

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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 Biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliquée*

Intitulé :

Application du docking moléculaire par AutoDock pour la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la Phosphodiesterase 10A.

Présenté et soutenu par :

Le : 07/07/2019

**BELHOULA Halla
BIOUD Djihane**

Jury d'évaluation :

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

Rapporteur : BENSEGUENI A. (Professeur – UFM Constantine 1).

Examineur : MOKRANI E.H. (Maître assistant « A » - UFM Constantine 1).

Année universitaire : 2018-2019

REMERCIEMENTS

Par la volonté de Dieu le tout puissant qui nous a aider et guider pour l'aboutissement de notre travail aussi humble soit-il mais il reflète néanmoins le sérieux d'une fin de cycle jalonnée d'acquisitions et de souvenirs inoubliables.

*Très chanceuses que nous sommes d'avoir eu comme encadreur l'honorable Mr **BENSEGUENI A.** Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1. Nous soulignons très fort notre gratitude pour lui, qui a été et restera pour toujours le modèle et la marque d'une personne pleine de qualités morales et intellectuelles, pour son aide précieuse et ses conseils pertinents et également la confiance mise en nous. Si la vertu n'a pas besoin d'éloge, pour Mr **BENSEGUENI** la règle fera l'exception alors nous la lui louons.*

*Notre profonde reconnaissance également à Mr **MOKRANI E.H.** Maitre-assistant à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 qui nous a inspiré à vouloir travailler sur la modélisation par docking moléculaire, nous avons aussi profité largement de ses connaissances et sa disponibilité. La réalisation de notre travail n'aurait pu être complète et voir le jour sans ses orientations, ses remarques et suggestions objectives. Merci encore Mr **MOKRANI.***

*Nos vifs remerciements aussi à Mr **CHIKHI A.** Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1. C'est avec un grand honneur de l'avoir parmi les membres du jury.*

*Nous clamons haut et fort l'aide prodiguée par Mr **DJOUDI B.** Maitre-assistant à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 pour son aide, sa patience, sa disponibilité et sa constance tout au long de notre parcours du Master. C'est ce qui reflète les capacités et les compétences d'un enseignant dévoué à la science et à ses étudiants, que Dieu le préserve pour les futures générations, on lui doit respect et admiration et que ses efforts ne seront pas vains.*

Espérons que ce travail donnera satisfaction au jury et fera honneur à notre département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire.

Le fruit de la réussite n'est pas dû au hasard mais à l'abnégation et la persévérance.

Dédicaces

Avec mes pensées les plus sincères, je dédie ce travail aux personnes qui comptent dans ma vie.

*A la mémoire de ma **grand-mère** maternelle et de mes **grands-parents** paternels que je garde au plus profond de mon cœur.*

*Aux personnes qui m'ont permis de voir le jour : mes chers **parents** qui représentent ma lanterne avec laquelle j'ai toujours traversé les chemins de mon cursus en étant la plus sûre et la plus confiante, j'espère qu'aujourd'hui ils trouveront une infime récompense à leur efforts fournis avec dévouements et amour durant ces 24 années ... je vous aime inconditionnellement.*

*A ma rayonnante et confidente grande sœur **Chahinez**, merci pour ton soutien. A son mari **Yacine** et mon adorable neveu **Jawad** que j'adore.*

*A ma petite sœur **Chaima** qui est synonyme de joie et de vivacité.*

*A mon exceptionnel **grand-père** qui reflète mon enfance, je le remercie pour son amour et ses prières permanentes. Que Dieu le garde.*

*A ma très chère tante **Chahrazed** et son mari **Azzedine**.*

*A mes chères cousines **Ibtihel** et **Khouloud**, qui ont toujours étaient à mes côtés et pour leurs encouragements. Je vous souhaite un avenir radieux.*

*A mon oncle **Barbouri** qui, malgré loin, reste présent dans chaque moment de ma vie.*

*A mes amis **Noussa**, **Zinou** et **Achraf** avec qui je partage une grande amitié.*

*A mon binôme et amie **Djihane**, avec laquelle j'ai passé des années d'études pleines de persévérance et de complicité qu'on a couronné avec notre mémoire de master.*

Halla

Dédicaces

A ma très chère mère

Qui m'accompagne par ses prières, sa douceur, sa présence à mes côtés a toujours été une source de force pour moi, puisse dieu lui accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager
Que ce travail sera le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.

A mon cher frère *Ahmed nizar*

Qui m'a toujours encouragé et soutenu durant ces années d'étude, puisse dieu te garder, éclairer ta route et t'aide à réaliser à ton tour tes vœux.

A mes chères cousines *Dina, Hiba* et *Souha*

A mes chères amies et particulièrement

Azza

A ma binôme *Halla* d'avoir eu le courage d'achever ce travail et de partager avec moi les moments difficiles.

A toutes les personnes que j'aimes et qui m'aiment

A moi même

Djihane

Sommaire

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : La Schizophrénie	
1. La schizophrénie	3
1.1. Prévalence	3
1.2. Etiologie	4
1.2.1. Hypothèse génétique.....	4
1.2.2. Hypothèse environnementale.....	4
1.2.3. Hypothèse dopaminergique	5
1.3. Symptômes.....	5
1.3.1. Symptômes dits positifs	5
1.3.2. Symptômes dits négatifs.....	5
1.3.3. Symptômes cognitifs	5
1.3.4. Troubles métaboliques	6
1.4. Diagnostic de la maladie	6
1.5. Traitement	7
Chapitre 2 : Les Phosphodiésterases des Nucléotides Cycliques (PDEs)	
1. Généralités	8
2. Structure générale.....	9
3. Nomenclature et classification des PDEs	9
4. L'enzyme PDE10A.....	11
4.1. Domaine catalytique	11
4.2. Mécanisme d'action	12
5. Les inhibiteurs des PDE10A	13
5.1. Papavérine	13
5.2. Autres inhibiteurs	14
Chapitre 3 : Le Docking Moléculaire	
1. Introduction.....	16
2. Le Docking moléculaire.....	16
2.1. Les étapes du docking moléculaire	17
2.1.1. La première dite de « docking » :.....	18
2.1.2. La deuxième dite de « scoring » :	18
3. Les interactions protéines-ligands :.....	18
3.1. La liaison hydrogène.....	18
3.2. Interaction ionique.....	19

3.3. Les interactions de Van Der Walls	19
3.4. Les interactions hydrophobes	19
4. Les outils du docking moléculaire	19
4.1. Récepteur	19
4.2. Ligand	20
5. Les programmes du docking.....	20

Chapitre 4 : Matériel et Méthodes

1. Matériel.....	22
1.1. Microordinateur.....	22
1.2. Programmes.....	22
1.3. Banques de Données	23
1.3.1. « PDB » (Protein Data Bank) :	23
1.3.2. « PubChem »	23
2. Méthodes.....	24
2.1. Docking moléculaire (D.M)	24
2.1.1. Préparation de l'enzyme	24
2.1.2. Préparation des inhibiteurs	25
2.1.3. Etapes du Docking moléculaire	26
2.1.4. Analyse des résultats du D.M	28
2.2. Filtrage ADME/tox	28
2.2.1. Propriétés physico-chimiques	28
2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques	29
2.2.3. Tests de toxicité aigue.....	29

Chapitre 5 : Résultats et Discussion

1. Tests de fiabilité du programme AutoDock.....	31
1.1. RMSD.....	31
1.2. L'analyse visuelle	32
1.3. Le coefficient de corrélation (r)	35
1.4. Conclusion	37
2. Etude des interactions PDE10A-inhibiteurs.....	37
2.1. Complexe 5UWF	38
2.2. Complexe 3SN7	39
2.3. Composé N° 35	41
3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la PDE10A.....	42
3.1. Criblage virtuel d'une collection de molécules.....	44
3.2. Les mono-substitutions.....	46

3.3. Les bi-substitutions	54
3.4. Conclusion de visualisation	60
4. Résultat filtrage ADME/tox	60
4.1. Propriétés physico-chimiques	61
4.2. Propriétés pharmacocinétiques	62
4.3. Toxicité aigue.....	63
Conclusion et perspectives.....	65

Références Bibliographiques

Annexes

Liste des tableaux

<u>Tableau N°1</u> : Les critères du DSM IV pour le diagnostic de la schizophrénie.....	6
<u>Tableau N°2</u> : Inhibiteurs de la PDE10A avec structures et IC50.....	14
<u>Tableau N°3</u> : Principaux programmes de docking moléculaire.....	21
<u>Tableau N°4</u> : les caractéristiques de la 5UWF.....	24
<u>Tableau N°5</u> : Valeurs de RMSD des quatre complexes étudiés.....	33
<u>Tableau N°6</u> : Corrélation entre les énergies d'interaction des 44 inhibiteurs de la PDE10A et leur activité biologique (Log IC50)	35
<u>Tableau N°7</u> : Numéro d'accèsion et score des meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires du composé N°42.....	44
<u>Tableau N°8</u> : 33 composés monosubstitués.....	47
<u>Tableau N°9</u> : Les énergies d'interaction des meilleurs composés monosubstitués.....	52
<u>Tableau N°10</u> : 13 composés bisubstitués.....	55
<u>Tableau N°11</u> : Les énergies d'interaction des meilleurs composés bi-substitués.....	58
<u>Tableau N°12</u> : Propriétés physicochimiques.....	61
<u>Tableau N°13</u> : Propriétés pharmacocinétiques.....	62
<u>Tableau N°14</u> : Résultats de la toxicité aigüe.....	63

Liste des figures

Figure N°1 : L'hydrolyse des nucléotides cycliques par les PDEs.....	8
Figure N°2 : Structure générale des PDEs.....	9
Figure N°3 : Structure des 11 familles de PDE.....	11
Figure N°4 : Site de liaison de la PDE10A.....	12
Figure N°5 : Structure chimique de la papavérine.....	13
Figure N°6 : Protocole typique d'un docking.....	17
Figure N°7 : Stimulation du docking et scoring.....	18
Figure N°8 : Les programmes de docking les plus cités.....	21
Figure N°9 : Représentation par Maestro du complexe 5UWF.....	24
Figure N°10 : Meilleur similaire (les radicaux en couleurs).....	26
Figure N°11 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de la PDE10A.....	27
Figure N°12 : Résultats en pourcentage du test RMSD à deux intervalles.....	32
Figure N°13 : Comparaison des conformations obtenues par rayon-X (colorés en Bleu) et par docking moléculaire avec AutoDock (colorés en Rose).....	34
Figure N°14 : Corrélations entre l'activité biologique (Log IC50) de 44 ligands et leur énergie d'interaction vis-à-vis de la PDE10A.....	37
Figure N°15 : Représentation du positionnement du composé 8Q7 dans le site actif de la PDE10A.....	38
Figure N°16 : Mode d'interaction du composé 8Q7 dans le site actif de la PDE10A.....	39
Figures N°17 : Représentation du positionnement du composé 540 dans le site actif de la PDE10A.....	40
Figure N°18 : Mode d'interaction du composé 540 dans le site actif de la PDE10A.....	40
Figure N°19 : Représentation du positionnement du composé N° 35 dans le site actif de la PDE10A.....	41
Figure N°20 : Mode d'interaction du composé N° 35 dans le site actif de la PDE10A.....	42

<u>Figure N°21</u> : Représentation du positionnement du composé N° 42 dans le site actif de la PDE10A.....	43
<u>Figure N°22</u> : Mode d'interaction du composé N° 42 dans le site actif de la PDE10A.....	43
<u>Figure N°23</u> : Représentation du positionnement du composé 235 dans le site actif de la PDE10A.....	45
<u>Figure N°24</u> : Mode d'interaction du composé 235 dans le site actif de la PDE10A.....	46
<u>Figure N°25</u> : Les meilleurs mono-substitués.....	52
<u>Figure N°26</u> : Représentation du positionnement du composé 20 dans le site actif de la PDE10A.....	53
<u>Figure N°27</u> : Mode d'interaction du composé 20 dans le site actif de la PDE10A.....	54
<u>Figure N°28</u> : Les 2 meilleurs composés bi-substitué.....	58
<u>Figure N°29</u> : Représentation du positionnement du composé 39 dans le site actif de la PDE10A.....	59
<u>Figure N°30</u> : Mode d'interaction du composé 39 dans le site actif de la PDE10A.....	59

Liste des abréviations

3D	Trois dimensions
ΔG	Energie d'interaction
Å	Angstrom
AA	Acide Aminé
AC	Adenylyl cyclase
ADME/tox	Absorption Distribution Métabolisme Excrétion/toxicité
AKT/ PKB	Protéine kinase B
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
BBB perméabilité	Blood–Brain Barrier perméabilité
CYP1A2	Cytochrome P1A2
CYP2C19	Cytochrome P2C19
CYP2C9	Cytochrome P2C9
CYP2D6	Cytochrome P2D9
CYP3A4	Cytochrome P3A4
D1	Dopamine 1
D2	Dopamine 2
<i>Dlg</i>	Docking LoG file.
ERK	Extracellular signal regulated kinase
GC	Guanylyl cyclase
GI absorption	Gastro-intestinal absorption
<i>Glg</i>	Grid LoG file.
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
<i>Gpf</i>	Grid Parameters File.
GTP	Guanosine triphosphate
hERG	The human ether-a-go-go-related gene
IC50	inhibitory concentration 50

Kcal/Mol	Kilo calories/Mol
LogP	Coefficient de partage Eau/Octanol
LF	Liaison flexible
MAPK	Mitogen activated protein kinase
Nm	Nano molaire
PDB	Protein Data Bank (Banque de donnée proteique)
PDE	Phosphodiesterase
PDEs	phosphodiesterases
PDE10A	Phosphodiesterase 10A
PKA	Protéine kinase A
PKG	Protéine kinase G
r	Coefficient de corrélation linéaire
R1	Radical 1
R2	Radical 2
R3	Radical 3
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RMSD	Root Mean Square Deviation
SCZ	Schizophrénie
TPSA	Surface polaire
VIH	Virus de l'immunité humaine

Introduction générale

Introduction générale

Si le corps peut être malade, l'esprit peut également être victime de maux plus ou moins graves, comme les névroses ou les psychoses. [1]

Nombreux sont les pays où les maladies mentales constituent de nos jours un important problème de santé publique. Parmi ces maladies la schizophrénie (SCZ) est la principale cause d'invalidité grave et prolongée. En fait, dans certains pays, les schizophrènes occupent actuellement plus de la moitié des lits des hôpitaux psychiatriques. Comme la schizophrénie débute assez tôt dans l'âge adulte et qu'elle ne réduit pas notablement l'espérance de vie, non seulement ces malades sont soustraits à la société à une période qui devrait être celle de leur plus grande productivité, mais, étant donné qu'ils conservent souvent un bon état physique, leur séjour à l'hôpital peut durer de très longues années. Il est donc de la plus haute importance de tout mettre en œuvre pour prévenir et traiter cette maladie et pour en approfondir l'étude.[2]

Les principaux médicaments employés pour traiter les symptômes de la schizophrénie sont les antipsychotiques. Ils sont souvent associés à des médicaments prescrits pour d'autres symptômes de troubles mentaux : régulateurs de l'humeur (thymorégulateurs), sédatifs et antidépresseurs. Bien qu'ils soient utiles à la plupart des personnes atteintes de schizophrénie, les antipsychotiques peuvent avoir de graves effets secondaires, prenons en exemples : la perturbation des mouvements, étourdissements, arythmie cardiaque, la prise de poids qui augmente le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires, agitation et sédation et aussi un dérèglement hormonal et effets secondaires sexuels...etc. [3]

Parmi les différents traitements de la schizophrénie, l'inhibition de la phosphodiesterase (PDE10A) est apparue comme une nouvelle approche thérapeutique très efficace.

Les inhibiteurs de la PDE10A représentent un nouveau traitement des symptômes négatifs, positifs et cognitifs de la schizophrénie, avec un risque d'effets secondaires inférieur à celui des antipsychotiques classiques. La papavérine, un alcaloïde naturel, est le premier et le seul inhibiteur connu de la PDE10A existant sur le marché. Ceci a ouvert la voie à l'industrie pharmaceutique pour les inhibiteurs de la PDE10A. [4] [5] [6]

C'est dans ce même contexte que s'inscrit notre travail de master en mettant en avant le développement de nouveaux inhibiteurs théorique de la PDE10A potentiellement plus puissants

en faisant appel à la modélisation par docking moléculaire et aux règles de 5 de Lipinski et Veber.

Notre travail consiste dans un premier temps d'évaluer la performance du programme de docking « AutoDock » utilisé dans cette étude. Pour cela, deux tests ont été réalisés. Le RMSD et le coefficient de corrélation linéaire. Dans un deuxième temps, nous avons tenté de faire ressortir d'autres inhibiteurs de la PDE10A, à partir d'une large collection de composés similaires présents dans la pubchem, et ce en utilisant comme structure de base le composé N°42.

Dans un deuxième temps, 369 composés similaires issus de la *pubchem* ont fait l'objet de calculs de docking moléculaire afin de faire ressortir le meilleur similaire présentant un effet inhibiteur potentiel envers la PDE10A. Ce dernier a subi, par la suite, des modifications structurelles afin de proposer des inhibiteurs davantage puissants. Il nous a paru important d'évaluer leurs énergies d'interaction avec la PDE10A tout en analysant visuellement les interactions qui président à la stabilité des différents complexes PDE10A-inhibiteurs formés.

Dans un troisième temps, l'application des règles de Lipinski et Veber, la vérification de la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques, ainsi que les tests de toxicité potentielle, nous ont permis de nous nous renseigner sur les propriétés ADME/tox des inhibiteurs proposés.

Le manuscrit est structuré en 5 chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique se rapportant à la schizophrénie.

Le deuxième chapitre traite l'enzyme phosphodiesterase et ses inhibiteurs.

Le troisième chapitre décrit le docking moléculaire et les outils nécessaires à son application.

Le quatrième chapitre met en exergue la méthodologie ou expérimentation utilisée dans ce travail.

Le cinquième chapitre retrace les résultats et discussion.

Enfin une conclusion générale clôture ce travail.

Chapitre 1 : La Schizophrénie

1. La schizophrénie

Les troubles psychotiques affectent presque toutes les tranches d'âge et entraînent un dysfonctionnement de la perception mentale. Les sujets atteints sont confrontés à de graves problèmes qui entraînent parfois une rupture totale avec le monde réel et l'environnement immédiat. Parmi ces troubles, la schizophrénie en est la preuve tangible.

La schizophrénie est un trouble psychiatrique se caractérisant par des distorsions de la pensée, des perceptions, des émotions, du langage et du sentiment de soi. Il fut décrit pour la première fois en 1887 par le psychiatre Emile Krapelin. Dans ses écrits, il note le caractère évolutif du trouble et a défini ce phénomène comme un trouble neurologique dément, ajoutant que l'esprit dans la démence précoce est tel un orchestre sans chef, notant la notion de désorganisation que l'on retrouve chez les patients. Le XX^{ème} siècle a vu l'émergence d'un nouveau terme « La schizophrénie » qui provient du grec et signifie « esprit fendu » par le psychiatre Eugene Bleuler qui entame ses travaux à partir des conclusions de Kraepelin. En effet dès 1911 il décrit les symptômes des patients comme suit : un désordre de l'affectivité, délires et hallucinations.[7] [8]

1.1. Prévalence

La schizophrénie existe depuis l'existence de l'être humain, sa prévalence est à 1% de la population mondiale. Selon les données recueillies par des organismes de santé, ce pourcentage englobe les deux sexes, elle se déclare souvent à l'adolescence entre 15 et 25 ans et se décèle prématurément de quelques années chez les hommes.

Chaque année 2 nouveaux cas pour 10000 apparaissent ce qui représentent près de 3 millions de sujets atteints et 90000 nouveaux cas par an en Europe. La France seule compte 600000 personnes atteintes de schizophrénie.

