualisation du complexe **S62-DAAO** montre que cet inhibiteur est bien positionné dans le site actif, voir **figure 46**. Ce positionnement fait intervenir des interactions hydrophobiques établies entre le **S62** et les résidus **VAL47**, **ILE202**. Le diagramme 2D révèle la présence de deux liaisons de type carbone-hydrogène. La première se forme entre l'oxygène du résidu **TYR228** et l'inhibiteur avec une distance de 2.13 \AA , et la deuxième est établie entre l'inhibiteur et le résidu **LEU51** séparée par une distance de 2.46 \AA , voir **figure 47**.

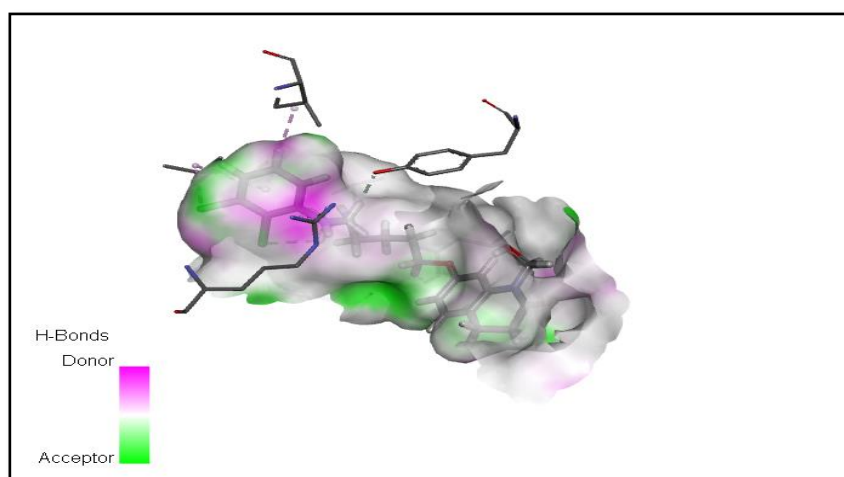
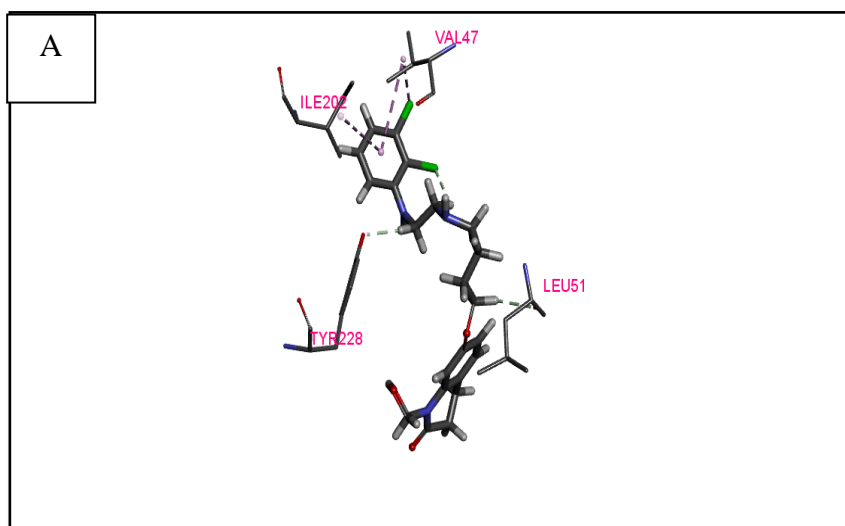


Figure 46 : Représentations du positionnement du **S62** dans le site actif de la DAAO.



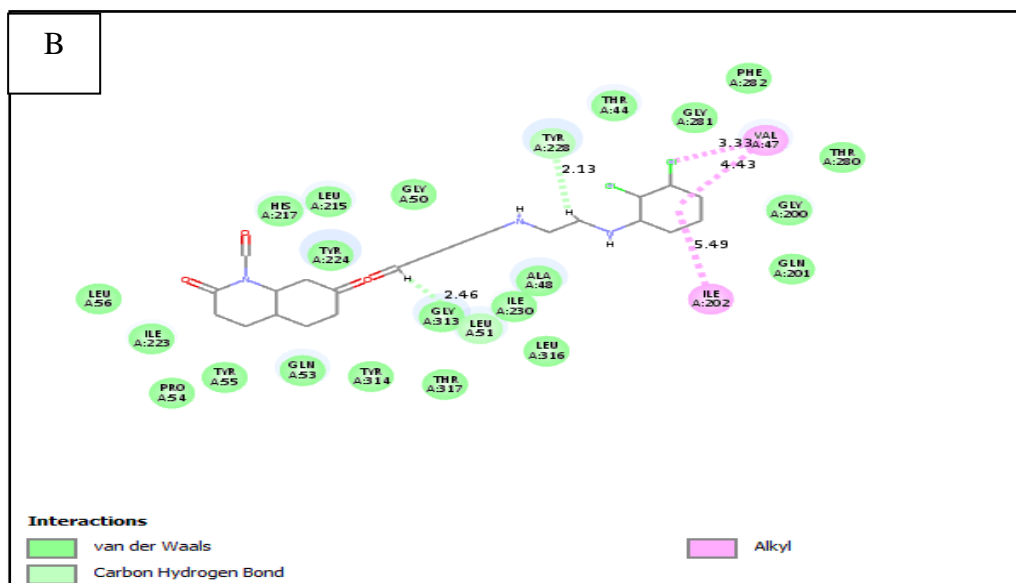


Figure 47 : Mode d'interaction du **S62** dans le site actif de la DAAO, **A** : analyse 3D, **B** : analyse 2D.



Conclusion et perspectives



L'objectif principal de ce travail est de développer et d'acquérir des connaissances sur les outils bio-informatiques, plus précisément le docking moléculaire (amarrage moléculaire) par Surfex, dans le but de trouver *in silico* de nouvelles molécules potentiellement actifs et efficaces de la DAAO une cible thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie. Dans cet objectif nous nous sommes appuyées sur des travaux expérimentaux montrant que les trois antipsychotiques Aripiprazole, Halopéridol et Sulpiride sont des inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase. Pour cela nous sommes passées par plusieurs étapes.

Au préalable, nous avons testé la fiabilité du programme Surfex par le biais de deux tests. Le premier test consiste à calculer la déviation quadratique moyenne ou RMSD pour mieux juger la déviation de la géométrie du ligand simulée par Surfex vis-à-vis de la structure cristallographique. Nous avons choisi aléatoirement 120 complexes protéines-ligands de la PDB, 76% des complexes ont présenté de faibles valeurs RMSD (inférieure à 2 Å), ce qui est parfaitement convenable aux normes. Ces résultats ont été ensuite confortés par une analyse visuelle du positionnement des 4 ligands au sein du site actif, cette analyse montre une superposition maximale de la conformation optimale du ligand calculée par Surfex et la géométrie du même ligand pris initialement de la PDB. Suite à ces résultats nous avons pu conclure que le logiciel Surfex est suffisamment fiable pour simuler les interactions DAAO-inhibiteurs, en toute confiance et sans risque.

Ensuite, la modélisation par docking moléculaire nous a permis d'évaluer l'affinité des médicaments antipsychotiques étudiés et de retenir l'Aripiprazole avec une affinité de 4.16 M^{-1} comme le meilleur inhibiteur de la DAAO. Ce résultat s'accorde parfaitement avec les travaux de **Shishikura et al** (2014), dont les tests *in vitro* sur l'effet inhibiteur de l'Aripiprazole donnent la plus faible valeur de l'IC₅₀ (12.4 μM). Pour compléter cette étude nous avons également pu élucider les mécanismes d'interaction entre les trois médicaments et l'enzyme par visualisation des différents types de liaisons faibles mis en jeu.

Dans la perspective de développer de nouveaux inhibiteurs plus affins et plus sélectifs de la DAAO, le meilleur composé résultant du docking moléculaire des trois médicaments qui est l'Aripiprazole a été choisi comme composé de départ. Parmi les 251 structures similaires de l'Aripiprazole proposées par Pubchem avec un taux de similarité allant jusqu'à 94% et après le docking de ces derniers, trois composés ont donné les meilleurs scores avec des valeurs supérieures à 4M^{-1} . Ces trois composés ont été réduits en deux composés **S90** et **S62**, avec des affinités respectives égales à 5.45 M^{-1} et 5.37 M^{-1} respectivement, et cela grâce à une

évaluation positive *in silico* des propriétés pharmacologiques par les serveurs SwissADME et PreADMET.

