



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Frères Mentouri Constantine

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

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 : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologique

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

**Recherche par docking moléculaire de nouveaux inhibiteurs de la GDP-Mannose Pyrophosphorylase pour le traitement des leishmanioses**

Présenté et soutenu par :

Le/ 22/06/2023

- *NAFIR Sirina*

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr. BENSEGUENI A.

Professeur à UFM Constantine1

Encadrant : Mr. CHIKHI A.

Professeur à UFM Constantine1

Examinatrice : Mme. GUENDOUZ A.

Maître de conférences B à UFM Constantine1

Année universitaire

2022 - 2023

# *Remerciements*

الحمد لله

*Mes remerciements s'adressent tout d'abord à mon encadrant **Mr. CHIKHI***

*A. Professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1. Pour son aide précieuse, pour sa patience, ses conseils judicieux et sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Un immense merci à **Mr. BENSEGUENIA**. Professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1. Pour l'honneur de présider le jury de soutenance.*

*J'adresse également mes profonds remerciements à **Mme. GUENDOUZ S.** Maître de conférences B à l'université des Frères Mentouri Constantine 1. Pour avoir bien voulu accepter d'examiner ce travail.*

# ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail  
À mon très cher père.  
À ma très chère mère.*

*Pour leurs sacrifices et leurs prières.*

*Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir, m'encourager et me  
guider.*

*À mes chers frères.*

*À ma chère sœur.*

*À mes adorables nièces : **Iline, Jana, et Djoury.***

*Et à tous ceux qui sont chers.*

## Résumé

Des médicaments potentiels sont fabriqués et pré-testés grâce à la recherche *in silico*. Cette approche améliore le taux de découverte et réduit le besoin d'expériences et d'essais cliniques coûteux. Elle se différencie de celle des laboratoires (criblage à haut débit) où des milliers de composés sont physiquement testés quotidiennement avec un faible taux de réussite. Notre objectif de travail consiste à développer de nouveaux inhibiteurs de la GDP-MP pour le traitement de la leishmaniose en combinant la méthode de docking moléculaire et l'évaluation théorique de leurs propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de leur toxicité. Nous avons sélectionné les cinq meilleurs composés (S13, S28, S161, S178, S180) avec des affinités élevées ( $>8 \text{ M}^{-1}$ ) par rapport au ligand de référence ( $5.48 \text{ M}^{-1}$ ) après un criblage virtuel de 202 composés similaires téléchargés de la Pubchem. En premier nous avons étudié leurs interactions avec le site actif de la cible thérapeutique. Ensuite, nous avons évalué les propriétés physico-chimiques de ces composés ainsi que leur profil ADMET. Les résultats de l'évaluation des propriétés physico-chimiques n'étant pas satisfaisants, nous avons effectué une deuxième étude des interactions, des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de toxicité sur cinq autres composés (S138, S113, S51, S49, S11) avec des affinités respectives de  $8.69 \text{ M}^{-1}$  ;  $8.32 \text{ M}^{-1}$  ;  $7.10 \text{ M}^{-1}$  ;  $7.76 \text{ M}^{-1}$  ;  $7.35 \text{ M}^{-1}$ . Cette dernière étude nous a permis de proposer trois composés (S51, S49 et S11) comme de nouveaux inhibiteurs potentiellement plus puissants envers la GDP-MP et présentant un bon profil ADMET.

Ce travail théorique nécessite d'être approfondi par d'autres tests *in silico* et confirmé par une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et *in vivo*

**Mot clés :** GDP-MP, Leishmaniose, Docking moléculaire, ADMET, Inhibiteur.

## Abstract

Potential drugs are manufactured and pre-tested through in silico research. This approach improves the discovery rate and reduces the need for expensive experiments and clinical trials. It differs from laboratory screening, where thousands of compounds are physically tested daily with a low success rate. Our work objective is to develop new GDP-MP inhibitors for the treatment of Leishmaniasis by combining molecular docking and theoretical evaluation of their physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity properties. We selected the top five compounds (S13, S28, S161, S178, S180) with high affinities ( $>8 \text{ M}^{-1}$ ) compared to the reference ligand ( $5.48 \text{ M}^{-1}$ ) after a virtual screening of 202 similar compounds downloaded from PubChem. First, we studied their interactions with the active site of the therapeutic target. Then, we evaluated the physicochemical properties of these compounds as well as their ADMET profile. Since the results of the physicochemical evaluation were unsatisfactory, we performed a second study of interactions, physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity properties on five other compounds (S138, S113, S51, S49, S11) with respective affinities of  $8.69 \text{ M}^{-1}$ ,  $8.32 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.10 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.76 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.35 \text{ M}^{-1}$ . This latter study allowed us to propose three compounds (S51, S49, and S11) as potentially more potent inhibitors against GDP-MP with a good ADMET profile.

This theoretical work needs to be further explored through additional in silico tests and confirmed by complementary in vitro and in vivo experimental studies.

**Keywords:** GDP-MP, Leishmaniasis, Molecular docking, ADMET, Inhibitor.

## الملخص

يتم إنتاج واختبار الأدوية المحتملة من خلال البحث عن طريق المحاكاة بالكمبيوتر ( In silico). هذا النهج يحسن معدل الاكتشاف ويقلل من الحاجة إلى تجارب سريرية مكلفة. يختلف هذا النهج عن تلك المستخدمة في المختبرات (عملية الفحص عالية السرعة) حيث يتم اختبار آلاف المركبات بشكل فيزيائي يوميًا بنسبة نجاح منخفضة. هدفنا في هذا العمل هو تطوير مثبطات جديدة لإنزيم GDP-MP لعلاج الليشمانيا عن طريق دمج تقنية الإلتحام الجزئي والتقييم النظري لخصائصهم الفيزيو كيميائية والصيدلانية والسمية. لقد اخترنا أفضل خمسة مركبات (S13، S28، S161، S178 و S180) بتوافقات مرتفعة ( $M^{-1} < 8$ ) بالمقارنة مع رابطة الإشارة المرجعية ( $M^{-1} 5.48$ ) بعد فحص افتراضي لـ 202 مركب مماثل تم تنزيلها من Pubchen أولاً، قمنا بدراسة تفاعلاتها مع موقع الفعالية العلاجية. ثم، قمنا بتقييم الخصائص الفيزيو كيميائية لهذه المركبات بالإضافة إلى ملفهم ADMET. نظرًا لعدم رضا نتائج التقييم الفيزيو كيميائي، قمنا بإجراء دراسة ثانية لتفاعلات وخصائص فيزيوكيميائية صيدلانية وسمية خمسة مركبات أخرى (S138، S113، S51، S49 و S11) بتوافقات تبلغ على التوالي:  $M^{-1} 8.69$ ؛  $M^{-1} 8.32$ ؛  $M^{-1} 7.10$ ؛  $M^{-1} 7.76$ ؛  $M^{-1} 7.35$

أتاحت لنا هذه الدراسة الأخيرة اقتراح ثلاث مركبات: (S11، S49، S51) كمثبطات جديدة فعالة ضد إنزيم GDP-MP ذات خصائص صيدلانية وسمية ADNET جيدة. هذا العمل النظري يؤكد عن طريق اختبارات أخرى مكملية (*in vitro in vivo*).

الكلمات المفتاحية: GDP-MP ، الليشمانيا، الإلتحام الجزئي ، ADNET ، مثبط

## Tables des matières

Résumé .....	I
Liste des figures .....	IV
Liste des Tableaux.....	V
Liste des abréviations.....	VI

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### CHAPITRE 1 : LES LEISHMANIOSES

<b>1. Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Définition de leishmaniose</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Historique</b> .....	<b>5</b>
<b>4. Les différentes formes de leishmaniose</b> .....	<b>6</b>
4.1 La leishmaniose viscérale (LV) .....	6
4.2 La leishmaniose muco-cutanée (LCM) .....	6
4.3 La leishmaniose cutanée .....	6
4.3.1 les formes cliniques de la leishmaniose cutanée .....	6
4.3.1.1 La leishmaniose cutanée anthroponotique .....	7
4.3.1.2 La leishmaniose cutanée zoonotique .....	7
<b>5. Distribution géographique</b> .....	<b>7</b>
5.1 Spécificités selon les régions de l’OMS .....	7
5.1.1 Région des Amériques.....	7
5.1.2 Région de la Méditerranée orientale .....	7
5.1.3 Région européenne .....	7
5.1.4 Région de l’Asie du Sud-Est .....	8
5.2 les leishmanioses en Algerie.....	9
<b>6. Le parasite</b> .....	<b>11</b>
6.1 Morphologie .....	11
6.1.1 La forme promastigote .....	11
6.1.2 La forme Amastigote .....	12

6.2	Classification du genre leishmania .....	12
<b>7</b>	<b>Le vecteur .....</b>	<b>12</b>
<b>8</b>	<b>Les facteurs de risque .....</b>	<b>13</b>
8.1	Conditions socioéconomiques .....	13
8.2	Malnutrition .....	11
8.3	Mobilité de la population.....	13
8.4	Changements climatiques et environnementaux .....	14
<b>9</b>	<b>Diagnostic et Traitement.....</b>	<b>14</b>
9.1	Diagnostic.....	14
9.2	Traitement.....	15
9.2.1	Traitement pour la leishmaniose viscérale .....	15
9.2.1.1	Traitement Par voie parentérale.....	15
9.2.1.2	Traitement par voie orale.....	16
9.2.1.3	Traitement par immunotherapie .....	17
9.2.1.4	Interferon gamma .....	17
9.2.2	Traitement pour la leishmaniose cutanée .....	17
9.2.2.1	Traitement par voie locale .....	17
9.2.2.2	Traitement par voie orale.....	18
9.2.3	Autres traitements .....	18
9.2.3.1	Traitement physiques.....	18

## **CHAPITRE 2 : LA GDP MANNOSE PYROPHOSPHORYLASE**

<b>1.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>20</b>
<b>2.</b>	<b>La GDP-Mannose Pyrophosphorylase (GDP-MP).....</b>	<b>20</b>
2.1	Structure.....	21
2.1.1	La GDP-MP porcine, humaine et bactérienne.....	21
2.1.2	Les GDP-MPs leishmaniennes.....	19
2.2	Mécanisme d'action.....	21
2.3	Les inhibiteurs de GDP-MP.....	25

## **CHAPITRE 3 : DOCKING MOLECULAIRE**

<b>1.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>29</b>
<b>2.</b>	<b>Le docking moléculaire.....</b>	<b>29</b>
2.1	Principe du Docking .....	29



2.2 Types de Docking.....	31
<b>3. Les outils de docking.....</b>	<b>32</b>
3.1 le récepteur.....	32
3.2 Le(s) ligand(s).....	32
3.3 programmes de docking moléculaire .....	33
<b>4. Les classes d'interactions protéine-ligand .....</b>	<b>34</b>
4.1 Les forces de Van der Waals .....	34
4.2 La liaison hydrogène.....	35
4.3 La liaison ionique .....	35
4.4 Interaction Hydrophobe.....	36

## **CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODES**

<b>I. Matériel .....</b>	<b>33</b>
<b>1. Micro-ordinateurs.....</b>	<b>39</b>
<b>2. Banques de données .....</b>	<b>39</b>
2.1 La PDB (Protein Data Bank).....	39
2.2 Pubchem .....	39
2.3 Serveur ADMETlab.....	40
<b>3. Les programmes.....</b>	<b>40</b>
3.1 Open Babel version .....	40
3.2 Surfex version.....	40
3.3 MS Viewer version .....	40
3.4 Biovia Discovery studio visualizer version 21.1.0 .....	40
3.5 Excel Microsoft 2016 .....	41
<b>4. Préparation des molécules au docking moléculaire.....</b>	<b>41</b>
4.1 Le choix du complexe 2X65.....	41
<b>II. Méthodes</b>	
4.2 Préparation de la protéine .....	42
4.3 Préparation de ligand .....	42
<b>5. Les tests de fiabilité du programme Surfex.....</b>	<b>43</b>
5.1 Le RMSD (RootMean Square Deviation) .....	43
5.2 Le coefficient de corrélation (r).....	44
<b>6. Protocole de docking par Surfex .....</b>	<b>44</b>
<b>7. Identification de nouveaux inhibiteurs théoriques de la GDP-MP .....</b>	<b>45</b>

<b>8. Les propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>40</b>
8.1 La règle de Lipinski.....	40
8.2 La règle de Veber.....	40
8.3 La règle de Varma.....	40
8.4 La règle de Ghose.....	47
8.5 La règle d'Oprea.....	47
<b>9. ADMET prédiction .....</b>	<b>47</b>
9.1 La perméabilité BBB (Blood-Brain-Barrier) .....	48
9.2 Inhibition de CYP 450.....	48
9.3 Absorption intestinale humaine (HIA) .....	48
9.4 Toxicité.....	49
9.4.1 Test d'Ames.....	49
9.4.2 Test d'inhibition de hERG.....	49
9.4.3 SkinSen (sensibilisation cutanée LLNA).....	49
9.4.4 Test d'hépatotoxicité humaine (H-HT) .....	43

## **CHAPITRE 5: RÉSULTATS ET DISCUSSION**

<b>1. Introduction.....</b>	<b>51</b>
<b>2. L'évaluation de programme de docking moléculaire.....</b>	<b>51</b>
2.1 Test RMSD.....	51
2.2 Test de corrélation linéaire.....	54
<b>3. Proposition de nouveaux inhibiteurs.....</b>	<b>56</b>
<b>4. Etude des interactions.....</b>	<b>58</b>
<b>5. L'évaluation des propriétés ADMET .....</b>	<b>73</b>
5.1 Les propriétés physico-chimiques.....	73
5.2 Les propriétés pharmacocinétiques.....	75
5.3 Toxicité.....	77
<b>6. Conclusion .....</b>	<b>90</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>84</b>

### **Références Bibliographiques**

### **Annexes**

## Listes des figures

<b>Figure N°1 :</b> Cas de leishmaniose viscérale humaine en Algérie. ....	9
<b>Figure N°2 :</b> Voies d'activation du mannose et biosynthèse des glycoconjugués chez Leishmania. ....	18
<b>Figure N°3 :</b> La LdGDP-MP hexamérique avec six sous-unités colorées différemment. ....	20
<b>Figure N°4 :</b> Superposition des modèles 3D GDP-MP de l'homme et de L. infantum. ....	21
<b>Figure N°5 :</b> La superposition des GDP-MP humaines et des GDP-MP de L. infantum, y compris le substrat GDP-mannose (violet). La position du GDP-mannose a été déterminée par amarrage. ....	21
<b>Figure N°6 :</b> Analyses d'ancrage des composés A et B. A (en haut) et B (en bas) dans les sites catalytiques LdGDP-MP (à gauche) et hGDP-MP (à droite). ....	23
<b>Figure N°7 :</b> Structures chimiques des composés A et B. ....	24
<b>Figure N°8 :</b> Protocole général de docking moléculaire. ....	26
<b>Figure N°9 :</b> Le modèle clé-serrure. ....	27
<b>Figure N°10 :</b> Interactions de deux dipôles permanents. ....	30
<b>Figure N°11 :</b> La liaison hydrogène. ....	31
<b>Figure N°12 :</b> La liaison ionique. ....	32
<b>Figure N°13 :</b> Auto-organisation dans un solvant aqueux. ....	32
<b>Figure N°14 :</b> Structure 3D du complexe 2X65. ....	35
<b>Figure N°15 :</b> Représentation 3D du ligand-proteine par Biovia Discovery studio visualizer. ....	36
<b>Figure N°16 :</b> Structure 3D du ligand représentée par Viewer Lite. ....	37
<b>Figure N°17 :</b> Structure 2D du ligand. ....	37
<b>Figure N°18 :</b> Résultats présentés en diagramme circulaire du test RMSD obtenus par Surfex. ....	45
<b>Figure N°19 :</b> Histogramme en % des valeurs de RMSD à divers intervalles. ....	45
<b>Figure N°20 :</b> Superposition de l'inhibiteur de référence (en vert) et du final-0 (en rouge) calculé par Surfex (RMSD= 1.214Å). ....	46
<b>Figure N° 21 :</b> Courbe de corrélation linéaire. ....	49
<b>Figure N°22 :</b> Analyse visuelle par Biovia Discovery du mode d'interaction du ligand déréférence avec le site actif de GDP-MP. ....	51
<b>Figure N°23 :</b> La présentation des interactions du ligand de référence avec le site actif de la GDP-MP en schéma 2D. ....	52
<b>Figure N°24 :</b> Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S13 avec le site actif de	

GDP-MP. ....	54
<b><u>Figure N°25</u></b> : La présentation des interactions du composé S13 avec le site actif de GDP-MP. .....	54
<b><u>Figure N°26</u></b> : Analyse visuelle par Biovia Discovery Visualizer du mode d'interaction du composé S28 avec le site actif de la GDP-MP. ....	56
<b><u>Figure N°27</u></b> : La présentation des interactions du composé S28 avec le site actif de la GDP-MP en 2D. ....	56
<b><u>Figure N°28</u></b> : Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S161 avec le site actif de la GDP-MP. ....	58
<b><u>Figure N°29</u></b> : Interactions du composé S161 avec le site actif de la GDP-MP présentés en schéma 2D. ....	59
<b><u>Figure N°30</u></b> : Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S178 avec le site actif de la GDP-MP. ....	61
<b><u>Figure N°31</u></b> : Schéma 2D des interactions du composé S178 avec le site actif de GDP-MP	61
<b><u>Figure N°32</u></b> : Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S180 avec le site actif de la GDP-MP. ....	63
<b><u>Figure N°33</u></b> : La présentation des interactions du composé S180 avec le site actif. ....	64
<b><u>Figure N°34</u></b> : Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S138 avec le site actif de la GDP-MP. ....	71
<b><u>Figure N°35</u></b> : Présentation des interactions du composé S138 avec le site actif de la GDP-MP en schéma 2D. ....	71
<b><u>Figure N°36</u></b> : Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S113 avec le site actif de la GDP-MP. ....	73
<b><u>Figure N°37</u></b> : Présentation des interactions du composé S113 avec le site actif de la GDP-MP. .....	73
<b><u>Figure N°38</u></b> : Le mode d'interaction du composé S49 avec le site actif de la GDP-MP. ....	75
<b><u>Figure N°39</u></b> : La présentation des interactions du composé S49 avec le site actif de la GDP-MP. ....	75
<b><u>Figure N°40</u></b> : Visualisation du mode d'interaction du composé S11 avec le site actif de la GDP-MP. ....	77
<b><u>Figure N°41</u></b> : La présentation des liaisons établies du composé S11 avec le site actif de la GDP-MP. ....	77
<b><u>Figure N°42</u></b> : Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S51 avec le site actif de la GDP-MP. ....	79

**Figure N°43** : La présentation des interactions du composé S51 avec le site actif de la GDP-  
MP. .... 79

## Liste des tableaux

<b><u>Tableau N°1</u></b> : Les principaux foyers de leishmaniose. ....	7
<b><u>Tableau N°2</u></b> : Principaux programmes d'amarrage moléculaire. ....	29
<b><u>Tableau N°3</u></b> : Les symboles utilisés dans la prédiction et leurs valeurs. ....	42
<b><u>Tableau N°4</u></b> : Résultats de l'analyse par régression linéaire des 40 complexes. ....	47
<b><u>Tableau N°5</u></b> : Les 5 meilleurs similaires, leurs affinités et leurs structures. ....	50
<b><u>Tableau N°6</u></b> : Les liaisons établies par le ligand de référence par le site actif de la GDP-MP. .....	52
<b><u>Tableau N°7</u></b> : Les liaisons établies par le composé S13 avec le site actif de la GDP-MP. ....	54
<b><u>Tableau N°8</u></b> : Liaisons établies par le composé 28 avec le site actif. ....	56
<b><u>Tableau N°9</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S161 avec le site actif de la cible. .....	58
<b><u>Tableau N°10</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S178 avec le site actif. ....	61
<b><u>Tableau N°11</u></b> : Les liaisons établies par S180 avec le site actif de la GDP-MP. ....	63
<b><u>Tableau N°12</u></b> : Les règles appliquées dans l'étude des propriétés physico-chimiques. ....	65
<b><u>Tableau N°13</u></b> : Les propriétés physico-chimiques. ....	66
<b><u>Tableau N°14</u></b> : Les propriétés pharmacocinétiques ADMET. ....	67
<b><u>Tableau N°15</u></b> : Résultats de la toxicité. ....	68
<b><u>Tableau N°16</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S138 avec le site actif de la GDP-MP. ....	70
<b><u>Tableau N°17</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S113 avec le site actif de la GDP-MP. ....	72
<b><u>Tableau N°18</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S49 avec le site actif de la GDP-MP. ....	74
<b><u>Tableau N°19</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S11 avec le site actif de la GDP- MP. ....	76
<b><u>Tableau N°20</u></b> : Les liaisons hydrogène établies par le composé S51 avec le site actif de la GDP-MP. ....	78
<b><u>Tableau N°21</u></b> : Les propriétés-physico-chimiques. ....	78
<b><u>Tableau N°22</u></b> : Les propriétés pharmacocinétiques ADMET. ....	80
<b><u>Tableau N°23</u></b> : Les résultats de la toxicité. ....	81

## Liste des abréviations

**AA** : Acide aminé.

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité.

**ADN**: Acide Désoxyribonucléotide.

**ARN**: Acide ribonucleique.

**BBB**: Blood-Brain Barrier.

**CYP**: Cytochrome P.

**GDP-MP**: Guanosine-Diphospho-D-Mannose Pyrophosphorylase.

**hERG**: Human Genome Organisation.

**H-HT**: Human Hepatotoxicity.

**HIA**: Human Intestinal Absorption.

**HL**: Human Leishmaniasis.

**IC50**: Inhibitory Concentration.

**IFAT**: Indirect Fluorescent Anti-body Test.

**IFNg**: Interferon gamma.

**IL**: Interleukine.

**KDa**: Kilodalton.

**Ki** : Constante d'inhibition.

**LC** : Leishmaniose Cutanée.

**LCM** : Leishmaniose muco-cutanée.

**LDPKA** : Leishmaniose Dermique Post-Kala-Azar.

**Ld** : *Leishmania Donovanii*.

**Li** : *Leishmania infantum*.

**Lm** : *Leishmania mexicana*.

**Log D** : Coefficient de Distribution.

**Log P** : Coefficient de Partage.

**LV** : Leishmaniose Viscérale.

**μM** : Micromole.

**M1P** : Mannose 1 Phosphate.

**Mm** : Masse molaire.

**NF-KB**: Nuclear Factor Kappa B.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PCR**: Polymerase Chain Reaction.

**PDB**: Protein Data Bank.

**PM** : Poids Moléculaire.

**PMI** : Phosphomannose Isomerase.

**r** : Coefficient de corrélation.

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.

**RMSD**: Root Mean Square Deviation.

**TLR**: Toll-like receptor.

**TNF**: Tumor Necrosis Factor.

**TPSA** : Surface Polaire Topologique.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.



# INTRODUCTION GENERALE

La leishmaniose est la troisième maladie à transmission vectorielle la plus courante après le paludisme et la filariose lymphatique. La maladie de la leishmaniose conservera son importance pendant de nombreuses années.[1] Affectant principalement les pays pauvres et en développement. 350 millions de personnes risquent de contracter la leishmaniose. On estime qu'environ 12 millions d'hommes contractent la maladie chaque année, avec 2 millions de nouveaux cas survenant. [1]

La leishmaniose reste un sévère problème de santé publique en raison de l'importance croissante des risques individuels tels que le VIH, la malnutrition et les facteurs génétiques, ainsi que des risques environnementaux tels que la migration, l'urbanisation, la déforestation et les nouveaux systèmes d'irrigation. [2] La recherche au sein de l'OMS (TDR : le principal programme des nations unies pour la recherche consacrée- aux maladies de la pauvreté), se concentre donc sur le développement de nouveaux outils de contrôle tels que les tests de diagnostic, les médicaments et les vaccins. [2]

La lutte contre la leishmaniose repose essentiellement sur des médicaments coûteux, peu efficaces et souvent associés à des effets secondaires et à une toxicité. Une résistance à certains traitements a également été rapportée. [3]

Une nouvelle approche thérapeutique est l'inhibition de l'enzyme GDP mannose pyrophosphorylase (GDP-MP) par l'identification de nouveaux inhibiteurs.

Avec le développement de l'outil informatique et la discipline de la bio-informatique plus particulièrement le docking moléculaire, la recherche pharmaceutique devient plus rapide est moins coûteuse. Nous avons commencé notre étude par un examen de fiabilité du programme de docking « Surfex » à travers deux tests. Le premier consiste à calculer l'écart quadratique moyen (RMSD) entre la position du ligand donnée par docking et celle déterminée expérimentalement

Ce test a été suivi par une analyse visuelle des résultats obtenus. Le deuxième test consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire entre les affinités des inhibiteurs et les valeurs de leurs IC50 (Log IC50).

Ensuite, nous avons choisi les meilleurs inhibiteurs parmi les 202 composés similaires issus de la PubChem selon les valeurs de leurs affinités vis-à-vis de la GDP-MP calculées par

le programme de docking moléculaire « *Surflex* ». Cette étape a été complétée par une analyse visuelle de leurs interactions avec le site actif de notre cible.

Enfin, nous avons terminé notre étude par l'évaluation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques ADME ainsi que la toxicité potentielle des composés ayant les meilleures affinités.

Notre document est divisé en deux parties :

- 1- Une partie théorique de trois chapitres, le premier comprend une étude bibliographique sur les leishmanioses. Le deuxième est dédié à l'enzyme d'intérêt GDP-MP et ses inhibiteurs. Le troisième chapitre décrit le docking moléculaire, son principe et ses logiciels.
- 2- Une partie pratique répartie en deux chapitres, le premier présente le matériel et les méthodes utilisées dans cette étude. Le second traite les résultats obtenus ainsi que leurs interprétations. Enfin, une conclusion résumant cette étude et des perspectives sont présentées.

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# CHAPITRE 1

## LES LEISHMANIOSES

## 1. Introduction

Les maladies à transmission vectorielle sont des maladies infectieuses transmises par des vecteurs. Ces vecteurs sont des arthropodes hématophages qui assurent une transmission active (mécanique ou biologique) d'un agent infectieux d'un vertébré vers un autre vertébré. Il s'agit essentiellement d'insectes. Ils transmettent des maladies qui peuvent être strictement humaines (paludisme par exemple) mais plusieurs sont des zoonoses (maladie transmissible de l'animal à l'homme et inversement), comme la leishmaniose qui est la maladie de notre étude. [4]

Les leishmanioses ont un impact important sur la santé humaine dans le monde du fait de leur fréquence, de la gravité de certaines de leurs formes cliniques et parce qu'elles touchent des populations particulièrement vulnérables. [5]

## 2. Définition de leishmaniose

Les leishmanioses font partie des maladies infectieuses négligées qui affectent les populations les plus pauvres de la planète. Elles sont causées par un parasite protozoaire du genre *Leishmania*, transmis par la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome. L'infection est responsable d'un large spectre de manifestations cliniques, allant de la simple forme cutanée localisée aux formes cutanées diffuse, cutanéomuqueuse et viscérale, de pronostic plus grave. [5]

## 3. Historique

Parmi toutes les parasitoses, les leishmanioses sont une des premières décrites au moins dans leur forme cutanée. La première description clinique moderne est celle de Mc Naught en 1882 et c'est Cunningham en 1885 qui découvrit les parasites dans un prélèvement de bouton d'Orient.

[6]

William leishman en 1900 découvrit le parasite *Leishmania* dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum en Inde qu'il publiait ses résultats.

En 1903 Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* et la forme amastigote du parasite est appelée corps de Leishman-Donovan.

En 1921, les frères Sargent et leurs collaborateurs établissent le rôle de vecteur des

phlébotomes en réussissant la transmission du ((Bouton d'Orient)) par l'application de broyats de ces insectes sur des scarifications cutanées mais la transmission par la piqûre ne fut prouvée qu'en 1941 par Adler et Ber. Knowles et al.

Le Kala-azar établi en 1924 par Parrot et al. L'ont fait pour la leishmaniose canine en 1930 de plus, l'école Soviétique, avec Latyshev et Krujukova (1941) attire l'attention sur le rôle des rongeurs en tant que réservoir du parasite de la leishmaniose.

A partir de 1970, la caractérisation isoenzymatique des souches de leishmanioses est devenue courante après la publication de l'OMS (1982) sur le sujet.