En termes de localisation géographique une étude de 2000 réalisée par l'organisation mondiale de la santé a mis en évidence que les pays pour lesquels la prévalence de schizophrénie, la plus élevée se trouve en Océanie, au Moyen-Orient et dans l'Est de l'Asie. On note également que la prévalence de la maladie est plus fréquente dans les milieux urbains et chez les migrants.[7]

En Algérie, pas moins de 150 000 Algériens souffrent de schizophrénie, Selon les recoupements faits au niveau hospitalier en 2007. [9]

Malgré le chiffre alarmant, la négligence des Algériens est aussi grande donc la motivation s'est imposée elle-même pour ajouter humblement un plus aux travaux antérieurs, espérant que notre mémoire de master sera une pièce pour l'édifice.

1.2. Etiologie

Les causes de la schizophrénie ne sont pas encore totalement définies mais des liens entre vulnérabilités génétiques et un environnement contraignant semblent être la piste la plus probable.

1.2.1. Hypothèse génétique

Les études ont montré que plus de quatre-mille gènes ont été liés à la schizophrénie. Les altérations retrouvées le plus fréquemment se trouvent sur le locus 22q11, les gènes neurégulin1, dysbindin ou encore DISC1. L'implication de ces gènes est décrite principalement dans la production de protéines aidant au développement du système nerveux, de la migration neuronale ou encore dans la régulation de neurotransmetteurs.

L'apparition du trouble n'est pas seulement liée à une altération des gènes précédemment cités. Également un déséquilibre environnemental semble jouer un rôle dans le développement de la maladie.

1.2.2. Hypothèse environnementale

Des infections prénatales (rubéole, grippe), une infection ou un traumatisme dans l'enfance ou encore un abus de substances tels que l'alcool, le cannabis, la cocaïne, ou encore l'ecstasy. Ces facteurs peuvent s'exposer au bon développement cérébral de l'individu.

La combinaison de ces différents facteurs de risques semble être la cause de l'apparition de la schizophrénie. [7]

1.2.3. Hypothèse dopaminergique

Selon les recherches réalisées par des pharmacologues et biologistes, un manque ou un excès de dopamine dans certaines zones du cerveau favoriserait la présence des troubles mentaux liés à la schizophrénie. Ces anomalies au niveau cérébral, expliqueraient la plupart des symptômes liés à la pathologie du langage, troubles cognitifs et hallucinations...

L'hypothèse dopaminergique a été validée récemment par l'imagerie cérébrale et grâce aux études post-mortem. [10]

1.3. Symptômes

Le large spectre de symptômes est généralement divisé en trois catégories : positif, négatif, cognitif. [11]

1.3.1. Symptômes dits positifs

- ✓ Les hallucinations.
- ✓ Les délires.
- ✓ Les troubles de la pensée et du langage.
- ✓ L'agitation et les troubles psychomoteurs.

1.3.2. Symptômes dits négatifs

- ✓ La démotivation.
- ✓ L'apathie et le retrait social.
- ✓ La dépersonnalisation. [12]

1.3.3. Symptômes cognitifs

Se caractérisent par une difficulté à comprendre, à analyser ou bien encore à se rappeler l'information reçue et l'acte ardu à la concentration, en plus l'absence d'un maintien de l'attention sur un travail particulier.

1.3.4. Troubles métaboliques

La schizophrénie est associée aux troubles métaboliques tels que le diabète, l'hyperlipidémie et l'hypertension. La prise des antipsychotiques en est la cause. [13]

1.4. Diagnostic de la maladie

La schizophrénie est souvent diagnostiquée tardivement à cause de son début souvent insidieux et de la méconnaissance des symptômes de la maladie par l'entourage. [5]

Le diagnostic de la schizophrénie est aujourd'hui le plus souvent basé sur les critères du DSM IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, American Psychiatric Association, 1994). Selon ce manuel, le diagnostic de la maladie schizophrénique est constitué de six critères précis qui sont présentés dans le tableau ci-dessous. [14]

Tableau N°1 : Les critères du DSM IV pour le diagnostic de la schizophrénie. [14]

Critère A : Symptômes caractéristiques

Présence de deux ou plus des manifestations suivantes pendant au moins un mois : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs (émoussement affectif).

Critère B : Disfonctionnement social

Critère C : Durée de la maladie doit être supérieure à six mois avec présence du critère A pendant au moins un mois.

Critère D : Exclusion d'un trouble schizo-affectif et d'un trouble de l'humeur.

Critère E : Exclusion d'affection médicale générale ou due à une substance.

Critère F : Pas de trouble envahissant du développement.

1.5. Traitement

Depuis les années 1950, des médicaments antipsychotiques ont révolutionné l'évolution de la schizophrénie. Ces derniers visent en grande partie l'atténuation plus rapide des symptômes schizophréniques, tels que ; les neuroleptiques antiproductifs pour traiter les symptômes paranoïdes et les neuroleptiques sédatifs pour atténuer les états d'agitation. Citons comme exemples : risperidone, olanzapine, aripiprazole...etc.

En plus une psychothérapie régulière de soutien peut avoir des effets très bénéfiques.

De nouvelles approches qui arrivent en plein lumière se basent sur le concept de l'inhibition de l'enzyme phosphodiesterase 10A, cible potentielle pour le traitement de la SCZ. C'est une hydrolase, clivant spécifiquement l'AMPc et le GMPc qui sont impliqués dans la signalisation cellulaire. L'inhibition de cette enzyme favorise ainsi la présence abondante de la messagerie AMPc / GMPc, responsable de la régulation et la transduction du signal permettant de manière corrélée l'atténuation des symptômes de la maladie.

Actuellement, la papavérine est le seul médicament pouvant inhiber fortement la PDE10A, mais qui n'est pas prescrit essentiellement pour traiter les symptômes de la SCZ. Raison pour laquelle nous avons entrepris ce travail dont l'objectif est de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs de la PDE10A en faisant appel aux méthodes de modélisation par docking moléculaire.

Chapitre 2 : Les Phosphodiesterases des nucléotides cycliques

1. Généralités

Les phosphodiesterases des nucléotides cycliques (PDE) appartiennent à la classe d'enzymes EC 3.1.4.17 composants la superfamille des métallophosphohydrolases, qui métabolisent spécifiquement les nucléotides cycliques tels que l'adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique (AMPc) et la guanosine 3', 5'-monophosphate cyclique (GMPc).

L'AMPc et le GMPc sont étroitement régulés par les isoformes de la PDE distribuées de manière différentielle dans les cellules pour maintenir les fonctions physiologiques.

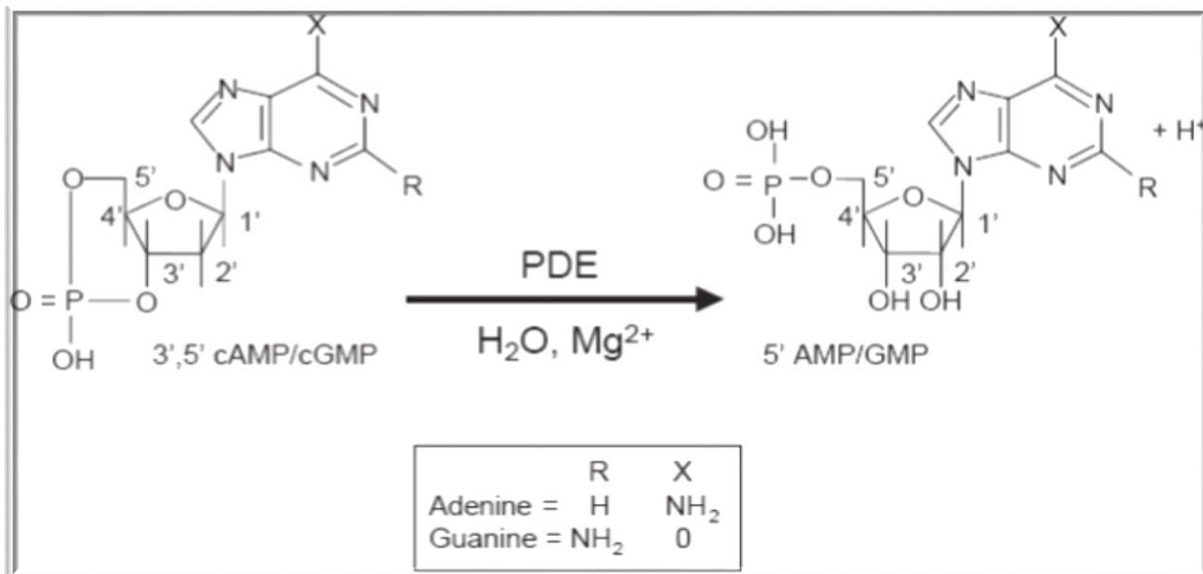


Figure N°1 : L'hydrolyse des nucléotides cycliques par les PDEs.[14]

Les phosphodiesterases jouent un rôle crucial dans le contrôle normal ou pathologique des réponses cellulaires. Ils participent à la fois à une régulation de l'amplitude, de la durée du signal et de sa spécificité, en empêchant la diffusion des nucléotides cycliques et l'activation localisée de cibles fonctionnelles (effecteurs). Récemment, les PDEs ont été approuvées et désignées comme de nouvelles cibles thérapeutiques dans différentes pathologies, à titre d'exemples : les maladies cardiovasculaires, pulmonaires, neuronales, auto-immunes et le cancer. [15] [16]

2. Structure générale

Chez les mammifères, les PDEs possèdent une structure de base commune, avec un domaine catalytique hautement conservé au niveau de la partie C terminal. Ce domaine constitue le cœur de la protéine contenant la séquence consensus du site de liaison du métal : Zn^{2+} ou Mg^{2+} .

D'autre part le domaine régulateur est situé à la partie N terminal, cette dernière contient des séquences conservées pour chaque famille de PDE, ce domaine est responsable de la régulation du domaine catalytique et dans la localisation subcellulaire des PDEs, il contient également des sites de liaison des petites molécules comme les nucléotides cycliques et ceux de phosphorylation des kinases (PKA, MAPK, ERK, AKT...).

Le domaine régulateur contient notamment des domaines GAF, Il a été démontré que ces derniers modulent l'activité de la PDE, ils jouent un rôle dans la dimérisation de la PDE et sont capables de se lier aux nucléotides cycliques AMPc et GMPc. [16] [17]

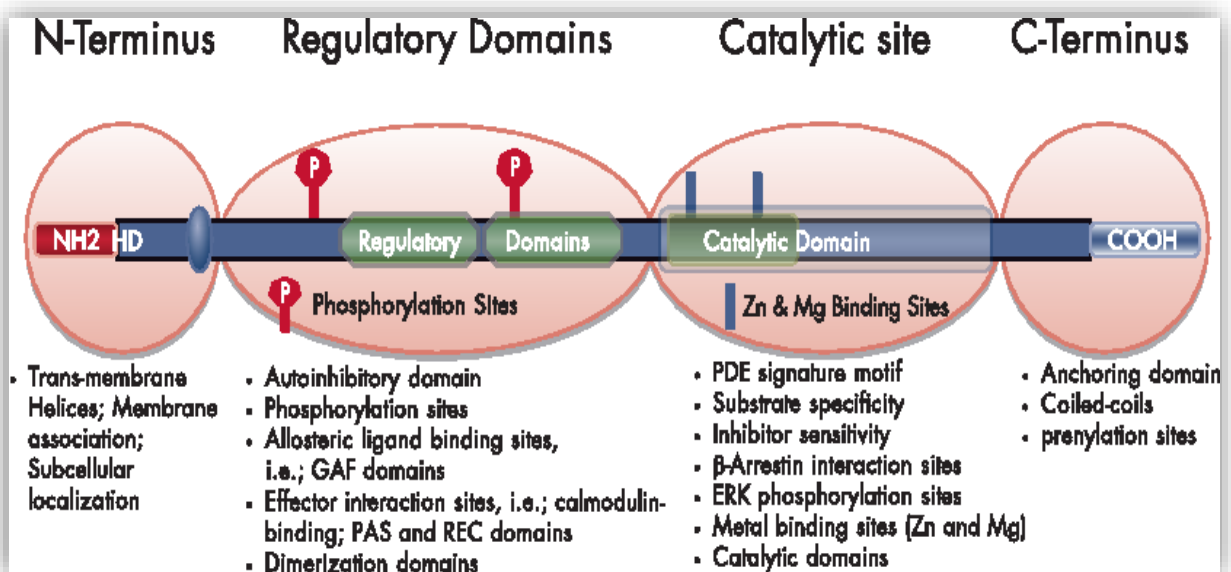


Figure N°2 : Structure générale des PDEs. [18]

3. Nomenclature et classification des PDEs

La nomenclature des PDEs indique en chiffre arabe, la famille de phosphodiesterases suivie d'une lettre capitale pour le gène codant cette famille d'enzyme et un deuxième chiffre qui indique le variant du produit dérivé du même gène. Exemple : PDE10A1, il s'agit de

l'isoforme de PDE de la famille 10 qui est codé par le gène A et provenant du variant 1. Les PDEs représentent des régulateurs négatifs de la voie de signalisation des nucléotides cycliques dans les cellules. [16]

Actuellement, les PDE sont classées en 11 familles en fonction de leurs séquences d'acides aminés, de leurs spécificités de substrat (AMPc, GMPc ou les deux), cinétique, régulateurs allostériques endogènes ou exogènes (calcium-calmoduline, GMPc), de propriétés pharmacologiques (inhibiteurs spécifiques). Chaque famille comprend 1 à 4 gènes distincts avec un total de 21 gènes de PDE existant chez les mammifères. Ces PDE diffèrent par leurs extrémités N-terminales par contre l'extrémité C-terminale est conservée entre les familles et contient le domaine catalytique, leur l'affinité est différente vis-à-vis les nucléotides cycliques. Certaines PDE étant capables d'hydrolyser uniquement l'AMPc (PDE 4, 7, et 8) ou le GMPc (PDE 5, 6 et 9), tandis que d'autres hydrolysent à la fois l'AMPc et le GMPc (PDE 1, 2, 3, 10, 11). [16] [19] [20]

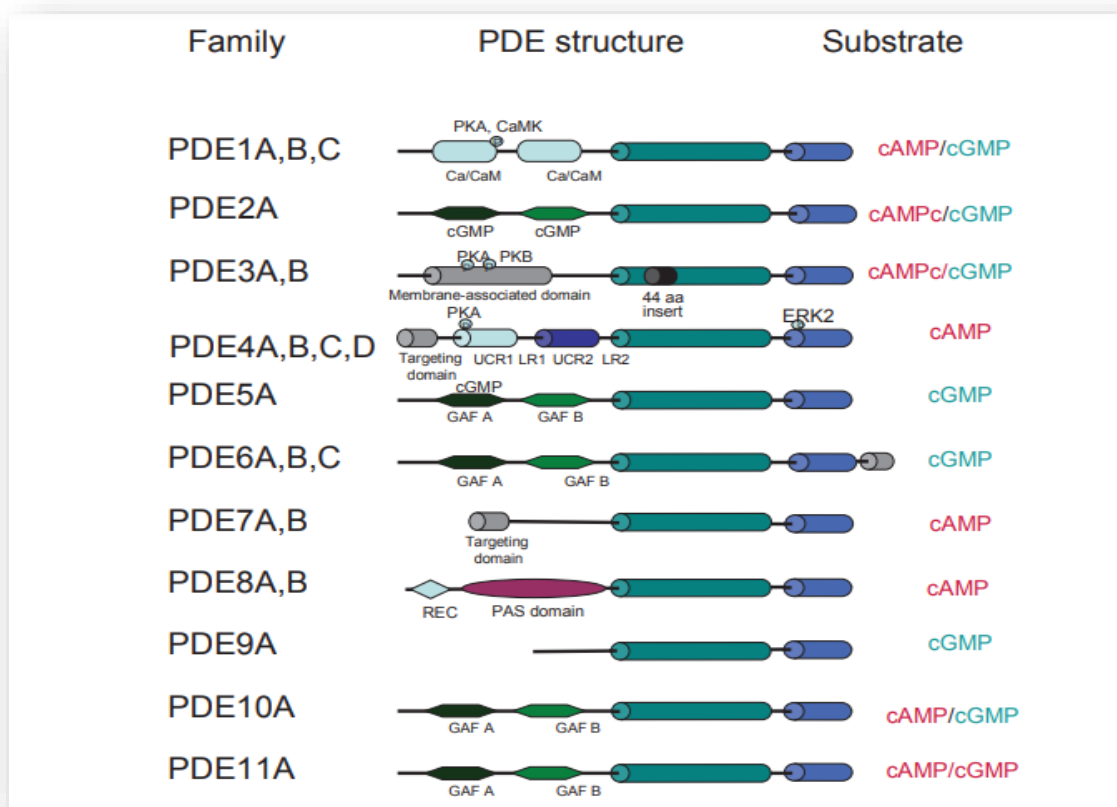


Figure N°3 : Structure des 11 familles de PDE. [16]

Dans notre travail on va s'intéresser spécialement à la famille PDE10A, car c'est une cible enzymatique thérapeutique potentielle pour le traitement de la SCZ.

4. L'enzyme PDE10A

Sur les onze familles actuellement connues, la phosphodiesterase 10 (PDE10) est l'une des enzymes récemment découvertes. Elle a été caractérisée en 1999 comme étant un membre unique d'une famille de gènes à deux substrats provenant de rongeurs et de cerveau humain, où elle est fortement exprimée, en particulier dans les neurones à épines moyennes du striatum des mammifères. On la retrouve également dans la thyroïde et les testicules. Cette enzyme serait impliquée dans certaines pathologies neurologiques d'où son intérêt comme cible potentielle pour le traitement de ces derniers tels que la Schizophrénie et la maladie de Huntington. Elle hydrolyse à la fois l'AMPc et le GMPc avec toutefois une meilleure affinité pour le premier. Elle contient un domaine catalytique PDE situé dans l'extrémité C-terminale et deux domaines GAF dans l'extrémité N-terminale. A ce jour, il n'existe qu'un seul gène dans cette famille, PDE10A donnant 4 variants identifiés. [16] [15][21]

4.1. Domaine catalytique

La structure cristalline de la PDE10A humaine obtenue à partir de la PDB (ID : 2OUP) a été utilisée pour mettre en évidence les résidus d'acides aminés du site catalytique permettant la liaison du substrat à l'enzyme. Il s'agit : 1) Gln-726, le résidu glutamine invariant qu'on retrouve dans toutes les PDE. Il forme des interactions hydrogène avec le cycle adénine ou guanine. 2) Phe-729 et Ile-692 qui forment le champ hydrophobe, stabilisant ainsi le cycle adénine ou guanine aromatique, par des interactions hydrophobes. 3) deux métaux divalents dans la poche de liaison des métaux, Zn^{2+} et Mg^{2+} , coordonnent le groupe phosphate pour l'hydrolyse. [11]

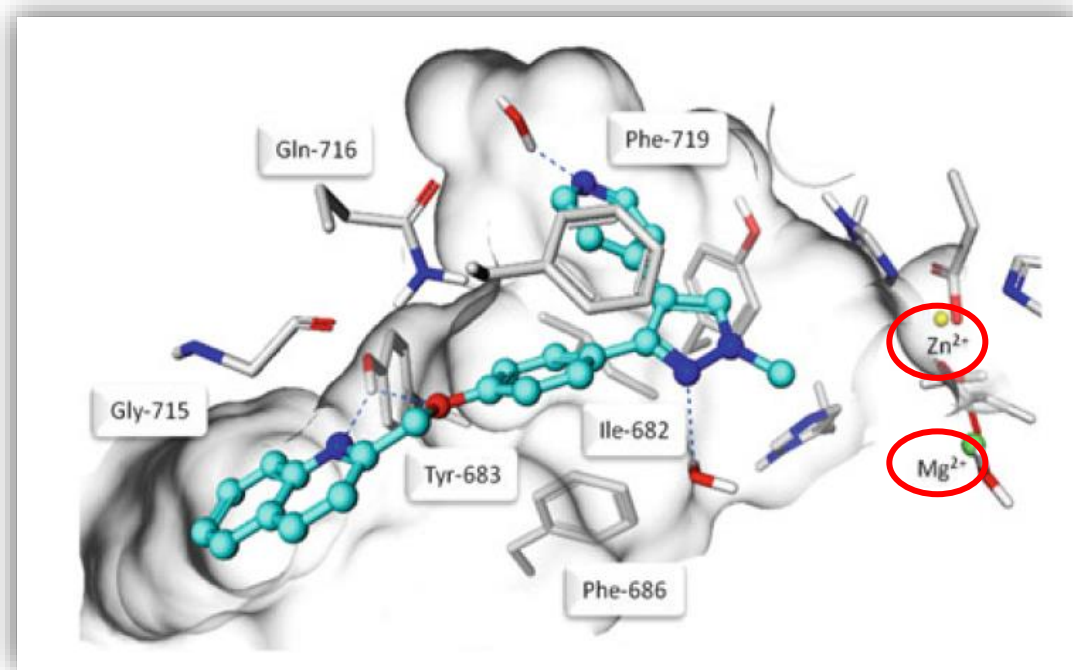


Figure N°4 : Site de liaison de la PDE10A. [11]

4.2. Mécanisme d'action

Afin de comprendre l'importance de PDE10A pour le traitement de la SCZ, il est important de passer en revue les circuits striataux dans lesquels l'enzyme est exprimée. Le striatum joue un rôle central dans l'atténuation du signal dans les circuits des noyaux gris centraux impliqués dans la cognition, les processus émotionnels et les réponses motrices. Plusieurs articles de revue récents détaillent les subtilités de cette région cérébrale. On a émis l'hypothèse que deux circuits principaux signalent le striatum : la voie striatonigrale (directe) impliquant des neurones striatonigraux enrichis en récepteurs D1, l'activation des récepteurs D1 stimulant l'activité de l'adénylate cyclase, c'est la voie qui atténue la force des comportements de codage des entrées qui sont adaptatifs pour une réponse souhaitée et la voie striatopallidale (indirecte) comprenant des neurones striatopallidaux enrichis en récepteurs D1, l'activation du récepteur D2 entraînant une inhibition de l'activité de l'adénylyl cyclase cette voie est responsable de la filtration des informations de fond non pertinentes.