A la fin, nous avons réalisé l'étude d'interaction des deux meilleurs composés suggérés, par la visualisation de leurs positionnements au sein de la cavité catalytique et les types de liaisons établies entre eux et l'enzyme cible.

En termes de perspectives, notre étude ici n'étant qu'initiale, une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et/ou *in vivo* devra permettre de vérifier les résultats théoriques obtenus *in silico*.



Références bibliographiques



- [1] L. Bouchard, R. Batista Moliner, et I. Colman, « Santé mentale et maladies mentales des jeunes francophones de 15 à 24 ans: Données de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Santé mentale 2012 », *Minor. Linguist. Société*, p. 227, févr. 2018, doi: 10.7202/1043504ar.
- [2] M. Allé, « Self-continuity investigation in schizophrenia through patients' life stories », phdthesis, Université de Strasbourg, 2016. Consulté le: 14 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01579627>
- [3] X. Lin, X. Li, et X. Lin, « A Review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design », *Molecules*, vol. 25, p. 1375, mars 2020, doi: 10.3390/molecules25061375.
- [4] M. Batool, B. Ahmad, et S. Choi, « A Structure-Based Drug Discovery Paradigm », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, p. 2783, juin 2019, doi: 10.3390/ijms20112783.
- [5] L. Pinzi et G. Rastelli, « Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, p. 4331, sept. 2019, doi: 10.3390/ijms20184331.
- [6] L. Thau, V. Reddy, et P. Singh, « Anatomy, Central Nervous System », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 11 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>
- [7] C. Bordelon, B. Fanning, J. Meredith, et A. Jnah, « The Nervous System », 2018. doi: 10.1891/9780826157454.0003.
- [8] O. Adigun et M. Varacallo, « Anatomy, Back, Spinal Cord », févr. 2019.
- [9] M. Harrow-Mortelliti, V. Reddy, et G. Jimsheleishvili, « Physiology, Spinal Cord », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 11 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544267/>
- [10] « Anatomie ». <http://association-amtas.e-monsite.com/pages/anatomie/anatomie.html> (consulté le 11 février 2023).
- [11] P. R. Ghalamoun-Slaimi, « Généralités sur le système nerveux ». UNIVERSITE AHMED BEN BELLA1, FACULTE DE MEDECINE, DEPAR MENT DE MEDECINE, SERVICE D'HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE.
- [12] *Parties de l'encéphales et ses fonctions*. Consulté le: 11 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://quizlet.com/ca/498067251/parties-de-lencephales-et-ses-fonctions-diagram/>
- [13] T. Mäki-Marttunen *et al.*, « Biophysical Psychiatry-How Computational Neuroscience Can Help to Understand the Complex Mechanisms of Mental Disorders », *Front. Psychiatry*, vol. 10, p. 534, 2019, doi: 10.3389/fpsy.2019.00534.

- [14] « Understanding Psychotic Disorders », *Verywell Health*. <https://www.verywellhealth.com/psychotic-disorders-5097094> (consulté le 7 février 2023).
- [15] J. van Os, « “Schizophrenia” does not exist », *BMJ*, vol. 352, 2016, Consulté le: 7 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/26943638>
- [16] R. Kahn *et al.*, « Schizophrenia », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 1, p. 15067, nov. 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.67.
- [17] M. Zamanpoor, « Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights - PubMed », *Psychiatr Genet*, vol. 30, n° 1, p. 1-9, févr. 2020, doi: 10.1097/YPG.0000000000000245.
- [18] R. F. Zec, « Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning », *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 245, n° 4-5, p. 216-223, 1995, doi: 10.1007/BF02191800.
- [19] « Understanding the History of Schizophrenia », *Psych Central*, 7 janvier 2022. <https://psychcentral.com/schizophrenia/history-of-schizophrenia> (consulté le 7 février 2023).
- [20] « Emil Kraepelin », *Wikipédia*. 1 février 2023. Consulté le: 10 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Emil_Kraepelin&oldid=200977274
- [21] A. de Bartolomeis, L. Vellucci, M. C. Austin, G. De Simone, et A. Barone, « Rational and Translational Implications of D-Amino Acids for Treatment-Resistant Schizophrenia: From Neurobiology to the Clinics », *Biomolecules*, vol. 12, n° 7, p. 909, juin 2022, doi: 10.3390/biom12070909.
- [22] F. Turpin, « Rôle de la D-sérine dans les interactions entre systèmes dopaminergique et glutamatergique dans le cortex préfrontal du rat adulte », These de doctorat, Bordeaux 2, 2010. Consulté le: 14 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.fr/2010BOR21797>
- [23] S. S. Benharrats et M. A. Bencharif, « [Comorbidity schizophrenia and diabetes mellitus in Algeria - A study of risk factors] », *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 67, n° 3, p. 189-197, mai 2019, doi: 10.1016/j.respe.2019.02.005.
- [24] H. Y. Chong, S. L. Teoh, D. B.-C. Wu, S. Kotirum, C.-F. Chiou, et N. Chaiyakunapruk, « Global economic burden of schizophrenia: a systematic review », *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 12, p. 357-373, janv. 2016, doi: 10.2147/ndt.s96649.

- [25] *Share of population with schizophrenia, 2019*. Consulté le: 10 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/grapher/share-of-population-with-schizophrenia?time=2019>
- [26] L. Duan et G. Zhu, « Mapping Theme Trends and Knowledge Structure of Magnetic Resonance Imaging Studies of Schizophrenia: A Bibliometric Analysis From 2004 to 2018 », *Front. Psychiatry*, vol. 11, 2020, Consulté le: 7 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00027>
- [27] S. J. Girdler, J. E. Confino, et M. E. Woesner, « Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review », *Psychopharmacol. Bull.*, vol. 49, n° 1, p. 56-69, févr. 2019.
- [28] J. Padmanabhan et M. Keshavan, « Pathophysiology of Schizophrenia », *Schizophr. Recent Adv. Diagn. Treat.*, p. 35-57, févr. 2014, doi: 10.1007/978-1-4939-0656-7_4.
- [29] A. L. Morera-Fumero et P. Abreu-Gonzalez, « Role of melatonin in schizophrenia », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, n° 5, p. 9037-9050, avr. 2013, doi: 10.3390/ijms14059037.
- [30] I. Escudero et M. Johnstone, « Genetics of Schizophrenia », *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 16, n° 11, p. 502, nov. 2014, doi: 10.1007/s11920-014-0502-8.
- [31] S. A. Stilo et R. M. Murray, « Non-Genetic Factors in Schizophrenia », *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 21, n° 10, p. 100, sept. 2019, doi: 10.1007/s11920-019-1091-3.
- [32] S. Monks *et al.*, « Further evidence for high rates of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome », *Schizophr. Res.*, vol. 153, n° 1, p. 231-236, mars 2014, doi: 10.1016/j.schres.2014.01.020.
- [33] R. Brisch *et al.*, « The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue », *Front. Psychiatry*, vol. 5, mai 2014, doi: 10.3389/fpsy.2014.00047.
- [34] T. D. Purves-Tyson *et al.*, « Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain », *Transl. Psychiatry*, vol. 7, n° 1, p. e1003, janv. 2017, doi: 10.1038/tp.2016.257.
- [35] F. Farah, « Schizophrenia: An Overview », *Asian J. Pharm.*, vol. 12, p. 77, août 2018.
- [36] Z. Khan, E. Martín-Montañez, et E. Muly, « Schizophrenia: Causes and Treatments », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 19, févr. 2013, doi: 10.2174/1381612811319360006.
- [37] N. Franck, « Clinique de la schizophrénie », *EMC - Psychiatr.*, vol. 10, n° 1, p. 1-16, janv. 2013, doi: 10.1016/S0246-1072(12)59577-5.
- [38] S. Marder et T. Cannon, « Schizophrenia - PubMed », *N Engl J Med*, vol. 381, n° 18, p. 1753-1761, oct. 2019, doi: 10.1056/NEJMra1808803.