A partir de 1985 les premiers cas de co-infection VIH-leishmanioses sont signalés, tous ces travaux permettent de se faire une idée de ce qu'est le cycle épidémiologique de ces parasitoses. [7]

## **4. Les différentes formes de leishmaniose**

### **4.1 La leishmaniose viscérale (LV)**

La leishmaniose viscérale, la forme la plus grave de la leishmaniose, également connue sous le nom de kala-azar, est une maladie potentiellement mortelle causée par les parasites *Leishmania*, transmis par les phlébotomes femelles. La leishmaniose viscérale provoque de la fièvre, une perte de poids, une hypertrophie de la rate et du foie et, en l'absence de traitement, la mort. Les personnes atteintes à la fois de leishmaniose viscérale et du VIH sont particulièrement difficiles à soigner. [8]

### **4.2 La leishmaniose muco-cutanée(LCM)**

détruit partiellement ou totalement les muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge. [9]

### **4.3 La leishmaniose cutanée (LC)**

Est la forme la plus fréquente de la maladie. Elle provoque des lésions cutanées, principalement des ulcères, sur les parties exposées du corps. Ces ulcères peuvent entraîner des cicatrices permanentes sources de stigmatisation et entraînant des handicaps graves. [9]

#### **4.3.1 Les formes cliniques de la leishmaniose cutanée**

Elle est divisée en deux groupes principaux :

#### 4.3.1.1 La leishmaniose cutanée anthroponotique (principalement *L. tropica*)

Où le réservoir principal hôte est l'être humain et l'infection est transmise par *Phlebotomus sergenti*. [10]

#### 4.3.1.2 La leishmaniose cutanée zoonotique (principalement *L. major*)

Où les principaux hôtes réservoirs sont d'autres mammifères, comme les gerbilles, et l'infection se transmet principalement par *Phlebotomus papatasi* [10]

- La leishmaniose dermique post kala-azar (LDPKA) Il s'agit d'une séquelle de la leishmaniose viscérale, décrite dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est, où elle peut se développer respectivement chez 5 à 10 % des patients atteints de kala-azar. [11]

## 5. Distribution géographique

Les leishmanioses sont largement répandues dans le monde. La répartition géographique des différentes formes de leishmaniose (viscérale, cutanée ou mucocutanée) dépend de facteurs intrinsèques liés aux parasites, au phlébotome vecteur et aux espèces de mammifères réservoirs, mais aussi de facteurs environnementaux extrinsèques. [12]

### 5.1 Spécificités selon les régions de l'OMS

#### 5.1.1 Région des Amériques

La leishmaniose cutanée est la forme la plus présente de la maladie dans la Région. Son épidémiologie est complexe, dans la mesure où plusieurs animaux sont des réservoirs du parasite et où de nombreux types de phlébotomes et plusieurs espèces de *Leishmania*

cohabitent dans la même zone géographique. Le Brésil est le principal pays d'endémie de la LV dans cette région. [9]

#### 5.1.2 Région de la Méditerranée orientale

Cette Région concentre 80 % des cas de leishmaniose cutanée signalés dans le monde. La leishmaniose viscérale est fortement endémique en Iraq, en Somalie, au Soudan et au Yémen. [9]

#### 5.1.3 Région Européenne

La leishmaniose cutanée et la leishmaniose viscérale sont endémiques dans cette Région. Les cas importés sont nombreux, principalement en provenance d'Afrique et des Amériques. [9]



#### 5.1.4 Région de l'Asie du Sud-Est

La leishmaniose viscérale est la forme principale de la maladie dans cette Région, mais la leishmaniose cutanée y est également endémique. 90% des cas de leishmanioses muco-cutanée se produisent en Bolivie, au Brésil et au Pérou. [9]

**Tableau N°1 :** Les principaux foyers de leishmaniose. [13]

Forme clinique	Parasite	Localisation	Réservoir
Leishmaniose viscérale	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	Inde ++, Afrique del'Est, Méditerranée, Asie	Homme Chien Canidés sauvages
Leishmaniose cutanée (Ancien monde)	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. infantum</i> <i>L. aethiopica</i>	Méditerranée, Asie et Moyen-Orient, Asie et Afrique Afrique del'Est	Homme, Chien Rongeurs
Leishmaniose cutanée (Nouveau monde)	<i>L. mexicana</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. amazonensis</i>	Amérique centrale Guyane, Brésil Amérique centrale Pérou Colombie, Brésil	Rongeurs Paresseux x Chien Rongeurs Chat
Leishmaniose Cutanéomuqueuse	<i>L. braziliensis</i> <i>L. donovani</i> <i>L. major</i>	Amérique centrale Afrique del'Est Maghreb	Chien Chat Homme Rongeur

## 5.2 Les leishmanioses en Algérie

En Algérie, les leishmanioses humaines et canines sont endémiques. L'Algérie est considérée comme l'un des dix pays les plus touchés avec une prévalence plus élevée de la leishmaniose cutanée (LC) que de la leishmaniose viscérale (LV). Ainsi, la LV dans ce pays représente un sérieux

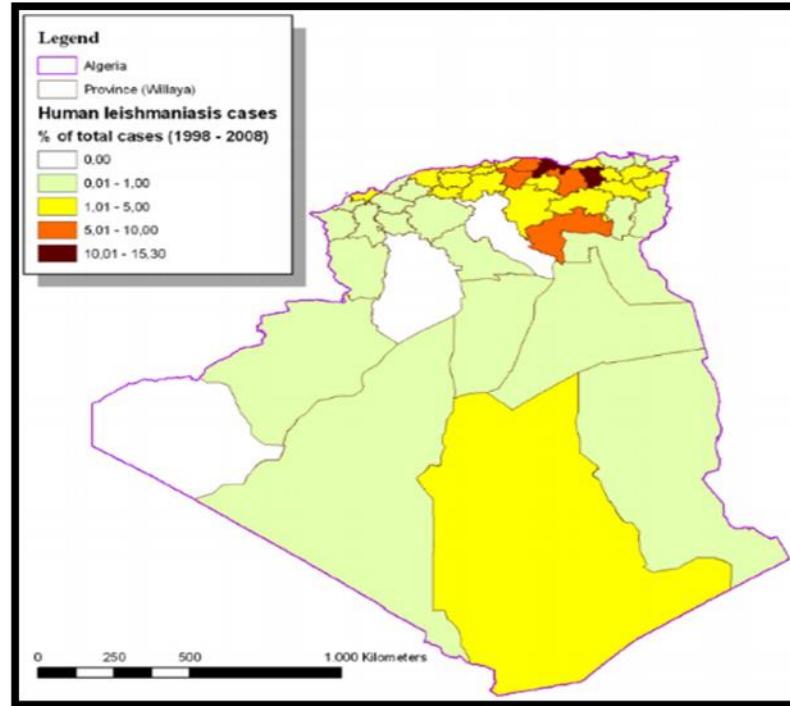
problème de santé publique et plus de sept millions de personnes sont exposées au risque d'infection.

Trois espèces de *Leishmania* sont responsables de la maladie dans le pays. La première est *L. major*, l'agent de la leishmaniose cutanée zoonotique (ZCL) transmise par *P. papatasi*. Les ZCL sont surtout enregistrées dans le Sahara et les Hautes Plaines avec un nombre annuel variant entre 13 749 en 2003 et 16 585 en 2011, soit une moyenne de 14 752 cas par an.

La seconde est *L. infantum*, transmise par *P. (L.) perniciosus*, *P. (L.) perfiliewi* et probablement par *P. (L.) longicuspis*. *L. infantum* est principalement localisé dans les parties septentrionales du pays. Il convient de noter que les espèces de *Leishmania* signalées dans cette région sont à l'origine de deux formes de leishmaniose : La leishmaniose cutanée sporadique, due à *L. infantum* MON-24, et la leishmaniose viscérale (LV) due à *L. infantum* MON-1, avec une incidence moyenne de 200 et 150 cas par an.

La troisième espèce est *L. killicki*, qui appartient au complexe *L. tropica* responsable de la CL. Elle est transmise par *P. (P.) sergenti*. *L. killicki* a été récemment signalé dans plusieurs régions d'Algérie (Ghardaia, Annaba, Tipaza) et est généralement sympatrique avec *L. major*.

Un nouveau foyer hypoendémique de HL (human leishmaniasis), situé dans la province de Tipaza, dans le nord de l'Algérie. Dans cette région, des cas de leishmaniose cutanée humaine dus à *L. killicki* ont été cliniquement suspectés et, de manière intéressante, confirmés par des outils moléculaires pour la première fois en 2013. [14]



**FigureN°1** : Cas de leishmaniose viscérale humaine en Algérie.

[https://www.researchgate.net/figure/Human-visceral-leishmaniasis-cases-in-Algeria-percentage-of-total-cases-1998-2008-N\\_fig2\\_263289267](https://www.researchgate.net/figure/Human-visceral-leishmaniasis-cases-in-Algeria-percentage-of-total-cases-1998-2008-N_fig2_263289267)

## 6. Le parasite

Le *Leishmania* est un parasite eucaryote unicellulaire flagellé appartenant à l'embranchement Euglenozoa, au sous-embranchement des sarcomastigosphora et à la classe zoomastigosphora. Cette classe étant caractérisée par des organismes ayant un corps sphérique allongé avec un seul noyau central. [15]

### 6.1 Morphologie

Il s'agit d'un parasite dimorphique, c'est à dire existant sous deux formes. Une forme amastigote intramacrophagiques chez l'Homme et une forme promastigote dans le tube digestif du vecteur à savoir le phlébotome. [15]

#### 6.1.1 La forme promastigote

Cette forme se trouve dans le tube digestif du phlébotome. Les promastigotes ont une forme allongée et mesurent environ 10-25µm de long. Après coloration au May Grunwald Giemsa, on observe un noyau central, le kinétoplaste est en position antérieure et le flagelle libre s'échappe à l'extrémité antérieure et va lui conférer une capacité de mobilité. [15]

La membrane plasmique du parasite va jouer un rôle important dans sa virulence mais elle est aussi la cible de certains traitements. Elle est constituée essentiellement de lipides. Ces lipides jouent autant un rôle structural en tant que composant membranaire, mais également en tant que molécule de signalisation cellulaire.

Chez *Leishmania*, la synthèse des esters et éthers lipidiques suit différentes voies. Des études ont montré que l'inhibition de la synthèse d'éthers par suppression de l'acyltransférase entraîne une perte de virulence chez le parasite alors que l'inhibition de la synthèse d'esters n'entraîne pas de diminution de virulence. [15]

Le parasite contient un niveau élevé d'étherphospholipides. Parmi ceux-ci, les lipides avec un éther  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé pourraient jouer un rôle important dans la protection des leishmanies contre le stress oxydatif en piégeant les oxydants et en empêchant ainsi l'oxydation des acides gras polyinsaturés.[16] Un des étherphospholipides les plus importants est le lysophosphatidylglycérol (LPG). [15]

### 6.1.2 La forme Amastigote

Cette forme se trouve dans l'hôte définitif au niveau intracellulaire. Les amastigotes ont une forme ovoïde et mesurent environ 2-5 $\mu$ m, ils sont donc plus petits que la forme promastigote. Ils présentent un noyau arrondi et le kinétoplaste est en forme de bâtonnet contenant l'ADN mitochondrial. Cette forme ne présente pas de flagelle. [15]

## 6.2 Classification du genre *Leishmania*

Diverses classifications ont été utilisées pour le genre *Leishmania*, ceux proposés entre 1916 basées sur l'utilisation de quelques caractères éco-biologique hiérarchisés tel que; la forme clinique, la répartition géographique, le cycle intra- vectoriel et la pathogénicité expérimentale. Cette classification divise le genre *Leishmania* en deux sous-genres, séparés sur la base de leur localisation dans l'intestin du vecteur: le sous-genre *Leishmania*, qui est présent dans l'Ancien et le Nouveau Monde, et le sous genre *Vianna*, limité dans le Nouveau Monde. [17]

## 7. Le vecteur

Les phlébotomes sont des diptères hématophages de petite taille (2 à 5mm) qui constituent au sein de la famille des Psychodidae, la sous-famille des Phlebotominae. [18]

Ils sont les vecteurs exclusifs dans la transmission des leishmanioses, mais peuvent également transmettre à l'homme les arbovirus responsables du groupe des fièvres à phlébotomes, les toxanavirus et *Bartonella bacilliformis*, agent de la verruga péruvienne et de la fièvre d'Oroya.

Seule la femelle est hématophage, elle se nourrit sur les mammifères, les oiseaux, les reptiles, ou les batraciens. Certaines espèces sont très éclectiques, d'autres plus ou moins spécialisées dans l'exploitation d'un ou de plusieurs hôtes. Les espèces qui piquent l'homme sont généralement également zoophiles, ce qui explique le rôle des phlébotomes dans la transmission de ces zoonoses que sont les leishmanioses. [19]

Aujourd'hui 70 espèces ont été identifiées comme des vecteurs potentiels de *Leishmania* mais seulement 40 d'entre elles ont réellement été prouvées comme ayant une capacité vectorielle certaine. [20]

## **8. Les facteurs de risque**

### **8.1 Conditions socioéconomiques**

La pauvreté accroît le risque de leishmaniose. L'insalubrité des logements et des infrastructures d'assainissement domestique insuffisantes (absence de système de gestion des déchets ou égouts à ciel ouvert) peuvent favoriser le développement des sites de reproduction et de repos des phlébotomes et augmenter les contacts de ces derniers avec l'humain. Les phlébotomes sont attirés par les logements surpeuplés, où ils ont la possibilité de mordre davantage de personnes et de se nourrir de leur sang. Certains comportements humains, notamment le fait de dormir dehors ou à même le sol, sont également susceptibles d'accroître le risque.

### **8.2 Malnutrition**

Les carences alimentaires en protéines, en fer, en vitamine A et en zinc augmentent le risque de progression de l'infection jusqu'à une forme complète de la maladie.

### **8.3 Mobilité de la population**

Les épidémies de leishmaniose surviennent souvent lorsque de nombreuses personnes non immunisées se déplacent vers des zones où la transmission est élevée.

### 8.4 Changements climatiques et environnementaux

Les changements induits par l'urbanisation, la déforestation et l'incursion des humains dans les zones forestières peuvent avoir un impact sur l'incidence de la leishmaniose.

Les changements climatiques jouent sur la propagation de la leishmaniose en raison de l'évolution des températures et des précipitations, qui ont des conséquences sur la taille et la répartition géographique des populations de phlébotomes.

La sécheresse, la famine et les inondations provoquent également la migration des populations vers des zones où la transmission du parasite est élevée. [9]

## 9 Diagnostic et Traitement

### 9.1 Diagnostic

Le diagnostic des leishmanioses dépend des formes cliniques de la maladie mais aussi des espèces incriminées. Dans un rapport de 2010, l'OMS a listé les différentes méthodes de diagnostic et de traitement mises en place pour combattre les leishmanioses. [20]

Pour la LC, le diagnostic parasitologique repose sur des examens multiples de matériels biologiques obtenus par grattage de la plaie ou par une biopsie de 2 à 4 mm réalisée à l'emporte-pièce. La biopsie permet de prélever davantage de matériel biologique ce qui est avantageux pour réaliser une culture. L'utilisation de PCR, ou plus récemment de la spectrométrie de masse), améliore la sensibilité du diagnostic et permet d'identifier l'espèce de *Leishmania* en cause. Dans le Nouveau Monde, où coexistent plusieurs espèces de parasites et plusieurs réponses aux traitements, ces méthodes sont particulièrement recommandées. Ainsi, l'examen parasitologique reste la référence pour diagnostiquer les LC en raison de sa grande spécificité, même si la sensibilité peut varier en lésion. [20]

Pour la LV, le diagnostic parasitologique met en évidence la forme amastigote du parasite par examen au microscope. Cette technique possède une grande spécificité mais sa sensibilité est variable ; elle peut donc être couplée avec une recherche d'ADN de parasite par PCR sur le sang ou sur des ponctions de la moelle osseuse. Le diagnostic sérologique est basé quant à lui sur la recherche des anticorps par immunofluorescence, avec les méthodes immuno-enzymatiques ELISA ou de Western blot. Ces tests se révèlent plus précis sur le plan diagnostic mais exigent un matériel difficilement adaptable aux conditions de terrain. Ils présentent de plus deux inconvénients

notoires : la présence d'anticorps plusieurs années après la guérison qui ne permet pas de rendre un diagnostic avec certitude, et l'incapacité à distinguer les personnes avec un antécédent de LV et les personnes asymptomatiques en bonne santé qui sont porteuses d'anticorps anti-leishmaniens [20]

Pour la LCM, le diagnostic sérologique est utilisé pour rechercher des anticorps par immunofluorescence (IFAT) ou par test immuno-enzymatique ELISA. Un titrage d'anticorps peut également être réalisé pour évaluer une rechute. Comme pour la LC, la PCR est la méthode la plus sensible pour confirmer un diagnostic de LCM. [20]

## 9.2 Traitement

En fonction du type de leishmaniose la thérapeutique sera différente.

### 9.2.1 Traitement pour la leishmaniose viscérale

#### 9.2.1.1 Traitements par voie parentérale

Ils étaient considérés auparavant comme le traitement de référence de la leishmaniose viscérale. Leur efficacité a été confirmée par près d'un siècle d'utilisation. On retrouve principalement deux molécules disponibles : l'antimoniote de méglumine (Glucantime) en France et le stibogluconate de sodium (Pentostam) dans les pays Anglo-saxons. Il s'agit d'un traitement par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse ou intralésionnel (dans le cas de la leishmaniose cutanée). [15]

Cependant, il est de moins en moins utilisé du fait de ses effets indésirables (toxicité cardiaque, rénale et pancréatique) qui nécessite un suivi médical strict. Du fait de leur coût peu onéreux, ils continuent tout de même d'être utilisés dans les pays à faibles revenus. On observe de plus en plus de résistances aux dérivés antimoniés. [15]

L'amphotéricine B est un antifongique de la famille des polyènes, extrait de *Streptomyces nodosus*. Il est indiqué dans le traitement des infections fongiques invasives et de la leishmaniose.

L'amphotéricine B existe sous deux formes : sous sa forme initiale en desoxycholate d'amphotéricine B (Fungizone) peu coûteuse au niveau de la fabrication et sous sa forme liposomale (Ambisome) beaucoup plus onéreuse. [15]

L'administration ne se fait que par voie parentérale dans le cas d'infections systémiques. [15]

L'utilisation de Fungizone est malheureusement limitée car il induit une forte toxicité au niveau rénale essentiellement mais aussi des réactions allergiques et une hypokaliémie. [15]



Pour diminuer ces effets indésirables, l'amphotéricine B a été ainsi reformulée sous forme liposomale. [15]

Il s'agit d'une diamine aromatique antiparasitaire appartenant à la famille des trypanicides. Il a, en effet, d'abord été utilisé dans le traitement des trypanosomiasés.

Actuellement, seul l'iséthionate de pentamidine commercialisé sous le nom de Pentacarinat, est disponible. Il est aujourd'hui surtout utilisé dans le traitement de certaines leishmaniosés cutanées. Il est administré par voie parentérale. C'est cependant une molécule peu utilisée du fait des effets secondaires immédiats qu'elle peut induire. Il s'agit d'effets allergiques ou locaux survenant surtout lors de perfusion rapide. Les effets toxiques de la pentamidine sont doses dépendants. [15]

La pentamidine est de moins en moins utilisée du fait de ses effets indésirables. Il s'agit d'effets immédiats survenant essentiellement lors d'administration rapide. Notamment d'effet général de type allergique accompagné de prurit, d'érythème, d'une hypotension, une Etachycardie, des troubles digestifs (nausées, vomissements), syncope, hallucination.

Il peut aussi d'agir de phénomènes locaux de type douleur au site d'injection, urticaire, dans le cas d'une administration intraveineuse risque de phlébite ou de thrombose veineuse, en cas d'administration intramusculaire, risque de nécrose tissulaire ou d'abcès.

Les effets toxiques de la pentamidine survenant au cours d'une série d'injections sont dose dépendants et peuvent atteindre les muscles, le rein, les lignées sanguines, le pancréas et induire un diabète insulino dépendant.

La paromomycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides. Elle a une activité antibactérienne par action bactéricide mais également une activité antileishmanienne qui a été mise en évidence dans les années 1960 et dont l'activité synergique a été démontrée avec les dérivés antimoniés pentavalents. [15]

### **9.2.1.2 Traitement par voie orale**

La sitamaquine est administrée par voie orale pour traiter la leishmaniose viscérale, les études ne semblent montrer aucune activité sur la leishmaniose cutanée. Il s'agit d'un 8-aminoquinoline, analogue de la primaquine, utilisée comme antipaludéen. [15]

La miltéfosine est un alkyl-lysophospholipide utilisé comme médicament phospholipidique initialement dans le cadre de chimiothérapies pour traiter les métastases cutanées du cancer du sein en local mais aussi par voie orale contre les affections causées par *Leishmania*.

### 9.2.1.3 Traitement par immunothérapie

L'immunothérapie est utilisée en dernier recours dans le cas de formes résistantes aux médicaments de première intention. L'objectif étant de stimuler davantage le système immunitaire pour éliminer le parasite. [15]

### 9.2.1.4 Interféron gamma

Il s'agit d'une chimiokine produite par les lymphocytes T helper et les natural killer.

L'interféron gamma 1b est commercialisé sous nom d'Imukin et est produit par génie génétique. Elle est utilisée pour stimuler le système immunitaire contre *Leishmania*. [21]

Les études ont montré que l'interféron gamma en plus d'autres cytokines avait un rôle important dans lutte contre le parasite. L'apport d'interféron gamma est utilisé pour favoriser l'augmentation de synthèse de radicaux oxygénés et de dérivés nitrés et permettant aussi d'augmenter l'activité leishmanicide des macrophages. [15]

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des symptômes de type grippal tels que la fièvre, céphalées, frissons, myalgies, fatigue, douleur à la zone d'injection.[15]

Des troubles digestifs de type nausée, vomissement et diarrhée sont également observées. [15]

## 9.2.2 Traitements pour la leishmaniose cutanée

### 9.2.2.1 Traitement par voie locale

L'abstention thérapeutique se justifie notamment dans certaines formes bénignes de *Leishmania* major. La lésion cutanée ne sera traitée qu'avec des antiseptiques ou des antibiotiques locaux pour éviter tout risqué de surinfection. [22]

On va distinguer deux traitements par cette voie :

- L'infiltration péri-lésionnelle d'antimoniote de meglumine : Il s'agit d'un traitement par voie intradermique.

- paromomycine en pommade : Il s'agit d'une association paromomycine à 15% et chlorure de méthylbenzéthonium à 12%, un antiseptique ayant également une action antileishmanienne. Cependant, cette pommade provoque de sévères irritations.

### 9.2.2.2 Traitement par voie orale

Le fluconazol et l'itraconazole sont utilisés. L'activité thérapeutique repose sur l'inhibition de la 14-alpha déméthylase inhibant ainsi la biosynthèse d'ergostérol, élément essentiel à la membrane plasmique du parasite. La diminution d'ergostérol conduit alors à une fragilisation membranaire et à la destruction du parasite. [23]

La miltefosine, utilisée principalement dans le domaine de la cancérologie, s'avère avoir une activité antileishmanienne viscérale mais également cutanée. L'un des avantages est qu'il s'agit d'une molécule avec peu d'effets indésirables contrairement à d'autres antileishmaniens. [23]

## 9.2.3 Autres traitements

### 9.2.3.1 Traitements physiques

Cette technique consiste en l'application locale de chaleur à 50°C pendant 30 secondes au niveau du site de la lésion à l'aide d'une sonde. Elle se fait sous anesthésie locale. Son efficacité est similaire à celle des dérivés antimoniés pentavalents. [24]

C'est un traitement relativement bien toléré, rapide et peu coûteux. Il permet d'éviter les effets indésirables graves des autres traitements conventionnels. [24]

Elle devrait par conséquent être utilisée en première intention comme alternative thérapeutique aux dérivés de l'antimoine. [25] [5]

Ce sont des maladies émergentes et étroitement liées à l'état de l'environnement. Le complexe pathogène leishmanien (parasite, vecteur, réservoir), évolue dans une aire géographique définie par un ensemble de paramètres bioclimatiques. [24]

**CHAPITRE 2**

**LA GDP MANNOSE**

**PYROPHOSPHORYLASE**

## 1. Introduction

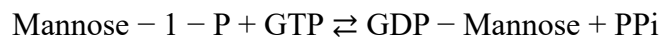
*Leishmania* synthétise une gamme de glycoconjugués riches en mannose qui sont essentiels à la virulence et à la survie du parasite. Une condition préalable à la biosynthèse des glycoconjugués est la conversion des monosaccharides en un donneur de mannose activé, le GDP-mannose, produit d'une réaction catalysée par la GDP-mannose pyrophosphorylase (GDP-MP). [26]

## 2. La GDP-Mannose Pyrophosphorylase (GDP-MP)

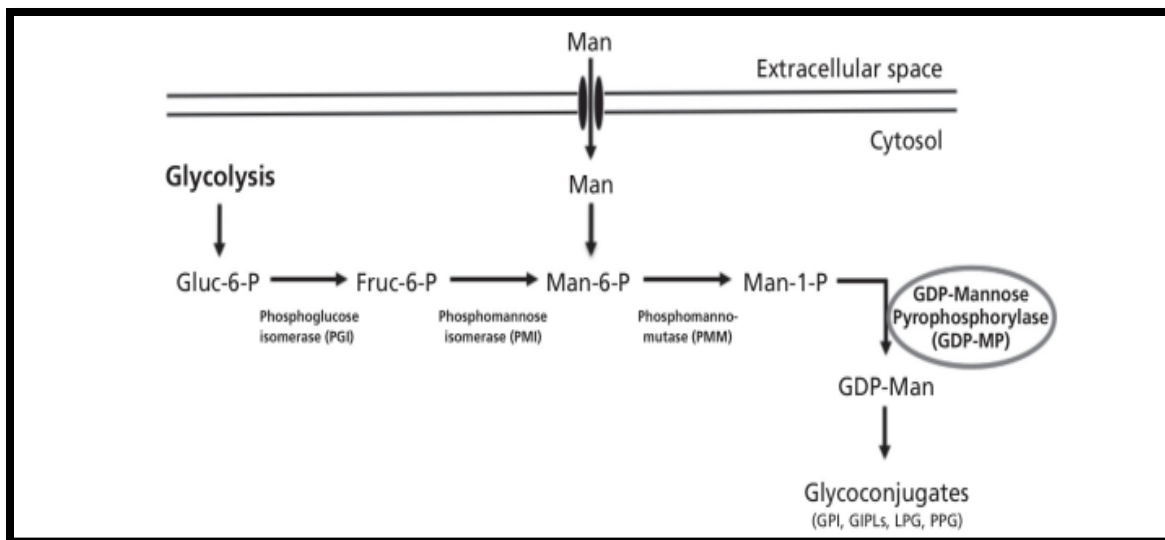
La GDP-MP est une enzyme omniprésente présente dans les bactéries, les champignons, les plantes et les animaux et appartient à la famille des nucléotides transférases. [27] Elle est impliquée dans la voie de la mannosylation. [28]

L'étude du site actif de GDP-MPs leishmaniennes montre l'existence de plusieurs différences par rapport à l'enzyme humaine ce qui indique que cette enzyme est une cible thérapeutique essentielle à la survie du parasite à la fois in vitro et in vivo [29] et donc aussi intéressante à exploiter pour le développement de nouveaux médicaments antileishmaniens.

La GDP mannose pyrophosphorylase catalyse la production de GDP-mannose selon la réaction réversible suivante : [27]



Le GDP-mannose est le précurseur du mannose présent dans les glycoconjugués [31] tels que les lipophosphoglycanes (LPG), les protéophosphoglycanes (PPG) ou les glycosylinositolphospholipides (GIPL). [32]



**Figure N°2 :** Voies d'activation du mannose et biosynthèse des glycoconjugués chez *Leishmania*. [32]

Le fructose-6-phosphate provenant de la glycolyse pour produire du mannose-6-phosphate. Dans la voie de la mannosylation la PhosphoMannoMutase (PMM) convertit le mannose-6-phosphate en mannose-1-phosphate la forme active du mannose, le GDP-mannose, est alors produit par l'action de la GDP-MP. [27]

Le GDP-mannose, en tant que substrat ou produit de la GDPMP, a été choisi comme base pour la conception d'inhibiteurs en raison de son volume stérique qui présente le maximum d'interactions dans la poche catalytique de l'enzyme. [33]

## 2.1 Structure

### 2.1.1 La GDP-MP porcine, humaine et bactérienne

- ✓ La GDP-MP a été étudiée dans des organismes mammifères, principalement des porcs. Elle consiste en un complexe de 450 kDa de deux sous-unités distinctes  $\alpha$  (43 kDa) et  $\beta$  (37 kDa), la sous-unité  $\beta$  possédant l'activité enzymatique, tandis que la sous-unité  $\alpha$  aurait une fonction régulatrice. [34] [35] [36] [37]
- ✓ La GDP-MP humaine native est composée de quatre sous-unités  $\alpha$  et de huit  $\beta$ , avec deux ensembles de quatre sous-unités organisées en deux dimères. [38] présentant un pH

optimal légèrement plus acide, une concentration optimale de  $Mg^{2+}$  plus faible, une activité enzymatique faible. [28]

Chez l'homme, les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  partagent 32% d'identité. Des mutations dans les gènes codant pour les sous-unités humaines alpha ou bêta provoquent des troubles de la glycosylation. Elle se caractérise notamment par une neuropathie et une dystrophie musculaire. [36] [37]

Deux isoformes  $\beta$ , appelées  $\beta 1$  et  $\beta 2$ , ont été caractérisées dans le génome humain affichant 90 et 97 % d'identité avec la sous-unité  $\beta$  porcine.