L'inhibition de la phosphodiesterase 10A peut fournir une occasion unique de comprendre le fonctionnement clinique de ces voies. Car tous les deux ont besoin de la

messagerie AMPc / GMPc pour propager les entrées neurochimiques, les inhibiteurs de PDE10A offrent une nouvelle opportunité de tester la double activation de ces voies. [11] [22]

5. Les inhibiteurs des PDE10A

Plusieurs inhibiteurs spécifiques de PDE10 ont été développés au cours des dernières années. Des études antérieures ont confirmé que les inhibiteurs de la PDE10A avaient une activité biologique importante dans le traitement des troubles psychiatriques et neurologiques tels que la schizophrénie.[4]

D'après les études et les confirmations des cliniciens, seule la papavérine émerge du lot qui compte plus de 100 inhibiteurs. C'est le premier inhibiteur connu de la PDE10A, également le seul médicament approuvé jusqu'à présent.

5.1. Papavérine

Formule chimique : $C_{20}H_{21}NO_4$

PM : 339,385 g/mol/ **IC50 :** 40nM

La papavérine est un alcaloïde dérivant de la phénylalanine et de la tyrosine, dont le motif structural de base est le noyau isoquinoléique, extrait du latex du pavot à opium (*papaver somniferum*). Utilisé jusque-là pour son activité contre les contractions involontaires (spasmes) de certains muscles. Il s'avère également un inhibiteur très efficace de la phosphodiesterase 10A, qui est une enzyme fortement impliquée dans les maladies neurologiques telles que la schizophrénie. [23] [24].

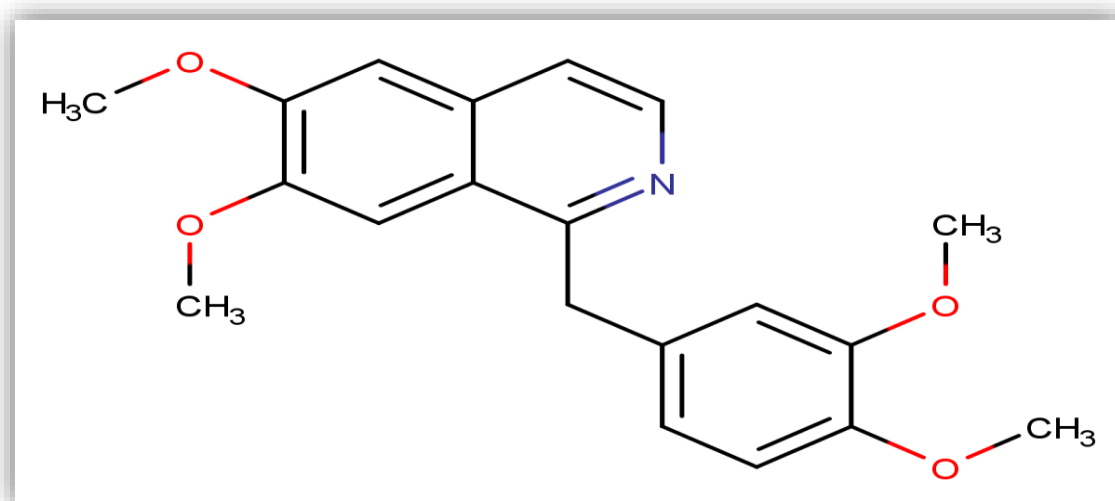


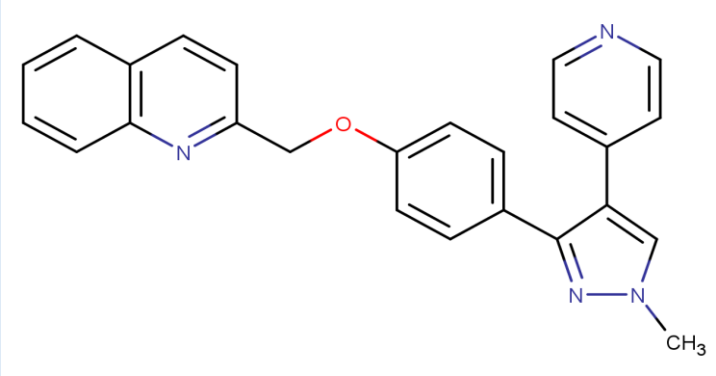
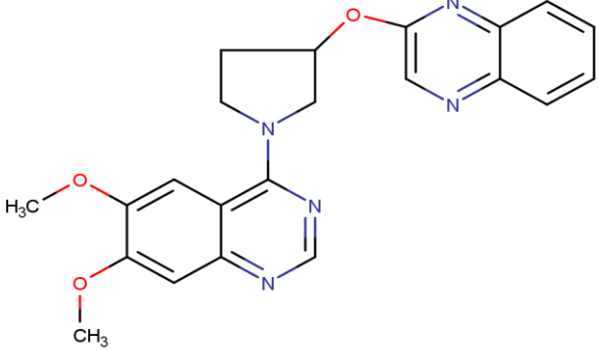
Figure N°5 : Structure chimique de la papavérine. [11]

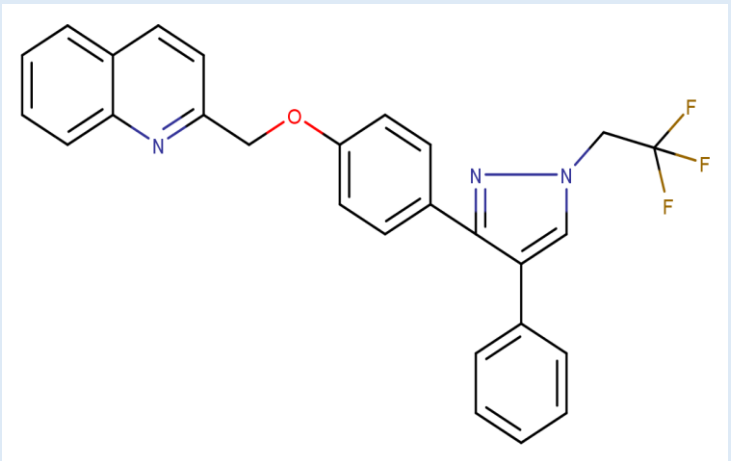
5.2. Autres inhibiteurs

Plusieurs travaux ont conduit au développement de nouvelles classes d'inhibiteurs permettant d'améliorer le processus de traitement de la SCZ. Nous allons en citer trois exemples les plus cités dans la littérature. Sur le plan pharmacologique, ces composés qu'on retrouve dans le tableau 2, sont extrêmement puissants et sélectifs. Il s'agit des dérivés des dialkoxyquinoxalines (**par exemple, PQ-10**) qui sont des similaires à la papavérine.

Également la découverte de **TP-10** et **MP-10**, qui ont été pris pour base pour lancer une nouvelle génération d'inhibiteurs.[4]

Tableau N°2 : Inhibiteurs de la PDE10A avec structures et IC50. [4]

Inhibiteurs de la PDE10A	IC50	Structure chimique
MP-10	0.18nM	
PQ-10	6nM	

<p>TP-10</p>	<p>0.3nM</p>	 <p>The chemical structure of TP-10 is a complex molecule. It features a quinoline ring system on the left, connected via a methylene group to an oxygen atom. This oxygen atom is part of an ether linkage to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is further connected to an imidazole ring. The imidazole ring has a phenyl group attached to its 2-position and a propyl chain attached to its 4-position. The terminal carbon of this propyl chain is substituted with three fluorine atoms, forming a trifluoromethyl group.</p>
---------------------	--------------	--

Chapitre 3 : Le Docking Moléculaire

1. Introduction

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement pré-clinique, [25] entre 12 et 15 ans et près d'un milliard de dollars sont nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament. [26]

Le médicament ou la molécule thérapeutique est généralement une petite molécule activant ou inhibant la fonction d'une biomolécule telle que les protéines et entraînant un bénéfice thérapeutique pour le patient. Fondamentalement, la conception de médicament inclut la conception de petites molécules de formes et charges complémentaires à la cible moléculaire avec laquelle elles interagiront. [27]

Elles nécessitent, entre autres, l'investigation de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui se basent actuellement de plus en plus sur des approches informatisées *in silico*, avant l'utilisation des tests *in vitro* et *in vivo*. [25]

L'un de ces outils est la modélisation moléculaire et plus précisément l'arrimage moléculaire (plus souvent connu sous le terme anglo-saxon "Docking").[28]

2. Le Docking moléculaire

Docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français) est le nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire le plus souvent une protéine (cible) et d'une petite molécule (ligand). Le terme docking seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand ». [26]

Le docking est une technique informatique employée initialement pour la prédiction et la reproduction des complexes protéine-ligand.[29]

Cette méthode permet de modéliser les meilleures orientations et conformations du ligand sur une surface protéique (aussi appelé Récepteur ou cible), et d'évaluer sous la forme d'un score la capacité d'interaction entre ces deux objets. [30]

En effet, avec le développement de la cristallographie par rayons X et l'outil informatique, les méthodes de modélisation par docking moléculaire sont devenues des étapes cruciales dans de nombreux programmes de découverte de médicaments. L'introduction du criblage virtuel a offert une nouvelle voie d'identification de ligands. Le criblage virtuel basé sur la structure 3D de la protéine consiste à amarrer et à prédire l'affinité d'un grand nombre de molécules (collectées en chimiothèques) pour le site actif ciblé. Les molécules les plus prometteuses sont sélectionnées, achetées ou synthétisées puis testées expérimentalement. [26]

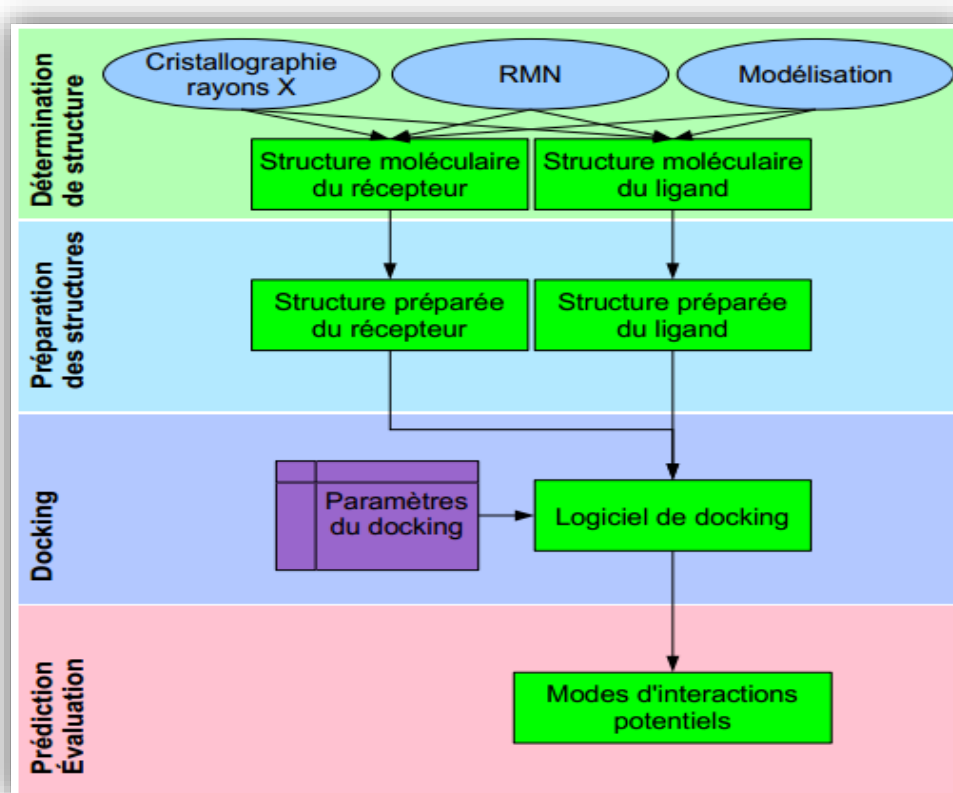


Figure N°6 : Protocole typique d'un docking. [31]

Cette démarche est aujourd'hui couronnée de succès en mettant sur le marché un bon nombre de médicaments, citons à titre d'exemple : indinavir ; un inhibiteur puissant de protéases du VIH et célécoxib inhibant sélectivement la cyclo-oxygénase 2. [32]

2.1. Les étapes du docking moléculaire

Une stimulation de docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires : le docking et le scoring.

2.1.1. La première dite de « docking » :

Est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles.

2.1.2. La deuxième dite de « scoring » :

Est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine dans chacun des complexes sélectionnés lors de l'étape précédente et de donner un score aux poses obtenues pour ne retenir que la meilleure. [33]

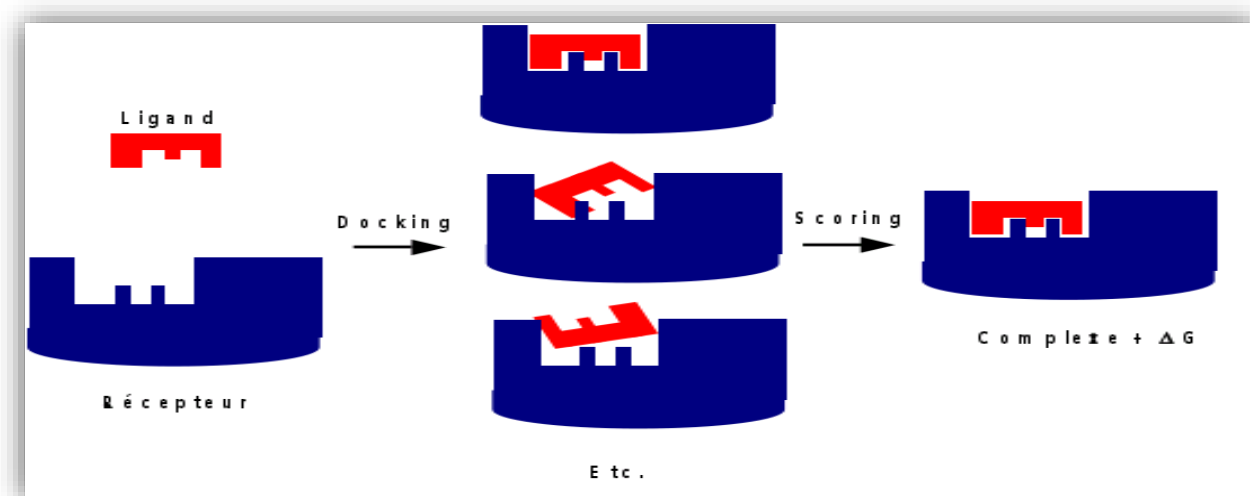


Figure N°7 : Stimulation du docking et scoring. [33]

3. Les interactions protéines-ligands :

Au niveau du site actif, le processus d'interaction se fait par liaison complémentaire du ligand avec l'architecture protéique. Cette association est assurée grâce à plusieurs types de liaisons faibles. [25]

3.1. La liaison hydrogène

La liaison hydrogène est une force attractive qui s'opère entre deux groupes d'atomes impliquant un atome d'hydrogène. Cette liaison consiste essentiellement dans l'interaction entre deux molécules : une molécule possédant un donneur d'électrons ; typiquement azote, oxygène, fluor et une autre molécule possédant un atome H accepteur d'électron. Les valeurs des angles et des distances varient respectivement de 90 à 180 degrés et de 1.2 à 4.0 Å. [34]

3.2. Interaction ionique

Les interactions ioniques résultent d'une force d'attraction électrostatique entre deux atomes de charges opposées. [35]

3.3. Les interactions de Van Der Waals

Elles résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes adjacents conduisant à la présence d'une force attractive pour des distances de 3-4 Å°. Les interactions de van der Waals sont généralement faibles. Leur importance provient du nombre cumulé de liaisons créées. [25]

3.4. Les interactions hydrophobes

Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent donc pas s'hydrater ; on les nomme pour cette raison substances hydrophobes. [25]

4. Les outils du docking moléculaire

Les logiciels de Docking sont des outils utiles en biologie, pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands) conçues pour interagir sur le plan moléculaire avec leurs protéines cibles (récepteurs), afin d'agir sur les voies biologiques dans lesquelles ces dernières sont impliquées. [31]

Pour réaliser un docking moléculaire, deux structures sont nécessaires : la cible ou récepteur et le ligand ou inhibiteur.

4.1. Récepteur

Le récepteur est une macromolécule de nature protéique disponible via la « *Protein Data Bank* » ou PDB. Cette dernière est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) de macromolécules biologiques : protéines essentiellement et acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN. [36]

Les différentes conformations tridimensionnelles des structures se trouvent sous extension *pdb*, lisibles par les logiciels de docking, il est donc facile de télécharger le fichier de

la protéine, il suffit juste de consulter la PDB et inscrire le nom de la structure sur la barre de recherche. Le fichier pdb contient plusieurs informations vis-à-vis la macromolécule en question par exemple : le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure, la méthode expérimentale, ...etc. Également on y retrouve des informations sur la structure primaire, les hétéro-atomes (ligand, métaux, résidus modifiés, ...etc.), la structure secondaire et les coordonnées atomiques X, Y et Z déterminant la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée.

Il faut tenir compte que certaines protéines ne sont pas disponibles au niveau de la PDB, pour résoudre cet inconvénient, il devient nécessaire de construire la structure 3D de la cible souhaitée en utilisant la modélisation par homologie basée sur la similitude des séquences que contient une autre protéine au niveau de cette banque de donnée. [26]

4.2. Ligand

Un ligand est, en général une petite molécule capable de se lier de manière réversible à une macromolécule cible, de nature protéique ou nucléique. La liaison ainsi constituée peut soit enclencher un cycle de modifications ayant pour point de départ le récepteur (effet activateur), soit au contraire inhiber le fonctionnement de celui-ci (effet bloquant). C'est ce dernier cas qui nous intéresse dans notre étude ici. [37]

En docking moléculaire, le ligand doit également être sous forme 3D. A ce titre, il existe des programmes de construction moléculaire 3D tels que : Titan, ChemDraw, etc. permettant de dessiner le ligand, l'optimiser et l'enregistrer dans différents formats (pdb, mol2, ...).