- [39] U. Ezequiel, « Neuropsychological subtypes of schizophrenia and prefrontal circuits », *eNeurobiologia*, vol. 7, p. 280516, mai 2016.
- [40] P. Stępnicki, M. Kondej, et A. Kaczor, « Current Concepts and Treatments of Schizophrenia », *Molecules*, vol. 23, n° 8, p. 87, août 2018, doi: 10.3390/molecules23082087.
- [41] E. A. Nunes, E. M. MacKenzie, D. Rossolatos, J. Perez-Parada, G. B. Baker, et S. M. Dursun, « d-serine and schizophrenia: an update », *Expert Rev. Neurother.*, vol. 12, n° 7, p. 801-812, juill. 2012, doi: 10.1586/ern.12.65.
- [42] S. Sacchi, E. Rosini, L. Pollegioni, et G. Molla, « D-amino acid oxidase inhibitors as a novel class of drugs for schizophrenia therapy », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 19, n° 14, p. 2499-2511, 2013, doi: 10.2174/1381612811319140002.
- [43] A. Al-Karaawi, « Amino Acids », 2020.
- [44] M. Abdulbagi, L. Wang, O. Siddig, B. Di, et B. Li, « D-Amino Acids and D-Amino Acid-Containing Peptides: Potential Disease Biomarkers and Therapeutic Targets? », *Biomolecules*, vol. 11, n° 11, p. 1716, nov. 2021, doi: 10.3390/biom11111716.
- [45] F. Castellano et V. Molinier-Frenkel, « An Overview of L-Amino Acid Oxidase Functions from Bacteria to Mammals: Focus on the Immunoregulatory Phenylalanine Oxidase IL4I1 », *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.*, vol. 22, n° 12, p. 2151, déc. 2017, doi: 10.3390/molecules22122151.
- [46] J. C. Campillo-Brocal, P. Lucas-Elío, et A. Sanchez-Amat, « Distribution in Different Organisms of Amino Acid Oxidases with FAD or a Quinone As Cofactor and Their Role as Antimicrobial Proteins in Marine Bacteria », *Mar. Drugs*, vol. 13, n° 12, p. 7403-7418, déc. 2015, doi: 10.3390/md13127073.
- [47] E. Lukasheva, A. A. Efremova, E. Treshalina, A. Arinbasarova, A. Medentsev, et T. Berezov, « L-Amino acid oxidases: Properties and molecular mechanisms of action », *Biochem. Mosc. Suppl. Ser. B Biomed. Chem.*, vol. 5, déc. 2011, doi: 10.1134/S199075081104007X.
- [48] L. Pollegioni, G. Molla, et P. Motta, « L-amino acid oxidase as biocatalyst: a dream too far? - PubMed », *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 97, n° 21, p. 9323-41, nov. 2013, doi: 10.1007/s00253-013-5230-1.
- [49] B. Szilágyi, G. G. Ferenczy, et G. M. Keserű, « Drug discovery strategies and the preclinical development of D-amino-acid oxidase inhibitors as antipsychotic therapies », *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 13, n° 10, p. 973-982, oct. 2018, doi: 10.1080/17460441.2018.1524459.

- [50] L. Pollegioni, S. Sacchi, et G. Murtas, « Human D-Amino Acid Oxidase: Structure, Function, and Regulation », *Front. Mol. Biosci.*, vol. 5, p. 107, nov. 2018, doi: 10.3389/fmolb.2018.00107.
- [51] S. V. Khoronenkova et V. I. Tishkov, « D-Amino acid oxidase: Physiological role and applications », *Biochem. Mosc.*, vol. 73, n° 13, p. 1511-1518, déc. 2008, doi: 10.1134/S0006297908130105.
- [52] I. Miyahara, « The crystal structure of D-amino acid oxidase with a substrate analog, o-aminobenzoate », *J. Biochem. (Tokyo)*, vol. 171, n° 1, p. 27-29, janv. 2022, doi: 10.1093/jb/mvab122.
- [53] G. Murtas, S. Sacchi, M. Valentino, et L. Pollegioni, « Biochemical Properties of Human D-Amino Acid Oxidase », *Front. Mol. Biosci.*, vol. 4, p. 88, déc. 2017, doi: 10.3389/fmolb.2017.00088.
- [54] D. L. Atroshenko *et al.*, « Bioinformatics-Structural Approach to the Search for New D-Amino Acid Oxidases », *Acta Naturae*, vol. 14, n° 4, p. 57-68, 2022, doi: 10.32607/actanaturae.11812.
- [55] C. Rojas *et al.*, « D-Amino-Acid Oxidase Inhibition Increases D-Serine Plasma Levels in Mouse But not in Monkey or Dog », *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, n° 6, Art. n° 6, mai 2016, doi: 10.1038/npp.2015.319.
- [56] « Dual role of D-amino acid oxidase in experimental pain models - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059710/> (consulté le 27 février 2023).
- [57] « Design and synthesis of D-amino acid oxidase inhibitors | Semantic Scholar ». <https://www.semanticscholar.org/paper/Design-and-synthesis-of-D-amino-acid-oxidase-Szil%C3%A1gyi/264d7afe33a44bdfac690df2b2eca975a7d05170> (consulté le 19 février 2023).
- [58] G. Molla, « Competitive Inhibitors Unveil Structure/Function Relationships in Human D-Amino Acid Oxidase », *Front. Mol. Biosci.*, vol. 4, p. 80, nov. 2017, doi: 10.3389/fmolb.2017.00080.
- [59] E. M. Bester, « In silico screening, synthesis and in vitro determination of the biological activities of D-amino acid oxidase inhibitors », Thesis, North-West University (South-Africa), 2022. Consulté le: 20 février 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://repository.nwu.ac.za/handle/10394/39483>
- [60] X. Deng *et al.*, « Synthesis and preliminary evaluation of 4-hydroxy-6-(3-[11C]methoxyphenethyl)pyridazin-3(2H)-one, a 11C-labeled D-amino acid oxidase

- (DAAO) inhibitor for PET imaging », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 30, n° 16, p. 127326, août 2020, doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127326.
- [61] B. Szilágyi *et al.*, « Synthesis and Biochemical Evaluation of Lid-Open d-Amino Acid Oxidase Inhibitors », *Molecules*, vol. 24, n° 2, p. 290, janv. 2019, doi: 10.3390/molecules24020290.
- [62] P. P. Qian, S. Wang, K. R. Feng, et Y. J. Ren, « Molecular modeling studies of 1,2,4-triazine derivatives as novel h-DAAO inhibitors by 3D-QSAR, docking and dynamics simulations », *RSC Adv.*, vol. 8, n° 26, p. 14311-14327, doi: 10.1039/c8ra00094h.
- [63] « Fig. 1 General D-serine metabolic pathway in mammals. D-Amino acid... », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/General-D-serine-metabolic-pathway-in-mammals-D-Amino-acid-oxidase-DAO-catalyzes-the_fig8_235928481 (consulté le 21 février 2023).
- [64] R. T. Terry-Lorenzo *et al.*, « Novel human D-amino acid oxidase inhibitors stabilize an active-site lid-open conformation », *Biosci. Rep.*, vol. 34, n° 4, p. e00133, août 2014, doi: 10.1042/BSR20140071.
- [65] N. Hin *et al.*, « D-Amino acid oxidase inhibitors based on the 5-hydroxy-1,2,4-triazin-6(1H)-one scaffold », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 26, n° 8, p. 2088-2091, avr. 2016, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.02.068.
- [66] N. Hin *et al.*, « 6-Hydroxy-1,2,4-triazine-3,5(2H,4H)-dione Derivatives as Novel d-Amino Acid Oxidase Inhibitors », *J. Med. Chem.*, vol. 58, n° 18, p. 7258-7272, sept. 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00482.
- [67] E. Bester, A. Petzer, et J. P. Petzer, « Coumarin derivatives as inhibitors of d-amino acid oxidase and monoamine oxidase », *Bioorganic Chem.*, vol. 123, p. 105791, juin 2022, doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105791.
- [68] M. Katane *et al.*, « Identification of Novel D -Amino Acid Oxidase Inhibitors by in Silico Screening and Their Functional Characterization in Vitro », *J. Med. Chem.*, vol. 56, n° 5, p. 1894-1907, mars 2013, doi: 10.1021/jm3017865.
- [69] T. Adage *et al.*, « In vitro and in vivo pharmacological profile of AS057278, a selective d-amino acid oxidase inhibitor with potential anti-psychotic properties », *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 18, n° 3, p. 200-214, mars 2008, doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.006.
- [70] H.-Y. Lane *et al.*, « Add-on Treatment of Benzoate for Schizophrenia: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of d-Amino Acid Oxidase Inhibitor », *JAMA*