La sous-unité  $\beta 2$  humaine est fortement exprimée dans une large gamme de tissus, contrairement à la sous-unité  $\beta 1$  qui n'est que faiblement exprimée, en particulier dans le foie, le cœur et le rein. [36] De plus, la  $\beta 2$  présente une meilleure homologie avec la GDP-MP leishmanienne, par rapport à la  $\beta 1$  (49% pour la  $\beta 2$  vs. 46% pour la  $\beta 1$ ). [27]

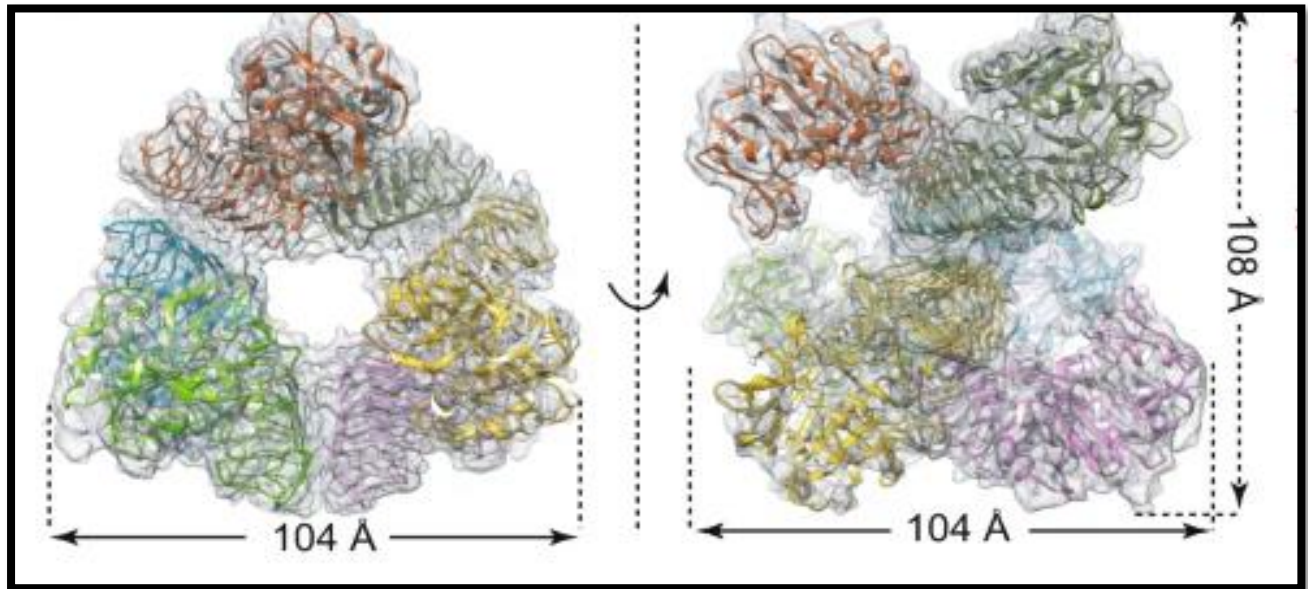
- ✓ Chez les bactéries, la GDP-MP est le plus souvent dimérique, soit mono ou bifonctionnelle, ces derniers présentant à la fois des GDP-MP et de PMI dans des domaines distincts d'une enzyme individuelle. [27]

### 2.1.2 Les GDP-MPs leishmaniennes

La GDP-MP est composée d'une structure mixte, similaire à son homologue le plus proche, la N-acétyl-glucoseamine-1-phosphate uridylyltransférase (GlmU) de *Streptococcus pneumoniae*. [30]

La GDP-MP est un hexamère de 240 KDa qui peut se dissocier en trimères (120Kda) et monomères (40Kda) dans des conditions de faible force ionique. [33]

Les GDP-MPs des deux espèces parasitaires *L. mexicana* et *L. donovani* LmGDP-MP et LdGDP-MP partagent 94% d'identité dans la séquence. [33]



**Figure N°3 :** La LdGDP-MP hexamérique avec six sous-unités colorées différemment. [39]

La LdGDP-MP présente une structure hexamérique avec un poids moléculaire d'environ 245,3 kDa. [39] Le complexe homohexamérique LdGDP-MP est organisé comme un dimère trimérique, chaque sous-unité étant prise en sandwich entre deux sous-unités adjacentes via deux domaines d'interaction. [39]

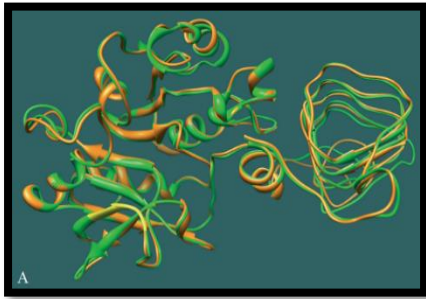
LdGDP-MP n'a montré aucune activité en présence de GTP ou d'analogues de Man-1-P et a montré une activité de 33 % en présence de  $Mn^{2+}$  par rapport à  $Mg^{2+}$ . [40]

Une étude d'alignement de séquences de 7 GDP-MP leishmaniennes recueillies par l'analyse BLASTP a révélé que la LdGDP-MP et la LiGDP-MP sont identiques de 99,74 %, avec une différence d'un seul acide aminé en position 258, d'une alanine (A) dans la LdGDP-MP à un aspartate (D) dans la LiGDP-MP et cette dernière est la seule protéine présentant un aspartate en position 258 et pas une alanine comme les autres GDP-MPs. Cette mutation se trouve à l'extérieur du site actif à l'extrémité C-terminale ce qui peut affecter les interactions protéiques et la localisation de l'enzyme dans le parasite. [28]

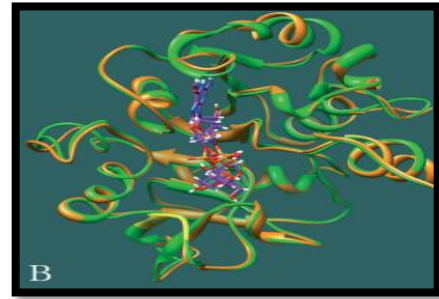
Des modèles moléculaires GDP-MP de *L. infantum* et *L. donovani* ont été construits à l'aide de stratégies d'alignement de séquences distinctes. et comparé à son homologue humain. [32] [41]



Les deux analyses ont montré une conservation structurelle d'une séquence consensus GXGXRXnK dans la GDP-MP leishmanienne et humaine, correspondant à un motif signature de la pyrophosphorylase, ainsi que de la séquence F(V)EKP précédemment décrite comme faisant partie du site actif de la GDP-MP. [42]



**Figure N°4 :** Superposition des modèles 3D GDP-MP de l'homme et de *L. infantum*. [32]



**Figure N°5:** la superposition des GDP-MP humaines et des GDP-MP de *L. infantum*, y compris le substrat GDP-mannose (violet). La position du GDP-mannose a été déterminée par amarrage. [32]

Les tubes-rubans en vert et en orange représentent les GDP-MP de *L. infantum* et de l'homme, respectivement. Le motif conservé F(V)EKP est coloré en jaune. [32]

La LiGDP-MP est hautement spécifique des substrats Man-1-P et GTP et du cofacteur  $Mg^{2+}$ , en plus d'une activité modérée avec  $Mn^{2+}$ . [40]

## 2.2 Mécanisme d'action

*Leishmania (Leishmania donovani)* se réplique sous la forme amastigote dans les phagolysosomes des macrophages chez l'hôte mammifère. Pour détecter l'infection, les promastigotes sont phagocytés silencieusement (c'est-à-dire sans sécréter de cytokines pro-inflammatoires) par les macrophages. Cependant, lorsque les macrophages sont pré-activés par l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ), l'invasion des parasites dans les macrophages est caractérisée par l'activation des voies de signalisation p38 MAPK et ERK1/2 par la liaison des Toll-like receptors (TLR) avec le ligand (des motifs moléculaires associés aux pathogènes) et la translocation nucléaire de NF-kB entraîne alors la sécrétion d'interleukine (IL)-1, IL-12, TNF- $\alpha$  et NO. Ceci est suivi par la destruction du parasite par les macrophages. [43]

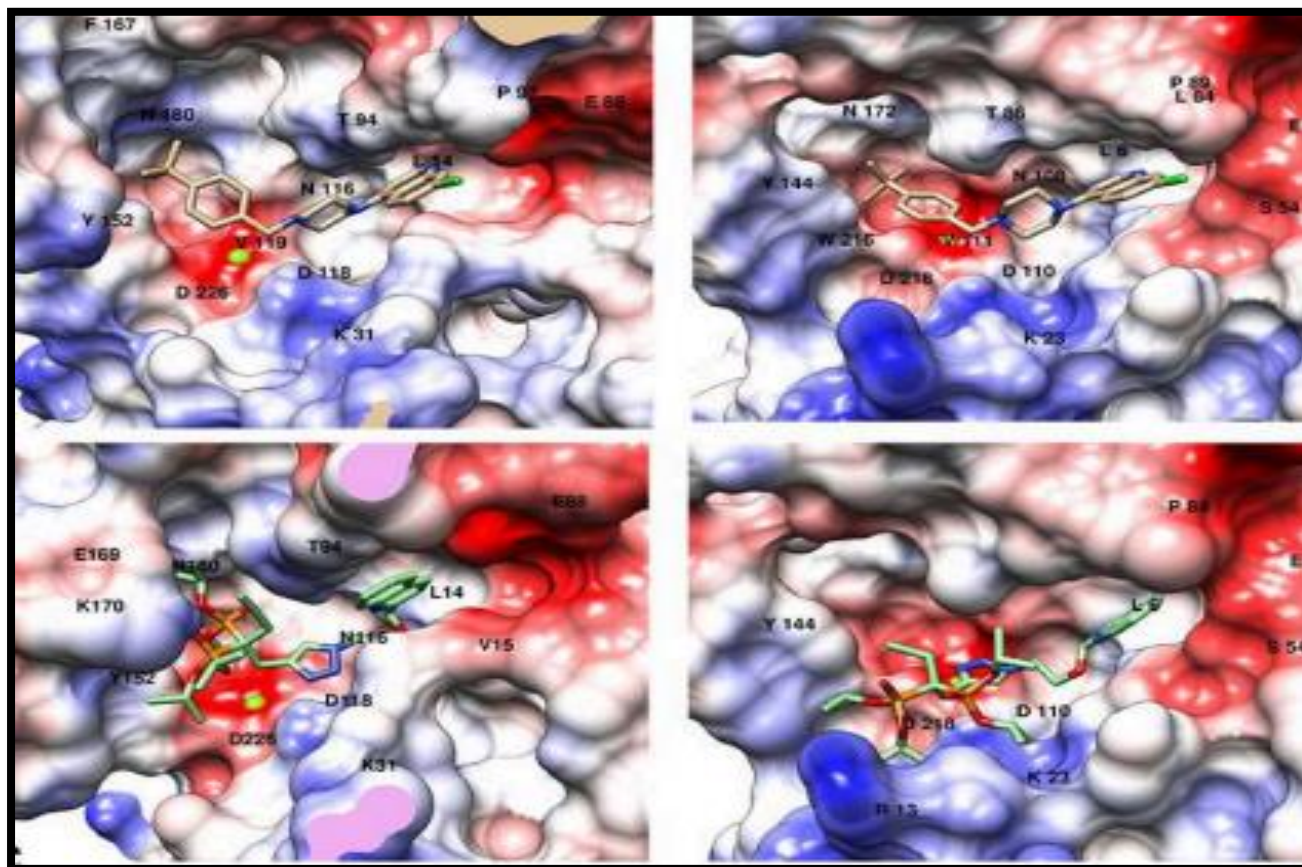
### 2.3 Les inhibiteurs de GDP-MP

A partir de l'analyse des modèles structuraux GDP-MP, une bibliothèque de 100 composés a été conçue et synthétisée.[16] [15] Ces composés ont été évalués sur la GDP-MP recombinante purifiée à partir de *L. donovani* (LdGDP-MP), de *L. mexicana* (LmGDP-MP) et de l'homme (hGDPMP), la GDP-MP humaine correspond à la sous-unité  $\beta 2$  présentant l'activité enzymatique et la plus grande homologie avec la gdp-mp leishmanienne. Cette évaluation a permis d'identifier le composé B, un dérivé de la quinoléine substitué en position 2 par un groupe méthoxy-éthyltriazol-butyn-diisopropylphosphonate. comme un inhibiteur compétitif spécifique de la LdGDP-MP avec un  $K_i$  de  $7\mu\text{M}$ . [27]

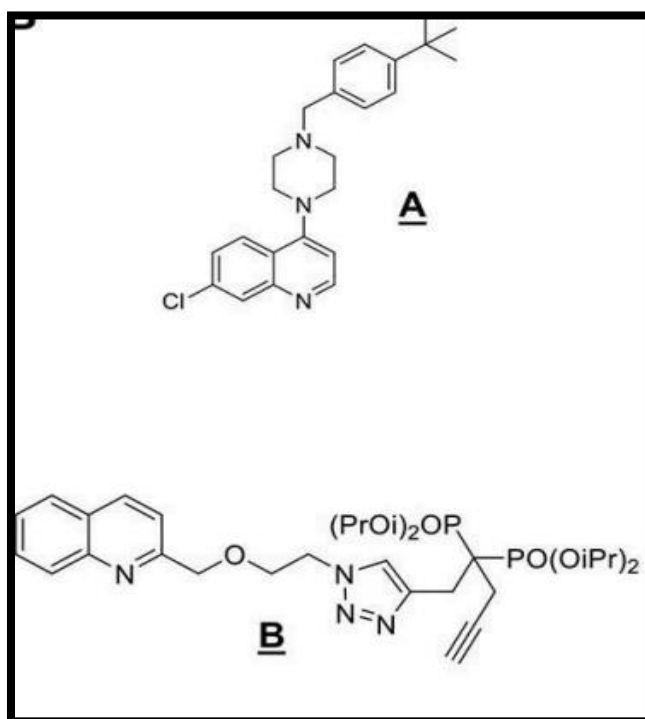
En comparaison, le composé A, précédemment identifié lors d'un HTS [44] a montré une inhibition compétitive de la LdGDP-MP et de la hGDP-MP avec des valeurs  $K_i$  de 62 et  $20\mu\text{M}$ , respectivement, reflétant une affinité plus faible pour l'enzyme leishmanienne par rapport à l'homologue humain. [27]

Une étude d'ancrage des inhibiteurs compétitifs identifiés sur les modèle structurels de la GDP-MP a montré que le composé A se lie à la fois à la LdGDP-MP et à la hGDP-MP avec une puissance et des modes de liaison similaires : les groupes quinoléine, pipérazine et tert-butyle occupent la même position que le nucléotide GDP-mannose, ribose et mannose, respectivement, dans les deux sites catalytiques. [41] En revanche, le composé B se lie plus fortement au LdGDP-MP qu'au hGDP-MP, le groupe diisopropylphosphonate étant situé plus profondément dans la poche catalytique de l'enzyme leishmanienne par rapport à celle de l'homme. [40] Ces données *in silico* sont en accord avec l'inhibition non sélective de la GDP-MP leishmanienne et humaine par le composé A et l'inhibition compétitive spécifique observée avec le composé B sur la LdGDP-MP. [27]

La présence de quinolines dans ces composés pourrait potentialiser leurs activités antileishmaniennes par le biais de l'inhibition de la GDP-MP. [27]



**Figure N°6 :** Analyses d'ancrage des composés A et B. A (en haut) et B (en bas) dans les sites catalytiques LdGDP-MP (à gauche) et hGDP-MP (à droite). [27]



**FigureN°7** : Structures chimiques des composés A et B. [27]

# CHAPITRE 3

## DOCKING MOLECULAIRE

## 1. Introduction

En raison de la prévalence des maladies et de la résistance microbienne croissante aux médicaments approuvés, il est nécessaire d'accélérer le processus de développement des médicaments. Les études d'amarrage sont souvent utilisées pour économiser du temps et de l'argent dans la découverte et le développement de médicaments.

Des rapports récents ont indiqué le potentiel de ces études dans le domaine de la pharmacologie. En pharmacologie, ces méthodes peuvent prédire l'affinité d'un médicament au site de liaison d'une cible d'intérêt.

Plusieurs facteurs scientifiques, économiques et sociétaux, tels que les gouvernements, les universités et les industries, favorisent le développement et l'utilisation des études d'amarrage à différents stades.

Les études de docking ont permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité potentielles de milliers de molécules à faible coût et en très peu de temps.

## 2. Le docking moléculaire

Le docking moléculaire : (ancrage- amarrage ou arrimage moléculaire en français) est une sorte de modélisation bio-informatique qui implique l'interaction de deux molécules ou plus pour donner un complexe stable. En fonction des propriétés de liaison du ligand et de la cible, il prédit la structure tridimensionnelle de tout complexe. L'amarrage moléculaire génère différentes structures possibles qui sont classées et regroupées à l'aide de la fonction de score du logiciel). [45]

### 2.1 Principe du Docking

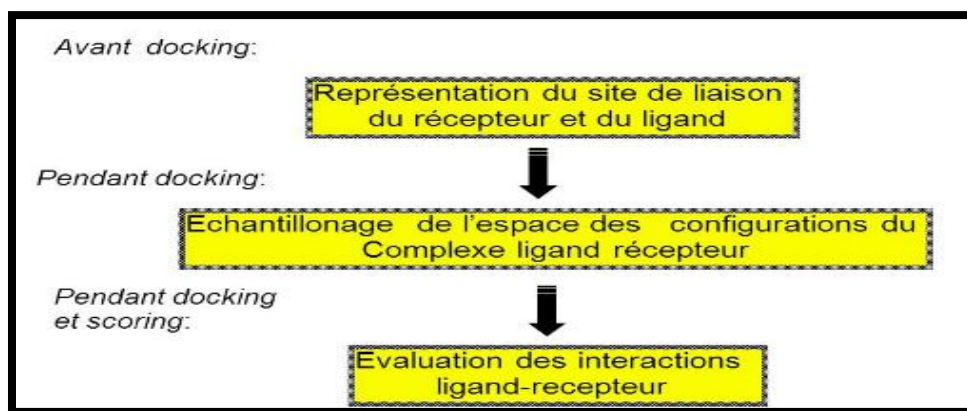
L'amarrage moléculaire ou docking est une approche computationnelle qui offre une alternative complémentaire aux méthodes expérimentales coûteuses (cristallographie aux rayons X (rayons X) et résonance magnétique nucléaire (RMN)).

Le docking est globalement utilisé pour générer des modèles qui prédisent la nature des interactions entre deux molécules en fonction de leurs coordonnées atomiques. Les structures

tridimensionnelles des molécules d'intérêt sont donc nécessaires ; elles peuvent provenir des approches expérimentales (X-ray ou RMN) ou bien, en leur absence, de modèles construits par homologie. [45]

Le Docking peut se diviser en deux étapes successives :

- **Le docking** : Une étape de sélection consistant à placer des ligands dans le site actif de la protéine et à créer une série de poses à la surface (circonscrite ou non) de la protéine (l'échantillonnage). [46] [45]
- **Le scoring** : Le tri des poses grâce à une fonction de score qui leur associe une énergie d'interaction estimée (évaluation de l'affinité entre le ligand et la protéine) en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus Favorables. [45] [46]



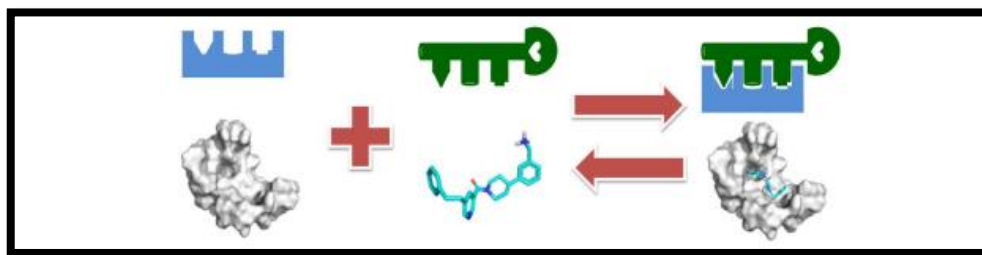
**Figure N° 8 :** Protocole général de docking moléculaire. <https://slideplayer.fr/slide/1562297/>

## 2.2 Types de Docking

Trois catégories d'amarrage peuvent être établies, selon la façon dont on traite la flexibilité de la molécule. [45]

- a) **Le docking rigide** : consiste à obtenir la conformation préférentielle d'un système protéine ligand en considérant que chacune des deux molécules étant une entité rigide tout en conservant une géométrie interne fixe. [47]

Cette simplification est analogue à l'examen d'un modèle de liaison de type "serrure et clé", où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangement structurel à la suite de l'interaction. L'amarrage rigide est couramment utilisé pour l'amarrage entre deux macromolécules (amarrage protéine à protéine ou amarrage structuré protéine / acide nucléique). [45]



**Figure N° 9** : Le modèle clé-serrure. [48]

- b) **Le docking flexible** : Où les structures des partenaires sont modifiées durant la formation d'un complexe afin d'optimiser au mieux l'interaction entre les deux entités [47]
- c) **Le docking semi flexible** : Les partenaires d'interaction sont partiellement déformables. En général, le récepteur est traité comme étant rigide et le ligand comme étant totalement flexible, se sont imposés, car elles permettent d'obtenir des résultats plus précis. [47] [45]



### 3 Les outils de docking

#### 3.1 Le récepteur

Les récepteurs sont des structures chimiques de protéines qui envoient et reçoivent des signaux pouvant être intégrés dans des systèmes biologiques. [49]

Les structures tridimensionnelles de récepteurs spécifiques sont disponibles dans la Protein Data Bank (PDB), la plus grande archive de données structurales pour les biomacromolécules telles que les protéines et les acides nucléiques (ARNet AND). [50] Les données généralement obtenues par cristallographie aux rayons X spectroscopie RMN ou de plus en plus par microscopie cryo électronique. [51]

De nombreuses informations associées à chaque structures sont accessibles à l'ensemble de la communauté scientifique via la PDB par un serveur internet (<https://www.rcsb.org/>).

Les coordonnées atomiques des structures se trouvent dans un format de références appelé pdb lu par différents logiciels de visualisation de modélisation de criblage virtuel ...etc. Le fichier pdb contient diverses informations sur la macromolécule telle que le nom du récepteur l'équipe qui a résolu la structure la méthode expérimentale ... ect. Des informations sur la structure primaire les hétéro- atomes (ligand métaux résidus modifiées ...ect. La structure secondaire et les coordonnées atomiques X Y et Z qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée sont aussi disponibles.

Cette base de données est fiable car vérifiée et entretenue par différents centres (RCSB PDBJ MSD-EBI). Donc il suffit de consulter la PDB et d'inscrire le nom de la structure pour télécharger le fichier du récepteur au format pdb indispensable à l'opération docking moléculaire. [52] [53]

#### 3.2 Le(s) ligand(s)

En docking moléculaire la sélection des ligands est une étape très importante. Ce choix doit être approprié compte tenu de la spécificité du site actif de la cible pour éviter un examen inutile de la molécule. [54]

Un ligand est une substance qui forme un complexe avec une biomolécule à des fins biologiques. Généralement, dans la liaison protéine-ligand, un ligand est une molécule qui se lie à un site sur une protéine pour générer un signal. [55]

Un ligand peut être un substrat pour subir une action (décarboxylation hydrolyse déshydrogénation...) un coenzyme, un activateur ou un inhibiteur. [56]

Il existe deux moyens pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné : La première souvent d'aspect commercial est constituée de bases de données de structures chimiques appelées chimiotèques ou espace chimique parmi les chimiothèques virtuelles nous citons : Pubchem Chimiotèque nationale française Zinc...

Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb mol mol2 ...ect.) grâce a des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybil. [57]

### 3.3 Programmes de docking moléculaire

Plus de 30 programmes d'amarrage moléculaire (commercial ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment mentionnés sont Autodesk GOLD, FlexX, DOCK et ICM. [58]

**Tableau N°2 :** Principaux programmes d'amarrage moléculaire. [59]

Nom	Editeur	Site internet
AutoDock	Institut de recherche Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/</a>
Dock	Université de California-San Francisco	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
FlexX	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
Fred	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
Glide	Schrodinger	<a href="http://www.schrodinger.com/products/glide.html">http://www.schrodinger.com/products/glide.html</a>
Gold	Centre de données	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>

ICM	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
LigandFit	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.html">http://www.biopharmics.com/products.html</a>
FDS	Université de Southampton	<a href="http://www.southampton.ac.uk/">http://www.southampton.ac.uk/</a>
PLANTS	Université de Konstanz	<a href="http://www.uni-konstanz.de/">http://www.uni-konstanz.de/</a>
QXP	Novartis Pharmaceuticals Corporation	<a href="http://www.novartis.com/">http://www.novartis.com/</a>

#### 4. Les classes d'interactions protéine-ligand

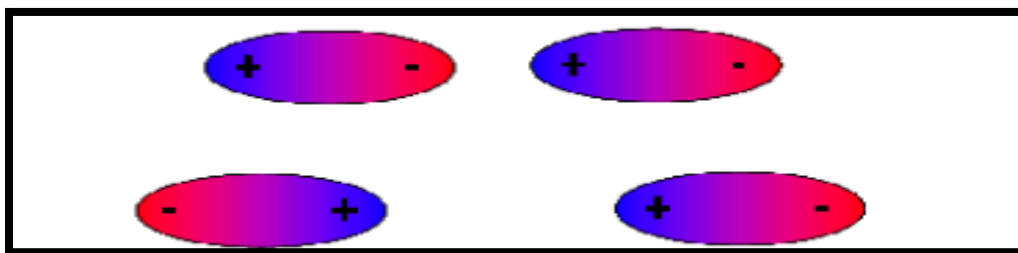
Les associations intermoléculaires sont stabilisées par divers effets et liaisons non covalentes. Au niveau des processus biochimiques, elles s'expriment à travers diverses interactions telles que les liaisons électrostatiques, hydrophobes, Van der Waals et hydrogène. [60]

##### 4.1 Les forces de Van der Waals

La liaison de Van der Waals est l'attraction ou répulsion électrostatique entre des molécules possédant des dipôles permanents ou temporaires. [61]

Sont essentiellement la poussée/traction causée par ces molécules polaires qui se rapprochent les unes des autres. [61] Pour des atomes distants de 3-4 Å, l'énergie de liaison est seulement comprise entre 0.4 et 4 KJ/mole.

Les interactions de Van der Waals sont très faibles, mais dans le cas des macromolécules elles sont nombreuses et génèrent une force globale importante. [62] [63] Les plus fortes des forces de Van der Waals sont les interactions dipôle-dipôle. [64]



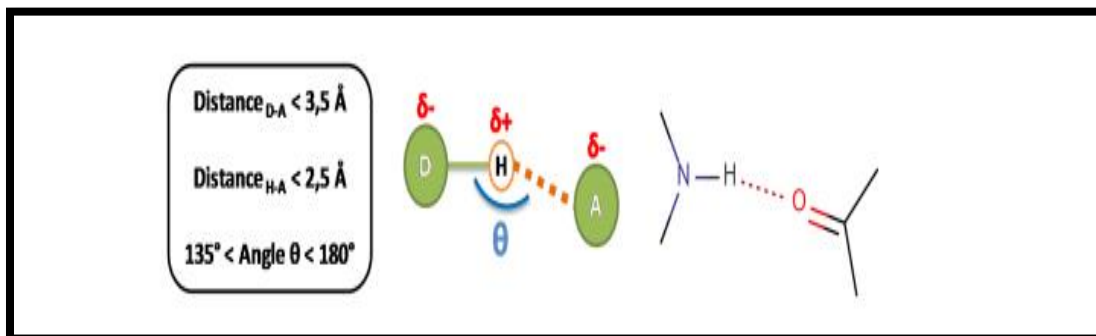
**Figure N°10** : Interactions de deux dipôles permanents. [65]

### 4.2 La liaison hydrogène

Les liaisons hydrogène, comme les liaisons de Van der Waals, sont modélisées par des interactions dipôle-dipôle. La tendance des atomes donneurs fortement électronégatifs X (N, O ou F) et de l'hydrogène à se polariser positivement favorise la délocalisation des électrons de la liaison à l'atome donneur. Le noyau d'hydrogène et les atomes X forment un moment dipolaire fort. L'atome accepteur Y possède un doublet non lié (très forte polarisabilité) et est polarisé par le champ généré par le dipôle précédent. [66]

La longueur de la liaison et l'angle formé par les trois atomes décrivent les liaisons hydrogènes et ses valeurs varient respectivement de 90 à 180 degrés et de 1.2 à 4.0 Å. [67]

Ces liaisons jouent un rôle essentiel dans le repliement des protéines, les changements de conformation et la reconnaissance des protéines/ligands. Ils influencent les propriétés physico-chimiques des molécules telles que la solubilité et la perméabilité membranaire, qui sont des facteurs importants dans le développement de nouveaux médicaments. [68]

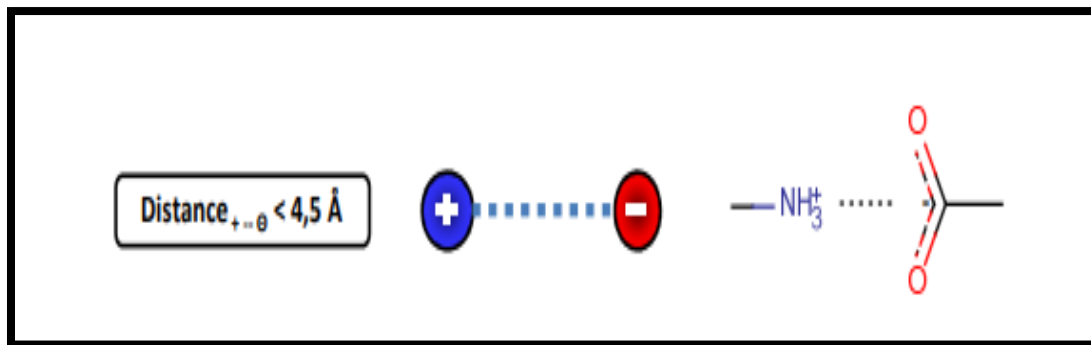


**Figure N°11 :** La liaison hydrogène. [48]

### 4.3 La liaison ionique

Une liaison ionique est l'attraction électrostatique entre des ions de charge opposée. [48] La liaison ionique nécessite un donneur d'électrons, souvent métallique, et un accepteur d'électrons, non métallique. [69]

Les énergies de ces liaisons environ 20 kJ mol<sup>-1</sup> et sa distance doit être inférieure à 4.0-4.5Å [48]

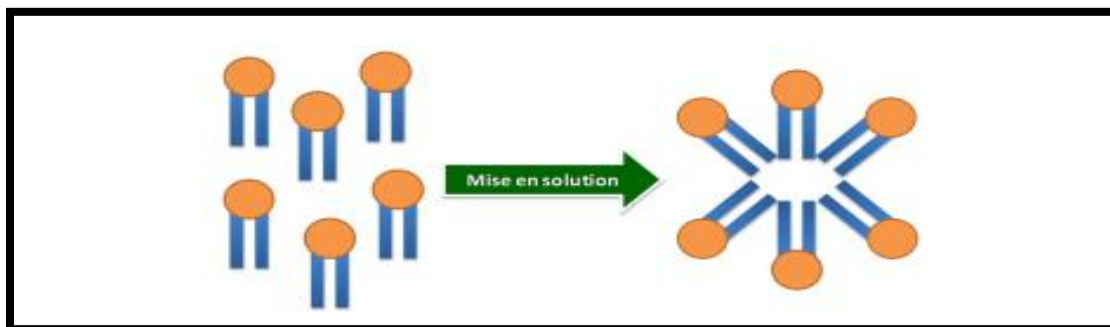


**Figure N°12** : La liaison ionique. [60]

#### 4.4 Interaction Hydrophobe

Une liaison chimique qui lie les molécules hydrophobes entre elles pour minimiser la surface libre accessible aux molécules d'eau. [70]

Les interactions hydrophobes sont des forces de faible énergie: 20 à 30 kJ.mol<sup>-1</sup> [71]



**Figure N°13** : Auto-organisation dans un solvant aqueux.

Les zones orange représentent les parties hydrophiles et les queues bleues représentent les chaînes hydrophobes. [48]

# PARTIE PRATIQUE

# Chapitre 4

## Matériel Et Méthodes

## I. Matériel

### 1. Micro-ordinateur

Le micro-ordinateur utilisé dans la pratique de cette étude a les caractéristiques suivantes :

Un Acer avec un processeur Intel(R) Core (TM) i5-2450M CPU @ 2.50 GHz 2.50 GHz avec une mémoire vive (RAM) de 4 GO.

Nous avons utilisé un ensemble de programmes informatiques installés dans le système d'exploitation Windows 10.64 pour effectuer les calculs d'amarrage moléculaire et une série de banques de données nécessaires pour l'obtention des informations chimiques et des données détaillées sur les molécules biologiques.

### 2. Banques de données

#### 2.1 La PDB (Protein Data Bank)

La PDB est largement reconnue comme une source de données essentielle pour comprendre les rôles fonctionnels joués par les macromolécules en biologie et en médecine. Contient des coordonnées atomiques tridimensionnelles qui forment un modèle structural, des données expérimentales pour déterminer la structure et des métadonnées associées provenant de la cristallographie macromoléculaire (MX), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et de la microscopie électronique. La consultation des données expérimentales des structures déposées est gratuite et peut se faire directement via le site internet de la banque : <https://www.rcsb.org/>. [72]

#### 2.2 Pubchem

PubChem est une base de données chimique ouverte gérée par National Institutes of Health (NHI). Elle contient principalement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses telles que des lipides, des glucides, des nucléotides, des peptides et d'autres macromolécules chimiquement modifiées. Les informations sur les composés données par pubchem peuvent être utiles pour le criblage virtuel. Elle fournit des informations complètes sur les médicaments y compris leurs indications, leur mécanisme d'action, les macromolécules cibles, les interactions protéine-gène, les propriétés ADMET, etc. Son lien de consultation :

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [73]



### 2.3 Serveur ADMETlab

Une plate-forme en ligne fournit des évaluations ADMET systématiques des produits chimiques par l'intermédiaire d'une base de données ADMET complète contenant 288 967 entrées. Permettant une évaluation précoce de la similarité avec un médicament, un criblage virtuel ADMET rapide ou un filtrage et une hiérarchisation des structures chimiques. Elle est librement accessible à l'adresse <https://admetmesh.scbdd.com/>. [73]

## 3. Les programmes

### 3.1 Open Babel version 2.4.2

Une boîte à outils chimique fournit une solution pour convertir et distribuer plusieurs formats de fichiers chimiques (pdb, sdf, mol2, smile...etc). Il peut être aussi utilisé comme bibliothèque de programmation pour traiter les données chimiques dans des domaines tels que la chimie organique, la conception de médicaments, la science des matériaux et la chimie computationnelle. [74] L'utilité que nous avons exploitée dans cette étude est la conversion des structures chimiques entre différents formats.