Le ligand peut provenir de la littérature scientifique, ou de chimiothèques telles que Pubchem, Zinc, la chimiothèque Nationale Française ...etc. [26]

5. Les programmes du docking

L'utilisation de méthodes informatiques tel que le docking moléculaire a largement facilité la découverte de nouveaux candidats médicaments. En effet celles-ci permettent de tester en un temps relativement court des millions de molécules afin de dégager celles capables d'interagir avec le site de liaison d'une protéine. [35]

Plus de 30 logiciels de docking sont actuellement disponibles. Dont AutoDock qui a été utilisé dans notre travail, ainsi que, GOLD, FlexX. Qui sont les plus fréquemment cités et pèsent 53 % du total de citations trouvées dans la littérature. [25]

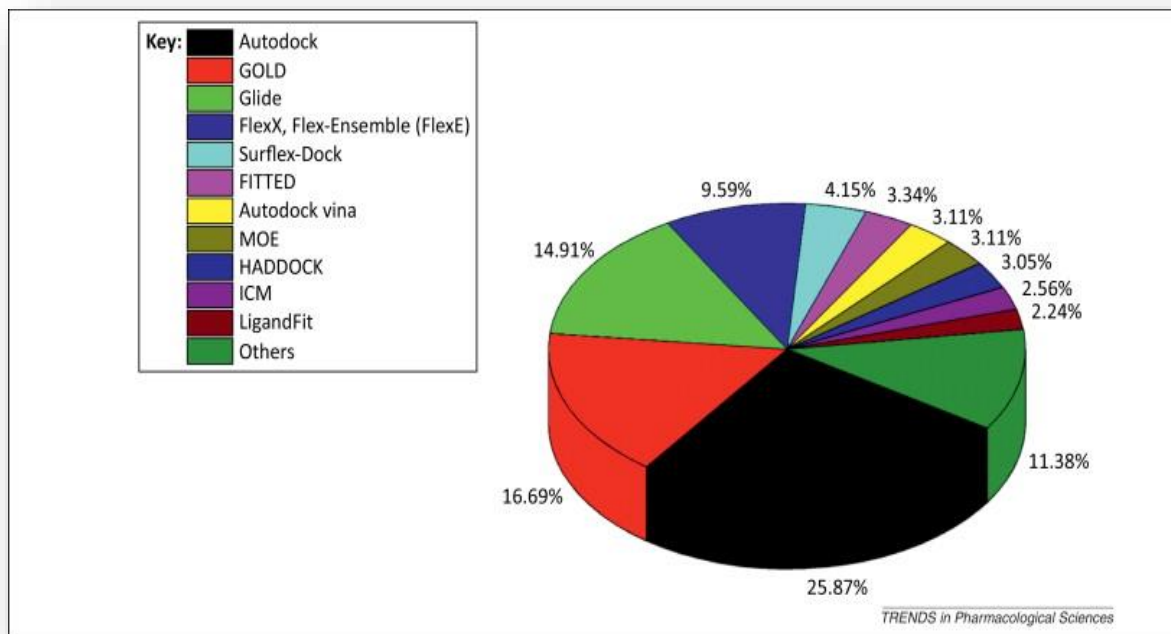


Figure N°8 : Les programmes de docking les plus cités. [38]

Tableau N°3 : Principaux programmes de docking moléculaire. [25]

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc./autodock
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold /
flexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/Fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.shrodinger.com/products /glide.html
Dock	UCSF	http://www.dock.combio.ucsf.edu/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

Chapitre 4 : Matériel et Méthodes

1. Matériel

Dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs de la phosphodiesterase 10A, l'initiation aux approches de modélisation par docking moléculaire s'est avérée essentielle, pour y parvenir nous avons utilisé le matériel suivant :

1.1. Microordinateur

Dans le travail présent nous avons utilisé deux micro-ordinateurs puissants ayant une mémoire vive de 4GO.

On signale que tous les programmes utilisés dans cette étude sont installés sous le système d'exploitation Windows 7 ; 64bits.

1.2. Programmes

Afin de réaliser la partie pratique de notre travail plusieurs programmes ont été utilisés :

Les calculs de docking moléculaire, ont été réalisés en utilisant le programme « AutoDock » 4.2.6 [39] dans sa version la plus récente. Il s'agit d'un ensemble de sous programmes destinés pour prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur [26], l'interface graphique AutoDock Tools version 1.5.6 a été utilisé afin de fournir des fichiers de ligands et de l'enzyme en format *pdbqt*, permettant ainsi la réussite des calculs de docking moléculaire avec AutoDock utilisant l'algorithme génétique Lamarckien.

Le second programme utilisé est « VMD » version 1.9.1 [40], qui a servi à la visualisation ainsi qu'à la préparation des ligands et de l'enzyme étudiée. La construction moléculaire des ligands issus de la littérature ainsi que la minimisation de leur énergie intramoléculaire ont été réalisés à l'aide de programme « Titan »,

Le programme libre « OpenBabel » version 2.0.2 [41], nous a servis pour la conversion des fichiers, contenant les données chimiques, d'un format à un autre (*pdb, mol, sdf, smi... etc*). Le logiciel « Excel » [42] nous a permis de tracer et calculer respectivement la droite et le coefficient de corrélation linéaire. Nous nous sommes également servis du programme « MarvinSketch » dans sa version 15.9.7 [43], pour la construction 2D des différents ligands cités dans notre travail. Afin d'étudier les interactions établies entre le site actif de l'enzyme et

inhibiteurs, nous avons utilisé le programme « Maestro » dans sa dernière version 11.3 [44]. Le serveur « SwissADME » [45], nous a permis de calculer les propriétés inhérentes aux propriétés ADME des inhibiteurs proposés. Enfin le serveur « PreADMET » version 2.0 [46], a servi à la prédiction de la toxicité in silico, par différents tests ayant servi de modèles fiables.

1.3. Banques de Données

1.3.1. « PDB » (Protein Data Bank) :

La PDB est la principale source de données de biologie structurale qui permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. [47]

1.3.2. « PubChem »

C'est une banque de donnée américaine de molécules chimiques gérée par NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). Elle répertorie plusieurs millions de composés, principalement des petites molécules, mais également des molécules plus grandes telles que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules modifiées chimiquement en mettant en ligne gratuitement leurs structures et leurs propriétés physico-chimiques [48]. Cette base nous a été utile afin d'obtenir des similaires structuraux de notre ligand de base.

2. Méthodes

2.1. Docking moléculaire (D.M)

2.1.1. Préparation de l'enzyme

La phosphodiesterase 10A est la cible thérapeutique que nous avons étudiée dans notre travail, sa structure tridimensionnelle est disponible sous format *pdb* via la banque de données *Protein Data Bank*. Parmi les 10 complexes "PDE10A humaine-inhibiteur" proposés par cette banque, nous avons choisi le code **5UWF**. Le choix de ce code est dicté par sa faible valeur de résolution 1.87 Å ainsi d'RMSD qui égale à 0.6 Å. Le complexe a été téléchargé sous format *pdb*. (Voir figure N° : 9).

Les caractéristiques de cette enzyme sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau N°4 : les caractéristiques de la 5UWF.

Enzyme	Code PDB	Résolution (Å)	Classification	Nombre de chaines	Nombre d'AA
PDE10A	5UWF	1.87	3.1.4.17	2 (C, D)	688

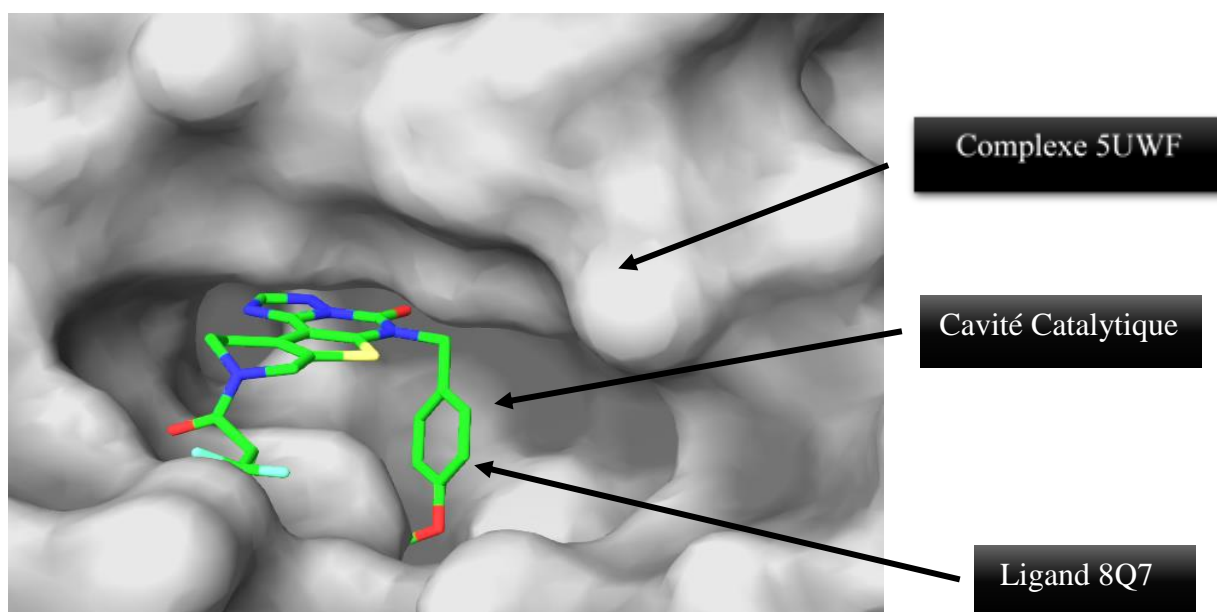


Figure N°9 : Représentation par Maestro du complexe 5UWF.

Avant son utilisation par AutoDock, le complexe 5UWF a subi quelques modifications nécessaires. En premier lieu la chaîne D a été supprimée pour garder seulement la chaîne C, cette dernière a été séparée de son inhibiteur portant le code 8Q7 afin de garder uniquement l'enzyme avec un site actif libre tout en éliminant les molécules d'eau. Par la suite, tous les hydrogènes manquants sont rajoutés et les charges partielles de type « Kollman » sont calculées grâce au programme AutoDock Tools. La protéine ainsi préparée est enregistrée dans un fichier de format *pdbqt*.

2.1.2. Préparation des inhibiteurs

Afin d'établir l'étude de corrélation linéaire, 44 inhibiteurs issus de la littérature ont été construits manuellement en faisant appel au programme Titan. Pendant cette étape il est très important de tenir compte de l'état d'hybridation de chaque atome et du type de liaison simple, double ou triple, avec une étape de minimisation importante de l'énergie potentielle. Les structures 3D des ligands obtenus sont enregistrés au format *pdb* puis en *pdbqt* par AutoDock Tools.

D'autre part, les fichiers des structures 3D de 369 similaires du composé N°42 ont été téléchargés à partir de la PubChem sous extension *SDF*, ensuite convertis en *PDB* à l'aide du programme OpenBabel. Comme pour l'enzyme, les fichiers des ligands ont été enregistrés en *pdbqt* ; format d'entrée requis pour le docking avec AutoDock.

A la lumière des résultats du docking moléculaire avec les similaires, nous avons tenté de proposer des structures nouvelles avec une meilleure affinité vis à vis de la PDE 10A. Après avoir sélectionné le composé de départ, nous avons pris le meilleur inhibiteur parmi ses similaires, sur lequel deux types de substitutions ont été effectuées une mon-substitution, puis une bi-substitution, sur ses trois radicaux R1, R2, R3.

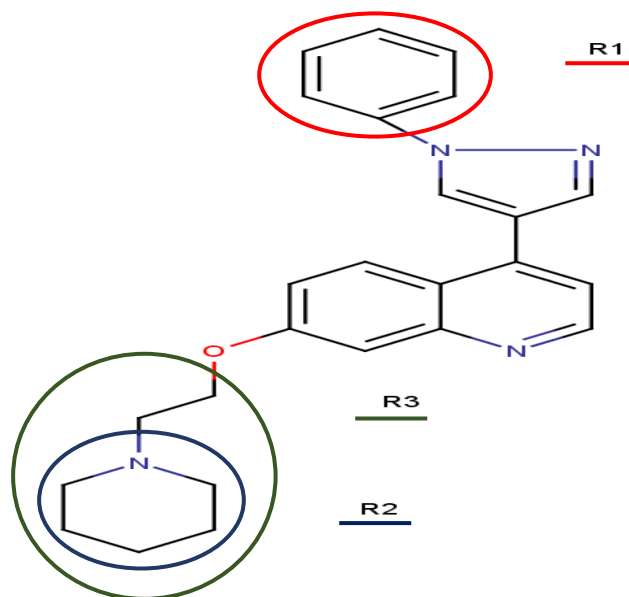


Figure N°10 : Meilleur similaire (les radicaux en couleurs).

La substitution a fait également appel au programme de construction moléculaire Titan, les molécules construites sont enregistrées dans le format *pdb* puis au format *pdbqt*.

2.1.3. Etapes du Docking moléculaire

Cette étape a été réalisée avec le programme AutoDock version 4.2.6, nécessitant la disponibilité de la protéine sous format *pdbqt*, pendant le docking la protéine a été gardée rigide tandis que les ligands ont été considérés comme flexibles. En ce qui concerne le site actif, il a été défini de manière manuelle dans le but d'englober la totalité de l'espace couvert par le ligand de référence dans le complexe d'origine. Le centre de la boîte d'amarrage a été déterminé par les coordonnées $X = 56.231$, $Y = 109.736$, $Z = 37.259$ avec les dimensions $40 \times 40 \times 40$. L'espacement ou la maille de la grille est fixé par défaut à 0.375 \AA . Pour établir cette étape, nous avons exécuter ces instructions :

- ✓ Grid / Macromolécule / Open / codePDB.pdbqt / Yes / Ok
- ✓ Grid / Set map type / Open ligand / CodePDB.pdbqt
- ✓ Grid / Grid box (configuration du site actif)
- ✓ Run / Autogrid / Parametre filename / Browse / CodePDB.gpf
- ✓ Program pathname / Browse / Disque C The scripps / Autogrid4

La boîte qui en résulte englobe largement le site actif de l'enzyme et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés dans cet éventuel site. Ces instructions sont enregistrées dans un fichier texte avec l'extension *gpf*.

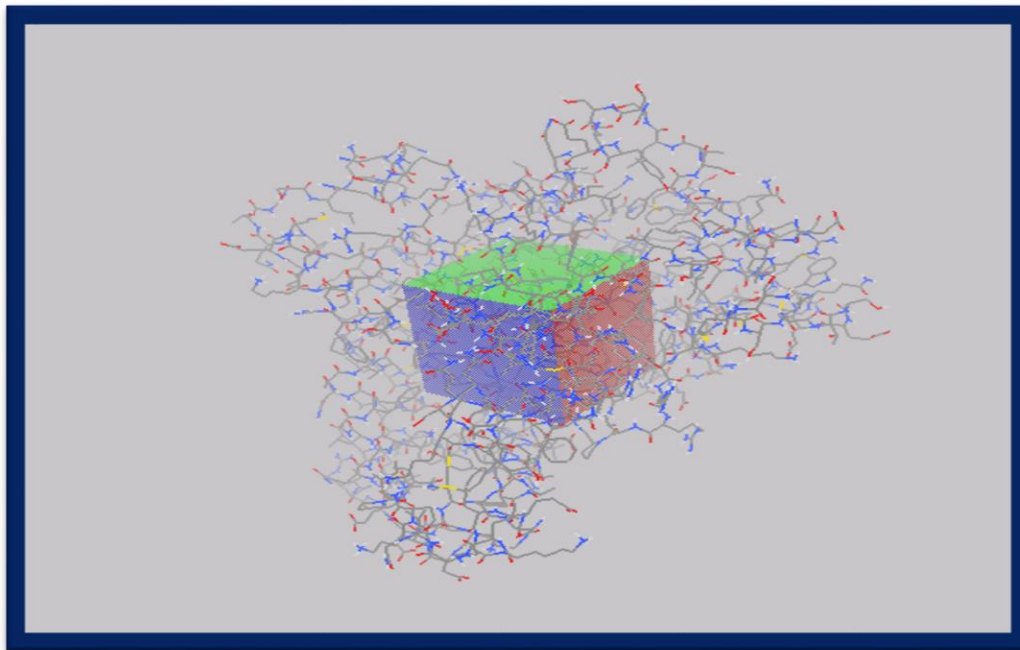


Figure N°11 : Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de la PDE10A

L'étape qui suit consiste à exécuter les instructions contenues dans le fichier *gpf* grâce au sous-programme AutoGrid4 afin de calculer l'énergie d'interaction entre la protéine et le ligand ainsi que l'énergie d'interaction entre eux. Les résultats sont sauvegardés également dans un fichier texte mais avec extension *glg*. Le docking moléculaire par AutoDock permet de générer les dix (10) meilleures positions (conformations) de chaque ligand étudié au sein du site actif, classées par leur score, cette étape a été réalisée grâce au sous-programme AutoDock4, tout en suivant ces étapes :

- ✓ Docking / Macromolecule / Set rigide filename / Open codePDB.pdbqt
- ✓ Docking / Ligand / Choose / CodePDBlig / Select ligand / Accept
- ✓ Docking / Search parametres / Genetic algorithm / Accept
- ✓ Docking / Docking parameters / Accept
- ✓ Docking / Output / Lamarckian GA (4.2) / (enregistré le fichier sous forme codePDB.dpf)
- ✓ Run / Autodock / Parametres filename / Browse / Selection de codePDB.dpf

2.1.4. Analyse des résultats du D.M

Les résultats de docking effectués par le sous-programme AutoDock4 sont générés dans un fichier texte avec l'extension *dlg*. Dans ce fichier les inhibiteurs sont classés en fonction de leur énergie d'interaction (Kcal/Mole) vis-à-vis le site actif de l'enzyme, on y trouve également les différentes valeurs de l'écart quadratique moyen (*Root Mean Square Deviation* ou le RMSD). Par la suite la visualisation des interactions des meilleurs complexes a été établie par le programme Maestro 11.3.

2.2. Filtrage ADME/tox

2.2.1. Propriétés physico-chimiques

Chaque médicament éventuel doit se conformer à plusieurs propriétés de base, tels son faible coût de production, être soluble, stable mais doit aussi se conformer à des barèmes associés à ses propriétés pharmacologiques d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité. En 1997 Lipinski et al ont proposés « **la règle de 5** » également appelée « **règle de LIPINSKI** » permettant de déterminer si un composé chimique possède des caractéristiques médicamenteuses précises. Selon cette règle, un composé possède toutes les chances d'être disponible oralement s'il respecte au moins 3 des 5 critères suivantes :

1. Possède une masse moléculaire inférieure à 500 daltons.
2. Un coefficient de partition (logP) ou une lipophilie entre -2 et 5.
3. Ne possède pas plus de 5 donneurs de ponts hydrogène (OH et NH).
4. Ne possède pas plus de 10 accepteurs de ponts hydrogène (O et N).
5. Le nombre de fonctions rotatives (flexibles et linéaires) inférieur à 15. [49]

Des compléments ont été apportés, notamment par Veber et al (2002), suggérant que les composés qui répondent uniquement aux deux critères suivants, favoriseraient une bonne biodisponibilité orale. [50] :

1. 10 liaisons rotatives ou moins.
2. Une surface polaire égale ou inférieure à 140 Å².

La vérification de la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse chimique, a été également établi.