- Psychiatry*, vol. 70, n° 12, p. 1267-1275, déc. 2013, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2159.
- [71] « Fig. 1 The chemical structure of sodium benzoate (SB) », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/figure/The-chemical-structure-of-sodium-benzoate-SB_fig1_334662196 (consulté le 23 février 2023).
- [72] D. Ferraris *et al.*, « Synthesis and Biological Evaluation of D -Amino Acid Oxidase Inhibitors », *J. Med. Chem.*, vol. 51, n° 12, p. 3357-3359, juin 2008, doi: 10.1021/jm800200u.
- [73] M. Horio *et al.*, « Effects of D-Amino Acid Oxidase Inhibitor on the Extracellular D-Alanine Levels and the Efficacy of D-Alanine on Dizocilpine-Induced Prepulse Inhibition Deficits in Mice », *Open Clin. Chem. J.*, vol. 2, avr. 2009, doi: 10.2174/1874241600902010016.
- [74] A. J. Duplantier *et al.*, « Discovery, SAR, and Pharmacokinetics of a Novel 3-Hydroxyquinolin-2(1 H)-one Series of Potent D -Amino Acid Oxidase (DAAO) Inhibitors », *J. Med. Chem.*, vol. 52, n° 11, p. 3576-3585, juin 2009, doi: 10.1021/jm900128w.
- [75] R. T. Terry-Lorenzo *et al.*, « High-Throughput Screening Strategy Identifies Allosteric, Covalent Human D-Amino Acid Oxidase Inhibitor », *J. Biomol. Screen.*, vol. 20, n° 10, p. 1218-1231, déc. 2015, doi: 10.1177/1087057115600413.
- [76] A. Deore, J. Dhumane, R. Wagh, et R. Sonawane, « The Stages of Drug Discovery and Development Process », *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 7, p. 62-67, déc. 2019, doi: 10.22270/ajprd.v7i6.616.
- [77] V. D. K. Reddy, B. Banaganapalli, et G. Rajitha, « Drug Discovery: Concepts and Approaches », in *Essentials of Bioinformatics, Volume I*, N. A. Shaik, K. R. Hakeem, B. Banaganapalli, et R. Elango, Éd., Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 319-334. doi: 10.1007/978-3-030-02634-9_14.
- [78] H. Boucherit, « L'AMARRAGE MOLECULAIRE : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LUTTER CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE », *Rev Microbiol Ind San Environn*, vol. 7, p. 133-149, janv. 2013.
- [79] S. Kumar et S. Kumar, « Molecular Docking: A Structure-Based Approach for Drug Repurposing », in *In Silico Drug Design*, Elsevier, 2019, p. 161-189. doi: 10.1016/B978-0-12-816125-8.00006-7.
- [80] H. Kadri, S. Kellai, A. Kebir, et C. Ladjimi, « PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR

- DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES », juill. 2021, Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ummo.dz/dspace/handle/ummo/13885>
- [81] K. Raval et T. Ganatra, « Basics, types and applications of molecular docking: A review », *IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.*, vol. 7, p. 12-16, mars 2022, doi: 10.18231/j.ijcaap.2022.003.
- [82] F. Stanzione, I. Giangreco, et J. C. Cole, « Chapter Four - Use of molecular docking computational tools in drug discovery », in *Progress in Medicinal Chemistry*, D. R. Witty et B. Cox, Éd., Elsevier, 2021, p. 273-343. doi: 10.1016/bs.pmch.2021.01.004.
- [83] S. S. Stephanie et M. L. Stephan, « Navigating the intricacies of molecular docking | Future Medicinal Chemistry », *FUTURE Med. Chem.*, vol. 12, n° 6, févr. 2020.
- [84] Mokrani E.H., « Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique », Université Mentouri Constantine, 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://archives.umc.edu.dz/bitstream/handle/123456789/4245/MOK6107.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [85] S. LAKEHAL, « Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' α -glucosidase », UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, 2016.
- [86] J. Li, A. Fu, et L. Zhang, « An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking », *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.*, vol. 11, n° 2, p. 320-328, juin 2019, doi: 10.1007/s12539-019-00327-w.
- [87] S. Agarwal et R. Mehrotra, « Mini Review_ An overview of Molecular Docking », *JSM Chem.*, vol. 2, p. 1024, mai 2016.
- [88] V. Salmaso et S. Moro, « Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview », *Front. Pharmacol.*, vol. 9, août 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00923.
- [89] T. A et B. Va, « Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock », *J. Mol. Med. Clin. Appl.*, vol. 2, n° 1, 2018, doi: 10.16966/2575-0305.106.
- [90] N. Chevrollier, « Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin », phdthesis, Université Paris-Saclay, 2019. Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02436914>

- [91] J. Li, G. Liu, Z. Zhen, Z. Shen, S. Li, et H. Li, « Molecular Docking for Ligand-Receptor Binding Process Based on Heterogeneous Computing », *Sci. Program.*, vol. 2022, p. 1-13, janv. 2022, doi: 10.1155/2022/9197606.
- [92] S. Maden, S. Selin, et S. Acuner, « Fundamentals of Molecular Docking and Comparative Analysis of Protein–Small-Molecule Docking Approaches », 2022. doi: 10.5772/intechopen.105815.
- [93] J. Fan, A. Fu, et L. Zhang, « Progress in molecular docking », *Quant. Biol.*, vol. 7, n° 2, p. 83-89, juin 2019, doi: 10.1007/s40484-019-0172-y.
- [94] K. S. Hioual, « Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la neuraminidase », Université Mentouri Constantine, 2012.
- [95] M. Brut, « Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques: les Modes Statiques », phdthesis, Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2009. Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00377792>
- [96] I. Hourri et S. salssabila Bahita, « Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'Aldose réductase par docking moléculaire », Université Frères Mentouri Constantine 1, 2019.
- [97] J. Chemistry, T. Khan, A. Lawrence, I. Azad, S. Raza, et A. Khan, « Molecular Docking Simulation with Special Reference to Flexible Docking Approach », oct. 2018.
- [98] K. Chaudhary et N. Mishra, « A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery », *JSM Chem.*, vol. 4, p. 1029, août 2016.
- [99] L. Hoffer, « Développement et validation du logiciel S4MPLE : application au docking moléculaire et à l'optimisation de fragments assistée par ordinateur dans le cadre du fragment-based drug design », These de doctorat, Strasbourg, 2013. Consulté le: 7 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2013STRAF020>
- [100] M. Meddour et H. Rouaïssia, « Etude par Docking Moléculaire de l'activité inhibitrice des Furanocoumarines Contenues dans le Jus de Pamplemousse sur les Cytochromes CYP3A4 », Université 8 mai 1945 Guelma, 2020.
- [101] C. Pier Alexandre, « Activation de liens C–F à l'aide de liaisons hydrogène », Université LAVAL, 2015.
- [102] G. Renvez, « Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking », These de doctorat, Toulouse 3, 2010. Consulté le: 7 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.fr/2010TOU30235>

- [103] S. Fadli et F. Berrah, « Synthèse étude structurale et graphe des liaisons hydrogène dans le composé 5-amino-3carboxy-1H-1,2,4 triazol-4ium nitrate monohydrate », 2012, Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/6454>
- [104] M. Benabid et N. Benlaib, « Développement in silico de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B par docking moléculaire pour le traitement de la maladie de Parkinson », Université Frères Mentouri Constantine 1, 2021.
- [105] L. Martin, « Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéine kinase FAK », 2006. Consulté le: 7 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/D%C3%A9veloppement-d'une-plateforme-bioinformatique-pour-Martin/6a1bf2b9e2c86f9d4a7a1957157d95a2d7f9a5f2>
- [106] « Interactions médicament-récepteur - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacodynamie/interactions-m%C3%A9dicament-r%C3%A9cepteur> (consulté le 7 mars 2023).
- [107] S. Velankar, S. K. Burley, G. Kurisu, J. C. Hoch, et J. L. Markley, « The Protein Data Bank Archive », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 2305, p. 3-21, 2021, doi: 10.1007/978-1-0716-1406-8_1.
- [108] C. Zardecki, S. Dutta, D. S. Goodsell, R. Lowe, M. Voigt, et S. K. Burley, « PDB-101: Educational resources supporting molecular explorations through biology and medicine », *Protein Sci. Publ. Protein Soc.*, vol. 31, n° 1, p. 129-140, janv. 2022, doi: 10.1002/pro.4200.
- [109] S. K. Burley, H. M. Berman, G. J. Kleywegt, J. L. Markley, H. Nakamura, et S. Velankar, « Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1607, p. 627-641, 2017, doi: 10.1007/978-1-4939-7000-1_26.
- [110] « Data Deposition/Biocuration Services and Archive Management ». https://cdn.rcsb.org/rcsb-pdb/general_information/news_publications/newsletters/2023q1/deposit.html (consulté le 7 mars 2023).
- [111] D. TIFOURAK, « Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse », Université 8 Mai 1945 Guelma, 2019.