### 3.2 Surflex version 1.3 (2005)

Surflex est un algorithme d'amarrage moléculaire entièrement automatique et flexible qui combine les capacités de notation du système d'amarrage avec un moteur de recherche basé sur des méthodes de similarité moléculaire afin de générer rapidement de bonnes poses pour les fragements moléculaires. [75] Nous avons l'utilisé seulement pour le docking moléculaire.

### 3.3 MS Viewer version 4.2.0.0

Utilisé pour séparer les complexes, visualiser la superposition de l'inhibiteur de référence et du final 0 calculé par Surflex pour comparer les résultats du RMSD, et pour la visualisation des interactions ligand-protéine.

### 3.4 Biovia Discovery studio visualizer version 21.1.0

Un outil de visualisation permettant l'étude détaillée des interactions du ligand de référence et des autres inhibiteurs sélectionnés au sein du site actif de la cible thérapeutique par leur présentation en schéma 2D.

### 3.5 Excel Microsoft 2016

Il a été utilisé pour tracer la courbe de corrélation linéaire et déterminer la valeur du coefficient de corrélation (r).

## Méthodes

### 4. Préparation des molécules au docking moléculaire

#### 4.1 Le choix du complexe 2X65

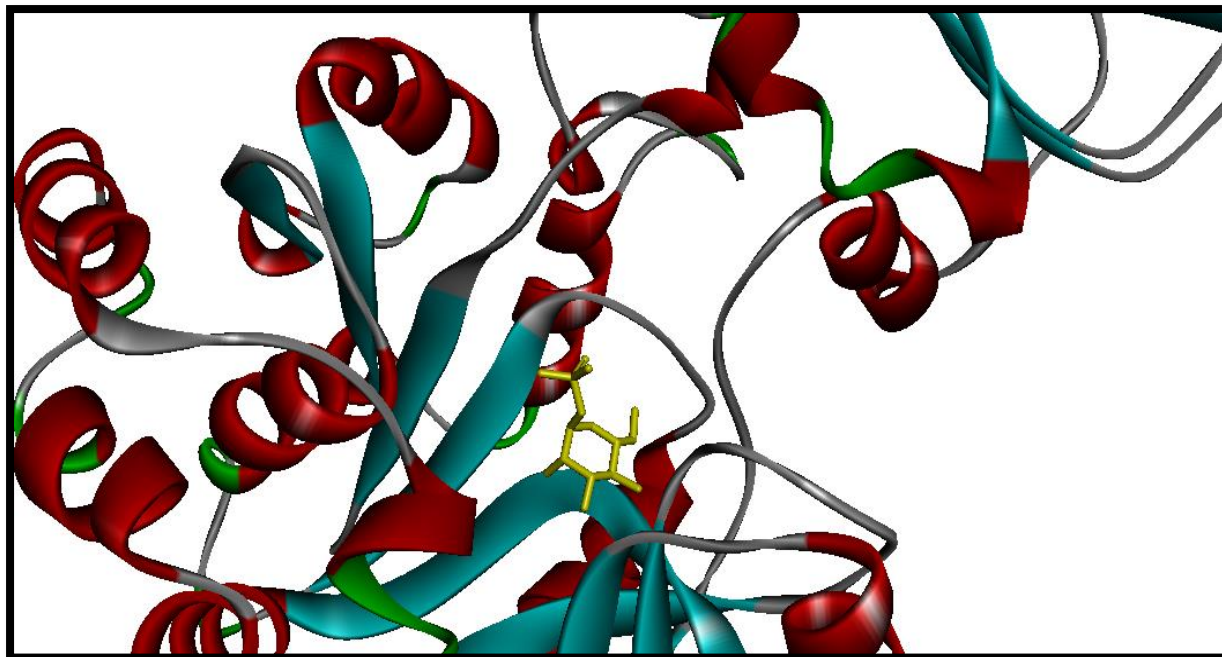
La cible thérapeutique choisie dans notre étude, l'enzyme GDP-mannose pyrophosphorylase (GDP-MP) de *Thermotoga maritima* est sous forme de complexe GDP-MP - mannose-1-phosphate portant le code 2X65 dont la structure 3D déterminée par la méthode « X-RAY DIFFRACTION » est disponible dans la banque de données Protein Data Bank (pdb). La présence du substrat dans ce complexe renseigne sur le site actif de l'enzyme.

Il existe d'autres complexes GDP-MP- ligands dans la PDB qui se différencient par le degré de résolution, la nature du ligand intervenant dans le complexe, le nombre des chaînes et des acides aminés.

Le complexe 2X65 se caractérise par son code PDB (2X65), résolution de 2.10 Å, organisme (*Thermotoga maritima* MSB8), nombre de chaînes 2 (A et B), nombre des acides aminés (672 AA).



**Figure N°14 :** structure 3D du complexe 2X65.



**Figure N°15 :** Représentation 3D du ligand-proteine par Biovia Discovery studio visualizer.

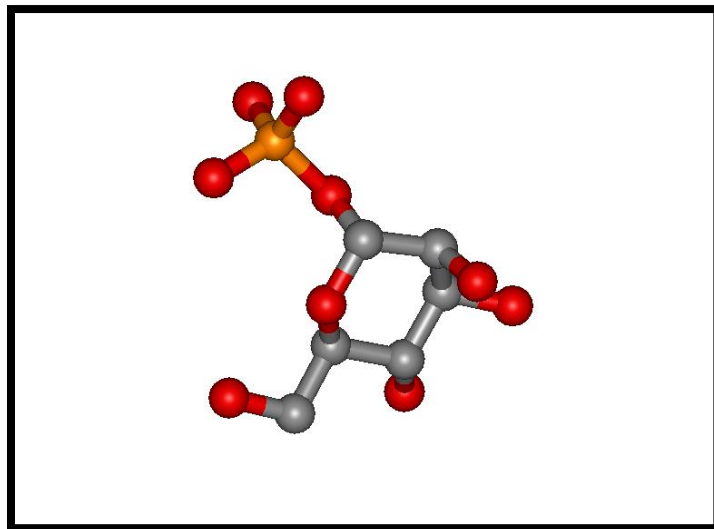
#### 4.2 Préparation de la protéine

La séparation du complexe 2X65 (téléchargé sous format pdb) a été réalisé par le programme MS Viewerlite, en retenant uniquement les chaînes des acides aminés de la protéine avec élimination du ligand et toutes les molécules d'eau pour libérer le site actif de notre cible et obtenir à la fin un récepteur avec un site actif libre. Cette structure a été enregistrée dans un fichier sous format pdb. Avant de passer à l'étape du docking par Surflex le fichier doit être converti au format mol2 par OpenBabel.

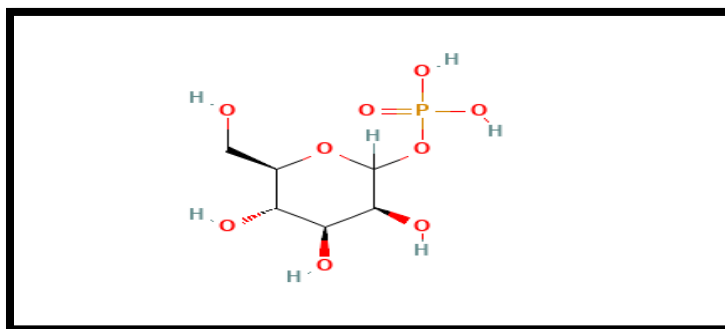
#### 4.3 Préparation de ligand

Le ligand a été séparé de son complexe après élimination de la protéine et les molécules d'eau et sauvegardé sous format pdb.

Comme pour la protéine, la conversion au format mol2 est nécessaire pour le docking via Surflex.



**Figure N°16 :** Structure 3D du ligand représentée par ViewerLite.



**Figure N°17 :** Structure 2D du ligand.

## 5. Les tests de fiabilité du programme Surflex

Pour évaluer la fiabilité du programme de docking et s'assurer qu'il répond à l'objectif pour lequel il est destiné, deux tests de fiabilité ont été utilisés.

### 5.1 Le RMSD (RootMean Square Deviation)

L'écart quadratique moyen (rmsd) entre les atomes correspondants de deux chaînes protéiques est couramment utilisé comme mesure de similarité lors de la prédiction de la structure

des protéines, Plus la valeur du RMSD entre deux structures est petite (ne dépassant pas 2Å), plus ces deux structures sont similaires et la prédiction est acceptable. [76]

Pour confirmer les résultats du RMSD, nous avons fait une analyse visuelle de résultat de RMSD entre notre ligand de référence et le ligand simulé par le logiciel MSViewer.

Ce test a été réalisé sur 100 complexes choisis au hasard au niveau de la PDB. La liste des complexes étudiés avec le résultat de RMSD seront retrouvés dans l'annexe n°1.

### 5.2 Le coefficient de corrélation (r)

La mesure numérique du degré d'association entre deux variables continues est appelée coefficient de corrélation (r).

La valeur du coefficient est toujours comprise entre -1 et 1 et mesure à la fois la force et la direction de la relation linéaire entre les variables. [77] La corrélation peut être proportionnelle ou inversement proportionnelle.

- Un coefficient de 0 n'indique aucune relation linéaire entre les variables.
- Les valeurs comprises entre 0 et + 1 / -1 représentent une échelle de relations faibles, modérées et fortes. À mesure que r se rapproche de -1 ou 1, la force de la relation augmente.
- Les valeurs extrêmes -1 et 1 montrent une relation linéaire parfaite lorsque tous les points de données se trouvent sur une ligne droite. En pratique, des corrélations parfaites, qu'elles soient positives ou négatives, sont rarement observées. [77]

Ce test a été réalisé sur 40 complexes avec des IC50 téléchargés à partir de PDB. Les affinités calculées par Surfex de ces inhibiteurs et leurs IC50 déterminées expérimentalement permettent de tracer la droite de régression linéaire et déterminer la valeur du coefficient de corrélation (r).

## 6. Protocole de docking par Surfex

- **Génération du protomol**

La création d'une pseudo-molécule (protomol) comme première étape dans le docking dans laquelle nous avons utilisé la commande suivante :

```
surfex-dock proto ligand.mol2 proteine.mol2 pl
```

- **Le docking moléculaire**

La présence d'un ligand, un protomol et une protéine est nécessaire pour réaliser cette étape en utilisant la commande :

```
Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 proteine.mol2
```

- **Calcul du RMSD**

Pour calculer le RMSD :

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

Si le rms est supérieur à 2 et inférieur à 3 on peut exécuter la commande suivante pour l'optimiser :

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

## 7. Identification de nouveaux inhibiteurs théoriques de la GDP-MP

- **Criblage virtuel d'une collection de similaires**

Le ligand de référence a été adopté comme structure de base pour explorer de nouveaux inhibiteurs théoriques.

202 similaires au ligand de référence donnés par PubChem avec un taux de similarité de 98% ont été téléchargés sous format *sdf* puis convertis en *mol2*, format exigé par Surflex via le programme Openbabel, puis enregistrés sous le nom (s1, s2, .....s202).

La commande utilisée est :

***Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 proteine.mol2***

Par défaut, 10 valeurs d'affinité sont données par ordre décroissant allant du final-0 au final-9.

## 8. Les propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques des composés sont utilisées depuis plus d'un siècle pour prédire ou estimer les processus pharmacocinétiques. [78]

### 8.1 La règle de Lipinski

Il existe plusieurs règles pour prédire une bonne biodisponibilité, l'une des plus connues est la règle de Lipinski. Cette règle fait référence aux propriétés moléculaires qui sont importantes pour la pharmacocinétique des médicaments dans le corps humain. [79]

Un composé peut être absorbé par voie orale s'il répond aux critères suivants :

- Poids moléculaire  $M_m \leq 500$  g/mol    Optimum  $\approx 350$  g/mol
- Nombre de liaisons H acceptrices  $< 5$     Optimum  $\approx 2$
- Nombre de liaisons H donneuses  $< 5$     Optimum  $\approx 2$
- Coefficient de partage eau/octanol  $-2 < \text{clogP} < 5$     Optimum  $\approx 3$
- Nombre de liaisons rotatives  $\leq 15$

**Log P :** La propriété la plus connue est la lipophilie, souvent définie comme le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau. Cette propriété est associée à la diffusion passive à travers la membrane cellulaire, la solubilité, l'interaction avec les récepteurs, le métabolisme et la toxicité. [78]

### 8.2 La règle de Veber

Veber a proposé un critère supplémentaire, la surface polaire TPSA (polar surface area) doit être inférieure à  $140 \text{ \AA}^2$ .

À part ces deux règles, il y a des combinaisons variées de critères pour la sélection de molécules potentiellement candidates :

### 8.3 La règle de Varma

- Poids moléculaire  $\leq 500$
- TPSA  $\leq 125$
- Log D entre -5 et 2
- Nombre d'accepteurs de liaison H + Nombre de donneurs de liaison H  $\leq 9$
- Nombre de liaison rotatives  $\leq 12$  [80]

#### 8.4 La règle de Ghose

- Poids moléculaire entre 160 et 480 avec une valeur moyenne de 357.
- Log P entre -0.4 et 5.6
- $20 < \text{Nombre d'atomes} < 70$
- $40 < \text{Réfractivité molaire} < 130$  [81]

#### 8.5 La règle d'Oprea

- Nombre de liaisons rotatives  $\geq 6$
- Nombre de liaisons rigides  $\geq 18$

### 9 ADMET prédiction

Les propriétés ADMET (Absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) sont indispensables pour étudier l'efficacité des candidats médicaments et leur innocuité en tant que thérapeutiques. La prédiction des propriétés d'ADMET a donc un grand intérêt pour les communautés de chimie computationnelle et de chimie médicinale. [82]

Ces propriétés peuvent être prédites par le serveur ADMETab 2.0 disponible sur : <https://admetmesh.scbdd.com/>

Les propriétés pharmacocinétiques comme l'absorption intestinale (HIA), la perméabilité hémato-encéphalique (BBB), l'inhibition de cinq isoformes majeurs de cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) et la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) sont toutes calculées par ADMETab 2.0. Les résultats donnés par le serveur se divisent en deux catégories : Catégorie 0 (négative) et catégorie 1 (positive).

Les valeurs de probabilité de prédiction sont transformées en six symboles présentés dans le tableau suivant :



**Tableau N°3 :** Les symboles utilisés dans la prédiction et leurs valeurs.

Symbole	Valeurs
+	0.5-0.7
++	0.7-0.9
+++	0.9-1.0
-	0.3-0.5
--	0.1-0.3
---	0-0.1

### 9.1 La perméabilité BBB (Blood-Brain-Barrier)

Ce critère est très important dans l'étude des molécules médicamenteuses. Le BBB humain est une limite unique du tissu cérébral, séparant le cerveau du sang. Il régule strictement le passage des molécules plus grandes et hydrophiles, bloque la diffusion paracellulaire, et maintient l'homéostasie du cerveau. Il protège également le cerveau contre les fluctuations plasmatiques, les toxines, les microbes, et guide les cellules inflammatoires dans le cadre de l'immunité du système nerveux central (SNC). [83]

### 9.2 Inhibition de CYP 450

Les enzymes du cytochrome P450 sont essentielles au métabolisme de nombreux médicaments. Les deux enzymes les plus importantes étant le CYP3A4 et le CYP2D6. Les enzymes du cytochrome P450 peuvent être inhibées ou induites par des médicaments, entraînant des interactions médicamenteuses cliniquement significatives pouvant entraîner des effets indésirables imprévus ou des échecs thérapeutiques. [84]

### 9.3 Absorption intestinale humaine (HIA)

L'absorption d'un composé médicamenteux à travers la muqueuse des cellules intestinales humaines est une propriété importante pour les candidats médicaments potentiels. [85]

## 9.4 Toxicité

La prédiction de la toxicité est une étape importante et doit être la plus précoce au cours du processus de développement des molécules médicamenteuses (la phase *in silico*) pour détecter les effets secondaires potentiels dans un stade réversible.

### 9.4.1 Test d'Ames

Le test d'Ames est l'un des tests les plus couramment utilisés en toxicologie. Presque toutes les nouvelles substances pharmaceutiques et chimiques utilisées dans l'industrie sont contrôlées par ce test afin de détecter des mutations dans un gène. [86]

### 9.4.2 Test d'inhibition de hERG

Utilisé afin de prévenir les effets secondaires cardiaques [87]. L'inhibition par un composé du canal hERG (gène lié à l'éther humain-a-go-go) responsable du flux de cations potassiques est associée à une cardiotoxicité. [88]

### 9.4.3 SkinSen (sensibilisation cutanée LLNA)

C'est un modèle murin développé pour évaluer le potentiel de sensibilisation cutanée des produits chimiques (médicaments).

### 9.4.4 Test d'hépatotoxicité humaine (H-HT)

Les résultats des tests de toxicité donnés par ADMETab sous forme des symboles [tableau n°3] et sont aussi divisés en deux catégories positive (catégorie1) et négative (catégorie 0).

# CHAPITRE 5

## RESULTATS ET DISCUSSION

## 1. Introduction

Ce chapitre comporte trois parties. La première consiste en l'évaluation de la performance du programme de docking moléculaire « Surfex » utilisé dans cette étude. La deuxième concerne les résultats du criblage virtuel sur notre cible thérapeutique GDP-MP. Enfin les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques ont été analysées et interprétées en dernière partie de ce chapitre.

## 2. L'évaluation du programme de docking moléculaire

Avant toute étude de simulation moléculaire, il faut s'assurer de la fiabilité du programme de docking utilisé, en l'occurrence le programme Surfex. A cet effet, deux tests ont été effectués : le test du RMSD suivi d'une analyse visuelle de la superposition du ligand simulé et du ligand de référence et le test de corrélation linéaire.

### 2.1 Test RMSD

Le calcul de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (root-mean-square deviation) utilisé pour comparer les superpositions de structures (ligand simulé et ligand de référence) comme première étape de notre étude afin d'évaluer l'efficacité du logiciel Surfex.

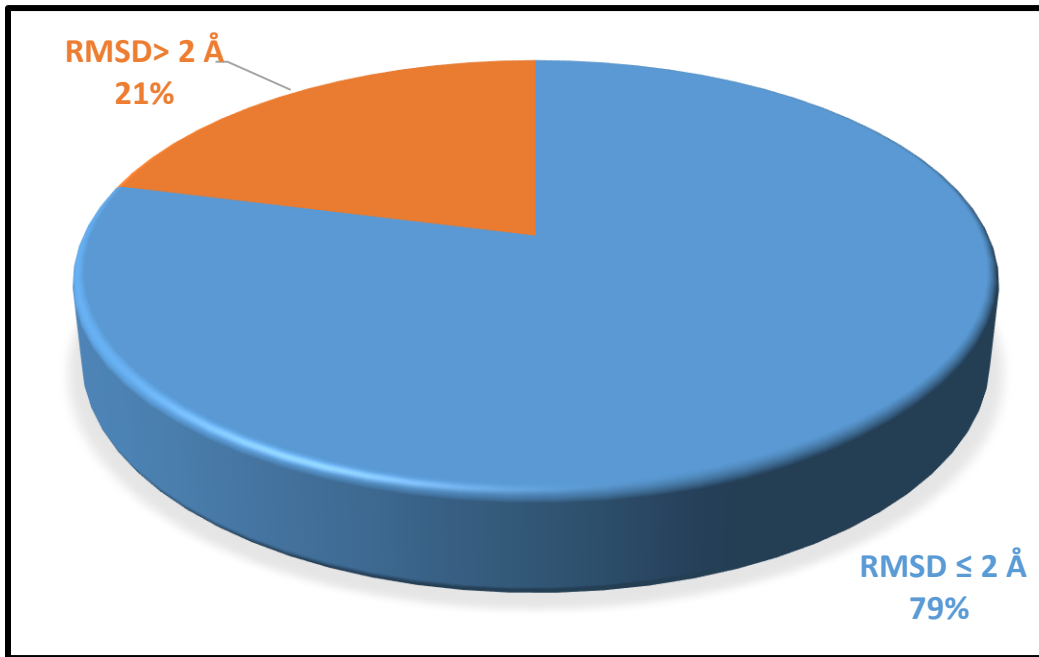
Ce test a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligand. Les codes PDB des complexes et des ligands avec les valeurs de RMSD sont représentés dans l'annexe n°1.

Les valeurs obtenues sont interprétées de la manière suivante :

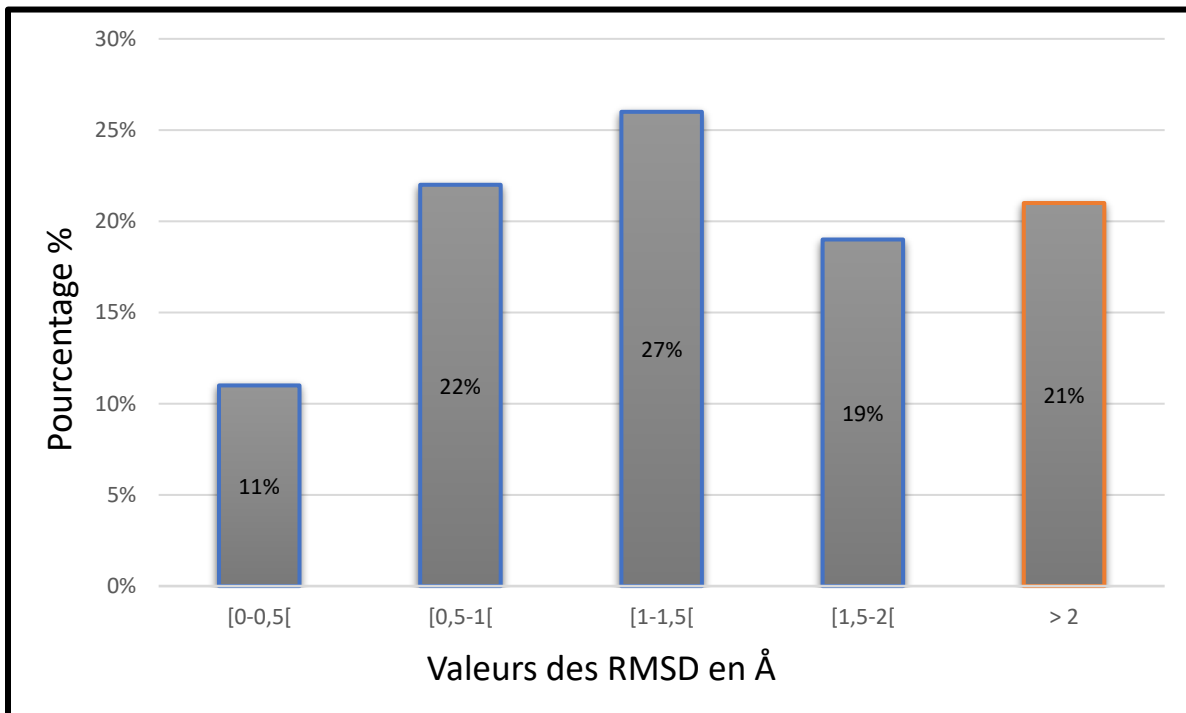
$\text{RMSD} \leq 2\text{\AA}$  considéré comme un résultat positif (superposition bonne).

$2\text{\AA} < \text{RMSD} \leq 3\text{\AA}$  résultat acceptable (superposition moyenne).

$\text{RMSD} > 3\text{\AA}$  résultat négatif (superposition mauvaise).



**Figure N°18 :** Résultats présentés en diagramme circulaire du test RMSD obtenus par Surfex.



**Figure N°19 :** Histogramme en % des valeurs de RMSD à divers intervalles.

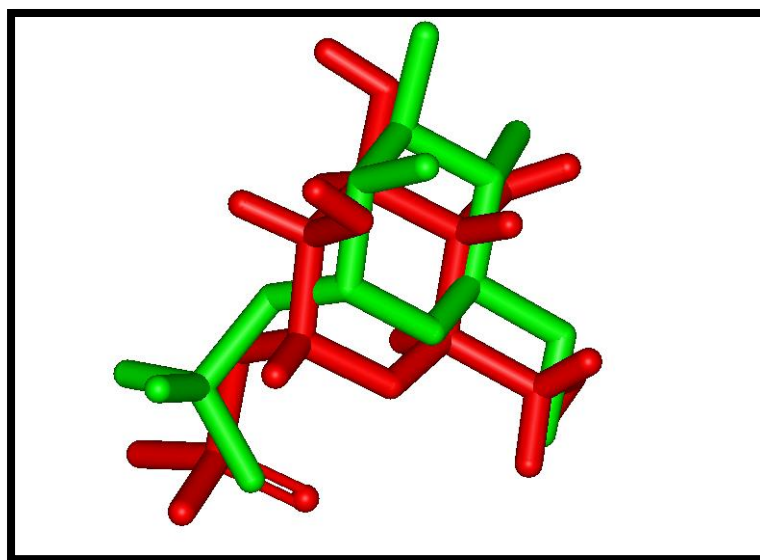
Nous remarquons que 79 % des valeurs du RMSD sont inférieures ou égales à 2 Å. Les meilleures valeurs dans l'intervalle [0- 2] sont comprises entre 0.5 et 1 Å. Seulement 21% sont supérieures à 2 Å.

Ces résultats tendent à confirmer la performance et l'efficacité du programme Surflex, ce qui est en accord avec les résultats de Boulfefel et Djeghroud en 2020 (82%) [90] et de Teniou.S en 2012 (85.8%) [91].

- **L'Analyse visuelle**

Permet de confirmer les résultats du RMSD par la visualisation de la superposition d'un ligand simulé avec le ligand co-cristallisé.

Nous avons utilisé dans cette étude notre ligand de référence M-1-P obtenu après la séparation du complexe (2X65) déterminé expérimentalement par « Diffraction des rayons X » et le (final-0-2X65) calculé par Surflex (RMSD = 1.214 Å).



**Figure N°20 :** Superposition de l'inhibiteur de référence (en vert) et du final-0 (en rouge) calculé par Surflex (RMSD= 1.214Å).

La visualisation montre que la superposition du ligand de référence déterminé expérimentalement et le ligand docké est satisfaisante.

## 2.2 Test de corrélation linéaire

Ce test a été réalisé sur 40 complexes téléchargés de la PDB.

Le tableau ci-dessous présente les valeurs de IC50 et log IC50 ainsi que les affinités des inhibiteurs étudiés.

**Tableau N°4 :** Résultats de l'analyse par régression linéaire des 40 complexes.

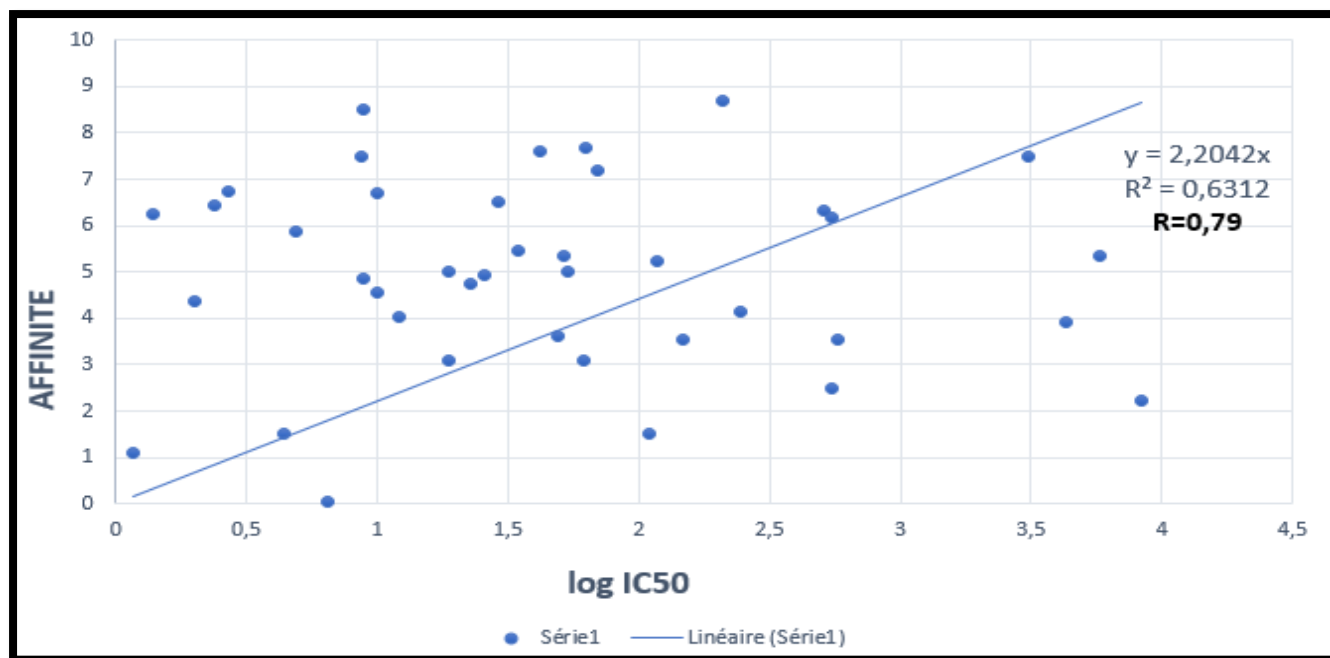
Composé N°	Code PDB du complexe	IC50(nM)	Log IC50	Affinité (M <sup>-1</sup> )
1	2GG5	250	2.39	4.14
2	4WQ6	26	1.41	4.93
3	4L4M	10	1	4.56
4	2ANO	4300	3.63	3.90
5	6PEB	2.7	0.43	6.75
6	4LVA	62	1.79	3.11
7	1KMV	112	2.04	1.51
8	4LWW	29	1.46	6.52
9	3GHV	19	1.27	3.08
10	4XE6	19	1.27	5.01
11	4LTS	4.4	0.64	1.53
12	3NZA	6.5	0.81	0.05
13	3TD8	1.2	0.07	1.11
14	1BOZ	8500	3.92	2.24
15	2C2S	150	2.17	3.53
16	4M6P	54	1.73	4.99
17	1RA3	8.8	0.94	7.48
18	3FRA	2.4	0.38	6.43
19	4OR7	23	1.36	4.75
20	2UZB	120	2.07	5.22
21	3FLS	5	0.69	5.86
22	1KE5	560	2.74	6.16

<b>23</b>	2Q93	560	2.74	2.49
<b>24</b>	2R3J	10	1	6.71
<b>25</b>	3QTZ	50	1.69	3.60
<b>26</b>	3QTU	70	1.84	7.19
<b>27</b>	3QTQ	3100	3.49	7.50
<b>28</b>	3R01	5800	3.76	5.36
<b>29</b>	6GIP	42	1.62	7.60
<b>30</b>	6MDB	64	1.80	7.68
<b>31</b>	2GG3	580	2.76	3.54
<b>32</b>	3RK9	520	2.71	6.34
<b>33</b>	3NZZ	35	1.54	5.47
<b>34</b>	1M79	9	0.95	8.51
<b>35</b>	1M7A	9	0.95	4.86
<b>36</b>	1KLL	210	2.32	8.70
<b>37</b>	1M78	52	1.71	5.36
<b>38</b>	3GYF	12.3	1.08	4.04
<b>39</b>	1ZVX	1.4	0.14	6.24
<b>40</b>	2BPM	2	0.30	4.36

IC<sub>50</sub> : est un terme opérationnel dépendant des conditions du test. C'est la concentration de médicament requise pour une inhibition de 50% de la cible thérapeutique. [91]

La courbe de corrélation linéaire entre les Log IC<sub>50</sub> et les affinités des 40 composés est présentée dans la figure suivante.