2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Pour déterminer la voie d'administration d'un médicament, la présence de plusieurs barrières biologiques dans le corps humain doit être prise en compte. Les barrières biologiques incluent les barrières buccale, gastrique, intestinale, pulmonaire, nasale, vaginale, testiculaire, oculaire, hépatique, rénale, placentaire, hématoencéphalique et de la peau. La molécule doit être absorbée pour se retrouver dans la circulation systémique et être distribuée dans les tissus et les organes. La phase d'essais précliniques demande l'utilisation de modèles expérimentaux *in silico*, *in vitro* et *in vivo* comme outils de prédiction de l'absorption chez l'humain. Les modèles animaux sont les plus fiables pour évaluer l'absorption des médicaments [51]. Les tests effectués sur les animaux peuvent être accompagnés ou précédés par les tests BBB-PAMPA, qui utilisent un mélange de phospholipides infusés dans des microfibrilles lipophiliques avec des lipides chargés négativement, un système de membrane artificielle performante et représentative des propriétés des membranes lipidiques du cerveau. Les données sont utilisées pour prédire les cinétiques de passage des membranes du cerveau. [52]

L'inhibition d'un ou plusieurs isoformes (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4...) de cytochromes P450 par un composé, cause une diminution du métabolisme des autres molécules biotransformées par les isoformes inhibées. Cette diminution provoque un ralentissement de la détoxification et élimination des molécules et une accumulation dans l'organisme. La concentration de ces molécules peut augmenter jusqu'à arriver à des niveaux toxiques. En clinique, les conséquences de l'inhibition des cytochromes P450 sont généralement négatives, et elles provoquent des symptômes graves chez les patients, Mais il y des cas où l'inhibition des cytochromes P450 peut être considérée comme utile quand elle permet d'obtenir une augmentation de la biodisponibilité de médicaments, et d'améliorer son efficacité. [53]

2.2.3. Tests de toxicité aigue

La mutagénèse a pour objectif de détecter d'éventuelles modifications du matériel génétique induites par le médicament (effet mutagène ou clastogène).

Le test d'Ames (1975) est le test de génotoxicité le plus répandu. On y utilise des souches de bactéries (*Salmonella typhimurium*) qui ont perdu par mutation la faculté de synthétiser un acide aminé, l'histidine ; on cultive ces bactéries sur des milieux sans histidine, en présence de substance à tester (native ou traitée avec des enzymes hépatiques). Si la substance n'est pas mutagène, le développement des bactéries n'a pas lieu ; dans le cas contraire, la substance

provoque une mutation "réverse", qui redonne aux bactéries la faculté de synthétiser l'histidine et donc de se développer.

La cancérogénèse est une étape permettant de détecter un éventuel pouvoir cancérigène du produit, qui sera administré au long cours (2ans ou plus), chez 2 espèces (généralement rat et souris) avec 3 niveaux de doses. La voie d'administration sera identique à celle utilisée en clinique. Il est nécessaire d'apporter la preuve de l'exposition au produit par des mesures répétées de concentration plasmatique. [54]

Les tests d'inhibition du gène hERG, (tests pour les nouveaux médicaments réservés aux essais). Ce test sert habituellement à révéler le mécanisme qui sous-tend différents cas d'arythmie associée aux canaux ioniques et à dévoiler l'inhibition du courant ionique comme un effet primaire ou secondaire du produit pharmacologique. [55]

Également, des tests utilisant des espèces aquatiques ; poissons ex : (Daphnia, Medaka, Minnow) et algues peuvent être utiles pour vérifier la toxicité d'un candidat médicament. Les paramètres généralement mesurés lors de ces essais sur les différentes espèces sont : la mobilité, croissance et reproductibilité...etc. [56]

Dans notre travail, ces paramètres ont été calculés et déterminés en utilisant les deux serveurs : SwissADME et PreADMET. Il faut tenir compte que les composés doivent être convertis au format *smile* pour le premier serveur et au format *sdf* pour le second, afin d'établir le filtrage ADME/tox.

Chapitre 5 : Résultats et Discussion

1. Tests de fiabilité du programme AutoDock

L'étude *in silico* de l'inhibition de la phosphodiesterase 10A par docking moléculaire nécessite une évaluation préalable de la performance du programme AutoDock par trois tests différents :

- L'écart quadratique moyen ou le RMSD (root mean square deviation).
- L'analyse visuelle.
- Le coefficient de corrélation (r).

1.1. RMSD

Souvent, les performances d'un programme de docking moléculaire sont évaluées en termes de capacité à reproduire le mieux possible des complexes expérimentaux. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD de la position du ligand simulée par le logiciel vis-à-vis de celle déterminée expérimentalement au niveau de la PDB. Selon les travaux de GABB J et al (1997) [57], les résultats de simulation sont fiables si les valeurs du RMSD sont inférieurs à 2 Å.

Le test de fiabilité du programme AutoDock par le RMSD, a été réalisé sur 100 complexes protéines-ligands pris de manière arbitraire de la PDB (voir annexe N°1). Les complexes sont téléchargés sous format *pdb*.

La figure suivante (Figure N°12), présente les résultats du test RMSD donnés en pourcentage (%), à deux intervalles.

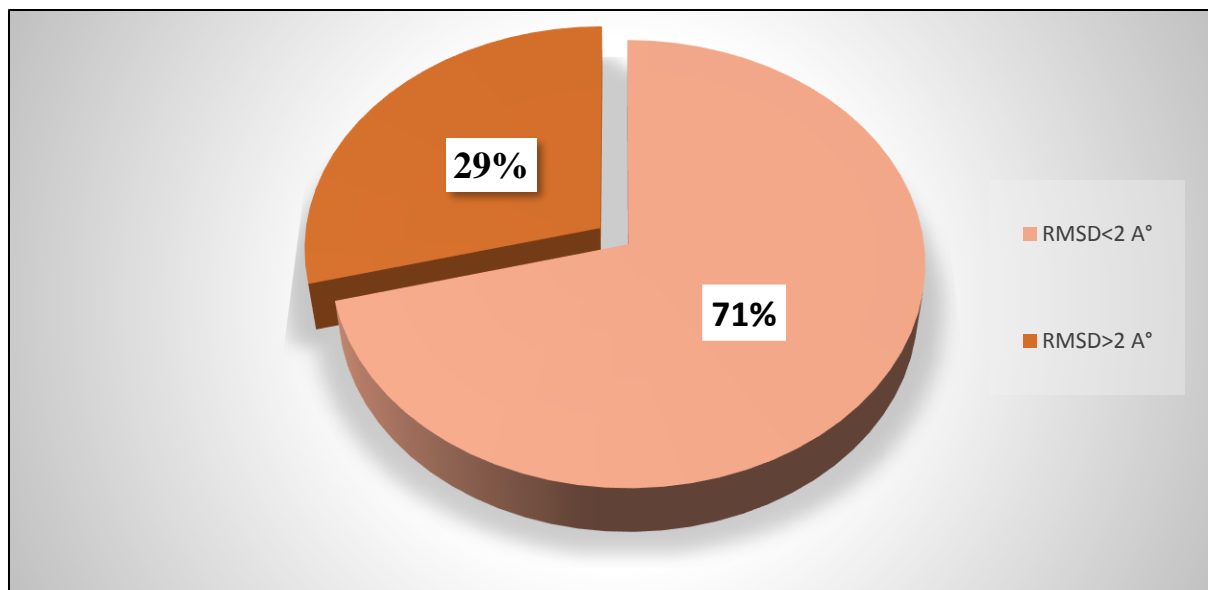


Figure N°12 : Résultats en pourcentage du test RMSD à deux intervalles.

Les résultats obtenus montrent que 71% des valeurs RMSD sont inférieures à 2 Å, alors que seulement 29% des résultats sont supérieurs à 2 Å. Les résultats sont conformes aux travaux de Chikhi A et Bensegueni A (2008) [58], qui montrent que tout programme de docking n'est performant que lorsque le RMSD est inférieur ou égale à 2 Å.

1.2. L'analyse visuelle

L'analyse visuelle est une étape essentielle pour confirmer les résultats du test RMSD et de vérifier d'avantage la performance du programme AutoDock. La visualisation des résultats permet donc de déterminer si un ligand simulé se superpose avec le ligand Co-cristallisé. Dans notre cas, l'analyse visuelle a été réalisée sur quatre complexes (tableau N°5), montrant ceux qui sont correctement placés dans le site actif de la PDE10A et ceux au contraire occupant une mauvaise position spatiale dans ce dernier. La Figure N°13 nous montre les résultats de cette analyse visuelle.

Tableau N°5 : Valeurs de RMSD des quatre complexes étudiés.

Code PDB des complexes	Code PDB des ligands	RMSD (Å)
5UWF	8Q7	0.6
3SN7	540	0.48
5AXP	4LK	4.31
3SNI	546	2.67

Dans le cas des deux complexes 5UWF et 3SN7, la visualisation montre que les modèles des ligands 8Q7, 540 simulés par AutoDock présentent des conformations spatiales parfaitement superposables à celles déterminées expérimentalement par cristallographie qu'on retrouve dans la PDB.

Par contre, les complexes 5AXP et 3SNI pour lesquels nous avons obtenu des valeurs de RMSD dépassant le seuil de 2Å, l'analyse visuelle montre que les poses des ligands 4LK et 546 simulées par AutoDock sont très mal placées dans le site actif de la PDE10A.

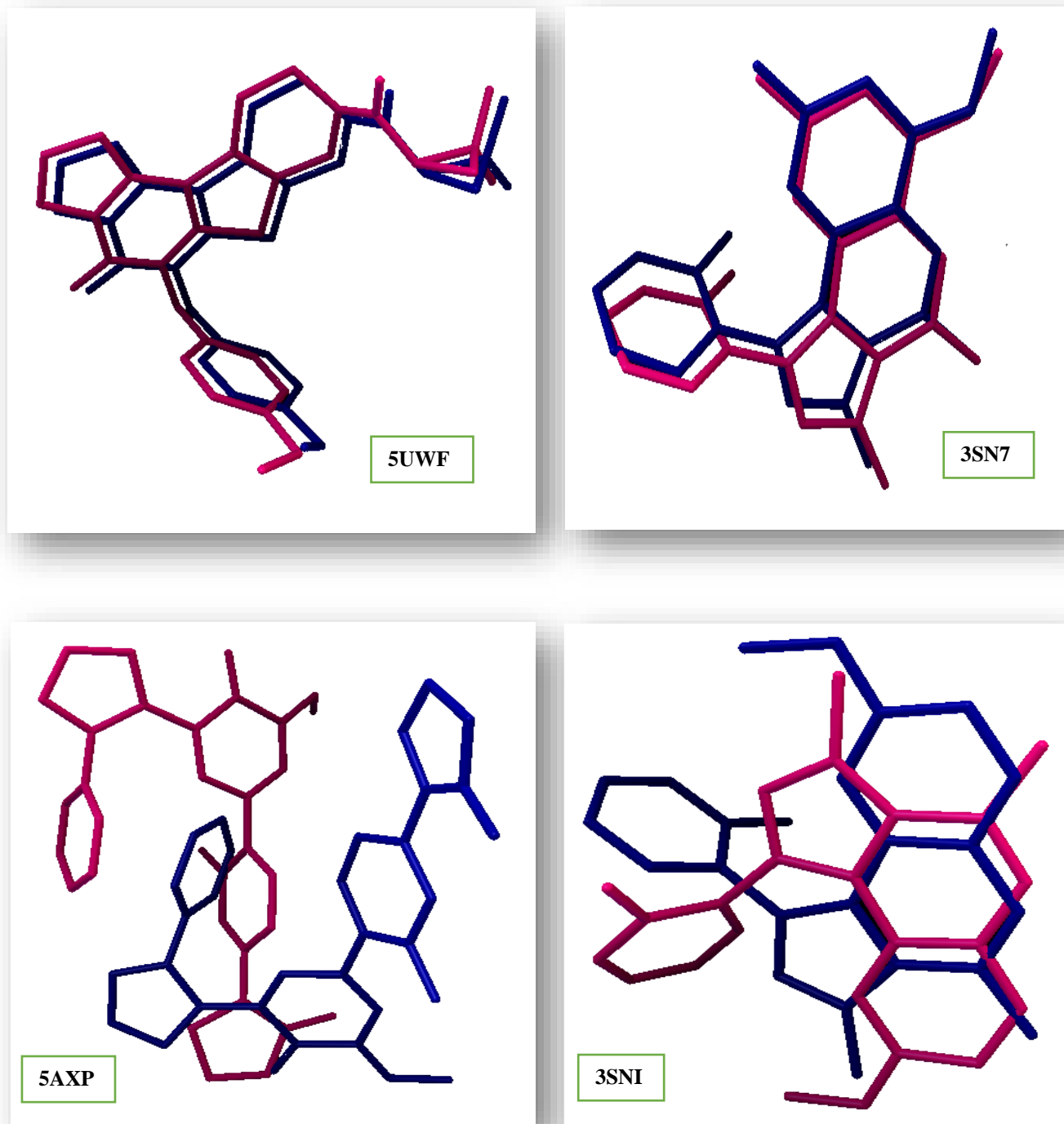


Figure N°13 : Comparaison des conformations obtenues par rayon-X (colorés en Bleu) et par docking moléculaire avec AutoDock (colorés en Rose).

1.3. Le coefficient de corrélation (r)

Ce test consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire en traçant la droite de régression linéaire entre les valeurs des énergies d'interaction (ΔG) des inhibiteurs de la PDE10A calculés par AutoDock et les valeurs de leur IC50 déterminées expérimentalement dans la littérature par des essais *in vitro*.

Dans le présent travail, nous avons utilisé 44 inhibiteurs de la PDE10A issus de la littérature. Les résultats des énergies d'interaction des inhibiteurs étudiés ainsi que leur Log IC50 sont représentés dans le tableau N°6.

Tableau N°6 : Corrélation entre les énergies d'interaction des 44 inhibiteurs de la PDE10A et leur activité biologique (Log IC50).

N°	IC50 (nM)	Log IC50	ΔG (Kcal/Mole)	Références
1	3	0,48	-9,52	[59]
2	1	0,00	-9,22	[60]
3	3	0,48	-9,21	[61]
4	0,18	-0,74	-9,56	[61]
5	6	0,78	-8,76	[17]
6	45	1,65	-9,16	[62]
7	35	1,54	-9,16	[62]
8	17	1,23	-8,85	[62]
9	11	1,04	-8,83	[63]
10	5	0,70	-10,16	[63]
11	3,47	0,54	-8,51	[63]
12	0,96	-0,02	-9,25	[64]
13	23,7	1,37	-8,7	[64]
14	6	0,78	-9,05	[64]
15	210	2,32	-8,47	[65]
16	37	1,57	-8,91	[65]
17	0,76	-0,12	-10,46	[21]
18	49	1,69	-8,63	[64]
19	2,95	0,47	-8,48	[4]
20	35	1,54	-9,37	[66]

21	29	1,46	-9,35	[67]
22	250	2,40	-8,27	[59]
23	64	1,81	-8,98	[59]
24	1600	3,20	-7,78	[59]
25	950	2,98	-8,59	[59]
26	240	2,38	-8,66	[59]
27	140	2,15	-8,42	[59]
28	130	2,11	-8,82	[59]
29	93	1,97	-9,16	[59]
30	250	2,40	-8,67	[59]
31	31	1,49	-9,29	[59]
32	13	1,11	-9,51	[59]
33	12	1,08	-9,42	[59]
34	135	2,13	-9,06	[67]
35	2	0,30	-10,61	[68]
36	280	2,45	-8,48	[68]
37	8,6	0,93	-9,59	[68]
38	39	1,59	-9,28	[64]
39	123,2	2,09	-8,64	[69]
40	0,12	-0,92	-10,37	[11]
41	1,3	0,11	-10,06	[11]
42	0,4	-0,40	-10,28	[11]
43	160	2,20	-7,91	[11]
44	40	1,60	-7.45	[4]

L'analyse par régression linéaire réalisée entre les énergies d'interaction et les IC50 (Log IC50) des inhibiteurs étudiés donne un nuage de points (voir figure N°14) avec un coefficient de corrélation égal à 0.70, témoignant que ces deux variables évoluent dans le même sens et donc qu'il existe une forte corrélation linéaire entre elles. Ces résultats apportent la preuve, encore une fois, que le programme AutoDock est hautement performant, ce qui est en parfaite accord avec les travaux de Bensegueni A (2007) [70], qui ont également révélés un coefficient de corrélation nettement supérieur à 0.5.

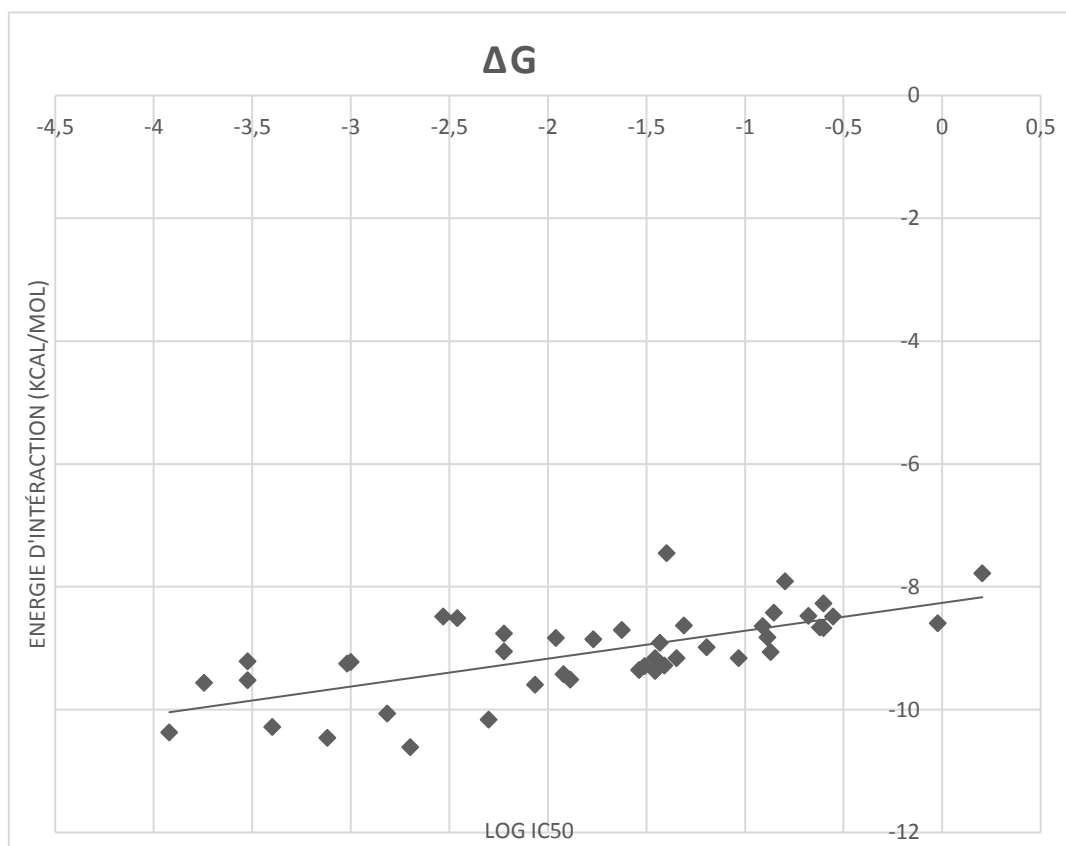


Figure N°14 : Corrélation entre l'activité biologique (Log IC50) de 44 ligands et leur énergie d'interaction vis-à-vis de la PDE10A.

1.4. Conclusion

Les résultats obtenus avec le coefficient de corrélation linéaire, le RMSD et l'analyse visuelle, apportent la preuve de la haute performance du programme AutoDock. Nous pouvons conclure ainsi qu'il s'agit d'un outil suffisamment fiable qui peut être utilisé sans trop de risques d'erreurs afin de générer par simulation *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la PDE10A.