- [112] A. Stefaniu, « Introductory Chapter Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design », 2019, p. <https://www.intechopen.com/online-first/introductory>. doi: 10.5772/intechopen.84200.
- [113] A. Grosdidier, « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives », p. 91, juin 2007.
- [114] R. Sahoo, S. Pattanaik, G. Pattnaik, S. Mallick, et R. Mohapatra, « Review on the use of Molecular Docking as the First Line Tool in Drug Discovery and Development », *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 84, janv. 2022, doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.1031.
- [115] G. O. Timo, R. S. S. V. dos Reis, A. F. de Melo, T. V. L. Costa, P. de O. Magalhães, et M. Homem-de-Mello, « Predictive Power of In Silico Approach to Evaluate Chemicals against M. tuberculosis: A Systematic Review », *Pharmaceuticals*, vol. 12, n° 3, p. 135, sept. 2019, doi: 10.3390/ph12030135.
- [116] A. Jain, « Surfex: Fully Automatic Flexible Molecular Docking Using a Molecular Similarity-Based Search Engine », *J. Med. Chem.*, vol. 46, p. 499-511, mars 2003, doi: 10.1021/jm020406h.
- [117] S. Teniou, « Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses », Université Mentouri Constantine, 2012.
- [118] W. Humphrey, A. Dalke, et K. Schulten, « VMD: Visual molecular dynamics », *J. Mol. Graph.*, vol. 14, n° 1, p. 33-38, févr. 1996, doi: 10.1016/0263-7855(96)00018-5.
- [119] G. Hutchison *et al.*, « Open Babel Documentation », janv. 2008.
- [120] S. Kim *et al.*, « PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces », *Nucleic Acids Res.*, vol. 49, n° D1, p. D1388-D1395, janv. 2021, doi: 10.1093/nar/gkaa971.
- [121] M. Shishikura *et al.*, « Evaluation of human D-amino acid oxidase inhibition by anti-psychotic drugs in vitro - PubMed », *Biosci Trends*, vol. 8, n° 3, p. 149-154, juin 2014.
- [122] N. Gettu et A. Saadabadi, « Aripiprazole », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 15 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/>
- [123] D. Dusa *et al.*, « The antipsychotic drug sulpiride in the ventral pallidum paradoxically impairs learning and induces place preference », *Sci. Rep.*, vol. 12, n° 1, p. 19247, nov. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-23450-z.
- [124] S. Rahman et R. Marwaha, « Haloperidol », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 15 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560892/>

- [125] R. Meli et P. C. Biggin, « spyrmsd: symmetry-corrected RMSD calculations in Python », *J. Cheminformatics*, vol. 12, n° 1, p. 49, août 2020, doi: 10.1186/s13321-020-00455-2.
- [126] G. Xiong *et al.*, « ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties », *Nucleic Acids Res.*, vol. 49, n° W1, p. W5-W14, juill. 2021, doi: 10.1093/nar/gkab255.
- [127] H. Boucherit, C. Abdelouahab, A. Bensegueni, M. Amina, K. Hioual, et E. Mokrani, « L'AMARRAGE MOLECULAIRE : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LUTTER CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE », vol. 7, p. 133-149, janv. 2013.
- [128] C. M. Chagas, S. Moss, et L. Alisaraie, « Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five », *Int. J. Pharm.*, vol. 549, n° 1-2, p. 133-149, oct. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.046.
- [129] K. T. Savjani, A. K. Gajjar, et J. K. Savjani, « Drug solubility: importance and enhancement techniques », *ISRN Pharm.*, vol. 2012, p. 195727, 2012, doi: 10.5402/2012/195727.
- [130] « theses.fr – Baptiste Canault , Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox ». <https://www.theses.fr/2018ORLE2048> (consulté le 15 avril 2023).
- [131] S. Z. Kovačević, L. R. Jevrić, S. O. Podunavac Kuzmanović, et E. S. Lončar, « Prediction of In-silico ADME Properties of 1,2-O-Isopropylidene Aldohexose Derivatives », *Iran. J. Pharm. Res. IJPR*, vol. 13, n° 3, p. 899-907, 2014.
- [132] L. Di, « The role of drug metabolizing enzymes in clearance », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 10, n° 3, p. 379-393, mars 2014, doi: 10.1517/17425255.2014.876006.
- [133] P. F. Hollenberg, « Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes », *Drug Metab. Rev.*, vol. 34, n° 1-2, p. 17-35, 2002, doi: 10.1081/dmr-120001387.
- [134] F. G. da S. Dantas, P. F. de Castilho, A. A. de Almeida-Apolonio, R. P. de Araújo, et K. M. P. de Oliveira, « Mutagenic potential of medicinal plants evaluated by the Ames Salmonella/microsome assay: A systematic review », *Mutat. Res. Mutat. Res.*, vol. 786, p. 108338, oct. 2020, doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108338.

- [135] A. L. Péliissier, F. uffaut, M. P. De Méo, et A. Botta, « Le test d'Ames: Application aux urines de fumeurs », *Rev. Médecine Interne*, vol. 17, n° 8, p. 635-639, août 1996, doi: 10.1016/0248-8663(96)87149-9.
- [136] Y. Jing, A. Easter, D. Peters, N. Kim, et I. J. Enyedy, « *In silico* prediction of hERG inhibition », *Future Med. Chem.*, vol. 7, n° 5, p. 571-586, avr. 2015, doi: 10.4155/fmc.15.18.
- [137] C. Stergiopoulos, F. Tsopeles, et K. Valko, « Prediction of hERG inhibition of drug discovery compounds using biomimetic HPLC measurements », *ADMET DMPK*, vol. 9, n° 3, p. 191-207, juin 2021, doi: 10.5599/admet.995.
- [138] A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, et B. Ślaska, « *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review », *Sci. Total Environ.*, vol. 763, p. 143038, avr. 2021, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143038.
- [139] S. Padilla *et al.*, « Use of Medaka in Toxicity Testing », *Curr. Protoc. Toxicol. Editor. Board Mahin Maines Ed.--Chief Al*, vol. 0 1, p. Unit1.10, févr. 2009, doi: 10.1002/0471140856.tx0110s39.
- [140] J. Zha, Z. Wang, N. Wang, et C. Ingersoll, « Histological alternation and vitellogenin induction in adult rare minnow (*Gobiocypris rarus*) after exposure to ethynylestradiol and nonylphenol », *Chemosphere*, vol. 66, n° 3, p. 488-495, janv. 2007, doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.071.
- [141] G. Boorman, R. Maronpot, et S. Eustis, « Rodent Carcinogenicity Bioassay: Past, Present, and Future », *Toxicol. Pathol.*, vol. 22, p. 105-11, mars 1994, doi: 10.1177/019262339402200204.
- [142] C. Abdelouahab et B. Abderrahmane, « Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs », *J. Proteomics Bioinform.*, vol. 01, juin 2008, doi: 10.4172/jpb.1000022.