**Figure N° 21 :** Courbe de corrélation linéaire.

Nous remarquons d'après ces résultats qu'il y a une forte relation linéaire positive entre les IC50 (Log IC50) et les affinités des complexes étudiés, cela indique que ces deux variables évoluent dans le même sens avec un coefficient de corrélation égal à 0.79.

Cette valeur nettement supérieure à 0.5, montre que le programme de docking moléculaire « Surfex » est performant. Ce qui est en accord avec les résultats de Boucherit H (2012) avec un coefficient  $r = 0.76$ . [92]

### • Conclusion

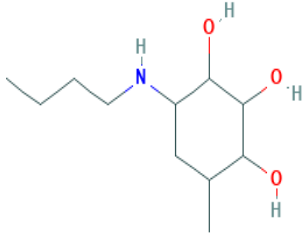
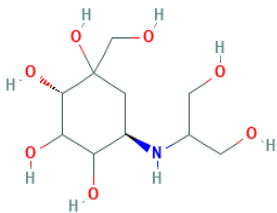
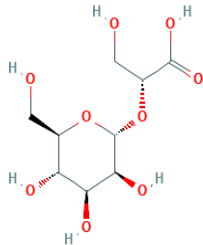
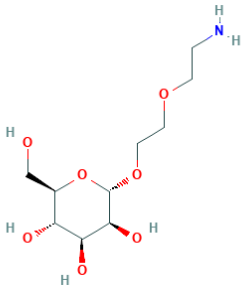
À partir des résultats observés dans ces tests de fiabilité, nous pouvons conclure que le programme fonctionne bien et qu'il peut être utilisé sans difficulté dans notre étude.

### 3. Proposition de nouveaux inhibiteurs

Un criblage *in silico* ou virtuel à l'aide du logiciel Surfex a été réalisé sur 202 molécules similaires à notre ligand de référence issues de la Pubchem. Les affinités de docking des composés similaires et leurs N° CID sont représentés dans l'annexe 2.

Au terme de cette étude, 134 analogues présentent des affinités supérieures à celle du ligand de référence M1P ( $5.48 \text{ M}^{-1}$ ), les 5 meilleurs sont indiqués dans le tableau qui suit :

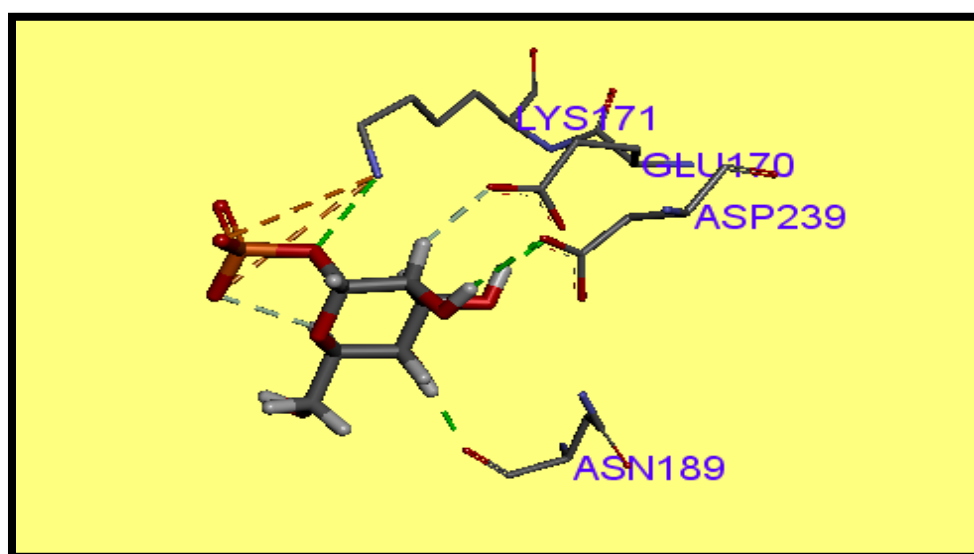
**Tableau N° 5 :** Les 5 meilleurs similaires, leurs affinités et leurs structures.

	Nom du composé et N° CID	Formule	Structure	Affinité (M <sup>-1</sup> )
S13	(1R,2S,3S)-4-Butylamino-6-methyl-cyclohexane-1,2,3-triol 44327621	C11H23NO3		8.95
S28	(2S,5R)-5-(1,3-dihydroxypropan-2-ylamino)-1(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3,4-tetrol 53826599	C10H21NO7		9.00
S161	2-O-alpha-mannosyl-D-glycerate 5460194	C9H16O9		9.80
S178	2-(2-Aminoethoxy)ethyl alpha-D-mannopyranoside 10587881	C10H21NO7		9.36
S180	3-Aminopropyl alpha-D-mannopyranoside	C9H19NO6		8.92

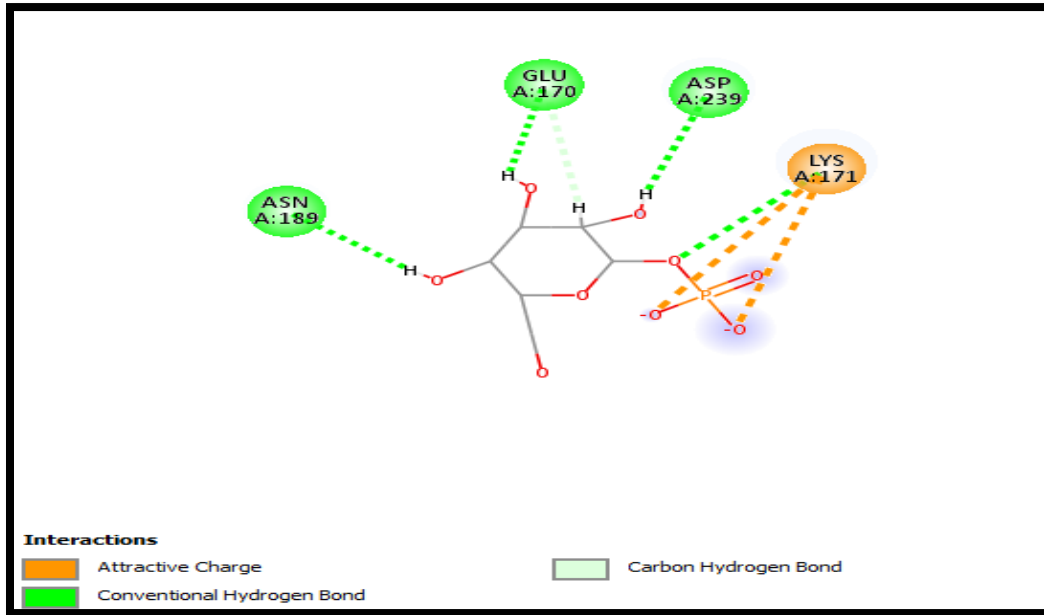


## 4. Etude des interactions

### 4.1 Le ligand de référence



**Figure N°22 :** Analyse visuelle par Biovia Discovery du mode d'interaction du ligand de référence avec le site actif de GDP-MP.



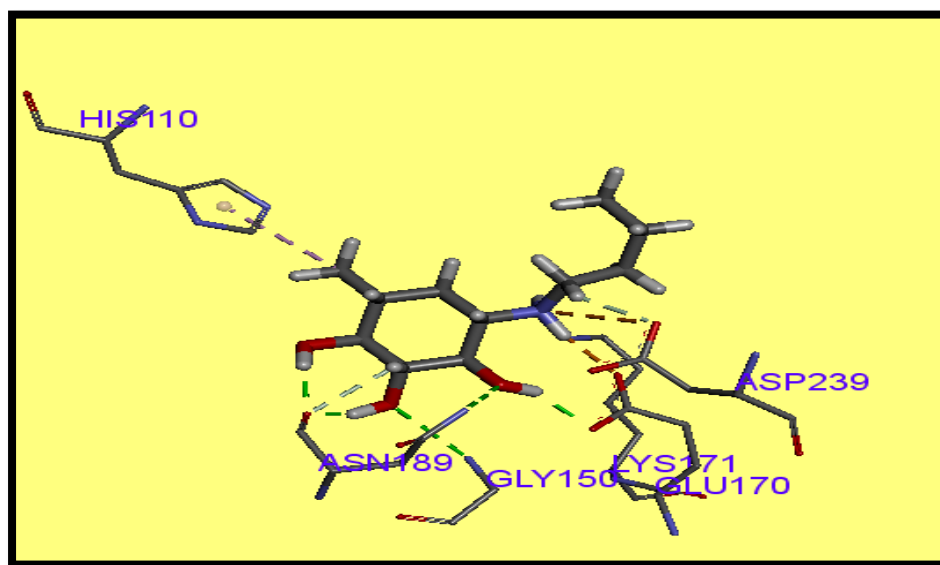
**Figure N°23 :** La présentation des interactions du ligand de référence avec le site actif de la GDP-MP en schéma 2D.

La visualisation des interactions indique que le ligand de référence crée quatre liaisons de type Conventional Hydrogen Bond avec les quatre acides aminés LYS171, ASP239, GLU170, ASN189 et une seule liaison de type Carbon Hydrogen Bond colorée en bleu clair, plus la présence de deux liaisons électrostatiques (Attractive charge) avec l'acide aminé LYS171. Les détails de ces interactions sont présentés dans le tableau suivant :

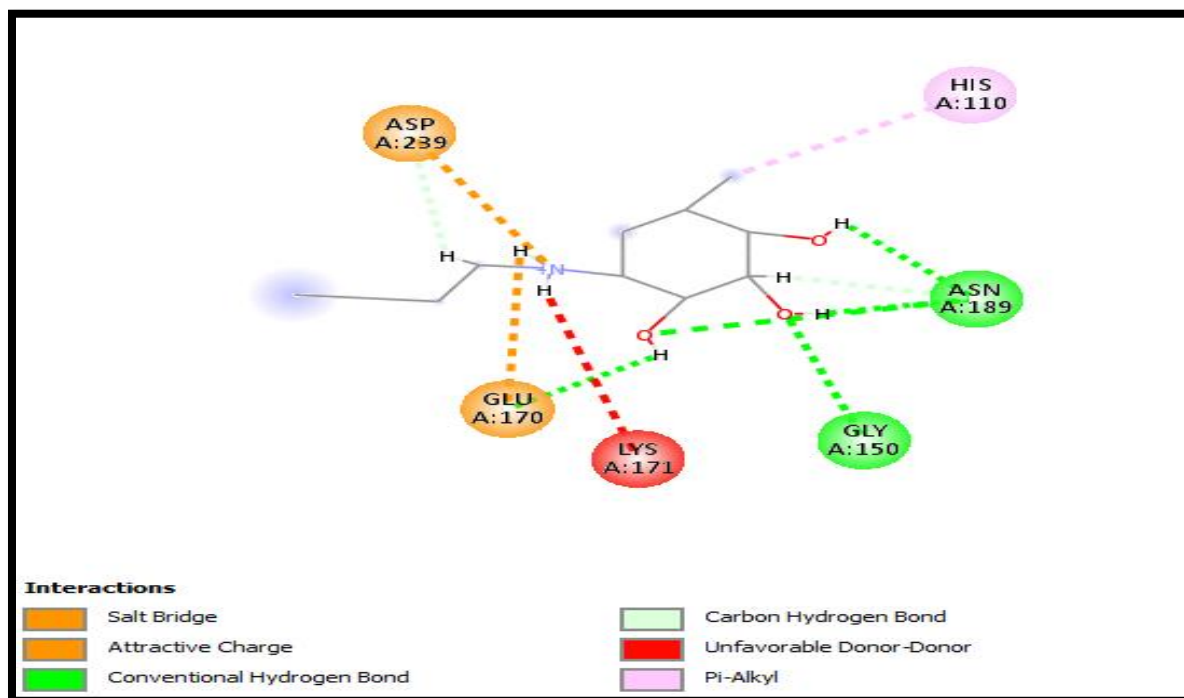
**Tableau N° 6 :** Les liaisons établies par le ligand de référence avec le site actif de la GDP-MP.

<b>Liaison</b>	<b>Interacion</b>	<b>Type</b>	<b>Distance (Å)</b>
<b>1</b>	O (N°6) .....(N°1377) de l'AA : LYS 171	Conventional Hydrogen Bond	2.974944
<b>2</b>	H (N°23) .....O (N°1943) de l'AA : ASP239	Conventional Hydrogen Bond	2.245959
<b>3</b>	H (N°25) .....O(N°1367) de l'AA : GLU 170	Conventional Hydrogen Bond	1.932644
<b>4</b>	H (N°27) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.936340
<b>5</b>	H (N°22) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	2.591313
<b>6</b>	O (N°10) .....N(N°1377) de l'AA : LYS 171	Attractive Charge	5.005899
<b>7</b>	O (N°9) .....N (N°1377) de l'AA : GLU170	Attractive Charge	4.882363

## 4.2 Le composé S13



**Figure N°24 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S13 avec le site actif de GDP-MP.



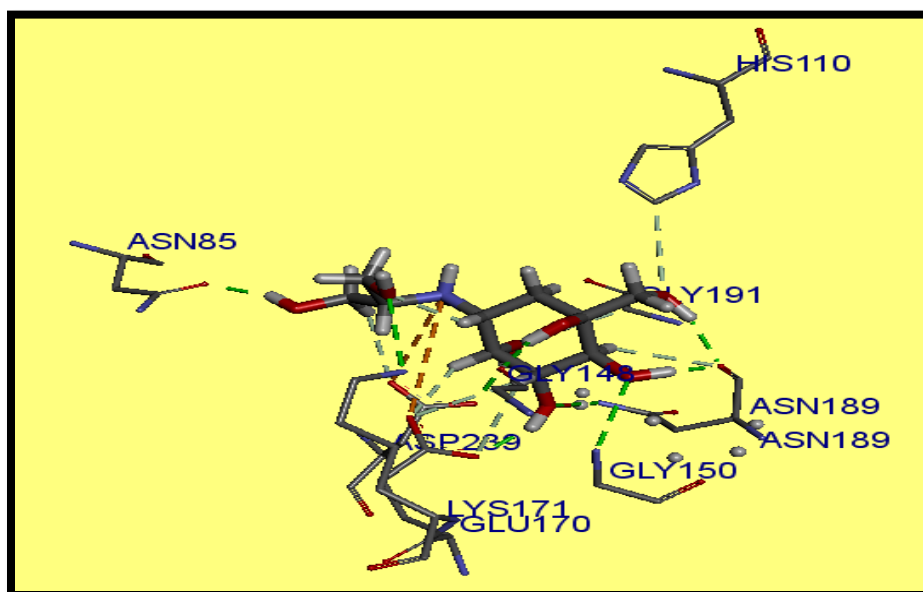
**Figure N°25 :** La présentation des interactions du composé S13 avec le site actif de GDP-MP.

L'analyse visuelle des interactions montre que le composé S13 présente trois liaisons de type Conventional Hydrogen Bond avec l'AA (ASN189) comparativement au ligand de référence qui est lié par une seule liaison de ce type avec l'acide aminé ASN 189 du site actif de la cible, et deux autres nouvelles liaisons Conventional Hydrogen Bond avec les acides aminés GLY 150 et GLU 170 indiquées en vert. Nous observons aussi la présence de deux liaisons de type Carbon Hydrogen Bond avec une liaison hydrophobique de type Pi-Alkyl en violet et d'autres liaisons électrostatiques indiquées en couleur orange.

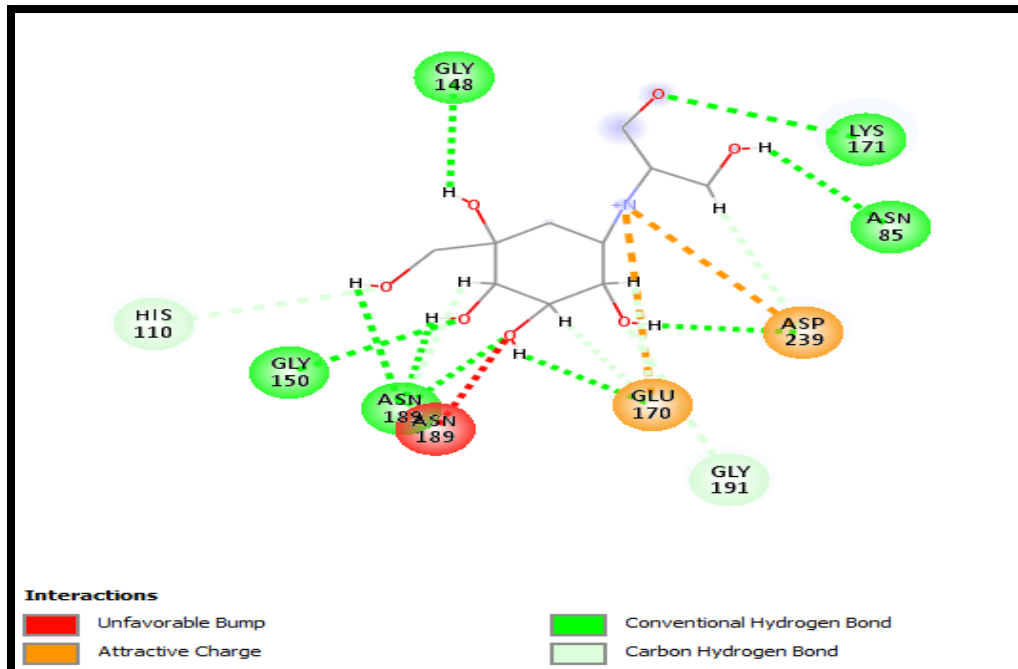
**Tableau N°7 :** Les liaisons établies par le composé S13 avec le site actif de la GDP-MP.

Liaison	Interaction	Type	Distance (Å)
1	H (N°17) .....O (N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.869351
2	H (N°18) .....O (N°3061) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.766997
3	O (N°1) .....N (N°1528) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	3.239477
4	O (N°3) .....N (N°1198) de l'AA : GLY 150	Conventional Hydrogen Bond	2.853499
5	H (N°16) .....O (N°1367) de l'AA : GLU 170	Conventional Hydrogen Bond	1.947341
6	H (N°27) .....O (N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.563101
7	H (N°31) .....O (N°1943) de l'AA : ASP 239	Carbon Hydrogen Bond	2.173037
8	C (N°11) .....l'AA : HIS 110	Pi-Alkyl	4.007889

## 4.3 Le composé S28



**Figure N°26 :** Analyse visuelle par Biovia Discovery Visualizer du mode d'interaction du composé S28 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°27 :** La présentation des interactions du composé S28 avec le site actif de la GDP-MP en 2D.



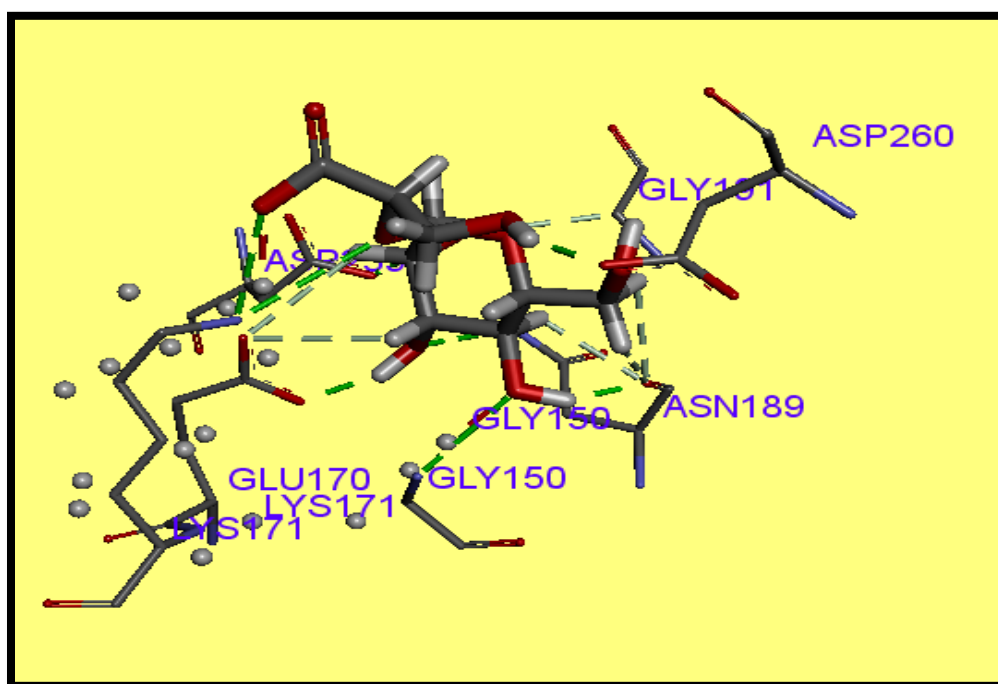
L'analyse visuelle du composé S28 marque la présence de trois liaisons de type Conventional Hydrogen Bond avec l'acide aminé ASN189 et trois liaisons aux acides aminés GLY148, ASN85, GLY150 de même type. Nous remarquons aussi la présence de nouvelles liaisons Carbon Hydrogen Bond avec HIS110 et ASP239. Ainsi que d'autres liaisons électrostatiques (Attractive charge) avec les deux acides aminés ASP239 et GLU170.

**Tableau N°8 :** Liaisons établies par le composé 28 avec le site actif.

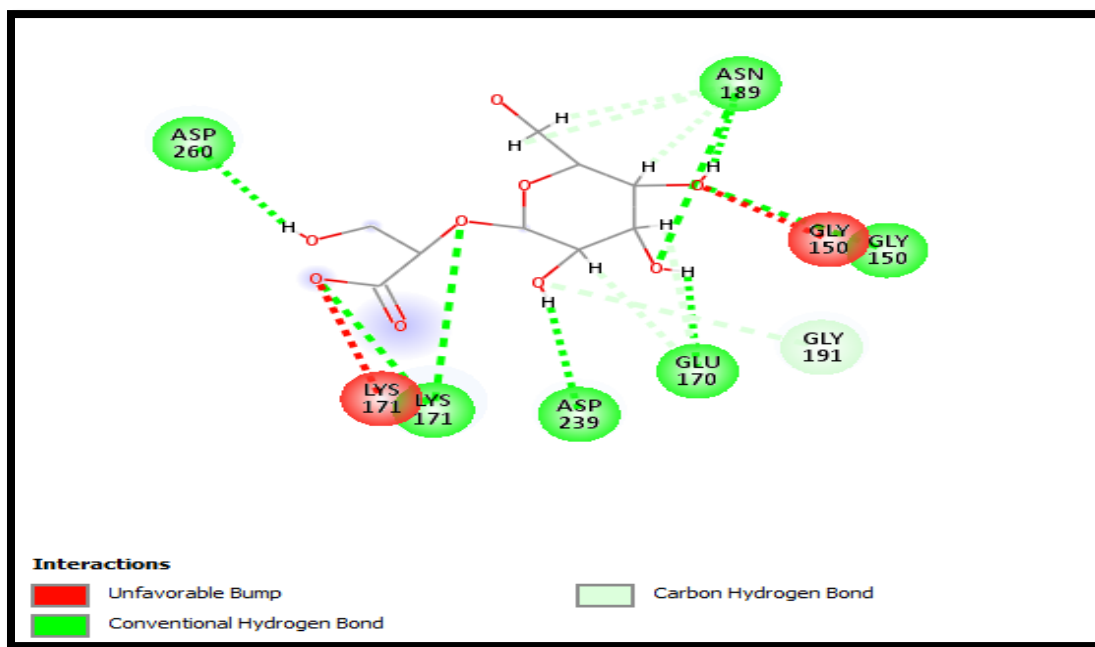
Liaison	Interaction	Type	Distance (Å)
1	O(N°7) .....N(N°1377) de l'AA : LYS 171	Conventional Hydrogen Bond	2.916748
2	H(N°24) .....O(N°693) de l'AA : ASN 85	Conventional Hydrogen Bond	1.934443
3	H(N°21) .....O(N°1942) de l'AA : ASP 239	Conventional Hydrogen Bond	1.875408
4	H(N°22) .....O(N°1367) de l'AA : GLU 170	Conventional Hydrogen Bond	1.791495
5	O(N°4) .....N(N°1528) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	2.793183
6	H(N°20) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.812603
7	H(N°23) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	2.025294
8	O(N°2) .....N(N°1198) de l'AA : GLY 150	Conventional Hydrogen Bond	2.909025
9	H(N°19) .....O(N°1185) de l'AA : GLY 148	Conventional Hydrogen Bond	2.434745
10	H(N°38) .....O(N°1943) de l'AA : ASP 239	Carbon Hydrogen Bond	2.916385
11	O(N°3) .....C(N°1536) de l'AA : GLY 191	Carbon Hydrogen Bond	3.475428

12	H(N°33) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	2.906504
13	H(N°33) .....O(N°1367) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	3.085414
14	H(N°31) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.767393
15	O(N°5) .....C(N°875) de l'AA : HIS 110	Carbon Hydrogen Bond	3.749053
16	N(N°8) .....O(N°1943) de l'AA : ASP 239	Attractive Charge	4.352844
17	N(N°8) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Attractive Charge	4.848389

#### 4.4 Le composé S161



**Figure N°28 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S161 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°29 :** Interactions du composé S161 avec le site actif de la GDP-MP présentés en schéma 2D.

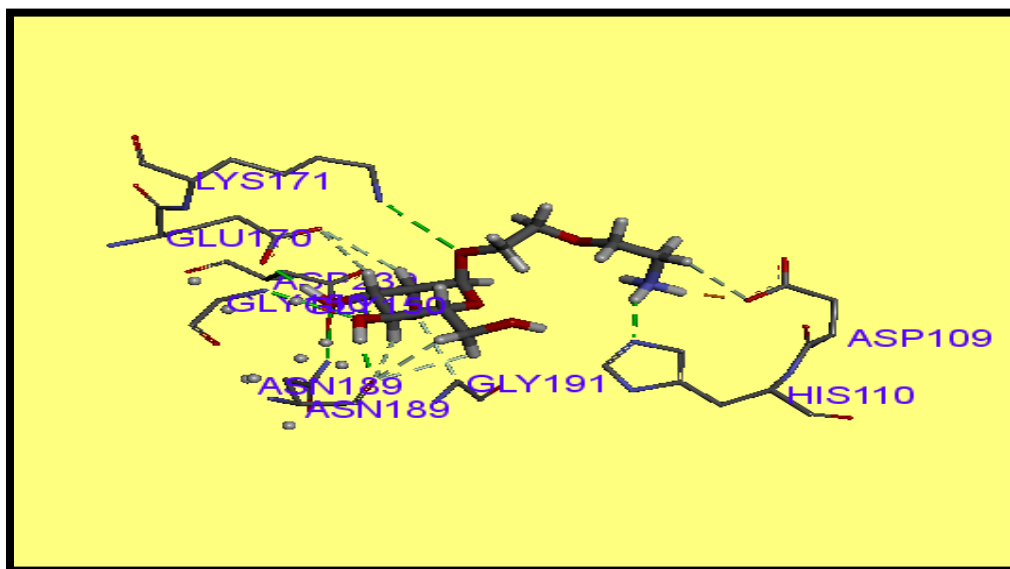
L’analyse visuelle des interactions du composé S161 révèle l’apparition d’une nouvelle liaison de type Conventional Hydrogen Bond avec l’acide aminé ASN189 et d’autres de type Carbon Hydrogen Bond par rapport au ligand de référence. Nous observons aussi l’apparition de deux autres nouvelles liaisons de type Conventional Hydrogen Bond avec GLY150, ASP260 par rapport au ligand de référence.