2. Etude des interactions PDE10A-inhibiteurs

Dans le but de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs de la PDE10A, il nous a semblé important d'étudier, en premier lieu les mécanismes impliqués dans l'inhibition de cette éventuelle enzyme. Pour ce faire, nous avons sélectionné trois composés dont deux sont issus de la PDB à partir des complexes ; 5UWF et 3SN7, que nous avons utilisés

précédemment dans le test de performance par le RMSD et l'analyse visuelle. Le troisième composé est fourni par la littérature il s'agit du composé N° 35, que nous avons utilisé dans le test de corrélation linéaire et qui a révélé le meilleur score (-10.61 Kcal/Mole) lors du docking moléculaire.

L'interaction de ces 3 composés avec la PDE10A, que nous avons réalisée avec AutoDoc, a généré 3 complexes dont le nombre et le type de liaisons mis en jeu ont été visualisés par Maestro 11.3.

2.1. Complexe 5UWF

Comme le montre les figures N°15 et 16, le ligand 8Q7 du complexe 5UWF est bien placé dans la cavité hydrophobe de la PDE 10A où il est stabilisé par de nombreux résidus : HID525, TYR524, PHE696, TYR693, ILE692, ILE711, MET713, MET714, GLN726, PHE729, LEU675, ASP674. De plus, ce composé forme une interaction hydrophobe de type (π - π stacking) entre le cycle de l'inhibiteur et le résidu PHE729. En revanche, ce composé n'établit aucune liaison hydrogène avec le site actif de l'enzyme.

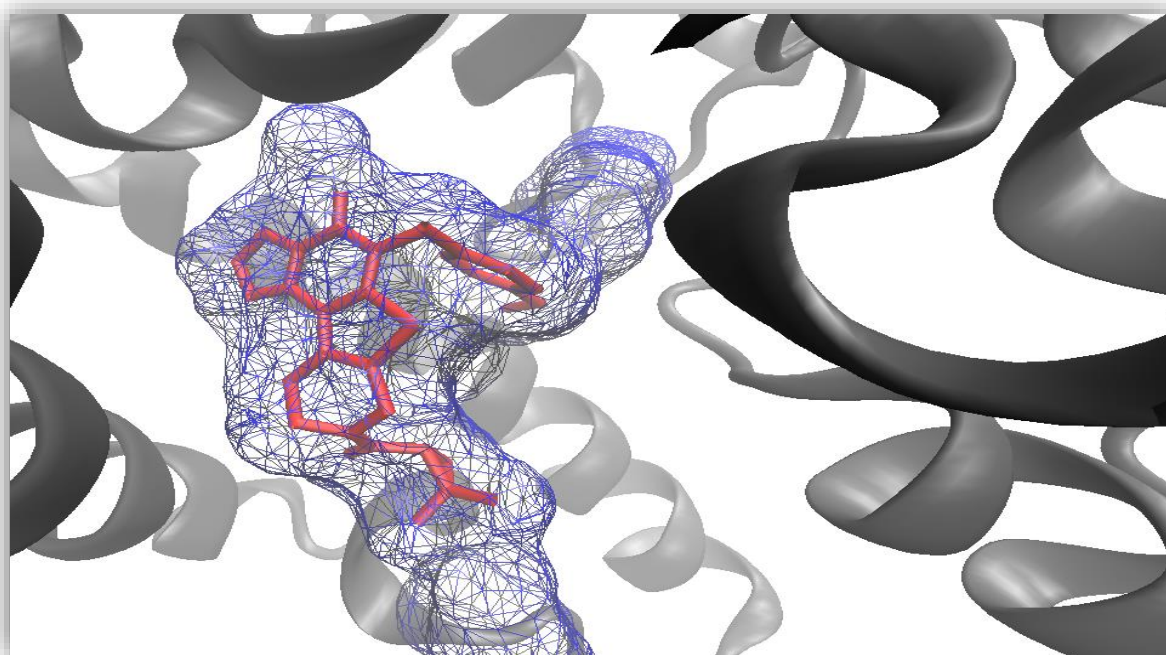


Figure N°15 : Représentation du positionnement du composé 8Q7 dans le site actif de la PDE10A.

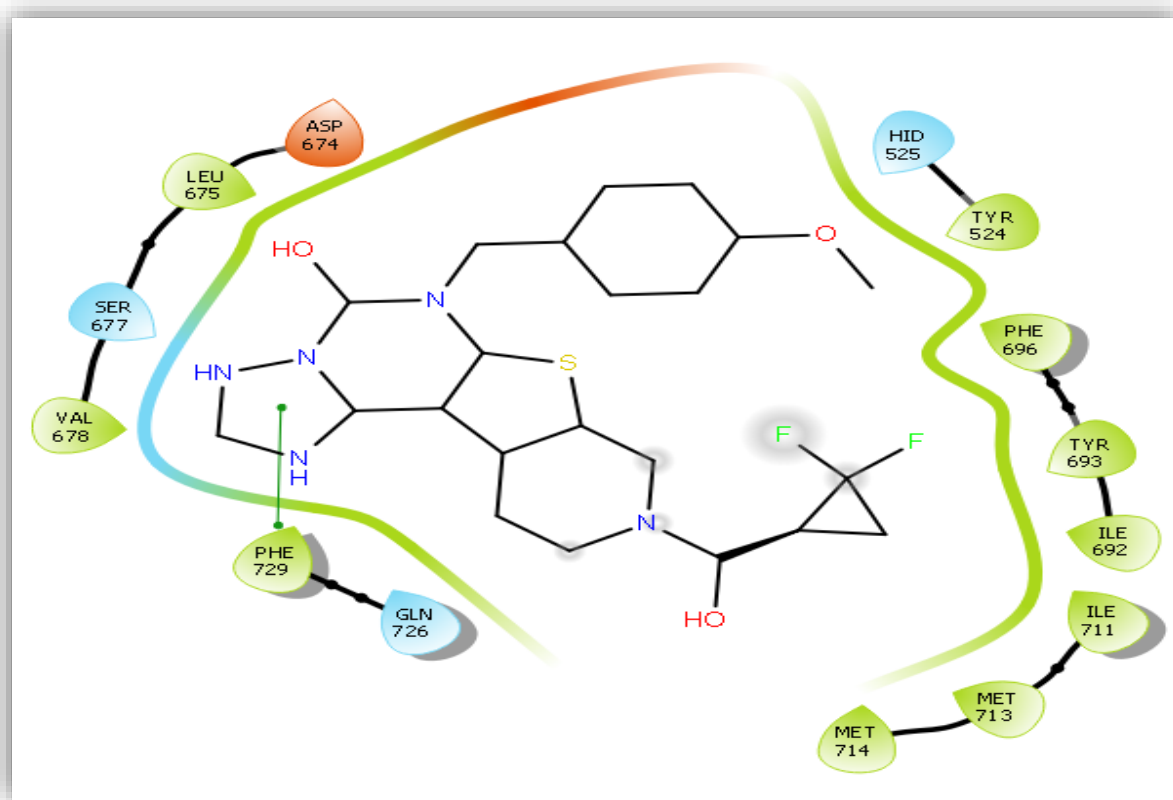
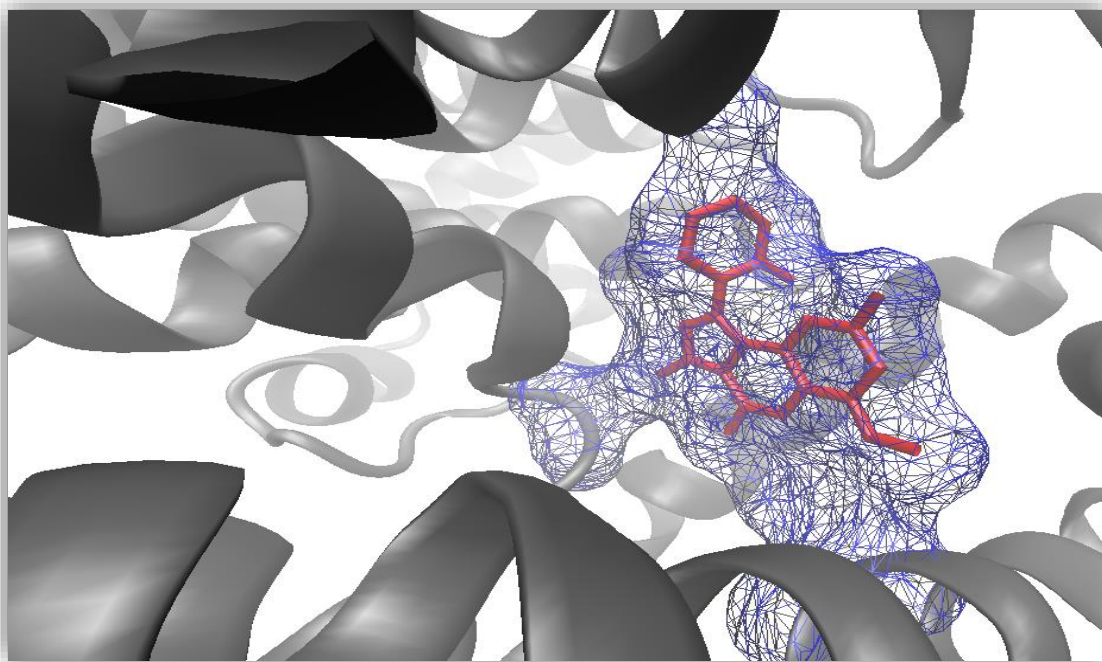


Figure N°16 : Mode d'interaction du composé 8Q7 dans le site actif de la PDE10A.

2.2. Complexe 3SN7

L'analyse visuelle montre que le ligand 540 du complexe 3SN7 est stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobes avec les résidus : ILE682, TYR683, PHE686, ASP664, LEU665, SER667, VAL668, GLY715, GLN716, MET706, PHE719. Comme dans le cas du composé 8Q7 (complexe 5UWF) aucune liaison hydrogène n'a été observée lors la formation de ce complexe (voir figures N° 17 et 18).



Figures N°17 : Représentation du positionnement du composé 540 dans le site actif de la PDE10A.

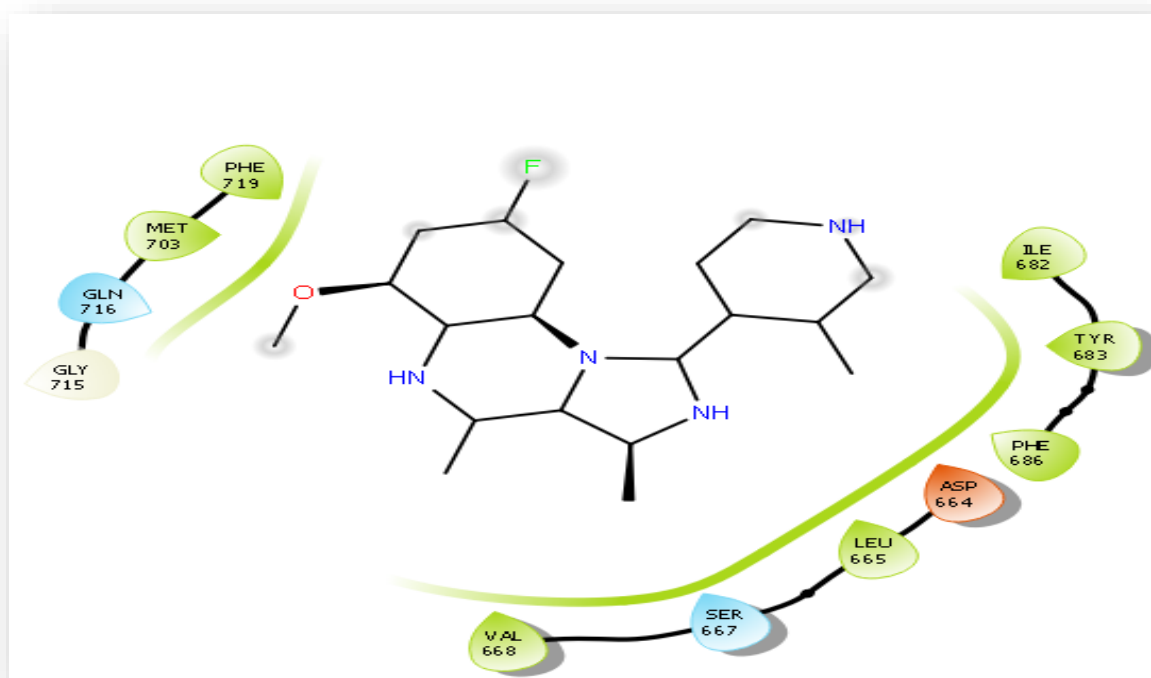


Figure N°18 : Mode d'interaction du composé 540 dans le site actif de la PDE10A.

2.3. Composé N° 35

Avec une faible valeur de l'IC50 (2nM), le composé N°35 se présente comme l'un des meilleurs inhibiteurs de la PDE10A étudié jusque-là (tableau 6). Par ailleurs le programme AutoDock confirme parfaitement cette donnée expérimentale en fournissant la meilleure énergie d'interaction (-10.61Kcal/Mole). Parmi les 44 inhibiteurs de la littérature étudiés ici. Contrairement aux résultats précédents, il faut souligner que ce score résulte de la mise en place d'une liaison hydrogène formée entre l'hydroxyle de l'inhibiteur et la fonction amine du résidu GLN726 avec une distance de 2.51Å. D'autre part, deux interactions hydrophobes de type (π - π stacking) sont formées entre le cycle de l'inhibiteur et les deux résidus HID525 et PHE696. Le composé N°35 est également stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobes avec les résidus : TYR524, HID525, GLU695, TYR693, ILE692, GLN726, GLY725. (Figures N°19 et 20).

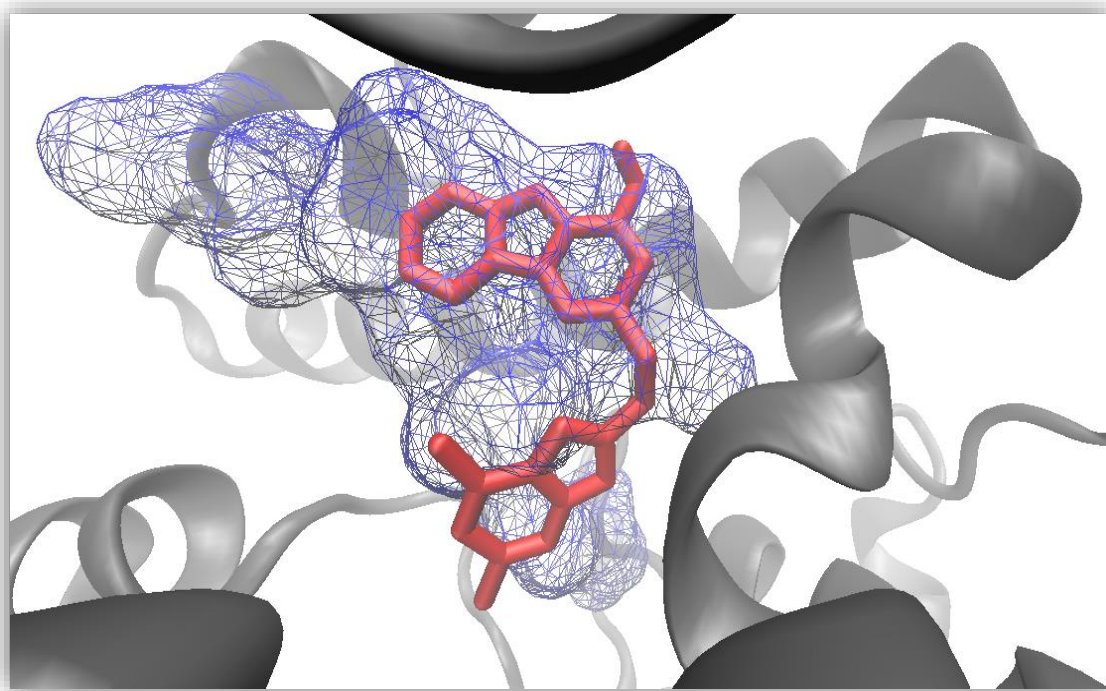


Figure N°19 : Représentation du positionnement du composé N° 35 dans le site actif de la PDE10A.

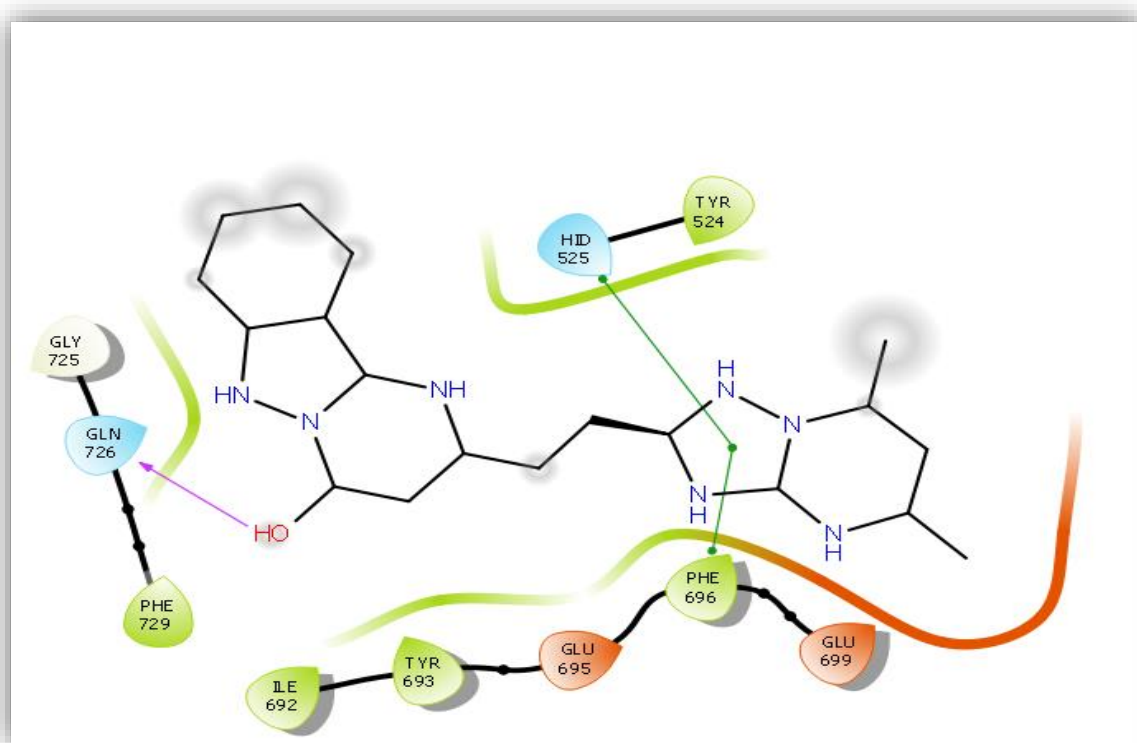


Figure N°20 : Mode d'interaction du composé N° 35 dans le site actif de la PDE10A.

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la PDE10A

Dans le but de concevoir un nouveau inhibiteur plus puissant de la PDE10A nous avons choisi comme structure de départ le composé N°42, à la place du composé N°35 car ce dernier n'est pas disponible au niveau de la pubchem. Il faut rappeler que le composé N°42 comme le composé N°35, est également un puissant inhibiteur de la PDE10A, ayant présenté une bonne corrélation entre l'IC₅₀ (0.4nM) et l'énergie d'interaction (-10.28kcal/Mole).

L'analyse visuelle avec le programme maestro montre que le complexe PDE10A-composé N°42 est stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobiques avec les résidus : ILE692, TYR693, PHE696, GLY725, GLN726, PHE729, LEU675, ASP674. Aucune liaison hydrogène n'est observée dans la formation de ce complexe (voir figure N°22).