Annexes



Annexe 01 : Les valeurs RMSD de 120 complexes protéine/ligand étudiés

| N° | Code PDB du complexe | Code PDB du ligand | RMSD (Å) |
|----|----------------------|--------------------|----------|
| 1 | 17GS | GTX | 7,495 |
| 2 | 1BTU | 2BL | 1,29 |
| 3 | 1COI | BE2 | 0,12 |
| 4 | 1COL | FLA | 0,17 |
| 5 | 1DI8 | DTQ | 0,484 |
| 6 | 1DTT | FTC | 0,369 |
| 7 | 1FRB | ZST | 1,51 |
| 8 | 1GSV | U55 | 7,576 |
| 9 | 1HPX | KIN | 1,614 |
| 10 | 1HVI | A77 | 11,972 |
| 11 | 1HX1 | TRS | 0,461 |
| 12 | 1K1O | IGN | 1,652 |
| 13 | 1PMN | 984 | 2,517 |
| 14 | 1TL1 | H18 | 1,833 |
| 15 | 1UOU | CMU | 0,06 |
| 16 | 1VE9 | BEZ | 0,054 |
| 17 | 1VRT | NVP | 1,354 |
| 18 | 1Z3N | 3NA | 1,158 |
| 19 | 1Z89 | 62P | 6,657 |
| 20 | 1ZS0 | EIN | 1,655 |
| 21 | 1ZVX | FIN | 0,429 |
| 22 | 1ZXC | 1H6 | 1,545 |
| 23 | 2BAN | 357 | 1,407 |
| 24 | 2BU5 | TF1 | 0,926 |
| 25 | 2C65 | 4CR | 0,951 |
| 26 | 2CNQ | SIN | 1,222 |
| 27 | 2EXM | ZIP | 1,257 |
| 28 | 2F6T | 1C2 | 2,302 |
| 29 | 2FZD | TOL | 0,264 |
| 30 | 2JB3 | BE2 | 0,05 |
| 31 | 2PDG | 47D | 1,474 |
| 32 | 2PSU | MUU | 1,647 |
| 33 | 2Q8I | RDC | 1,451 |
| 34 | 2QU6 | 857 | 3,062 |
| 35 | 2R3H | SCE | 0,903 |
| 36 | 2V11 | C80 | 1,949 |

| | | | |
|----|------|-----|--------|
| 37 | 2V61 | C18 | 10,369 |
| 38 | 2VDG | 1BO | 1,298 |
| 39 | 2VEX | IZ4 | 2,464 |
| 40 | 2VEY | IZ5 | 1,503 |
| 41 | 2VG5 | NNC | 0,559 |
| 42 | 2VTT | LZD | 2,055 |
| 43 | 2XFU | 3PL | 1,649 |
| 44 | 2ZE2 | T27 | 1,924 |
| 45 | 3B8Z | 294 | 0,448 |
| 46 | 3G5E | Q74 | 1,449 |
| 47 | 3HGN | FRW | 0,701 |
| 48 | 3HYG | O99 | 1,45 |
| 49 | 3LAL | KRV | 1,932 |
| 50 | 3LJT | LA3 | 1,197 |
| 51 | 3LJZ | EPE | 2,62 |
| 52 | 3MAK | GSH | 1,146 |
| 53 | 3MPT | 1GK | 0,878 |
| 54 | 3MW1 | MIH | 0,628 |
| 55 | 3OOZ | ZOO | 2,43 |
| 56 | 3PIY | 585 | 1,31 |
| 57 | 3PO7 | ZON | 0,063 |
| 58 | 3PXY | JWS | 1,072 |
| 59 | 3R9D | X6B | 0,577 |
| 60 | 3WGT | QSC | 0,914 |
| 61 | 3WK6 | SOB | 2,622 |
| 62 | 3WS8 | X4C | 1,557 |
| 63 | 3WWH | PLP | 1,445 |
| 64 | 3ZNN | 4WL | 1,157 |
| 65 | 3ZNO | SE5 | 0,636 |
| 66 | 3ZNP | SE2 | 1,391 |
| 67 | 3ZNQ | SS8 | 1,151 |
| 68 | 4BDT | HUW | 3,733 |
| 69 | 4CM6 | AOB | 2,58 |
| 70 | 4D1Z | WG8 | 0,64 |
| 71 | 4DPF | 0LG | 2,005 |
| 72 | 4EBV | 007 | 2,625 |
| 73 | 4EQC | XR1 | 3,331 |
| 74 | 4EXG | 916 | 1,713 |
| 75 | 4GCA | 2X9 | 4,816 |
| 76 | 4KZ0 | 1UJ | 1,614 |
| 77 | 4LAU | W8X | 1,12 |
| 78 | 4LB4 | 1WX | 0,913 |
| 79 | 4LIP | CCP | 0,519 |

| | | | |
|------------|------|-----|-------|
| 80 | 4NFJ | JD5 | 3,247 |
| 81 | 4QFC | 31T | 1,889 |
| 82 | 4R16 | SAJ | 1,586 |
| 83 | 4RFZ | 3OV | 2,09 |
| 84 | 4TP9 | IM5 | 0,029 |
| 85 | 4WK7 | 3PQ | 1,198 |
| 86 | 4WKE | 3PU | 1,471 |
| 87 | 4WKI | 3PW | 1,325 |
| 88 | 4Y30 | 49L | 1,603 |
| 89 | 4YJF | 98B | 3,683 |
| 90 | 4ZLZ | 2RV | 1,994 |
| 91 | 5A8Y | MES | 0,822 |
| 92 | 5AAA | VGH | 1,617 |
| 93 | 5AAB | VGH | 1,615 |
| 94 | 5AX3 | 5ID | 0,156 |
| 95 | 5BOY | 2UE | 2,663 |
| 96 | 5BVE | 4VG | 1,985 |
| 97 | 5ECV | 5M2 | 2,605 |
| 98 | 5F07 | GSH | 1,218 |
| 99 | 5FTO | YMX | 1,966 |
| 100 | 5IMX | CZ4 | 1,637 |
| 101 | 5MOR | 4FZ | 0,665 |
| 102 | 5OOT | 4K4 | 2,525 |
| 103 | 5OP4 | A0T | 0,443 |
| 104 | 5OPR | A3E | 1,551 |
| 105 | 5OPS | A3Q | 1,524 |
| 106 | 6AAH | 9T6 | 1,865 |
| 107 | 6CM4 | 8NU | 1,07 |
| 108 | 6CQF | F97 | 2,177 |
| 109 | 6CZV | FOY | 1,393 |
| 110 | 6FAF | D3B | 2,27 |
| 111 | 6FAG | EON | 1,33 |
| 112 | 6GJP | F0T | 1,884 |
| 113 | 6GOT | F6W | 0,708 |
| 114 | 6GUK | FC8 | 1,654 |
| 115 | 6HHG | G4T | 3,63 |
| 116 | 6HSK | GOK | 2,949 |
| 117 | 6HVD | GUQ | 0,835 |
| 118 | 6MA3 | JAJ | 1,145 |
| 119 | 6MSA | JY4 | 0,043 |
| 120 | 6NCG | KJD | 0,043 |

Annexe 02 : Résultats de l'affinité des trois médicaments obtenus par le programme Surflex

```

0] [ret_conf -0.03] [ret_conf -4.40] [ret_conf -3.29] [
33] final-0: 4.16 (crash -2.00 (self -1.34))
final-1: 2.86 (crash -2.43 (self -1.49))
final-2: 1.54 (crash -2.82 (self -1.27))
final-3: 1.52 (crash -2.34 (self -1.12))
final-4: 1.49 (crash -2.15 (self -0.81))
final-5: 1.44 (crash -3.73 (self -1.65))
final-6: 0.89 (crash -3.05 (self -1.84))
final-7: 0.75 (crash -4.44 (self -0.79))
final-8: 0.67 (crash -4.37 (self -1.31))
final-9: 0.40 (crash -3.60 (self -1.96))

```

Aripiprazole

```

et_conf 0.55] [ret_conf 0.55] [ret_conf 2.05] [ret_conf 0.06] [ret_conf -0.32] [ret_conf 0.53] [ret_conf -0.18] [ret_conf 1.73] [ret_conf 1.67] final-0: 2.84 (crash -1.23 (self -0.68))
final-1: 2.83 (crash -1.95 (self -1.06))
final-2: 2.82 (crash -1.29 (self -0.71))
final-3: 2.81 (crash -1.29 (self -0.72))
final-4: 2.80 (crash -0.95 (self -0.52))
final-5: 1.90 (crash -1.76 (self -0.90))
final-6: 1.87 (crash -1.75 (self -0.89))
final-7: 1.77 (crash -2.21 (self -0.48))
final-8: 1.75 (crash -1.23 (self -0.79))
final-9: 1.53 (crash -1.79 (self -1.24))