**Tableau N°9 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S161 avec le site actif de la cible.

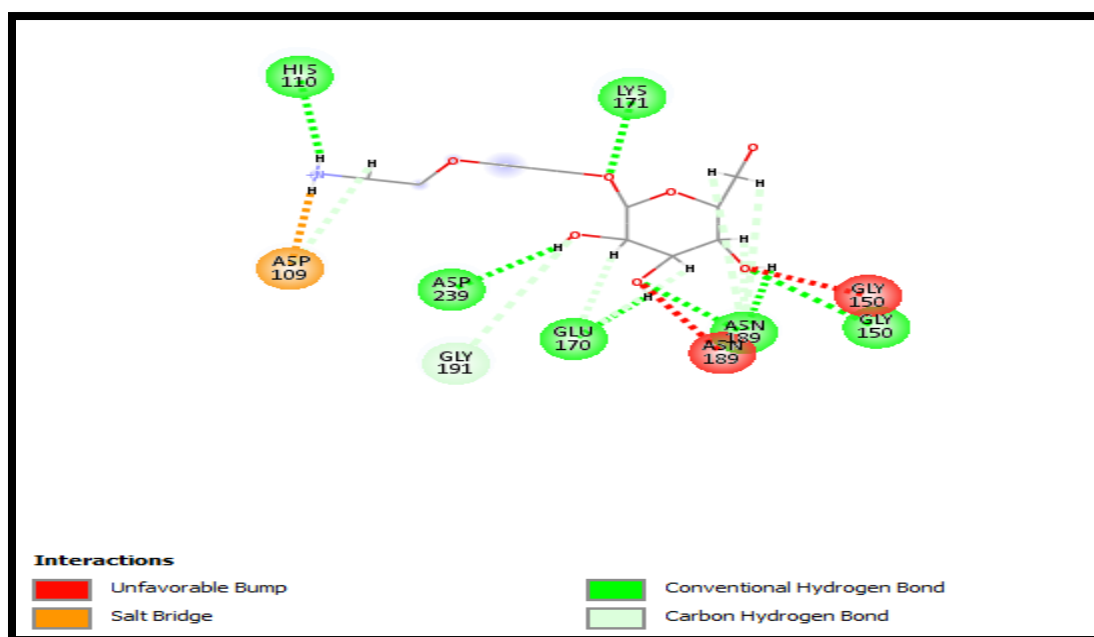
Liaison	Interaction	Type	Distance (Å)
1	O(N°3) .....N(N°1528) de l’AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	2.902395
2	H(N°20) .....O(N°1524) de l’AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.810166
3	O(N°4) .....N(N°1198) de l’AA : GLY 150	Conventional Hydrogen Bond	2.803022
4	H(N°19) .....O(N°1367) de l’AA :	Conventional	1.742387

	GLU170	Hydrogen Bond	
<b>5</b>	H(N°21) .....O(N°1942) de l'AA : ASP239	Conventional Hydrogen Bond	2.055302
<b>6</b>	O(N°2) .....N(N°1377) de l'AA : LYS171	Conventional Hydrogen Bond	3.83374
<b>7</b>	O(N°8) .....N(N°1377) de l'AA : LYS171	Conventional Hydrogen Bond	2.871798
<b>8</b>	H(N°23) .....O(N°2119) de l'AA : ASP260	Conventional Hydrogen Bond	1.986219
<b>9</b>	O(N°5) .....C(N°1535) de l'AA : GLY 191	Carbon Hydrogen Bond	3.300342
<b>10</b>	H(N°24) .....O(N°1368) de l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	3.069666
<b>11</b>	H(N°26) .....O(N°1367) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	2.996127
<b>12</b>	H(N°25) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.557640
<b>13</b>	H(N°29) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.630667
<b>14</b>	H(N°30) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.842665

4.5 Le composé S178



**Figure N°30 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S178 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°31 :** Schéma 2D des interactions du composé S178 avec le site actif de GDP-MP

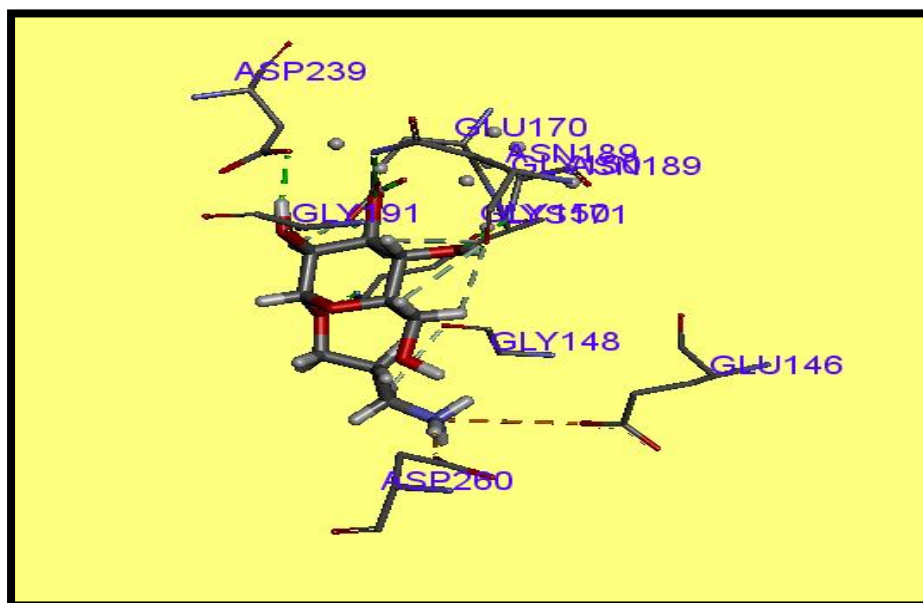
L'analyse visuelle des interactions fait voir que le composé S178 établit une autre nouvelle liaison de type Conventional Hydrogen Bond avec l'AA (ASN189) et trois liaisons de même type avec les acides aminés HIS110 et GLY150 par rapport au ligand de référence. D'autres liaisons de type Carbon Hydrogen Bond sont également établies par le S178.

**Tableau N°10 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S178 avec le site actif.

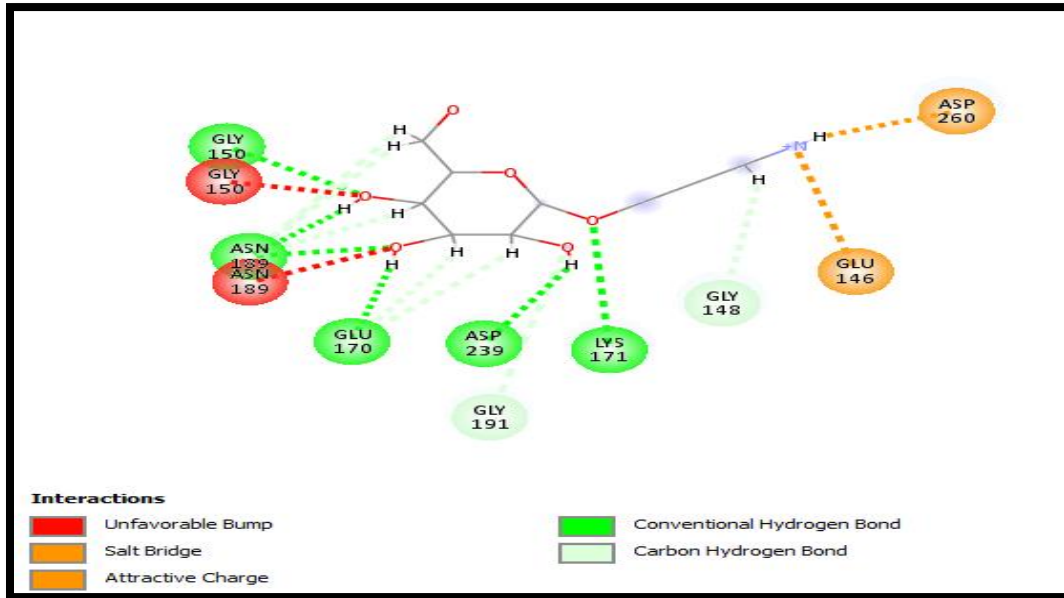
Liaison	Interaction	Type	Distance (Å)
1	O(N°2) .....N(N°1377) de l'AA : LYS 171	Conventional Hydrogen Bond	3.266213
2	O(N°4) .....N(N°1198) de l'AA : GLY 150	Conventional Hydrogen Bond	2.800517
3	H(N°20) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.850681
4	O(N°3) .....N(N°1528) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	2.831220
5	H(N°19) .....O(N°1943) de l'AA : GLU 170	Conventional Hydrogen Bond	1.698963
6	H(N°21) .....O(N°1942) de l'AA : ASP 239	Conventional Hydrogen Bond	2.004599
7	H(N°25) .....N(N°876) de l'AA : HIS110	Conventional Hydrogen Bond	2.076065
8	H(N°32) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.961811
9	H(N°31) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.660745
10	H(N°27) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.606035
11	H(N°26) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	2.978316
12	H(N°28) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Carbon	3.021826

		Hydrogen Bond	
13	O(N°5) .....C(N°1536) de l'AA : GLY 191	Carbon Hydrogen Bond	3.269139
14	H(N°40) .....O(N°865) de l'AA : ASP 109	Carbon Hydrogen Bond	2.991005

4.6 Le composé S180



**Figure N°32 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S180 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°33 :** La présentation des interactions du composé S180 avec le site actif.

D’après le schéma 2D des interactions du composé S180, Nous observons la présence de deux nouvelles liaisons de type Conventional Hydrogen avec l’AA (ASN189) et (GLY150) par rapport au ligand de référence. Ce schéma montre aussi la répartition des autres types de liaisons (Carbon Hydrogen Bond et liaison électrostatique) entre les acides aminés du site actif de la GDP-MP et l’inhibiteur S180.

**Tableau N°11 :** Les liaisons hydrogène établies par S180 avec le site actif de la GDP-MP.

Liaison	Interaction	Type	Distance (Å)
1	O(N°2) .....N(N°1377) de l’AA : LYS171	Conventional Hydrogen Bond	3.003719
2	H(N°19) .....O(N°1942) de l’AA : ASP239	Conventional Hydrogen Bond	2.077449
3	H(N°17) .....O(N°1367) de l’AA : GLU170	Conventional Hydrogen Bond	1.712841



<b>4</b>	O(N°3) .....N(N°1528) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	2.840906
<b>5</b>	H(N°18) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	1.763254
<b>6</b>	O(N°4) .....N(N°1198) de l'AA : GLY 150	Conventional Hydrogen Bond	2.782170
<b>7</b>	H(N°36) .....O(N°1185) de l'AA : GLY 148	Carbon Hydrogen Bond	2.682694
<b>8</b>	O(N°5) .....C(N°1536) de l'AA : GLY 191	Carbon Hydrogen Bond	3.504613
<b>9</b>	H(N°26) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	2.885942
<b>10</b>	H(N°24) .....O (N°1368) de l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	2.887566
<b>11</b>	H(N°25) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.809124
<b>12</b>	H(N°29) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.658555
<b>13</b>	H(N°30) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.867627

## 5. L'évaluation des propriétés ADMET

L'évaluation des propriétés ADMET des cinq similaires (S13, S28, S161, S178, S180) présentant les meilleures affinités permet de nous renseigner sur la possibilité de leur utilisation en tant que molécules médicamenteuses.

### 5.1 Les propriétés physico chimiques

Nous avons utilisé le serveur ADMETab pour évaluer les propriétés physico-chimiques de ces composés et déterminer si ces molécules répondent aux critères des règles suivantes :

- Règle de Lipinski.
- Règle de Veber.
- Règle de Varma.
- Règle d'Oprea.

**Tableau N°12 :** Les règles appliquées dans l'étude des propriétés physico-chimiques.

Règle de Lipinski	Règle de Veber	Règle de Varma	Règle d'Oprea
Poids moléculaire $M_m \leq 500$ Nombre de liaisons H acceptrices $\leq 10$ Nombre de liaisons H donneuses $\leq 5$ $-2 < \log P < 5$ Nombre de liaisons rotables $\leq 15$	$M_m \leq 500$ $H_{acc} \leq 10$ $H_{don} \leq 5$ $-2 < \log P < 5$ n. Rot.Bond $\leq 15$ $TPSA \leq 140$	$M_m \leq 500$ $TPSA \leq 125$ Log D entre -5 et 2 $-5 < \log D < 2$ $H_{acc} + H_{don} \leq 9$ n. Rot. Bond $\leq 12$	n. Rot. Bond $\leq 6$ n. rigid. Bond $\geq 18$

**Tableau N°13 :** Les propriétés physico-chimiques.

	<b>Ligand de référence</b>	<b>S13</b>	<b>S28</b>	<b>S161</b>	<b>S178</b>	<b>S180</b>
<b>Formule</b>	C6H13O9P	C11H23NO3	C10H21NO7	C9H16O9	C10H21NO7	C9H19NO6
<b>PM (g/mol)</b>	258.020	218.180	268.140	267.070	268.140	238.130
<b>Nombre total d'atomes</b>	29	38	39	34	39	35
<b>Nombre de liaisons rotatives</b>	3	4	5	5	7	5
<b>Nombre de liaisons rigides</b>	7	6	6	7	6	6
<b>Donneur d'hydrogène</b>	4	5	9	5	7	7
<b>Accepteur d'Hydrogène</b>	9	4	8	9	8	7
<b>Log P</b>	-2.798	-0.896	-3.033	-2.838	-2.338	-2.436
<b>Log D</b>	-1.917	0.323	-2.541	-3.011	-2.161	-2.124
<b>TPSA Å<sup>2</sup> (surface polaire)</b>	162.570	77.300	158.220	159.740	136.250	127.020
<b>Règle de Lipinski</b>	80%	100%	60%	80%	60%	60%
<b>Règle de Veber</b>	83.33%	100%	66.66%	66.66%	66.66%	66.66%
<b>Règle de Varma</b>	60%	100%	60%	60%	60%	60%
<b>Règle d'Oprea</b>	Non conforme	Non conforme	Non conforme	Non conforme	50%	Non conforme

D'après les résultats de tableau N°13 :

Le composé S13 est parfaitement conforme aux règles de Lipinski, de Veber et de Varma par rapport au ligand de référence et aux composés S28, S161, S178, S180.

Tous les poids moléculaires ne dépassent pas 500g/mol. Cela permet de faciliter la pénétration à travers les membranes biologiques.

Le ligand de référence et les autres composés peuvent être utilisés sans poser des problèmes de biodisponibilité, car ils répondent aux trois critères de la règle de Lipinski ce qui est suffisant pour que le composé soit administré par voie orale.

Nous observons l'absence de conformité de ligand de référence et de tous les composés testés à la règle d'Oprea, sauf le composé S178 avec un pourcentage de conformité de 50 %.

## 5.2 Les propriétés pharmacocinétiques

**Tableau N°14 :** Les propriétés pharmacocinétiques ADMET.

Phase	Propriété	Ligand de référence	S13	S28	S161	S178	S180
<b>Absorption</b>	HIA (Absorption intestinale humaine)	0	0.9 (1)	0.7 (1)	0.5 (1)	1.0	0.9 (1)
	<b>Distribution</b>	BBB pénétration	0.1 (0)	0.1 (0)	0.1 (0)	0.3 (0)	0.1 (0)
<b>Métabolisme</b>	CYP 1A2 inhibition	0	0	0	0	0	0.1 (0)
	CYP 2C19 inhibition	0	0	0	0	0	0.1 (0)
	CYP 2C9 inhibition	0	0	0	0	0	0

	CYP 2D6 inhibition	0	0	0	0	0	0.1 (0)
	CYP 3A4 inhibition	0	0	0	0	0	0
<b>Excrétion</b>	T1/2 (Half Life)	0.898	0.827	0.818	0.912	0.860	0.853

- **Absorption**

Tous les composés similaires ont une HIA élevée (catégorie 1) et peuvent être absorbés par le tractus gastro-intestinal lors d'une administration orale pour atteindre la circulation sanguine. Par contre le ligand de référence a une HIA négative (catégorie 0) indiquant une faible absorption gastro-intestinale.

- **Distribution**

D'après les résultats du test BBB, le ligand de référence et tous les composés testés présentent un résultat négatif (catégorie 0), ce qui signifie qu'ils ont une faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Cela protège le cerveau des effets nocifs de ces composés.

- **Métabolisme**

Selon les résultats du tableau n°14 nous remarquons que tous les composés étudiés ainsi que le ligand de référence ne possèdent aucun effet inhibiteur sur tous les isomères du cytochrome P450 (1A2, 2C19, 2C9, 2D6, et 3A4). Ce qui indique que ces composés seront bien métabolisés et ne provoquerons aucune interaction médicamenteuse indésirable.

- **Excrétion**

La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) équivalent au temps qu'il faut pour que la concentration sanguine d'un médicament diminue de moitié. Ce test montre que tous les composés ont des valeurs de  $t_{1/2}$  proches de celle de ligand de référence ( $\approx 1$ ).

## 5.3 Toxicité

**Tableau N° 15 :** Résultats de la toxicité.

Propriété	Ligand de référence	S13	S28	S161	S178	S180
Test d'Ames	0.3 (0)	0	0	0.5 (1)	0	0.3 (0)
hERG inhibition	0	0.1 (0)	0.1 (0)	0	0.3 (0)	0.3 (0)
H-HT (hépatotoxicité humaine)	0.5 (1)	0.1 (0)	0.5 (1)	0.3 (0)	0	0
Sensibilisation cutanée	0.3 (0)	0.9 (1)	0.5 (1)	0.1 (0)	0.3 (0)	0.3 (0)

Les résultats du tableau n°15 indiquent que le ligand de référence et les autres composés ne possèdent aucun effet mutagène selon le test d'Ames sauf le composé S161 (catégorie 1 positive).

Les cinq composés et le ligand de référence ne présentent aucun effet inhibiteur de la hERG qui peut provoquer des problèmes cardiovasculaires graves.

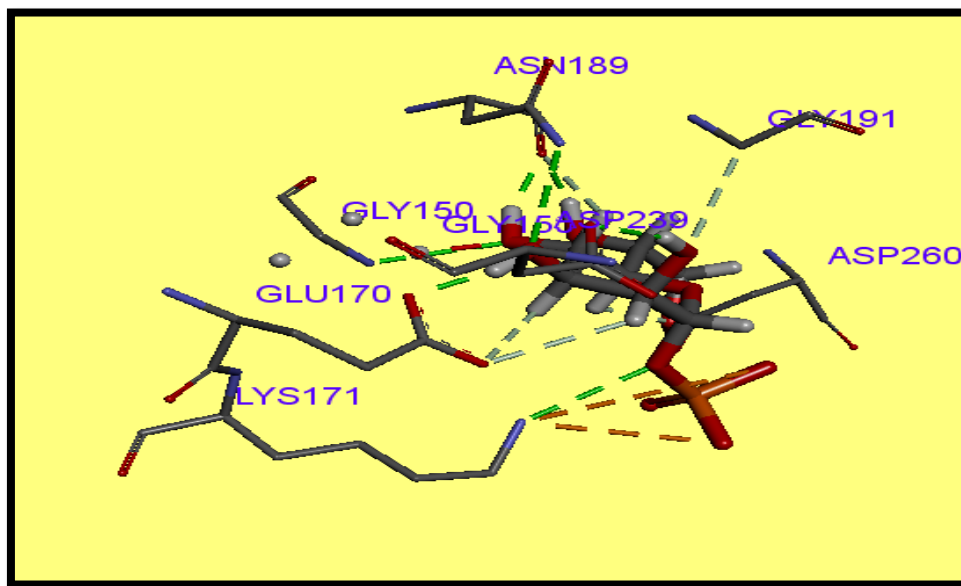
Le ligand de référence et le composé S28 présentent une hépatotoxicité (catégorie 1) par contre les autres composés (S13, S161, S178, S180) n'ont aucun pouvoir toxique sur le foie (catégorie 0).

Concernant la sensibilisation cutanée, à part les deux composés S13 et S28 qui ont un résultat positif (catégorie 1), tous les autres composés avec le ligand de référence ne provoquent aucune allergie ou irritation cutanée (catégorie 0).

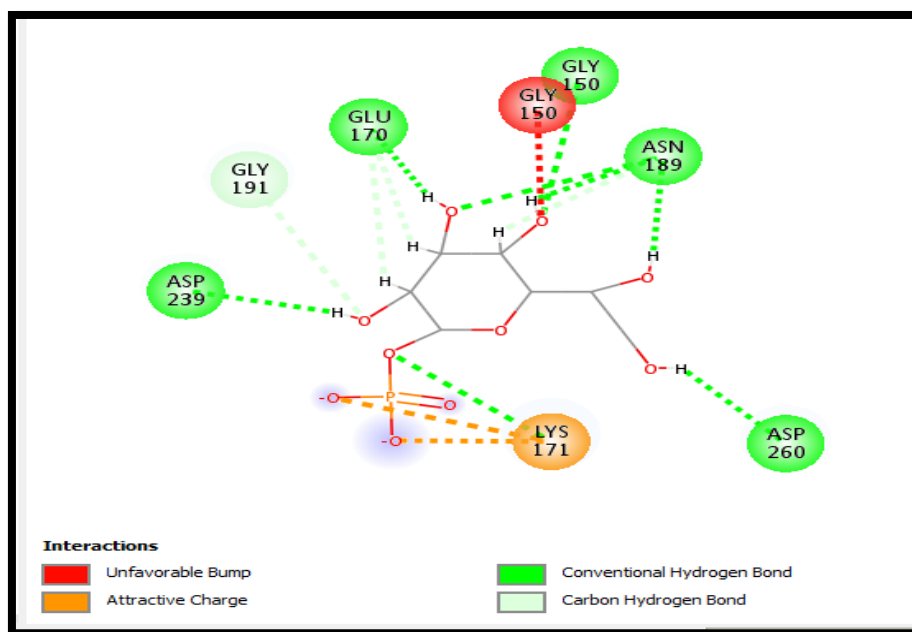
Dans le but de découvrir des inhibiteurs ayant des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques meilleures, nous avons refait la même étude en utilisant 5 autres inhibiteurs de notre collection présentant des affinités moindres que celles des molécules étudiées mais largement supérieures à celle du ligand de référence. Il s'agit des composés suivants : S138, S113, S49, S11 et S51 avec des affinités de  $8.69 \text{ M}^{-1}$ ,  $8.32 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.76 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.35 \text{ M}^{-1}$  et  $7.10 \text{ M}^{-1}$  respectivement.

Les résultats suivants ont obtenus :

### 1. Le composé S138



**Figure N°34 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S138 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°35 :** Présentation des interactions du composé S138 avec le site actif de la GDP-MP en schéma 2D.

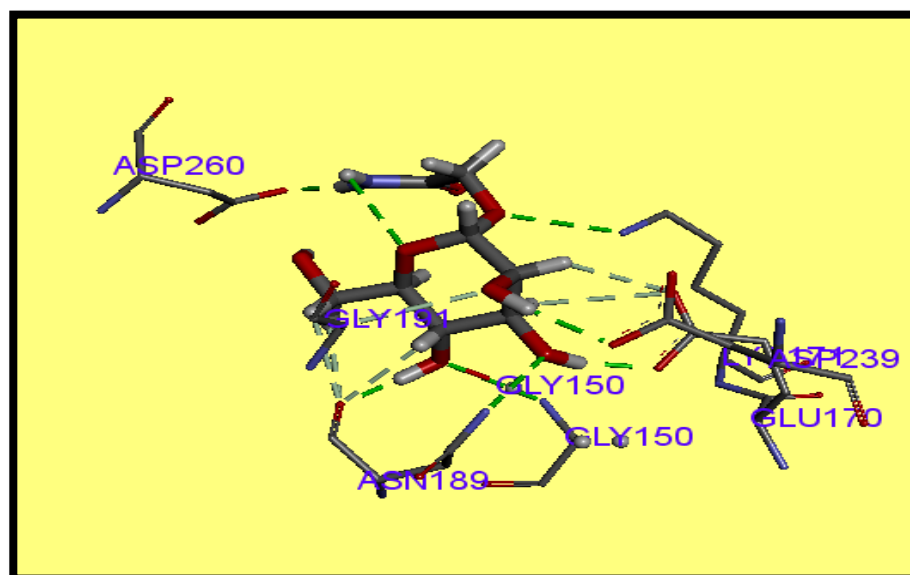
Le composé S138 établit deux nouvelles liaisons de type Conventional Hydrogen Bond avec les acides aminés GLY150 et ASP260 plus d'autres liaisons de type Carbon Hydrogen Bond par rapport au ligand de référence.

**Tableau N°16 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S138 avec le site actif de la GDP-MP.

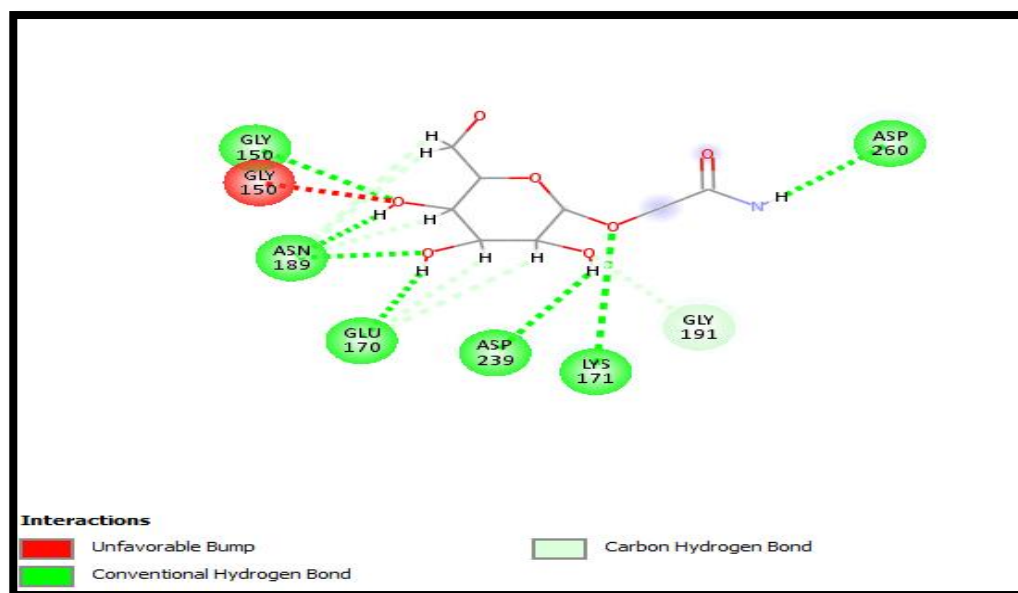
<b>Liaison</b>	<b>Interaction</b>	<b>Type</b>	<b>Distance</b>
<b>1</b>	H(N°20) .....O(N°1367) de l'AA : GLU 170	Conventional Hydrogen Bond	1.722736
<b>2</b>	O(N°4) .....N(N°1528) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	2.905456
<b>3</b>	H(N°19) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.917735
<b>4</b>	H(N°22) .....O(N°1524) de l'AA : ASN 189	Conventional Hydrogen Bond	1.853309
<b>5</b>	O(N°3) .....N(N°1198) de l'AA : GLY150	Conventional Hydrogen Bond	2.807222
<b>6</b>	H(N°23) .....O(N°2119) de l'AA : ASP260	Conventional Hydrogen Bond	2.043954
<b>7</b>	H(N°21) .....O(N°1942) de l'AA : ASP239	Conventional Hydrogen Bond	2.091557
<b>8</b>	O(N°5) .....N(N°1377) de l'AA : LYS171	Conventional Hydrogen Bond	3.041272
<b>9</b>	O(N°25) .....H(N°1524) de l'AA : ASN 189	Carbon Hydrogen Bond	2.918213
<b>10</b>	O(N°6) .....C(N°1536) de l'AA : GLY 191	Carbon Hydrogen Bond	3.512028
<b>11</b>	H(N°27) .....O(N°1368) de l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	2.964523
<b>12</b>	H(N°26) .....O(N°1368) de l'AA : GLU 170	Carbon Hydrogen Bond	2.783974



## 2. Le composé S113



**Figure N°36 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S113 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°37 :** Présentation des interactions du composé S113 avec le site actif de la GDP-MP.

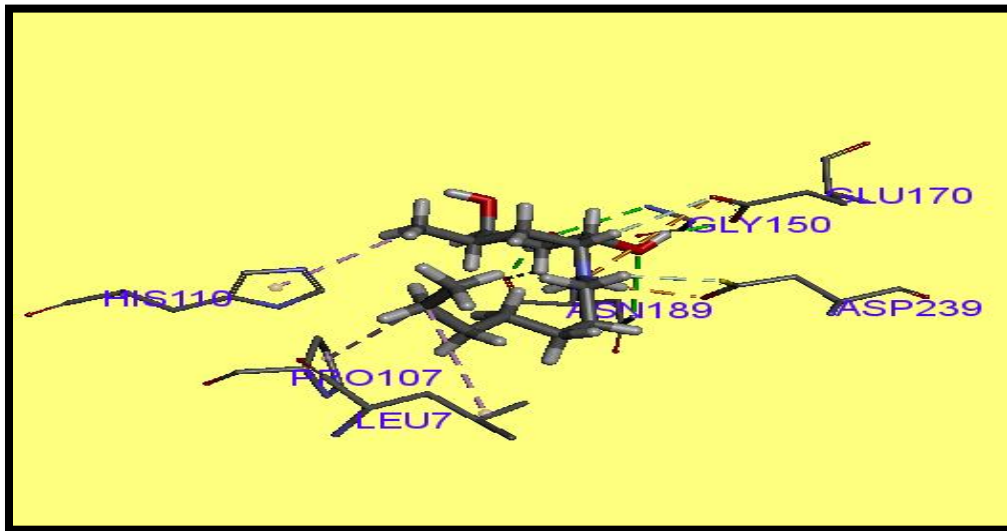
Comme le composé S138, le composé S113 possède deux nouvelles liaisons de type Conventional Hydrogène Bond par rapport au ligand de référence et des liaisons de typ Carbon

Hydrogen Bond.

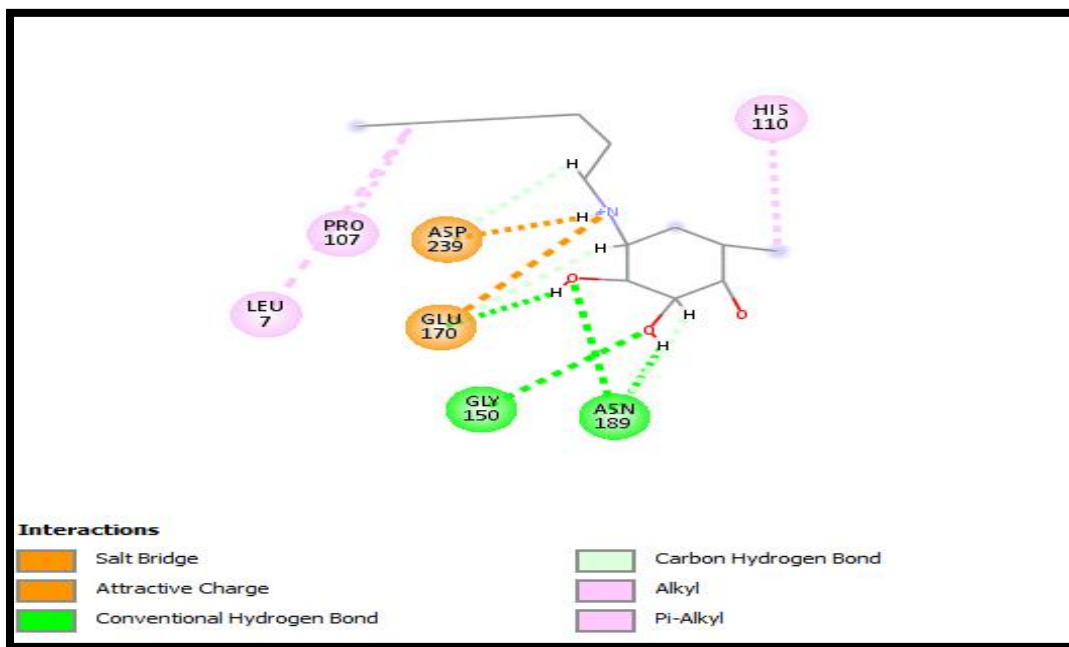
**Tableau N° 17 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S113 avec le site actif de la GDP-MP.