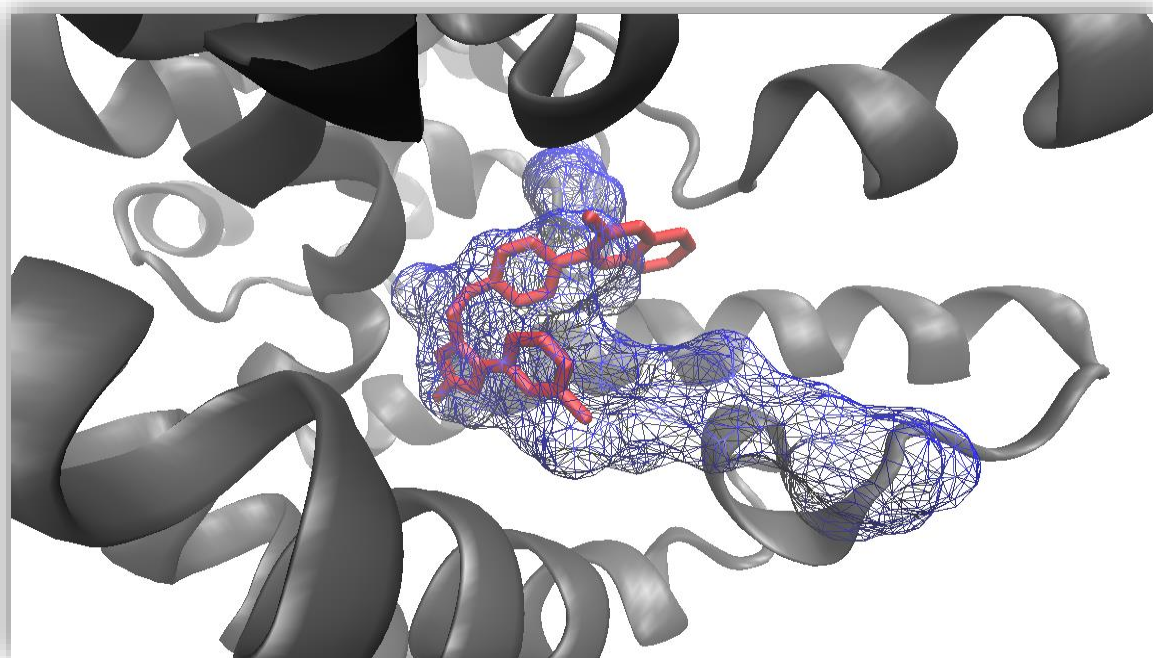


Figure N°21 : Représentation du positionnement du composé N° 42 dans le site actif de la PDE10A.

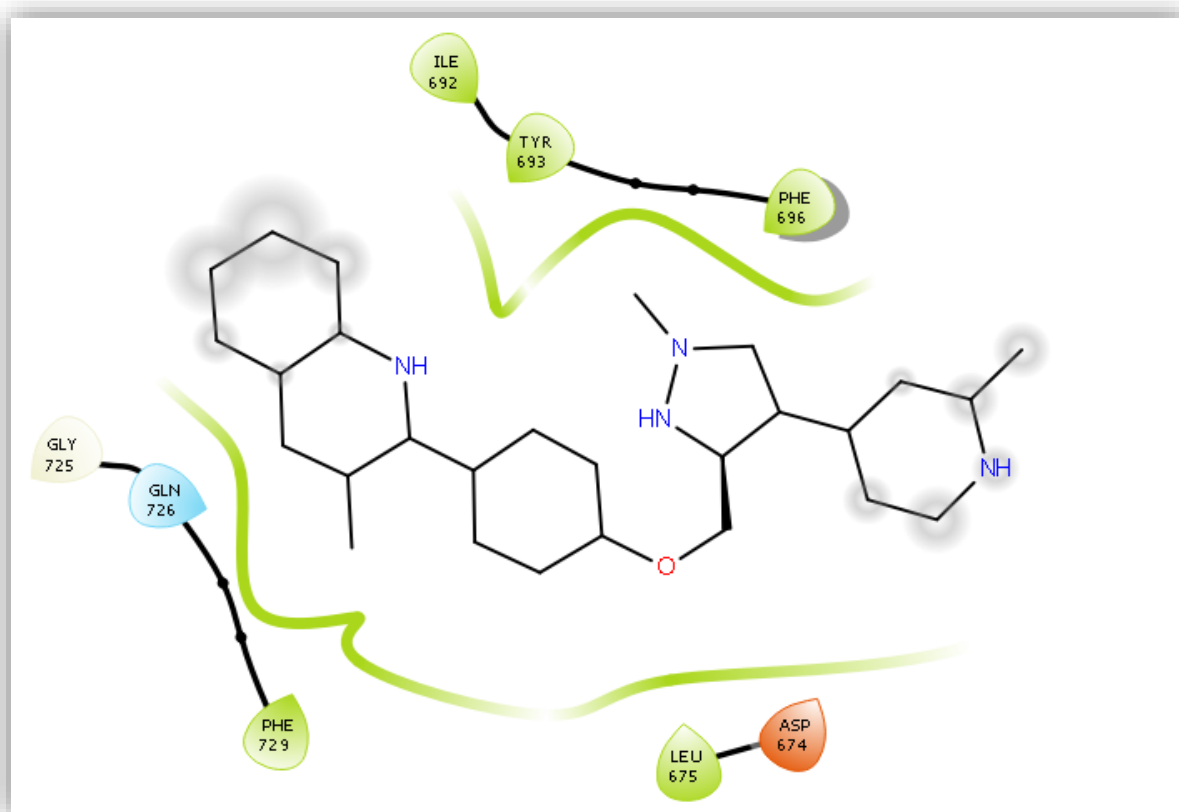


Figure N°22 : Mode d'interaction du composé N° 42 dans le site actif de la PDE10A.

3.1. Criblage virtuel d'une collection de molécules

Afin d'améliorer l'activité inhibitrice du composé N°42, nous avons fait appel à la pubchem pour générer d'autres structures similaires de ce dernier. La pubchem nous a fournis une petite collection de 396 structures avec un taux de similarité de 90%.

Le docking moléculaire de ces similaires avec la PDE10A, réalisé avec AutoDock a permis de calculer leur énergie d'interaction (voir annexe N°3)

A l'issue de ce test il ressort que seuls 15 composés présentent une énergie d'interaction inférieure à celle du composé de départ (-10.28 Kcal/Mole). (Voir tableau N°7)

Tableau N°7 : Numéro d'accession et score des meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires du composé N°42.

Composés	Numéro d'accession	Scores (Kcal/Mole)
Composé S17	CID_10194687	-10.58
Composé S115	CID_21992812	-10.53
Composé S116	CID_21992818	-10.59
Composé SS122	CID_24776257	-10.41
Composé S161	CID_57602416	-10.72
Composé S225	CID_70683514	-11.81
Composé S227	CID_70683516	-10.87
Composé S228	CID_70683517	-11.00
Composé S230	CID_70685621	-11.41
Composé S234	CID_70691953	-11.70

Composé S235	CID_70691954	-11.95
Composé S237	CID_70694005	-10.39
Composé S243	CID_70813082	-10.61
Composé S259	CID_70813291	-10.37
Composé S339	CID_122193712	-10.40

Le tableau montre que le composé S235 présente la meilleure énergie d'interaction (-11.95 kcal/Mole). L'analyse visuelle révèle comme pour le composé N°35 la mise en place d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène 16 porté par l'azote du cycle de l'inhibiteur et l'oxygène du résidu LEU675 avec une distance de 2.29 Å. Ce complexe est également stabilisé par des interactions hydrophobiques avec 13 résidus : ASP674, LEU675, CYS676, SER677, VAL678, PHE729, GLN726, GLY725, PHE696, TYR693, ILE692, HIS525, et TYR524. (Voir figure 23 et 24)

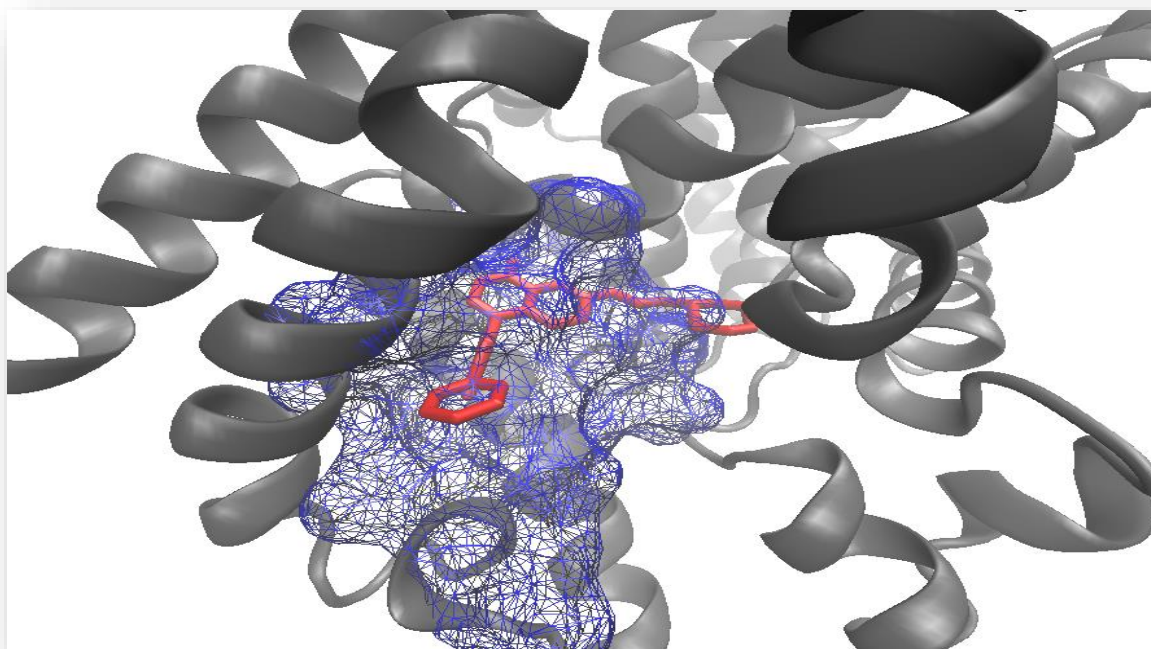


Figure N°23 : Représentation du positionnement du composé S235 dans le site actif de la PDE10A.

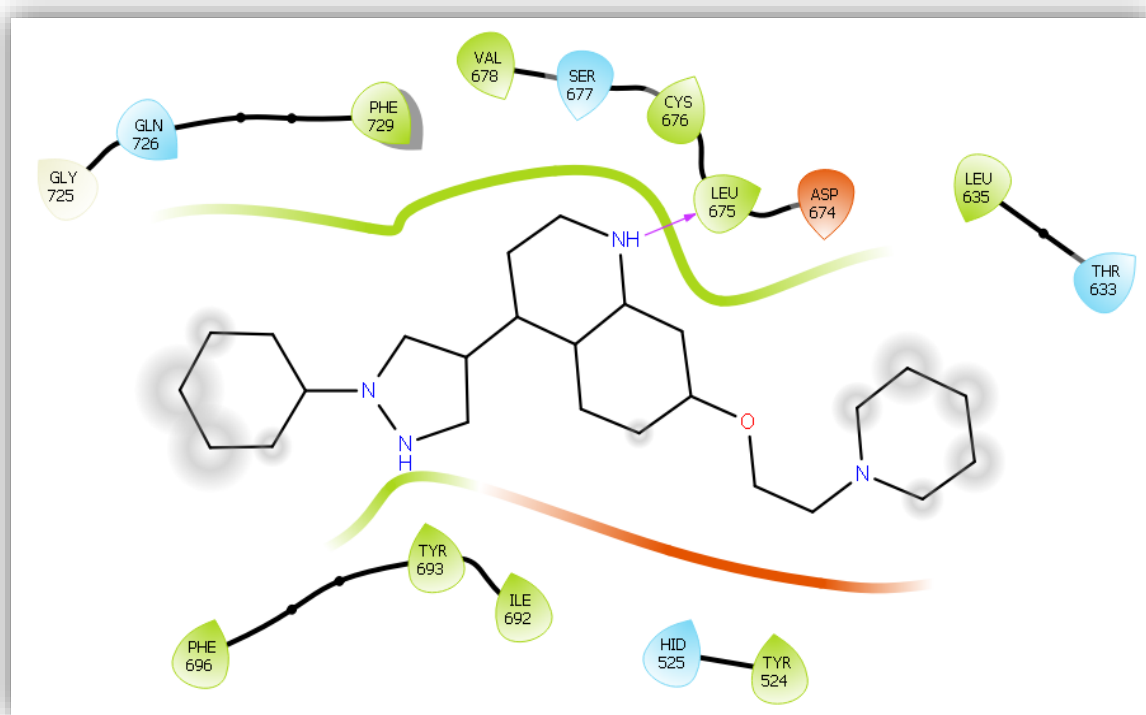


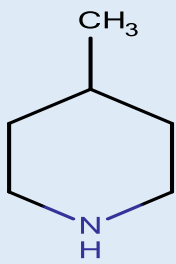
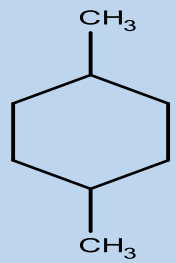
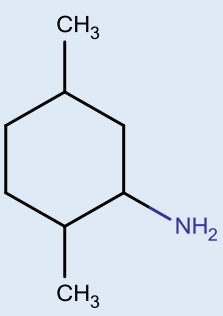
Figure N°24 : Mode d'interaction du composé S235 dans le site actif de la PDE10A.

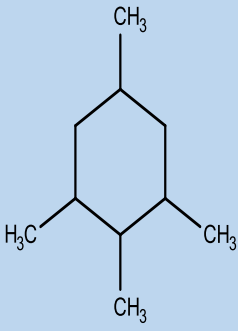
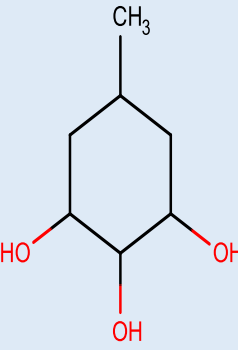
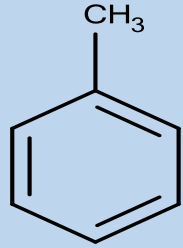
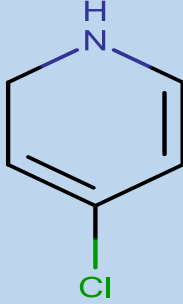
Dans le but de développer un inhibiteur encore plus puissant nous avons tenté d'améliorer l'énergie d'interaction du composé S235. Il faut rappeler que c'est le meilleur similaire du composé N°42. Pour cela nous avons fait recours à une seconde approche basée sur la modification de la structure moléculaire du similaire 235 en réalisant divers monos et bisubstitution.

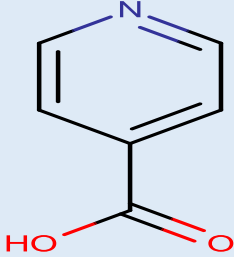
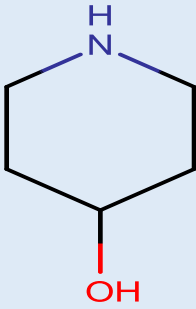
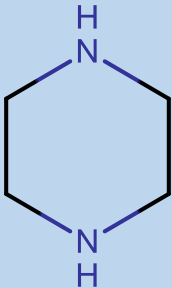
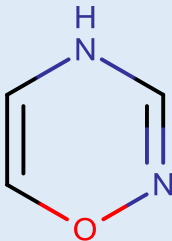
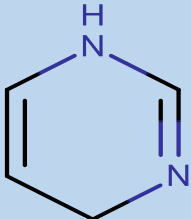
3.2. Les mono-substitutions

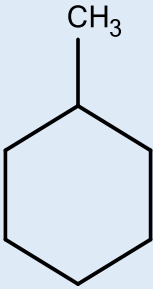
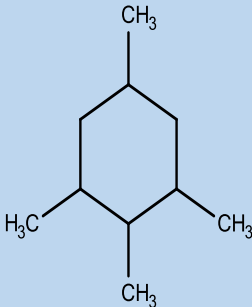
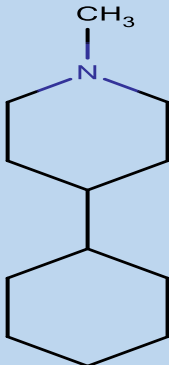
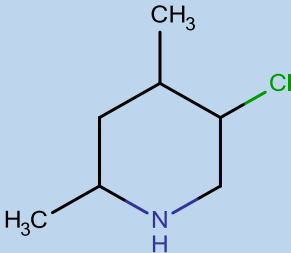
Nous avons introduit de nouvelles substitutions de manière arbitraire sur l'une des trois positions R1, R2, R3 du composé S235, (Voir figure N°10). Nous avons obtenu 33 composés monosubstitués parmi lesquels 3 présentant une amélioration considérable de l'énergie d'interaction avec l'enzyme (voir figure N°25 et le tableau N°8)

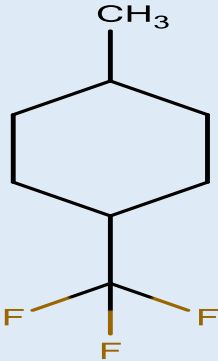
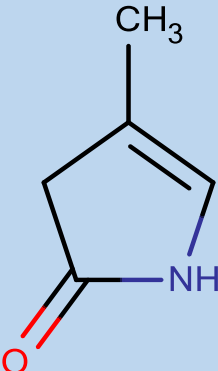
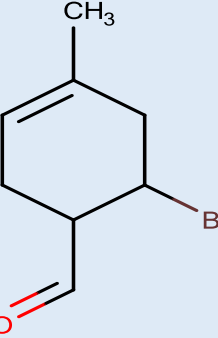
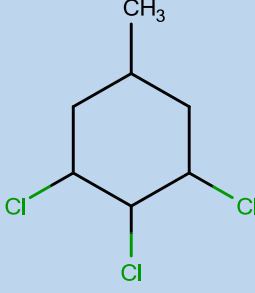
Tableau N°8 : 33 composés monosubstitués.

Monosubstitution				
Composé	R1	R2	R3	Score (Kcal/Mole)
1	H			-9.35
2	CH3			-10.00
3	CONH2			-10.65
4	CO			-9.90
5	OH			-9.86
6	CF3			-10.29
7				-11.62
8				-11.58
9				-11.27

10				-12.09
11				-10.83
12				-10.20
13		NH2		-10.70
14		CH3		-9.14
15		CH2OH		-9.58
16				-10.29

17				-11.37
18		CF3		-8.29
19				-11.61
20				-12.97
21				-10.11
22				-8.95

23				-9.85
24				-10.29
25			NH2	-9.19
26				-9.79
27			CONH2	-10.08
28				-12.18

29			 <p>Chemical structure of 1-(1,1,1-trifluoroethyl)cyclohexane. It consists of a cyclohexane ring with a methyl group (CH₃) and a trifluoroethyl group (-CH₂-CF₃) attached to the same carbon atom.</p>	-9.29
30			 <p>Chemical structure of 2-methyl-5-oxo-1H-imidazole. It features a five-membered imidazole ring with a methyl group (CH₃) at position 2 and a carbonyl group (=O) at position 5.</p>	-9.73
31			 <p>Chemical structure of 2-bromo-4-methyl-5-oxo-1H-imidazole. It features a five-membered imidazole ring with a methyl group (CH₃) at position 4, a bromine atom (Br) at position 2, and a carbonyl group (=O) at position 5.</p>	-10.17
32			 <p>Chemical structure of 1,2,4-trichloro-3-methylcyclohexane. It consists of a cyclohexane ring with a methyl group (CH₃) at position 3 and chlorine atoms (Cl) at positions 1, 2, and 4.</p>	-10.14

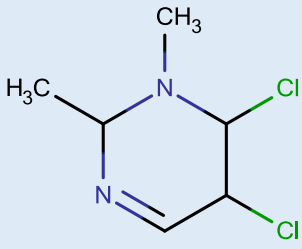
33				-10.02
----	--	--	--	---------------

Tableau N°9 : Les énergies d'interactions des meilleurs composés mono-substitués.