```

Halopéridol

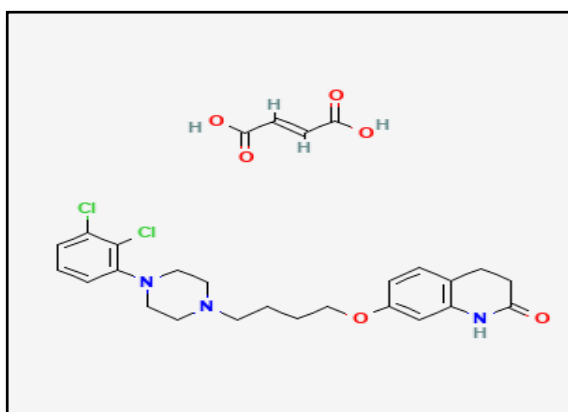
```

0.78] [ret_conf -2.16] [ret_conf -1.73] [ret_conf -1.89] [ret_conf -1.08] [ret_conf -1.75] [ret_conf -1.14] [ret_conf -0.34] [ret_conf 1.12] [ret_conf -1.20] final-0: 2.83 (crash -1.47 (self -0.57))
final-1: 2.83 (crash -1.47 (self -0.57))
final-2: 2.82 (crash -0.71 (self -0.53))
final-3: 2.68 (crash -1.40 (self -0.62))
final-4: 2.41 (crash -2.29 (self -1.01))
final-5: 2.41 (crash -2.29 (self -1.01))
final-6: 1.77 (crash -2.31 (self -0.77))
final-7: 1.75 (crash -2.39 (self -0.84))
final-8: 1.74 (crash -1.46 (self -0.49))

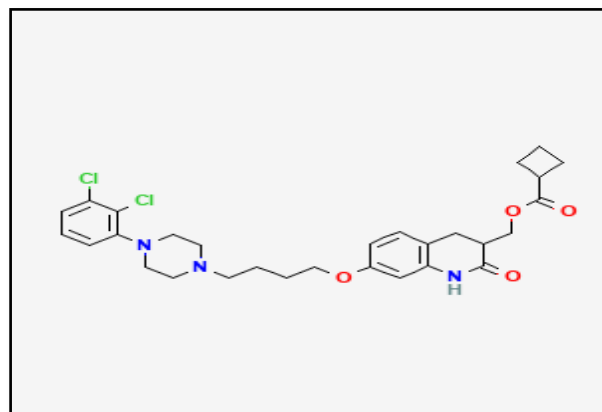
```

Sulpiride

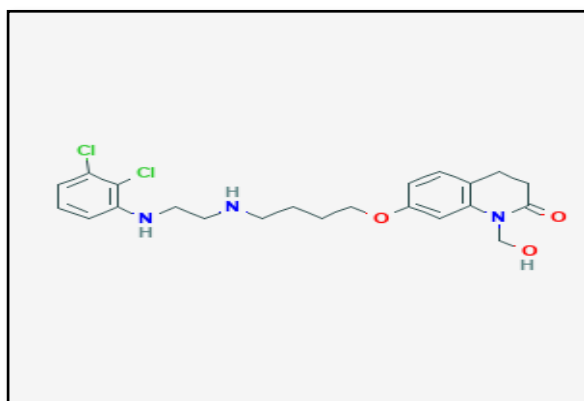
Annexe 03 : Structures chimiques de douze meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires de l'Aripiprazole.