<b>Liaison</b>	<b>Interaction</b>	<b>Type</b>	<b>Distance</b>
1	H(N°21) .....O(N°2219) de l'AA : ASP260	Conventional Hydrogen Bond	1.981726
2	O(N°2) .....N(N°1377) de l'AA : LYS 171	Conventional Hydrogen Bond	3.323818
3	H(N°19) .....O(N°1942) du l'AA : ASP239	Conventional Hydrogen Bond	2.017861
4	H(N°17) .....O(N°1367) du l'AA : GLU170	Conventional Hydrogen Bond	1.759901
5	O(N°3) .....N(N°1528) du l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	2.895373
6	H(N°18) .....O(N°1524) du l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	1.790477
7	O(N°4) .....N(N°1198) du l'AA : GLY150	Conventional Hydrogen Bond	2.824873
8	O(N°5) .....C(N°1536) du l'AA : GLY191	Carbon Hydrogen Bond	3.302057
9	H(N°25) .....O (N°1368) du l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	3.006273
10	H(N°23) .....O(N°1368) du l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	3.072107
11	H(N°24) .....O(N°1524) du l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.576061
12	H(N°28) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.690096
13	H(N°29) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.740964

3. Le composé S49



**Figure N°38 :** Le mode d'interaction du composé S49 avec le site actif de la GDP-MP.



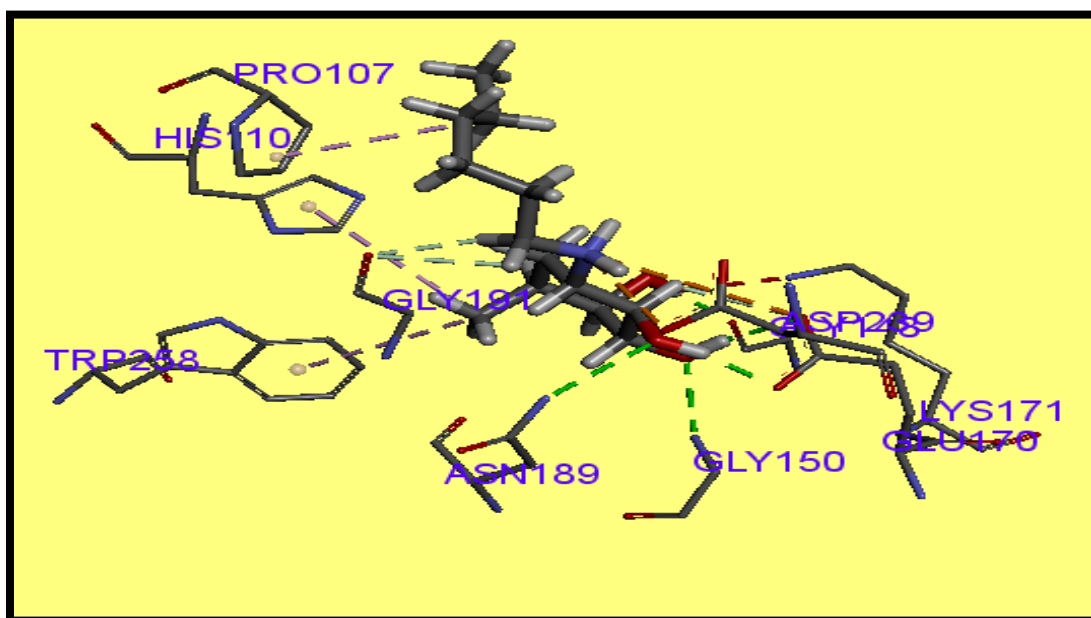
**Figure N°39 :** La présentation des interactions du composé S49 avec le site actif de la GDP-MP.

Le composé S49 établit une nouvelle liaison de type Conventional Hydrogen Bond avec l'AA (GLY150) et une deuxième liaison avec l'acide aminé ASN189. Deux nouvelles liaisons de type Carbon Hydrogen Bond avec ASP239 et ASN189 ont été établie par le composé S49 par rapport au ligand de référence, ainsi que d'autres liaisons hydrophobiques de type Alkyl et Pi-Alkyl et des liaisons électrostatiques (Salt Bridge, Attractive Charge).

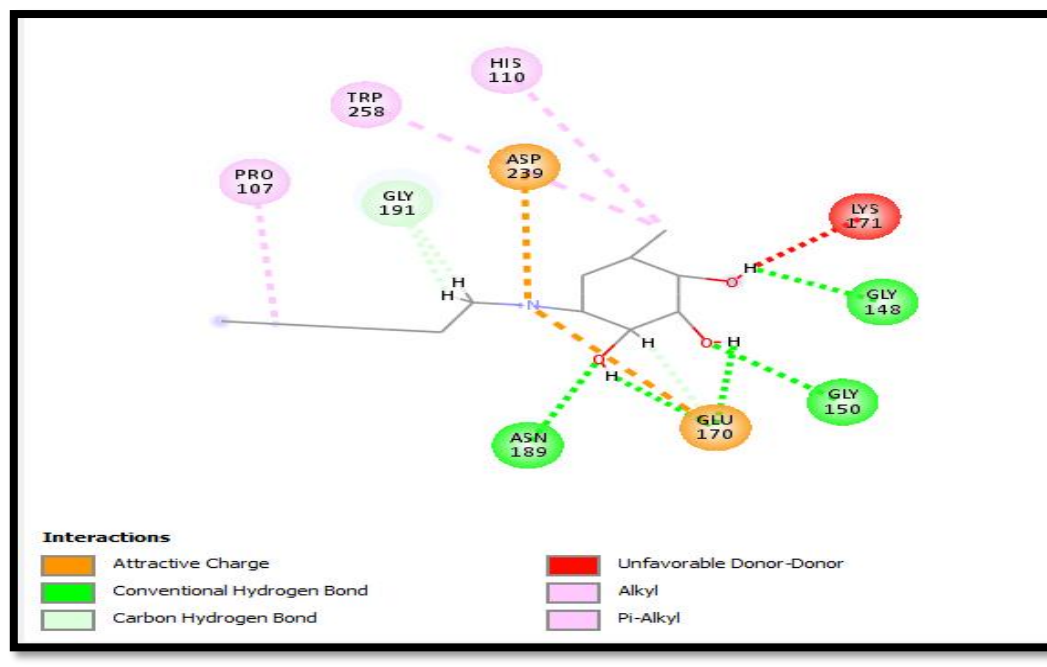
**Tableau N°18 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S49 avec le site actif de la GDP-MP.

Liaison	Interaction	Type	Distance
1	H(N°21) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	1.730585
2	O(N°1) .....N(N°1528) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	3.103934
3	O(N°3) .....N(N°1198) de l'AA : GLY150	Conventional Hydrogen Bond	3.002323
4	H(N°19) .....O(N°1367) de l'AA : GLU170	Conventional Hydrogen Bond	1.811277
5	H(N°30) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.898510
6	H(N°24) .....O(N°1368) de l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	3.040844
7	H(N°35) .....O(N°1943) de l'AA : ASP239	Carbon Hydrogen Bond	2.364023

## 4. Le composé S11



**Figure N°40 :** Visualisation du mode d'interaction du composé S11 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N° 41 :** La présentation des liaisons établies du composé S11 avec le site actif de la GDP-MP.

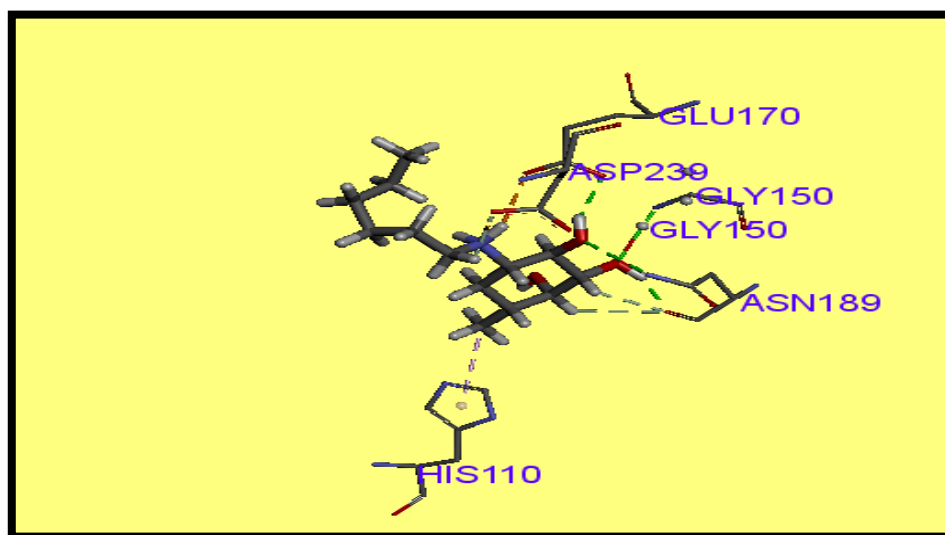
Le composé S11 présente deux nouvelles liaisons de type Conventional Hydrogen Bond avec le site actif de la GDP-MP et d'autres liaisons de type Carbon Hydrogen Bond par rapport au ligand de référence.

Nous observons aussi la formation des autres interactions hydrophobes de type Alkyl, Pi-Alkyl et deux liaisons électrostatiques aux acides aminés ASP239 et GLU170.

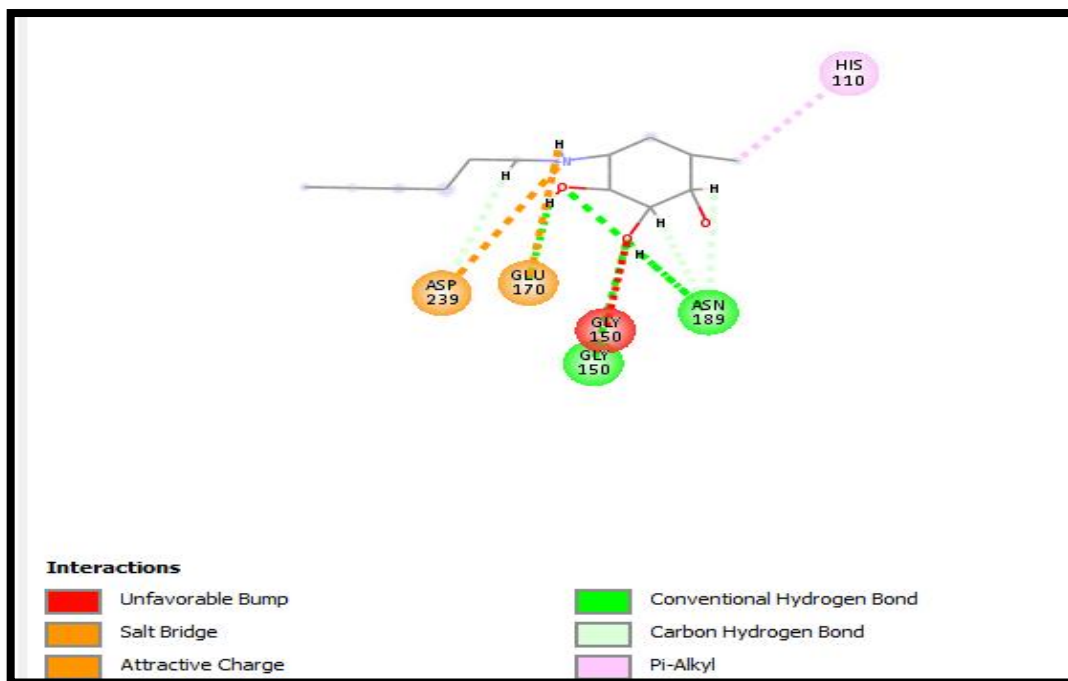
**Tableau N°19 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S11 avec le site actif de la GDP-MP.

<b>Liaison</b>	<b>Interaction</b>	<b>Type</b>	<b>Distance</b>
<b>1</b>	H(N°19) .....O(N°1185) de l'AA : GLY148	Conventional Hydrogen Bond	1.926558
<b>2</b>	O(N°3) .....N(N°1198) de l'AA : GLY150	Conventional Hydrogen Bond	2.544696
<b>3</b>	H(N°20) .....O (N°1368) de l'AA : GLU170	Conventional Hydrogen Bond	2.094110
<b>4</b>	H(N°18) .....O(N°1367) de l'AA : GLU170	Conventional Hydrogen Bond	1.904343
<b>5</b>	O(N°1) .....N(N°1528) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	2.964874
<b>6</b>	H(N°27) .....O(N°1368) de l'AA : GLU170	Carbon Hydrogen Bond	2.734273
<b>7</b>	H(N°33) .....O(N°1538) de l'AA : GLY191	Carbon Hydrogen Bond	2.766459
<b>8</b>	H(N°34) .....O(N°1538) de l'AA : GLY191	Carbon Hydrogen Bond	2.643444

## 5. Le composé S51



**Figure N°42 :** Analyse visuelle du mode d'interaction du composé S51 avec le site actif de la GDP-MP.



**Figure N°43 :** La présentation des interactions du composé S51 avec le site actif de la GDP-MP.

Le composé S51 forme une nouvelle liaison de type Conventional Hydrogen Bond avec l'AA GLY150 du site actif de la GDP-MP par rapport au ligand de référence avec des liaisons de type Carbon Hydrogen Bond et deux autres liaisons hydrophobiques de type Pi-Alkyl.

**Tableau N°20 :** Les liaisons hydrogène établies par le composé S51 avec le site actif de la GDP-MP.

Liaison	Interaction	Type	Distance
1	H(N°20) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	1.871848
2	O(N°1) .....N(N°1528) de l'AA : ASN189	Conventional Hydrogen Bond	2.979612
3	O(N°3) ..... N(N°1198) de l'AA : GLY150	Conventional Hydrogen Bond	2.835670
4	H(N°18) .....O(N°1367) de l'AA : GLU170	Conventional Hydrogen Bond	2.038705
5	H(N°28) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.976728
6	H(N°29) .....O(N°1524) de l'AA : ASN189	Carbon Hydrogen Bond	2.554556
7	H(N°33) .....O (N°1943) de l'AA : ASP239	Carbon Hydrogen Bond	2.387349

- Les propriétés physico-chimiques

**Tableau N°21 :** Les propriétés-physico-chimiques.

	S138	S113	S49	S11	S51
<b>Formule</b>	<b>C7H15O10P</b>	<b>C8H15NO7</b>	<b>C14H29NO3</b>	<b>C13H27NO3</b>	<b>C13H27NO3</b>
<b>PM(g/mol)</b>	290.040	237.080	260.220	246.210	246.210
<b>Nombre total d'atomes</b>	33	31	47	44	44
<b>Nombre de</b>	4	4	7	6	6



<b>liaisons rotatives</b>					
<b>Nombre de liaisons rigides</b>	7	7	6	6	6
<b>Donneur d'hydrogène</b>	7	6	5	5	5
<b>Accepteur d'hydrogène</b>	10	8	4	4	4
<b>Log p</b>	-2.559	-2.349	0.396	0.031	0.187
<b>Log D</b>	-1.959	-1.898	1.375	1.041	1.028
<b>TPSA Å<sup>2</sup> (surface polaire)</b>	177.140	142.470	77.300	77.300	77.300
<b>Règle de Lipinski</b>	60%	60%	100%	100%	100%
<b>Règle de Veber</b>	66.66%	50%	100%	100%	100%
<b>Règle de Varma</b>	60%	60%	100%	100%	100%
<b>Règle d'Oprea</b>	Non conforme	Non conforme	50%	50%	50%

Le tableau n°21 montre que, les composés S138 et S113 ont presque les mêmes pourcentages de conformité aux normes des quatre règles, les deux composés ne sont pas conformes à la règle d'Oprea et présentent une conformité acceptable à la règle de Lipinski.

Les composés S49, S11, S51 sont parfaitement conformes aux règles de Lipinski, Veber et Varma et moyennement conformes à la règle d'Oprea avec un pourcentage de 50%.

**Tableau N° 22 :** Les propriétés pharmacocinétiques ADMET.

Phase	Propriété	S138	S113	S49	S11	S51
Absorption	HIA (absorption intestinale humaine)	0.7 (1)	0	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)
Distribution	BBB perméabilité	0.1 (0)	0.3 (0)	0.1 (0)	0.1 (0)	0.1 (0)
Métabolisme	CYP 1A2 inhibition	0	0	0	0	0
	CYP 2C19 inhibition	0	0	0	0	0
	CYP 2C9 inhibition	0	0	0	0	0
	CYP 2D6 inhibition	0	0	0	0	0
	CYP 3A4 inhibition	0	0	0	0	0
Excrétion	T1/2 (Half life)	0.827		0.797	0.788	0.772

- **Absorption**

Tous les composés ont une HIA élevée (catégorie 1) indiquant que ces composés peuvent être absorbés par le tractus gastro-intestinal lors d'une administration orale, sauf le composé s113 avec une HIA négative (catégorie0).

- **Distribution**

Le test BBB présente un résultat négatif pour tous les composés testés donc ils ont une faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique.

- **Métabolisme**

L'effet inhibiteur sur les isoformes du cytochrome P450 est absent chez tous les composés testés. Ceci ne permet pas de provoquer des interactions médicamenteuses indésirables.

**Tableau N°23 :** Les résultats de la toxicité.

Propriété	S138	S113	S49	S11	S51
Test d'Ames	0	0.3 (0)	0	0	0
hERG inhibition	0	0.1 (0)	0.1 (0)	0.1 (0)	0.1 (0)
H-HT (hépatotoxicité humaine)	0	0	0.1 (0)	0.1 (0)	0.1 (0)
Sensibilisation cutanée	0	0.1 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)

Les composés S49, S11, S51, ne présentent aucun effet mutagène, ni inhibiteur de hERG et ne sont pas hépatotoxiques, mais ils provoquent une réaction allergique cutanée.

Concernant les deux composés S138 et S113, ils présentent des résultats négatifs pour tous les tests de toxicité effectués.

## 6. Conclusion

D'après l'étude théorique que nous avons réalisée sur la cible thérapeutique GDP mannose pyrophosphorylase, les composés S11, S49 et S51 peuvent être proposés comme des nouveaux inhibiteurs de la GDP-MP grâce à leurs affinités élevées et leur profil ADMET acceptable. Des essais cliniques sont indispensables pour valider leur potentiel thérapeutique.

**CONCLUSION  
GENERALE ET  
PERSPECTIVES**

L'objectif de cette étude est de développer des nouveaux inhibiteurs potentiels de la cible thérapeutique GDP mannose pyrophosphorylase pour le traitement des leishmanioses. Nous avons choisi le programme de docking moléculaire « Surflex » pour calculer les affinités de divers ligands envers notre cible et étudier leurs interactions avec les acides aminés du site actif.

Nous avons d'abord testé la fiabilité de ce programme par un premier test, celui du RMSD qui consiste à calculer la déviation quadratique moyenne ou RMSD entre la position du ligand simulé par le logiciel et celle déterminée expérimentalement. Le résultat obtenu (79% de valeurs inférieures à 2 Å) a ensuite été confirmé par une analyse visuelle de positionnement du ligand de référence par rapport au ligand simulé.

Le deuxième test sert à déterminer le coefficient de corrélation ( $r = 0.79$ ) entre les affinités de 40 complexes et les valeurs de leurs IC<sub>50</sub> (Half-maximal inhibitory concentration). À partir de ces résultats, nous avons déduit que le programme « Surflex » est suffisamment fiable pour la suite de notre étude.

Parmi les 202 structures similaires à notre ligand de référence issues de la chimiothèque « Pubchem » testées, cinq ont été choisies comme des meilleurs inhibiteurs (S13, S28, S161, S178, S180) en fonction de leurs affinités largement supérieures à celle du ligand de référence ( $5.48 \text{ M}^{-1}$ ). Cette sélection a été suivie par l'étude des différentes interactions établies avec le site actif de notre cible et la détermination de leurs propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et leur toxicité. Il est important de noter que ces cinq composés sont conformes aux critères imposés par la règle de Lipinski et peuvent être administrés par voie orale sans difficultés. Ces inhibiteurs présentent un assez bon profil ADMET avec des propriétés physicochimiques pas très satisfaisantes.

Afin d'améliorer ces diverses propriétés, nous avons refait la même étude en utilisant 5 autres inhibiteurs de notre collection présentant des affinités moindres que celles des molécules étudiées mais largement supérieures à celle du ligand de référence. Il s'agit des composés suivants : S138, S113, S49, S11 et S51 avec des affinités de  $8.69 \text{ M}^{-1}$ ,  $8.32 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.76 \text{ M}^{-1}$ ,  $7.35 \text{ M}^{-1}$  et  $7.10 \text{ M}^{-1}$  respectivement.

Cette dernière étude nous a permis de proposer les composés S51, S49, S11 comme de nouveaux inhibiteurs potentiellement plus puissants envers la GDP-MP et présentant un bon profil ADMET.

Ce travail théorique nécessite d'être approfondi par d'autres tests *in silico* et confirmé par une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et *in vivo*.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

## Références bibliographiques

- [1] T. Inceboz, “Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis,” in *Current Topics in Neglected Tropical Diseases*, IntechOpen, Dec. 2019. doi: 10.5772/intechopen.86359.
- [2] P. Desjeux, “Leishmaniasis: current situation and new perspectives,” *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 27, no. 5, pp. 305–318, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.cimid.2004.03.004.
- [3] B. Girard, “THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L ’ UNIVERSITÉ DE M ONTPPELLIER Présentée par NGUYEN Trang Hieu,” in *Thèse*, 2018, pp. 1–259.
- [4] L. Maxfield and J. S. Crane, *Leishmaniasis*. StatPearls Publishing, 2022. Accessed: May 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531456/>
- [5] H. Louzir *et al.*, “Les leishmanioses vues au travers du réseau international des Instituts Pasteur,” in *médecine/sciences*, Éditions EDK, Groupe EDP Sciences, Dec. 2013, pp. 1151–1160. doi: 10.1051/MEDSCI/20132912020.
- [6] J.-P. Dedet, “Les Leishmanioses,” Ellipses, 1999, p. 253.
- [7] S. Boussaa, “Épidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l’urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations,” in *Université Louis Pasteur Strasbourg I*, 2008, p. 217.
- [8] “Symptoms, transmission, and current treatments for visceral leishmaniasis | DNDi,” Accessed: May 10, 2023. [Online]. Available: <https://dndi.org/diseases/visceral-leishmaniasis/facts/>
- [9] “Principaux repères sur la leishmaniose,” Accessed: May 10, 2023. [Online]. Available: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis#Principaux repères sur la leishmaniose](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis#Principaux%20rep%C3%A8res%20sur%20la%20leishmaniose) World Health Organization
- [10] S. Biologiques, “Thème : Actualités épidémiologiques de leishmaniose cutanée à la région de Biskra,” 2021, pp. 2020–2021.
- [11] P. P. Aubry, “Leishmanioses,” 2021, pp. 1–14.
- [12] J. P. Dedet, “Répartition géographique des leishmanioses,” *Med. Mal. Infect.*, vol. 31, no. SUPPL. 2, pp. 178–183, 2001, doi: 10.1016/S0399-077X(01)80057-3.
- [13] J.-P. Dedet, B. Carme, N. Desbois, G. Bourdoiseau, L. Lachaud, and F. Pratlong, “Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d’outre-mer,” *Presse Med.*, vol. 42, no. 11, pp. 1469–1481, Nov. 2013, doi:



10.1016/j.lpm.2013.03.010.

- [14] K. Bennai, D. Tahir, I. Lafri, A. Bendjaballah-Laliam, I. Bitam, and P. Parola, “Molecular detection of *Leishmania infantum* DNA and host blood meal identification in *Phlebotomus* in a hypoendemic focus of human leishmaniasis in northern Algeria,” *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 12, no. 6, p. e0006513, Jun. 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006513.
- [15] A. Zeroual, “La leishmaniose au Maroc : présentation , épidémiologie et stratégies de lutte To cite this version : HAL Id : dumas-03849796 La leishmaniose au Maroc : Présentation , Épidémiologie et Stratégies de lutte Sous la Direction du Professeur Loïc Riviere,” 2022.
- [16] B. Engelmann, “Plasmalogens: targets for oxidants and major lipophilic antioxidants,” *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 32, no. 1, pp. 147–150, Feb. 2004, doi: 10.1042/bst0320147.
- [17] M. C. Bañuls, K. Cichy, J. I. Cirac, and K. Jansen, “The mass spectrum of the Schwinger model with matrix product states,” *J. High Energy Phys.*, vol. 2013, no. 11, p. 158, Nov. 2013, doi: 10.1007/JHEP11(2013)158.
- [18] N. Léger and J. Depaquit, “Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses,” *Rev. Française des Lab.*, vol. 2001, no. 338, pp. 41–48, Dec. 2001, doi: 10.1016/S0338-9898(01)80350-4.
- [19] Boudrissa and Abdelkarim, “Etude eco-epidemiologique de la leishmaniose cutanee du sud de l’Algerie,” Jun. 2018. Accessed: May 10, 2023. [Online]. Available: <http://dspace.univ-setif.dz:8888/jspui/handle/123456789/1902>
- [20] J. Pierre *et al.*, “Thèse Docteur de l ’ Université de Guyane Influence de l ’ environnement sur le cycle de transmission de la leishmaniose cutanée en Guyane , à multi-échelle spatiale,” 2019.
- [21] P. E. Kima and L. Soong, “Interferon Gamma in Leishmaniasis,” in *Frontiers in Immunology*, Frontiers Media SA, 2013, pp. 1–5. doi: 10.3389/FIMMU.2013.00156.
- [22] A. Masmoudi, W. Hariz, S. Marrekchi, M. Amouri, and H. Turki, “Old World cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment,” *J. Dermatol. Case Rep.*, vol. 7, no. 2, pp. 31–41, Jun. 2013, doi: 10.3315/jdcr.2013.1135.
- [23] M. Del Mar Castro *et al.*, “Pharmacokinetics of miltefosine in children and adults with Cutaneous leishmaniasis,” in *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017. doi: 10.1128/AAC.02198-16.
- [24] R. . Ashford, “The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses,” *Int. J. Parasitol.*, vol. 30, no. 12–13, pp. 1269–1281, Nov. 2000, doi: 10.1016/S0020-7519(00)00136-3.
- [25] A. Kidar *et al.*, “La thermothérapie : une alternative séduisante et efficace dans le

- traitement de la leishmaniose cutanée à *L. major* en Tunisie,” *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 143, no. 12, p. S344, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.annder.2016.09.538.
- [26] K. Lackovic *et al.*, “Inhibitors of Leishmania GDP-Mannose Pyrophosphorylase Identified by High-Throughput Screening of Small-Molecule Chemical Library,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, no. 5, pp. 1712–1719, May 2010, doi: 10.1128/AAC.01634-09.
- [27] S. Pomel, W. Mao, T. Ha-Duong, C. Cavé, and P. M. Loiseau, “GDP-mannose pyrophosphorylase: A biologically validated target for drug development against leishmaniasis,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 9, no. MAY, pp. 1–7, 2019, doi: 10.3389/fcimb.2019.00186.
- [28] W. Mao, N. Lazar, H. van Tilbeurgh, P. M. Loiseau, and S. Pomel, “Minor Impact of A258D Mutation on Biochemical and Enzymatic Properties of *Leishmania infantum* GDP-Mannose Pyrophosphorylase,” *Microorganisms*, vol. 10, no. 2, pp. 2–12, 2022, doi: 10.3390/microorganisms10020231.
- [29] W. Mao, “Etude biochimique et sélection d’inhibiteurs spécifiques d’une cible thérapeutique leishmanienne : la GDP-Mannose-Pyrophosphorylase,” <http://www.theses.fr>, Dec. 2016, Accessed: May 11, 2023. [Online]. Available: <http://www.theses.fr/2016SACLS481>
- [30] A. J. Davis *et al.*, “Properties of GDP-mannose Pyrophosphorylase, a Critical Enzyme and Drug Target in *Leishmania mexicana*,” *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 13, pp. 12462–12468, 2004, doi: 10.1074/jbc.M312365200.
- [31] R. V. Stick and S. J. Williams, “Monosaccharide Metabolism,” *Carbohydrates Essent. Mol. Life*, pp. 225–251, 2009, doi: 10.1016/B978-0-240-52118-3.00006-5.
- [32] S. Pomel, J. Rodrigo, F. Hendra, C. Cavé, and P. M. Loiseau, “In silico analysis of a therapeutic target in *Leishmania infantum*: the guanosine-diphospho-D-mannose pyrophosphorylase,” *Parasite*, vol. 19, no. 1, pp. 63–70, Feb. 2012, doi: 10.1051/parasite/2012191063.
- [33] W. Mao *et al.*, “Biochemical analysis of leishmanial and human GDP-Mannose Pyrophosphorylases and selection of inhibitors as new leads,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 751, Apr. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00848-8.
- [34] T. Szumilo, R. R. Drake, J. L. York, and A. D. Elbein, “GDP-mannose pyrophosphorylase. Purification to homogeneity, properties, and utilization to prepare photoaffinity analogs,” in *Journal of Biological Chemistry*, 1993, pp. 17943–17950. doi: 10.1016/s0021-9258(17)46796-2.
- [35] B. Ning and A. D. Elbein, “Cloning, expression and characterization of the pig liver GDP-mannose pyrophosphorylase,” *Eur. J. Biochem.*, vol. 267, no. 23, pp. 6866–6874, Dec. 2000, doi: 10.1046/J.1432-1033.2000.01781.X.

- [36] K. J. Carss *et al.*, “Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 93, no. 1, pp. 29–41, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.AJHG.2013.05.009.
- [37] K. Koehler *et al.*, “Mutations in GMPPA Cause a Glycosylation Disorder Characterized by Intellectual Disability and Autonomic Dysfunction,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 93, no. 4, p. 727, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.AJHG.2013.08.002.
- [38] L. Zheng *et al.*, “Cryo-EM structures of human GMPPA–GMPPB complex reveal how cells maintain GDP-mannose homeostasis,” *Nat. Struct. Mol. Biol.*, vol. 28, no. 5, pp. 1–12, May 2021, doi: 10.1038/s41594-021-00591-9.
- [39] H. Li, T. Ji, Q. Sun, Y. Chen, W. Xu, and C. Huang, “Structural insights into selective inhibition of leishmanial GDP-mannose pyrophosphorylase,” in *Cell Discovery*, Springer US, 2022. doi: 10.1038/s41421-022-00424-z.
- [40] W. Mao *et al.*, “Biochemical analysis of leishmanial and human GDP-Mannose Pyrophosphorylases and selection of inhibitors as new leads,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 751, Apr. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-00848-8.
- [41] P. Daligaux *et al.*, “Comparative study of structural models of *Leishmania donovani* and human GDP-mannose pyrophosphorylases,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 107, pp. 109–118, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.10.037.
- [42] S. A. Sousa, L. M. Moreira, and J. H. Leitão, “Functional analysis of the *Burkholderia cenocepacia* J2315 BceAJ protein with phosphomannose isomerase and GDP-d-mannose pyrophosphorylase activities,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 80, no. 6, pp. 1015–1022, Oct. 2008, doi: 10.1007/s00253-008-1612-1.
- [43] “Mécanismes de reconnaissance de *Leishmania* par le macrophage - EspaceINRS.” <https://espace.inrs.ca/id/eprint/5982/> (accessed May 14, 2023).
- [44] K. Lackovic *et al.*, “Inhibitors of *Leishmania* GDP-Mannose Pyrophosphorylase Identified by High-Throughput Screening of Small-Molecule Chemical Library,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, no. 5, p. 1712, May 2010, doi: 10.1128/AAC.01634-09.
- [45] N. Chevrollier, “Développement et application d ’ une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin,” in *Biologie structurale*, 2019, pp. 38–56.
- [46] K. Samir, H. Dalal, and D. Ismaïl, “Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones MÉMOIRE DE MASTER,” 2018, pp. 2018–2019.