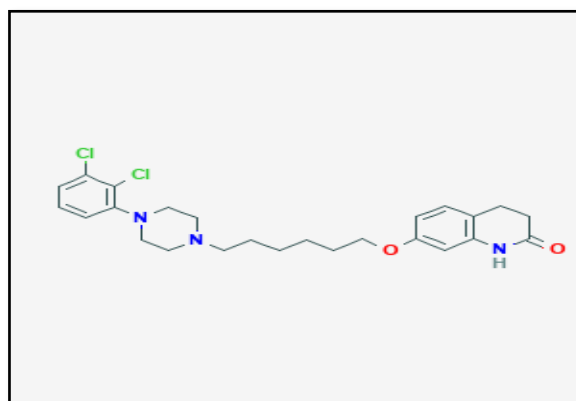
S203: 11856254



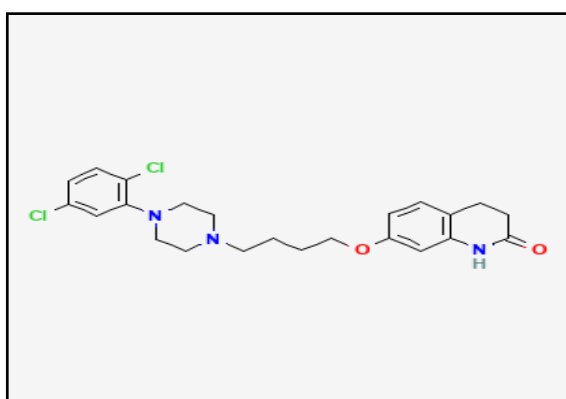
S90: 91539186



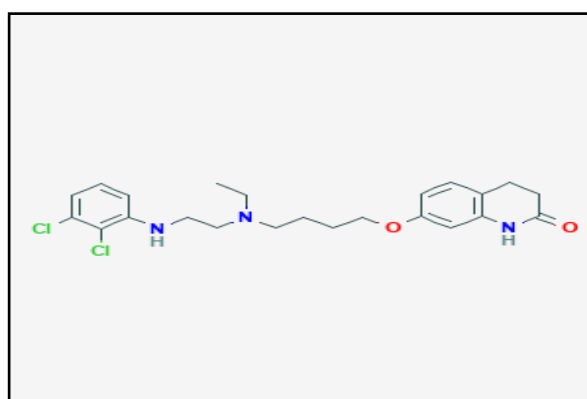
S62: 134240425



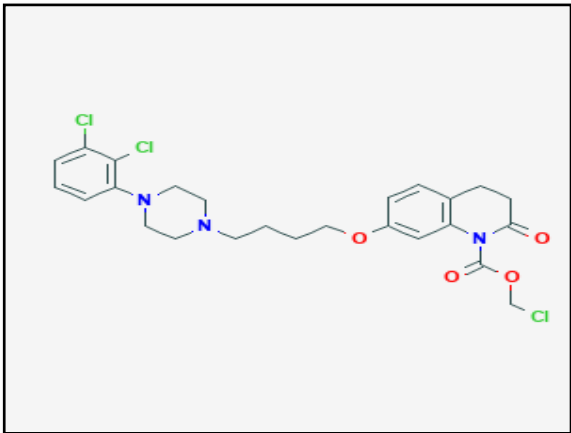
S48: 143200400



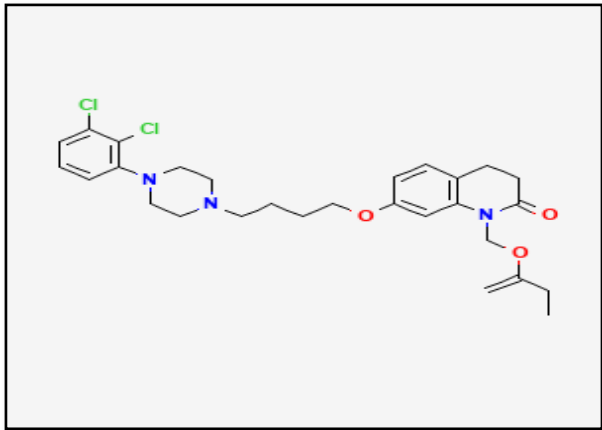
S25: 10623334



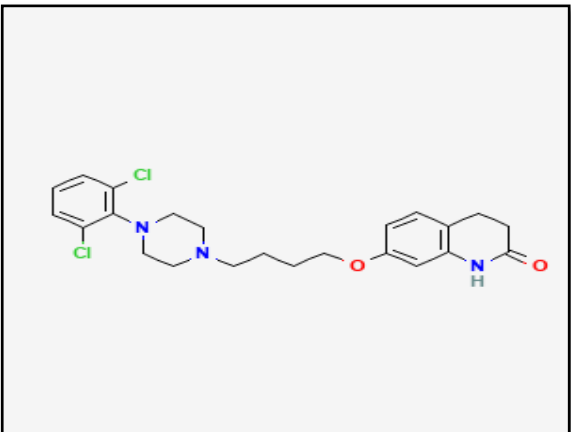
S57: 135138137



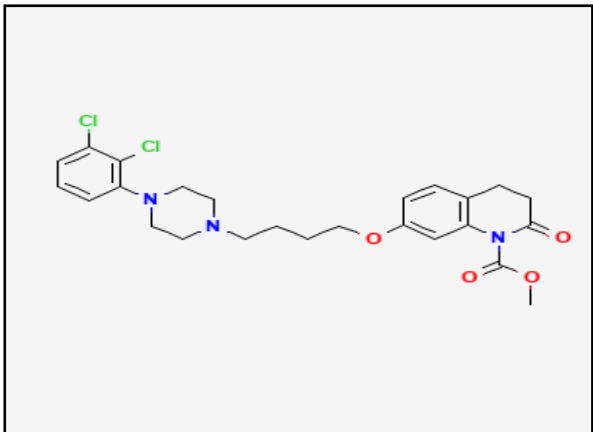
S251: 66810238



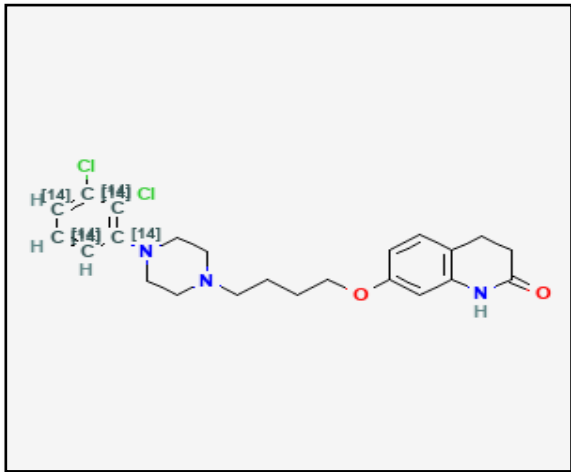
S125: 68168457



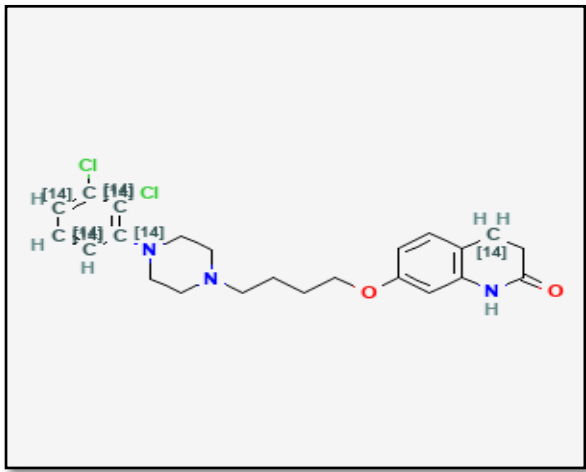
S189: 10718303



S127: 67992236



S185: 11669779



S186: 11576259



Résumés



Résumé :

Le docking moléculaire est une approche souvent utilisée dans le processus de développement de nouveaux médicaments. Dans notre travail nous avons fait appel au programme Surflex dans le but de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase, cible thérapeutique clé dans le traitement de la schizophrénie, une maladie mentale chronique et complexe. Plusieurs médicaments antipsychotiques ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis la DAAO. Dans ce contexte, nous avons évalué l'activité inhibitrice de trois médicaments décrits par la littérature comme inhibiteurs de la DAAO. Il s'agit de : l'Aripiprazole, l'Halopéridol et le Sulpiride. L'Aripiprazole présentant l'IC50 le plus bas ($12.4 \pm 1.38 \mu\text{M}$) a donné par simulation avec Surflex la meilleure affinité d'interaction (4.16 M^{-1}). Afin de développer des nouvelles molécules plus puissantes que l'Aripiprazole, nous avons réalisé un criblage virtuel d'une collection de 251 structures similaires téléchargées à partir de Pubchem. Ce criblage nous a permis de proposer les deux composés **S90** et **S62** comme des inhibiteurs de DAAO plus puissant que le ligand de référence. Enfin, une évaluation positive des propriétés pharmacologiques par les serveurs SwissADME et PreADMET, nous a donné une bonne perspective pour le futur de ces composés en tant que nouveaux inhibiteurs de la DAAO.

Mots clés :D-aminoacide oxydase, Surflex, Docking moléculaire, Schizophrénie, Antipsychotiques, Inhibiteurs, *In silico*.

Abstract:

Molecular docking is an approach often used in the process of developing new drugs. In our master's work, we used the Surflex program to develop *in silico* new inhibitors of D-amino acid oxidase; a key therapeutic target in the treatment of schizophrenia, a chronic and complex mental illness. Several antipsychotic drugs have shown inhibitory activity against DAAO. In this context, we evaluated the inhibitory activity of three drugs described by the literature as DAAO inhibitors. These are: Aripiprazole, Haloperidol and Sulpiride. Aripiprazole with the lowest IC₅₀ ($12.4 \pm 1.38 \mu\text{M}$) simulated the best interaction affinity with Surflex (4.16 M^{-1}). In order to develop new molecules more powerful than Aripiprazole, we performed a virtual screening of a collection of 251 similar structures downloaded from Pubchem. This screening allowed us to propose the two compounds **S90** and **S62** as DAAO inhibitors more powerful than the reference ligand. Finally, a positive evaluation of the pharmacological properties by the SwissADME and PreADMET servers gave us a good perspective for the future of these compounds as new inhibitors of DAAO.

Key words: D-amino acid oxidase, Surflex, Molecular docking, Schizophrenia, Antipsychotics, Inhibitors, *In silico*.

ملخص:

الارساء الجزيئي هو نهج يستخدم غالبًا في عملية تطوير أدوية جديدة. في عملنا هذا استخدمنا برنامج Surfex لتطوير مثبطات جديدة *in silico* ل D-aminoacide oxidase؛ الهدف العلاجي للفصام، الذي يعتبر مرض عقلي مزمن ومعقد. قد ثبت من خلال دراسات علمية ان العديد من الأدوية المضادة للذهان لها القدرة على تثبيط انزيم DAAO. في هذا السياق، قمنا بتقييم التأثير المثبط لثلاثة أدوية التي تعتبر مثبطات ل DAAO حسب الدراسات العلمية. هذه الأدوية هي: Aripiprazole , Halopéridol و Sulpiride. المركب Aripiprazole له IC50 الأقل بقيمة 1.38 ± 12.4 (ميكرومول) والتي أعطت أفضل جاذبية للإنزيم ($4.16M^{-1}$). من أجل تطوير جزيئات جديدة أقوى من Aripiprazole ، أجرينا فحصًا افتراضيًا لمجموعة من 251 جزيئة مشابهة تم تنزيلها من مكتبة المواد الكيميائية " PubChem ". سمح لنا هذا الفحص باقتراح المركبين S90 و S62 كمثبطات DAAO أقوى من المركبة المرجعية. أخيرًا، أعطانا التقييم الإيجابي للخصائص الدوائية بواسطة متصفح SwissADME و PreADMET منظورًا جيدًا لمستقبل هذه المركبات كمثبطات جديدة ل DAAO .

الكلمات المفتاحية : Surfex, D-aminoacide oxydase , الارساء الجزيئي, الفصام , مضادات الذهان, مثبطات ,

In silico

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BOUHADJIRA BOUCHRA
CHABANI DHOHA

Thème : Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase dans le traitement de la Schizophrénie.

Mémoire de fin du cycle présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée.

Résumé :

Le docking moléculaire est une approche souvent utilisée dans le processus de développement de nouveaux médicaments. Dans notre travail nous avons fait appel au programme Surflex dans le but de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la D-aminoacide oxydase, cible thérapeutique clé dans le traitement de la schizophrénie, une maladie mentale chronique et complexe. Plusieurs médicaments antipsychotiques ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis la DAAO. Dans ce contexte, nous avons évalué l'activité inhibitrice de trois médicaments décrits par la littérature comme inhibiteurs de la DAAO. Il s'agit de : l'Aripiprazole, l'Halopéridol et le Sulpiride. L'Aripiprazole présentant l'IC50 le plus bas ($12.4 \pm 1.38 \mu\text{M}$) a donné par simulation avec Surflex la meilleure affinité d'interaction (4.16 M^{-1}). Afin de développer des nouvelles molécules plus puissantes que l'Aripiprazole, nous avons réalisé un criblage virtuel d'une collection de 251 structures similaires téléchargées à partir de Pubchem. Ce criblage nous a permis de proposer les deux composés S90 et S62 comme des inhibiteurs de DAAO plus puissant que le ligand de référence. Enfin, une évaluation positive des propriétés pharmacologiques par les serveurs SwissADME et PreADMET, nous a donné une bonne perspective pour le futur de ces composés en tant que nouveaux inhibiteurs de la DAAO.

Mots-clés : D-aminoacide oxydase, Surflex, Docking moléculaire, Schizophrénie, Antipsychotiques, Inhibiteurs *In silico*.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biochimie Appliquée (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Président de jury : Mr CHIKHI A. (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : Mme GUENDOUZE A. (M-C-B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Mme TENIOU S. (M-A- A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-Encadreur : Mme DEMMAK R. (M-C-A Université Salah Boubnider Constantine 3).

Date de soutenance : 18/06/2023