- [47] E. Thiriou, "Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A," in *Autre. Université Henri Poincaré-Nancy*, 2009, p. 291. Accessed: May 15, 2023. [Online]. Available: <http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>
- [48] 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.," 2013, p. 301.
- [49] "Receptor (biochemistry) - Wikipedia." [https://en.wikipedia.org/wiki/Receptor\\_\(biochemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Receptor_(biochemistry)) (accessed May 15, 2023).
- [50] A. Arrault, "Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma," 2007, pp. 12–16. [Online]. Available: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00275585%0Ahttps://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00275585/document>
- [51] "Protein Data Bank - Wikipedia." [https://en.wikipedia.org/wiki/Protein\\_Data\\_Bank](https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_Data_Bank) (accessed May 15, 2023).
- [52] 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," in <http://www.theses.fr>, Montpellier 2, Jan. 2006. Accessed: May 15, 2023. [Online]. Available: <http://www.theses.fr/2006MON20219>
- [53] "theses.fr – Laetitia 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." <https://www.theses.fr/2006MON20219> (accessed May 15, 2023).
- [54] A. Monge, "Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche « in silico » de nouveaux composés bioactifs.," Université d'Orléans, Nov. 2006. Accessed: May 15, 2023. [Online]. Available: <https://theses.hal.science/tel-00122995>
- [55] "Ligand (biochemistry) - Wikipedia." [https://en.wikipedia.org/wiki/Ligand\\_\(biochemistry\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Ligand_(biochemistry)) (accessed May 15, 2023).

- [56] P. Alg *et al.*, “N° d’ordre: N° de série : En vue de l’obtention du diplôme de Master en Biochimie Option : Biochimie Moléculaire et Santé,” 2014.
- [57] Renvez G, “Application des modes statiques à l’étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking,” 2010.
- [58] R. Abagyan and M. Totrov, “Biased Probability Monte Carlo Conformational Searches and Electrostatic Calculations for Peptides and Proteins,” *J. Mol. Biol.*, vol. 235, no. 3, pp. 983–1002, Jan. 1994, doi: 10.1006/jmbi.1994.1052.
- [59] Amina MERZOUG, “Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l’inhibition de la peptide déformylase.Thèse de doctorat de l’Université : Biochimie .,” 2018.
- [60] J. Peterson and J. Dwyer, “Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity,” in *Nutrition Research*, Elsevier, Dec. 1998, pp. 1995–2018. doi: 10.1016/S0271-5317(98)00169-9.
- [61] “Force de van der Waals : cours & explications | StudySmarter.” <https://www.studysmarter.fr/resumes/physique-chimie/chimie/force-de-van-der-waals/> (accessed May 16, 2023).
- [62] “Biologie cellulaire et moléculaire de Karp | De Boeck Supérieur,” p. 828. Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807308015-biologie-cellulaire-et-moleculaire-de-karp>
- [63] “theses.fr – Pierre-Alexis Gauchard.” <https://www.theses.fr/114345953> (accessed May 16, 2023).
- [64] “Force de van der Waals : cours & explications | StudySmarter,” Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: <https://www.studysmarter.fr/resumes/physique-chimie/chimie/force-de-van-der-waals/>
- [65] “Chapitre 2 - Structure des molécules - 2009-2011 - Les liaisons faibles (ou forces de Van der Waals),” Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009\\_Limoges\\_Trouillas\\_Chap2StructureMolecules/co/02-2-3-](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Limoges_Trouillas_Chap2StructureMolecules/co/02-2-3-)

liaisons-faibles-vdw.html

- [66] F. Cavillon, “« Caractérisation de la liaison hydrogène dans des systèmes moléculaires d ’ intérêt biologique par diffusion de neutrons »,» 2004.
- [67] “Etude Comparative De L’efficacité De Deux Programmes De Docking Et Application À L’inhibition De La Neuraminidase.” <https://www.theses-algerie.com/8133831294486774/memoire-de-magister/universite-freres-mentouri-constantine-1/etude-comparative-de-lefficacite-de-deux-programmes-de-docking-et-application-a-linhibition-de-la-neuraminidase> (accessed May 16, 2023).
- [68] D. To and H. A. L. Id, “E Structurale De Compl Protéine / Lig Ligand Et Ses Applicatio Tions En Ch Chémogénomique,” 2013, p. 200.
- [69] “Les liaisons ioniques et covalentes - La règle de l’ octet - Chemistry LibreTexts,” Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: [https://chem.libretexts.org/Courses/University\\_of\\_Ottawa/OU%3A\\_CHM1721B\\_-\\_Chimie\\_Organique\\_I/Partie\\_I%3A\\_Structures\\_chimiques/Module\\_1\\_%3A\\_Structures\\_moléculaires/1.03%3A\\_Ionic\\_\\_and\\_\\_Covalent\\_Bonds%3A\\_The\\_\\_Octet\\_\\_Rule](https://chem.libretexts.org/Courses/University_of_Ottawa/OU%3A_CHM1721B_-_Chimie_Organique_I/Partie_I%3A_Structures_chimiques/Module_1_%3A_Structures_moléculaires/1.03%3A_Ionic__and__Covalent_Bonds%3A_The__Octet__Rule)
- [70] “Dictionnaire médical de l’Académie de Médecine,” Accessed: May 16, 2023. [Online]. Available: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=HO&page=106>
- [71] “La molécule d’eau Les liaisons dans les molécules biologiques”, Accessed: May 16, 2023. [Online]. available:<http://ead.univangers.fr/~jaspard/Page2/COURS/3CoursdeBiochSTRUCT/1EAU/1H2O.htm>
- [72] S. K. Burley *et al.*, “Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 47, no. D1, pp. D520–D528, Jan. 2019, doi: 10.1093/nar/gky949.
- [73] F. Stanzione, I. Giangreco, and J. C. Cole, “Use of molecular docking computational tools in drug discovery,” 2021, pp. 273–343. doi: 10.1016/bs.pmch.2021.01.004.
- [74] N. M. O’Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, and G. R. Hutchison, “Open Babel,” in *Journal of Cheminformatics*, 2011, pp. 1–14. [Online]. Available:

<https://jcheminf.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1758-2946-3-33>

- [75] A. N. Jain, "Surflex: Fully Automatic Flexible Molecular Docking Using a Molecular Similarity-Based Search Engine," *J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 4, pp. 499–511, Feb. 2003, doi: 10.1021/jm020406h.
- [76] B. A. Reva, A. V Finkelstein, and J. Skolnick, "What is the probability of a chance prediction of a protein structure with an rmsd of 6 Å?," *Fold. Des.*, vol. 3, no. 2, pp. 141–147, Apr. 1998, doi: 10.1016/S1359-0278(98)00019-4.
- [77] A. Sidi-yakhlef, "Coefficient de corrélation dans Excel - interprétation de la corrélation,"
- [78] M. Karlgren and C. A. S. Bergström, "How Physicochemical Properties of Drugs Affect Their Metabolism and Clearance," in *New Horizons in Predictive Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, The Royal Society of Chemistry, Nov. 2015, pp. 1–26. doi: 10.1039/9781782622376-00001.
- [79] V. Ivanović, M. Rančić, B. Arsić, and A. Pavlović, "Résumé," p. 18000.
- [80] S. BOUCHAGRA, "Theme Modelisation Des Interactions Proteine-Petites," 2018, p. 145p.
- [81] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, and J. J. Wendoloski, "A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases," in *Journal of Combinatorial Chemistry*, Jan. 1999, pp. 55–68. doi: 10.1021/cc9800071.
- [82] E. N. Feinberg, E. Joshi, V. S. Pande, and A. C. Cheng, "Improvement in ADMET Prediction with Multitask Deep Featurization," *J. Med. Chem.*, vol. 63, no. 16, pp. 8835–8848, 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02187.
- [83] V. Weber, K. Bork, R. Horstkorte, and H. Olzscha, "Analyzing the permeability of the blood-brain barrier by microbial traversal through microvascular endothelial cells," *J. Vis. Exp.*, vol. 2020, no. 156, pp. 1–9, 2020, doi: 10.3791/60692.
- [84] T. Lynch and A. Price, "The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects," *Am. Fam. Physician*, vol. 76, no. 3, pp. 391–396, 2007.
- [85] M. D. Wessel, P. C. Jurs, J. W. Tolan, and S. M. Muskal, "Prediction of Human Intestinal

- Absorption of Drug Compounds from Molecular Structure,” *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 38, no. 4, pp. 726–735, Jul. 1998, doi: 10.1021/ci980029a.
- [86] W. Föllmann, G. Degen, F. Oesch, and J. G. Hengstler, “Ames Test,” in *Brenner’s Encyclopedia of Genetics*, Elsevier, 2013, pp. 104–107. doi: 10.1016/B978-0-12-374984-0.00048-6.
- [87] A. Garrido, A. Lepailleur, S. M. Mignani, P. Dallemagne, and C. Rochais, “hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design,” in *European Journal of Medicinal Chemistry*, Jun. 2020, pp. 112–290. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112290.
- [88] C. Stergiopoulos, F. Tsopelas, and K. Valko, “Prediction of hERG inhibition of drug discovery compounds using biomimetic HPLC measurements,” in *ADMET and DMPK*, Jun. 2021, pp. 191–207. doi: 10.5599/admet.995.
- [89] A. Karim *et al.*, “Quantitative toxicity prediction via meta ensembling of multitask deep learning models,” *ACS Omega*, vol. 6, no. 18, pp. 12306–12317, 2021, doi: 10.1021/acsomega.1c01247.
- [90] Boulfefel S., Djeghroud B. Recherche in silico de nouveaux inhibiteurs de la Nicotinamide Phosphoribosyltransférase pour le traitement du cancer colorectal . Mémoire de master en Biochimie Appliquée : Université Mentouri. Constantine. Algérie. 2020. 84p.
- [91] Teniou S. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses. Mémoire de magistère en biochimie : Université Mentouri. Constantine. Algérie. 2012. 59p.
- [92] D. C. Swinney, “Molecular Mechanism of Action (MMoA) in Drug Discovery,” 2011, pp. 301–317. doi: 10.1016/B978-0-12-386009-5.00009-6.
- [93] H. Boucherit, “Etude theorique des interactions intervenant dans l’inhibition de la methionine aminopeptidase de MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS par diverses molecules .Mémoire du magister en biochimie Option: Technologies des explorations biochimiques,” 2012.



# Annexes

**Annexes 1** : Les valeurs de RMSD de 100 complexes.

<b>Composé N°</b>	<b>Code PDB du Composé</b>	<b>Code PDB du ligand</b>	<b>Valeur de RMSD (Å)</b>	<b>RMSD (Å) optimisé</b>
<b>1</b>	1CKN	GTP	1.136	/
<b>2</b>	1CKO	GP	1.926	/
<b>3</b>	1CPS	CPM	0.679	/
<b>4</b>	1HCB	BCT	1.355	/
<b>5</b>	1HU9	4HM	1.977	/
<b>6</b>	1JNQ	EGT	1.692	/
<b>7</b>	1JVJ	IM	3.101	/
<b>8</b>	1KDO	C5	0.528	/
<b>9</b>	1LFD	GNP	0.777	/
<b>10</b>	1IIQ	NAD	2.793	1.449
<b>11</b>	1M13	HYF	2.250	1.477
<b>12</b>	1ML7	PYZ	2.200	0.034
<b>13</b>	1MMy	G6D	1.189	/
<b>14</b>	1MS7	SHI	1.771	/
<b>15</b>	1N0T	AT	1.035	/
<b>16</b>	1NMA	NAG4	3.674	/
<b>17</b>	1NNK	CE	0.314	/
<b>18</b>	1NO3	4NC	0.884	/
<b>19</b>	1P5G	G6P	0.632	/
<b>20</b>	1PB7	GLY	0.207	/
<b>21</b>	1PBQ	DK	0.517	/
<b>22</b>	1PKV	RBF	2.688	1.558

<b>23</b>	1R4Z	RIL	2.685	1.640
<b>24</b>	1R50	SIL	2.876	0.337
<b>25</b>	1SBR	VIB	4.162	/
<b>26</b>	1SFF	IK	1.915	/
<b>27</b>	1TSQ	ACT	6.981	/
<b>28</b>	1TV8	SAM	1.690	/
<b>29</b>	1WPY	BTN	0.448	/
<b>30</b>	1X8N	NO	3.212	/
<b>31</b>	1X8Q	HEM	1.048	/
<b>32</b>	1Y1M	AC	0.463	/
<b>33</b>	1ZZ7	SOH	1.122	/
<b>34</b>	2B0Z	ZNH	0.538	/
<b>35</b>	2BK4	RAS	1.841	/
<b>36</b>	2BYB	DPK	5.529	/
<b>37</b>	2CMO	GLU	0.697	/
<b>38</b>	2DTO	ATP	0.537	/
<b>39</b>	2DXT	ATP	1.093	/
<b>40</b>	2FKM	G	2.940	1.520
<b>41</b>	2GD8	PO	3.375	/
<b>42</b>	2J8Y	PNM	2.658	1.310
<b>43</b>	2NW6	POT	2.119	0.295
<b>44</b>	2POU	I7Q	0.673	/
<b>45</b>	2POV	I7B	2.167	1.642
<b>46</b>	2POW	I7C	1.318	/
<b>47</b>	2QA6	KN	1.332	/

<b>48</b>	2QA8	GEN	0.384	/
<b>49</b>	2QAB	EI	0.837	/
<b>50</b>	2QGW	EES1	1.199	/
<b>51</b>	2QH6	ODE	1.045	/
<b>52</b>	2XNI	TR	1.016	/
<b>53</b>	2YIG	5EL	1.266	/
<b>54</b>	3EFS	BTN	1.007	/
<b>55</b>	3NZC	D2O	3.327	/
<b>56</b>	3OUM	TOF	1.912	/
<b>57</b>	3V8K	BTN	2.148	0.594
<b>58</b>	3V99	ACD	5.547	/
<b>59</b>	3ZW9	T1G	2.546	1.793
<b>60</b>	4E0F	RBF	1.304	/
<b>61</b>	4E01	ANP	1.413	/
<b>62</b>	4GG6	NAG	2.486	1.535
<b>63</b>	4II2	ATP	1.771	/
<b>64</b>	4ITB	NDP	2.581	1.235
<b>65</b>	4JQU	BTB	2.009	0.640
<b>66</b>	4L72	NAG	4.948	/
<b>67</b>	4LIP	CCP	1.169	/
<b>68</b>	4NRE	GOL	2.131	0.968
<b>69</b>	4PS3	2WH	1.293	/
<b>70</b>	4QLE	FOL	1.400	/
<b>71</b>	4QLF	FOL	3.982	/
<b>72</b>	4QLG	FOL	3.895	/

<b>73</b>	4X4O	CTP	3.637	/
<b>74</b>	4ZN9	OBH	0.697	/
<b>75</b>	4ZNS	OFB	0.456	/
<b>76</b>	5DI7	5CQ	0.419	/
<b>77</b>	5EAB	TBX	5.104	/
<b>78</b>	5K00	6PV	1.077	/
<b>79</b>	5NEV	72L	3.658	/
<b>80</b>	5S1A	WPS	4.744	/
<b>81</b>	5U2D	OBH	0.444	/
<b>82</b>	5UMX	RBF	2.166	1.367
<b>83</b>	6ATK	NAG	3.050	/
<b>84</b>	6CDU	EY	2.479	1.116
<b>85</b>	6DJ5	G	1.980	/
<b>86</b>	6HZV	GYW	0.873	/
<b>87</b>	6H08	HEM	0.761	/
<b>88</b>	6O48	OQ	1.735	/
<b>89</b>	6R2C	TPP	0.878	/
<b>90</b>	6R29	QSP	1.551	/
<b>91</b>	6S4N	KUW	1.280	/
<b>92</b>	7DBS	BTN	0.902	/
<b>93</b>	7E5F	S	0.515	/
<b>94</b>	7LM0	PLP	1.751	/
<b>95</b>	7PCD	70I	4.026	/
<b>96</b>	7X0L	BGC	6.705	/
<b>97</b>	7ZZ1	BTN	2.224	0.635

<b>98</b>	8B1U	ANP	2.989	0.973
<b>99</b>	8C0R	SXL	3.529	/
<b>100</b>	8D0A	PKH	3.175	/

**Annexes 2** : Les résultats du criblage par Surflex des similaires de la GDP-MP.

	<b>Molécules</b>	<b>Affinité (M<sup>-1</sup>)</b>
01	Conformer3D_CID_5677	6.39
02	Conformer3D_CID_11630203	7.25
03	Conformer3D_CID_118718374	6.40
04	Conformer3D_CID_118718368	6.04
05	Conformer3D_CID_101872894	6.74
06	Conformer3D_CID_71306784	6.74
07	Conformer3D_CID_70694688	5.62
08	Conformer3D_CID_70688446	6.36
09	Conformer3D_CID_70688442	8.28
10	Conformer3D_CID_44394515	6.13
11	Conformer3D_CID_44343685	7.35
12	Conformer3D_CID_44328008	7.76
13	Conformer3D_CID_44327621	8.95
14	Conformer3D_CID_156600262	6.51
15	Conformer3D_CID_155057076	5.52
16	Conformer3D_CID_154403170	5.70
17	Conformer3D_CID_148822483	5.70
18	Conformer3D_CID_147273978	8.29
19	Conformer3D_CID_144553212	7.36
20	Conformer3D_CID_143936281	6.37
21	Conformer3D_CID_129010282	6.26
22	Conformer3D_CID_118626839	6.74
23	Conformer3D_CID_91362412	5.70
24	Conformer3D_CID_8567	8.07
25	Conformer3D_CID_67679491	6.97
26	Conformer3D_CID_59405547	6.26
27	Conformer3D_CID_58695215	5.76
28	Conformer3D_CID_53826599	9.00
29	Conformer3D_CID_45357542	7.41
30	Conformer3D_CID_16760222	7.23
31	Conformer3D_CID_13137302	6.39
32	Conformer3D_CID_62423104	6.77
33	Conformer3D_CID_155801596	7.15
34	Conformer3D_CID_155801594	7.26
35	Conformer3D_CID_9859124	5.67
36	Conformer3D_CID_11358225	6.45
37	Conformer3D_CID_11637403	6.74
38	Conformer3D_CID_1747094	7.11
39	Conformer3D_CID_14279338	5.92
40	Conformer3D_CID_25886732	7.23

41	Conformer3D_CID_29922600	6.56
42	Conformer3D_CID_29922603	6.72
43	Conformer3D_CID_29922606	6.72
44	Conformer3D_CID_51397639	6.01
45	Conformer3D_CID_51397645	5.95
46	Conformer3D_CID_70702323	6.74
47	Conformer3D_CID_92402760	6.32
48	Conformer3D_CID_98112966	5.49
49	Conformer3D_CID_101200284	7.76
50	Conformer3D_CID_101205894	7.85
51	Conformer3D_CID_101342887	7.10
52	Conformer3D_CID_102304050	7.00
53	Conformer3D_CID_102304052	6.31
54	Conformer3D_CID_122395552	6.01
55	Conformer3D_CID_122395553	7.01
56	Conformer3D_CID_124762072	6.53
57	Conformer3D_CID_124762073	5.73
58	Conformer3D_CID_124762074	7.06
59	Conformer3D_CID_125471349	5.93
60	Conformer3D_CID_133687332	6.31
61	Conformer3D_CID_134694639	6.74
62	Conformer3D_CID_139068630	6.32
63	Conformer3D_CID_118718369	4.82
64	Conformer3D_CID_70694688	5.10
65	Conformer3D_CID_44343684	3.64
66	Conformer3D_CID_44328007	4.28
67	Conformer3D_CID_90365589	4.99
68	Conformer3D_CID_77431491	5.02
69	Conformer3D_CID_71232274	4.92
70	Conformer3D_CID_153341641	4.74
71	Conformer3D_CID_145821262	4.94
72	Conformer3D_CID_68230303	4.94
73	Conformer3D_CID_60041174	4.98
74	Conformer3D_CID_59945574	5.27
75	Conformer3D_CID_10131197	5.13
76	Conformer3D_CID_51397641	4.07
77	Conformer3D_CID_51397643	5.03
78	Conformer3D_CID_92845153	4.19
79	Conformer3D_CID_98112968	5.19
80	Conformer3D_CID_101342886	5.22
81	Conformer3D_CID_102022985	5.22
82	Conformer3D_CID_139026013	5.19
83	Conformer3D_CID_139066421	4.72
84	Conformer3D_CID_145821261	4.64
85	Conformer3D_CID_154728069	4.50



<b>86</b>	Conformer3D_CID_156587970	4.26
<b>87</b>	Conformer3D_CID_156587971	4.60
<b>88</b>	Conformer3D_CID_9	5.23
<b>89</b>	Conformer3D_CID_208	6.78
<b>90</b>	Conformer3D_CID_466	5.14
<b>91</b>	Conformer3D_CID_475	5.00
<b>92</b>	Conformer3D_CID_737	6.34
<b>93</b>	Conformer3D_CID_740	5.96
<b>94</b>	Conformer3D_CID_5958	6.11
<b>95</b>	Conformer3D_CID_65127	4.34
<b>96</b>	Conformer3D_CID_65369	5.68
<b>97</b>	Conformer3D_CID65533	5.55
<b>98</b>	Conformer3D_CID_69507	5.36
<b>99</b>	Conformer3D_CID_82400	4.97
<b>100</b>	Conformer3D_CID_89049	7.83
<b>101</b>	Conformer3D_CID_101798	4.83
<b>102</b>	Conformer3D_CID_122250	6.10
<b>103</b>	Conformer3D_CID_123912	4.74
<b>104</b>	Conformer3D_CID_124248	5.22
<b>105</b>	Conformer3D_CID_124823	5.34
<b>106</b>	Conformer3D_CID_129449	6.26
<b>107</b>	Conformer3D_CID_130561	7.57
<b>108</b>	Conformer3D_CID_132871	6.51
<b>109</b>	Conformer3D_CID_188960	5.11
<b>110</b>	Conformer3D_CID_191160	7.28
<b>111</b>	Conformer3D_CID_191723	4.47
<b>112</b>	Conformer3D_CID_295936	6.21
<b>113</b>	Conformer3D_CID_336452	8.32
<b>114</b>	Conformer3D_CID_359621	4.91
<b>115</b>	Conformer3D_CID_417447	5.84
<b>116</b>	Conformer3D_CID_439165	6.10
<b>117</b>	Conformer3D_CID_439198	4.34
<b>118</b>	Conformer3D_CID_439279	6.02
<b>119</b>	Conformer3D_CID_439284	6.08
<b>120</b>	Conformer3D_CID_439397	6.40
<b>121</b>	Conformer3D_CID_439404	6.24
<b>122</b>	Conformer3D_CID_439426	6.02
<b>123</b>	Conformer3D_CID_439427	6.11
<b>124</b>	Conformer3D_CID_439432	5.31
<b>125</b>	Conformer3D_CID_439871	6.40
<b>126</b>	Conformer3D_CID_439995	3.50
<b>127</b>	Conformer3D_CID_440090	5.80
<b>128</b>	Conformer3D_CID_440100	7.17
<b>129</b>	Conformer3D_CID_440102	5.28
<b>130</b>	Conformer3D_CID_440128	3.40

131	Conformer3D_CID_440160	3.75
132	Conformer3D_CID_440364	4.28
133	Conformer3D_CID_440418	6.85
134	Conformer3D_CID_440544	5.70
135	Conformer3D_CID_440960	4.40
136	Conformer3D_CID_440992	6.16
137	Conformer3D_CID_441339	6.54
138	Conformer3D_CID_441340	8.69
139	Conformer3D_CID_441483	5.07
140	Conformer3D_CID_443223	7.91
141	Conformer3D_CID_443262	7.88
142	Conformer3D_CID_444160	3.17
143	Conformer3D_CID_447084	6.41
144	Conformer3D_CID_447096	6.39
145	Conformer3D_CID_447467	5.64
146	Conformer3D_CID_449154	8.16
147	Conformer3D_CID_449378	5.61
148	Conformer3D_CID_449515	5.90
149	Conformer3D_CID_449526	6.24
150	Conformer3D_CID_493587	5.51
151	Conformer3D_CID_644175	6.70
152	Conformer3D_CID_656941	7.89
153	Conformer3D_CID_3036646	5.73
154	Conformer3D_CID_3036654	4.22
155	Conformer3D_CID_3246168	6.87
156	Conformer3D_CID_3675224	5.73
157	Conformer3D_CID_4628821	5.61
158	Conformer3D_CID_5288321	5.57
159	Conformer3D_CID_5288700	5.27
160	Conformer3D_CID_5288758	4.50
161	Conformer3D_CID_5460194	9.80
162	Conformer3D_CID_5702593	5.66
163	Conformer3D_CID_6101690	6.36
164	Conformer3D_CID_6331673	7.20
165	Conformer3D_CID_7091266	5.47
166	Conformer3D_CID_7098639	4.68
167	Conformer3D_CID_9547924	5.70
168	Conformer3D_CID_9795155	5.47
169	Conformer3D_CID_9859975	5.46
170	Conformer3D_CID_9942823	7.66
171	Conformer3D_CID_10220468	4.92
172	Conformer3D_CID_10223865	2.48
173	Conformer3D_CID_10273612	2.43
174	Conformer3D_CID_10347497	1.91
175	Conformer3D_CID_10404962	5.88

<b>176</b>	Conformer3D_CID_10422796	3.25
<b>177</b>	Conformer3D_CID_10587527	5.42
<b>178</b>	Conformer3D_CID_10587881	9.36
<b>179</b>	Conformer3D_CID_10877695	7.19
<b>180</b>	Conformer3D_CID_10922561	8.92
<b>181</b>	Conformer3D_CID_10976050	4.13
<b>182</b>	Conformer3D_CID_11085991	6.09
<b>183</b>	Conformer3D_CID_11108064	3.50
<b>184</b>	Conformer3D_CID_11183597	7.35
<b>185</b>	Conformer3D_CID_11275796	8.04
<b>186</b>	Conformer3D_CID_11368007	7.15
<b>187</b>	Conformer3D_CID_11480996	6.92
<b>188</b>	Conformer3D_CID_11492284	6.53
<b>189</b>	Conformer3D_CID_11499884	7.61
<b>190</b>	Conformer3D_CID_11529039	7.53
<b>191</b>	Conformer3D_CID_11536233	5.94
<b>192</b>	Conformer3D_CID_11536234	5.57
<b>193</b>	Conformer3D_CID_11557960	4.86
<b>194</b>	Conformer3D_CID_11565673	4.71
<b>195</b>	Conformer3D_CID_11579630	6.05
<b>196</b>	Conformer3D_CID_11586967	4.57
<b>197</b>	Conformer3D_CID_11608804	6.60
<b>198</b>	Conformer3D_CID_11622923	7.74
<b>199</b>	Conformer3D_CID_11644421	7.50
<b>200</b>	Conformer3D_CID_11651816	5.16
<b>201</b>	Conformer3D_CID_11701642	4.87
<b>202</b>	Conformer3D_CID_11848233	7.96

Présenté et soutenu par : Nafir Sirina

Le :22/06/2023

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

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Recherche par docking moléculaire de nouveaux inhibiteurs de la GDP-Mannose  
Pyrophosphorylase pour le traitement des leishmanioses

## Résumé

Des médicaments potentiels sont fabriqués et pré-testés grâce à la recherche *in silico*. Cette approche améliore le taux de découverte et réduit le besoin d'expériences et d'essais cliniques coûteux. Elle se différencie de celle des laboratoires (criblage à haut débit) où des milliers de composés sont physiquement testés quotidiennement avec un faible taux de réussite. Notre objectif de travail consiste à développer de nouveaux inhibiteurs de la GDP-MP pour le traitement de la leishmaniose en combinant la méthode de docking moléculaire et l'évaluation théorique de leurs propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de leur toxicité. Nous avons sélectionné les cinq meilleurs composés (S13, S28, S161, S178, S180) avec des affinités élevées ( $>8 \text{ M}^{-1}$ ) par rapport au ligand de référence ( $5.48 \text{ M}^{-1}$ ) après un criblage virtuel de 202 composés similaires téléchargés de la Pubchem. En premier nous avons étudié leurs interactions avec le site actif de la cible thérapeutique. Ensuite, nous avons évalué les propriétés physico-chimiques de ces composés ainsi que leur profil ADMET. Les résultats de l'évaluation des propriétés physico-chimiques n'étant pas satisfaisants, nous avons effectué une deuxième étude des interactions, des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de toxicité sur cinq autres composés (S138, S113, S51, S49, S11) avec des affinités respectives de  $8.69 \text{ M}^{-1}$  ;  $8.32 \text{ M}^{-1}$  ;  $7.10 \text{ M}^{-1}$  ;  $7.76 \text{ M}^{-1}$  ;  $7.35 \text{ M}^{-1}$ . Cette dernière étude nous a permis de proposer trois composés (S51, S49 et S11) comme de nouveaux inhibiteurs potentiellement plus puissants envers la GDP-MP et présentant un bon profil ADMET.

Ce travail théorique nécessite d'être approfondi par d'autres tests *in silico* et confirmé par une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et *in vivo*

**Mot clés :** GDP-MP, Leishmaniose, Docking moléculaire, ADMET, Inhibiteur.

**Laboratoire de recherche :** Biochimie appliquée

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Mr. BENSEGUENI . A

Professeur à UFM Constantine1

**Encadrant :** Mr. CHIKHI A

Professeur à UFM Constantine1

**Examinatrice :** Mme. GUENDOZA

Maître de conférences B à UFM Constantine1

**Année universitaire :** 2022-2023