Composés	Energies d'interaction (Kcal/Mole)
Composé 10	-12.09
Composé 20	-12.97
Composé 28	-12.18

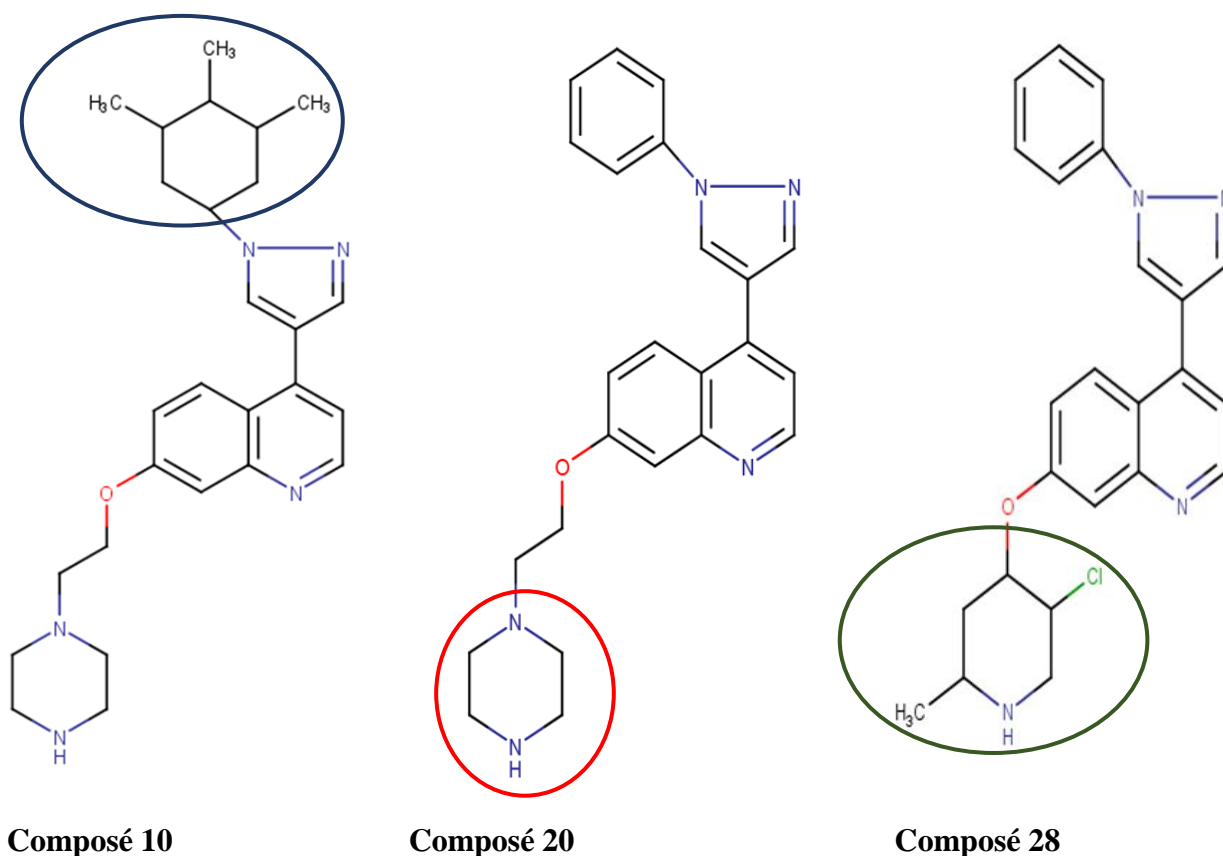


Figure N°25 : Les meilleurs mono-substitués.

Parmi les 3 meilleurs composés monosubstitués, l'analyse visuelle a été limitée au composé N°20 cette dernière montre que le nouveau cycle introduit au niveau du radical 2 établit une liaison hydrogène avec l'oxygène du résidu ASP564 séparée par une distance de 2.86 Å. Une deuxième liaison hydrogène est observée entre l'hydrogène 16 de l'inhibiteur et l'oxygène du résidu TYR693 séparé par une distance de 1.73 Å. Sept interactions hydrophobiques interviennent pour stabiliser d'avantage le complexe avec les résidus : TYR693, ILE692, PHE729, SER677, LEU675, ASP674, GLY726. (Voir figure 26 et 27)

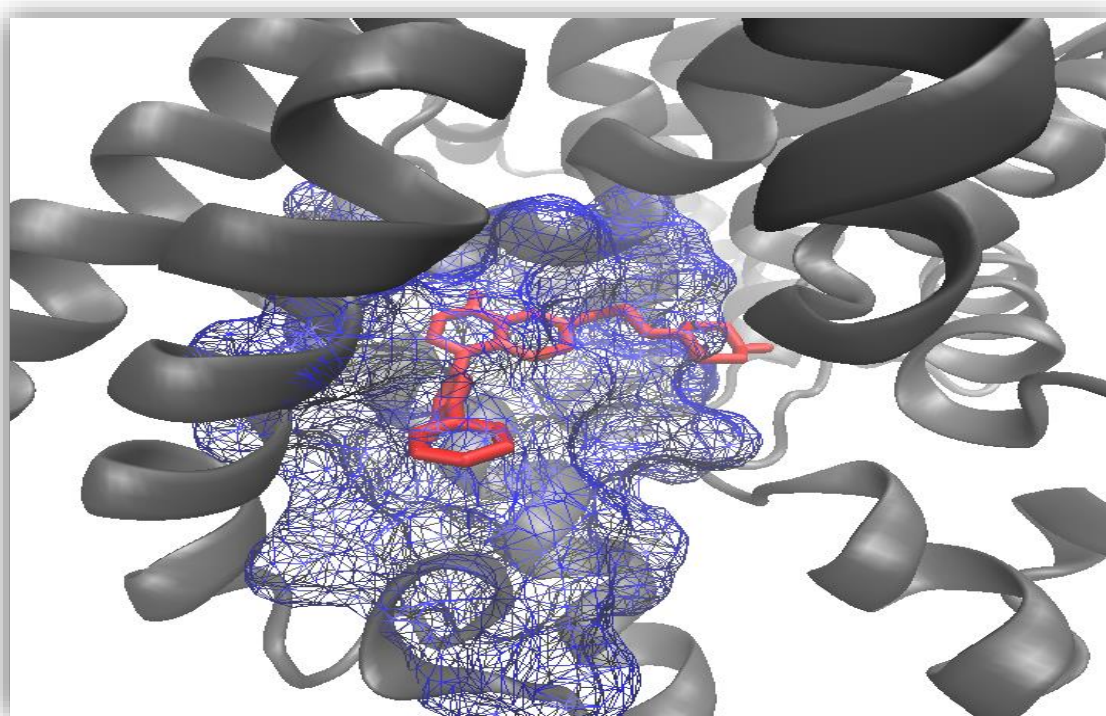


Figure N°26 : Représentation du positionnement du composé 20 dans le site actif de la PDE10A.

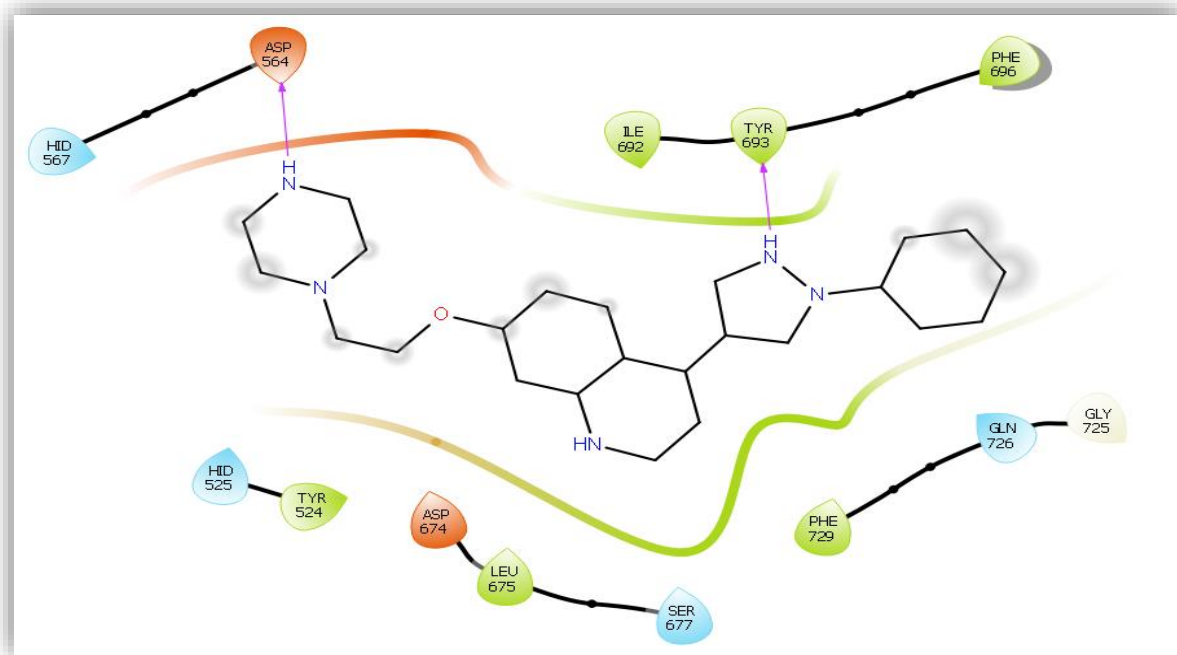
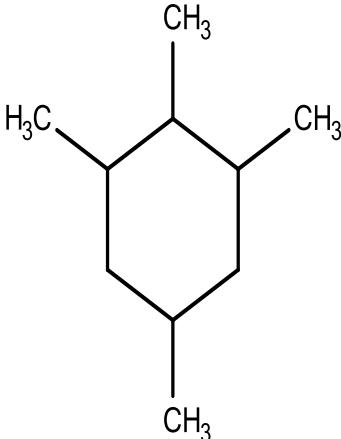
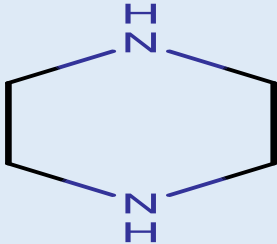
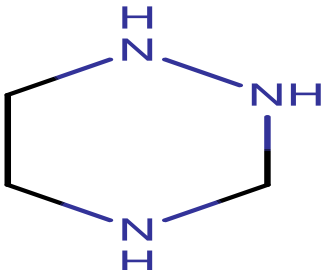


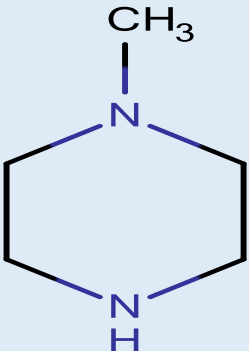
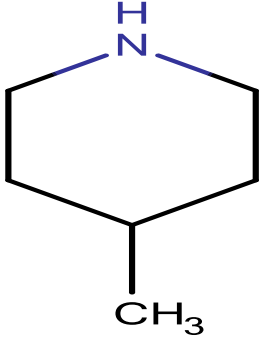
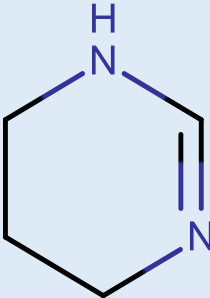
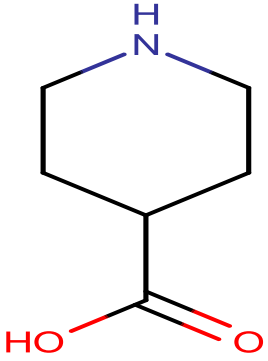
Figure N°27 : Mode d'interaction du composé 20 dans le site actif de la PDE10A.

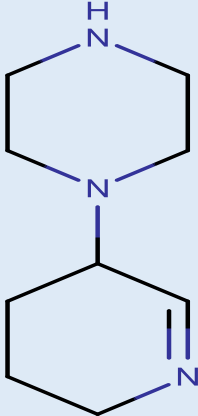
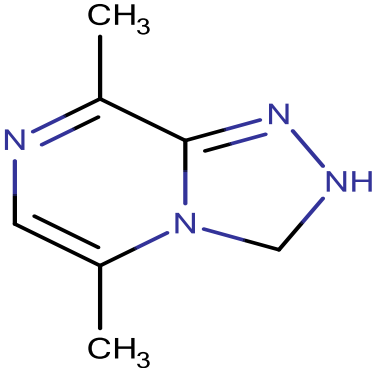
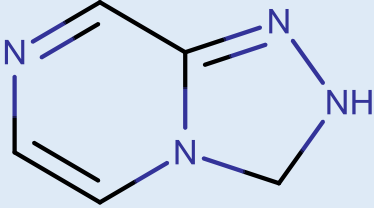
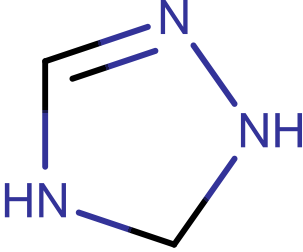
3.3. Les bi-substitutions

En tenant compte des résultats de la mono-substitution obtenus précédemment, le composé monosubstitué présentant le meilleur score (composé 20), a subi une bi-substitution pour diminuer d'avantage son énergie d'interaction. Cette modification structurale a permis d'obtenir 13 composés bi-substitués parmi lesquels 2 ont présenté une amélioration considérable de leur énergie d'interaction. Il s'agit des composés 39 et 41 (voir figure N°29 et Tableau N°10).

Tableau N°10 : 13 composés bisubstitués.

Bi substitution		
Composé	R1	Score (Kcal/Mole)
Composé 34		-12.88
Composé 35		-13.40
Composé 36		-12.73

Composé 37		-12.76
Composé 38		-13.02
Composé 39		-13.80
Composé 40		-12.96

Composé 41		-13.68
Composé 42		-12.47
Composé 43		-12.23
Composé 44		-10.72

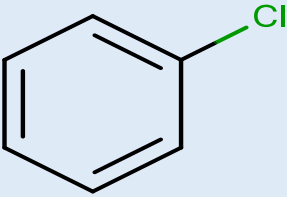
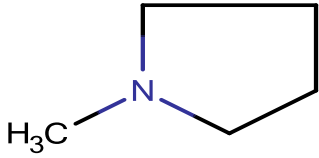
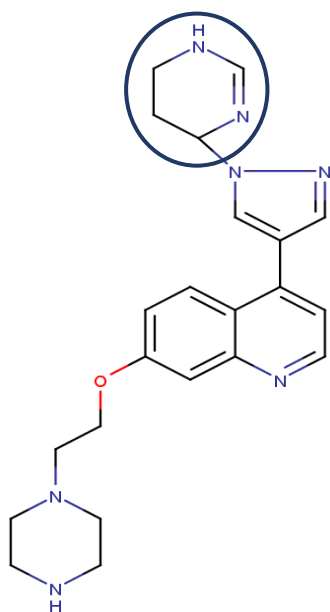
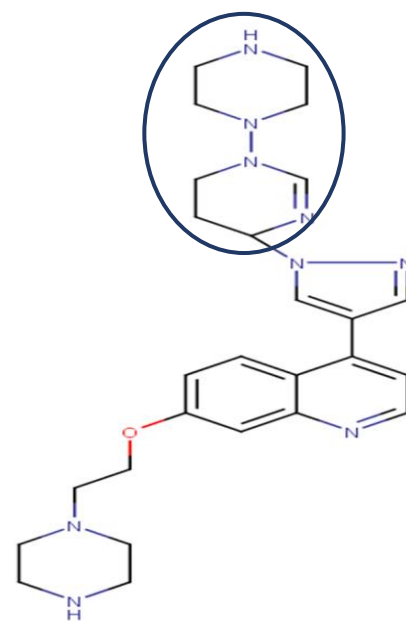
Composé 45		-12.83
Composé 46		-11.87

Tableau N°11 : Les énergies d'interaction des meilleurs composés bi-substitués.

Composés	Energies d'interaction(kcal/Mole)
Composé 39	-13.80
Composé 41	-13.68



Composé 39



Composé 41

Figure N°28 : Les 2 meilleurs composés bi-substitués.

Les résultats de la bisubstitution révèlent une diminution significative de l'énergie d'interaction. Dans le cas des composés 39 et 41, elle passe de -10.28 Kcal/Mole (composé N°42 de départ) à -13.80 et -13.68 Kcal/Mole respectivement. Prouvant ainsi une amélioration de leur activité inhibitrice vis-à-vis de la PDE10A.

Pour ne prendre que l'exemple du composé 39, qui constitue l'inhibiteur le plus sélectif et le plus puissant de la PDE10A, l'analyse visuelle montre qu'il est bien placé dans le site actif de la PDE10A (Voir figure N°29) premières sont formées, entre l'hydrogène 10 du cycle en position R1 avec l'azote du résidu GLN726 et l'oxygène du résidu TYR693 séparées par des distances respectives de 2.55 Å et 2.17 Å. L'hydrogène 4 de l'inhibiteur établit, quant à lui, deux liaisons hydrogène, l'une avec l'oxygène du résidu TYR693, l'autre avec l'azote du résidu GLN726 avec des distances respectives de 2.70 Å et 2.38 Å. L'oxygène du résidu ASP674, contribue à la formation de deux liaisons hydrogène entre l'hydrogène 24 et l'hydrogène 34 de l'inhibiteur avec des distances respectives de 1.91 Å et 1.86 Å.

Le composé 39 est également stabilisé par quelques interactions hydrophobiques avec les résidus : LEU635, ILE692, TYR693.

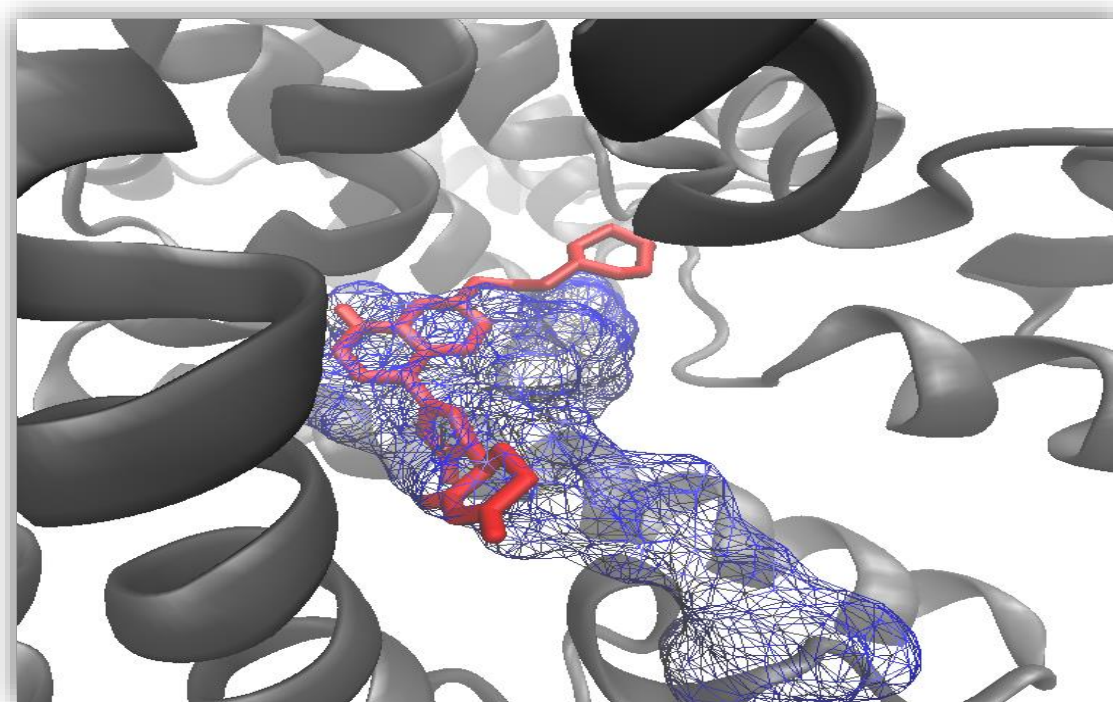


Figure N°29 : Représentation du positionnement du composé 39 dans le site actif de la PDE10A.

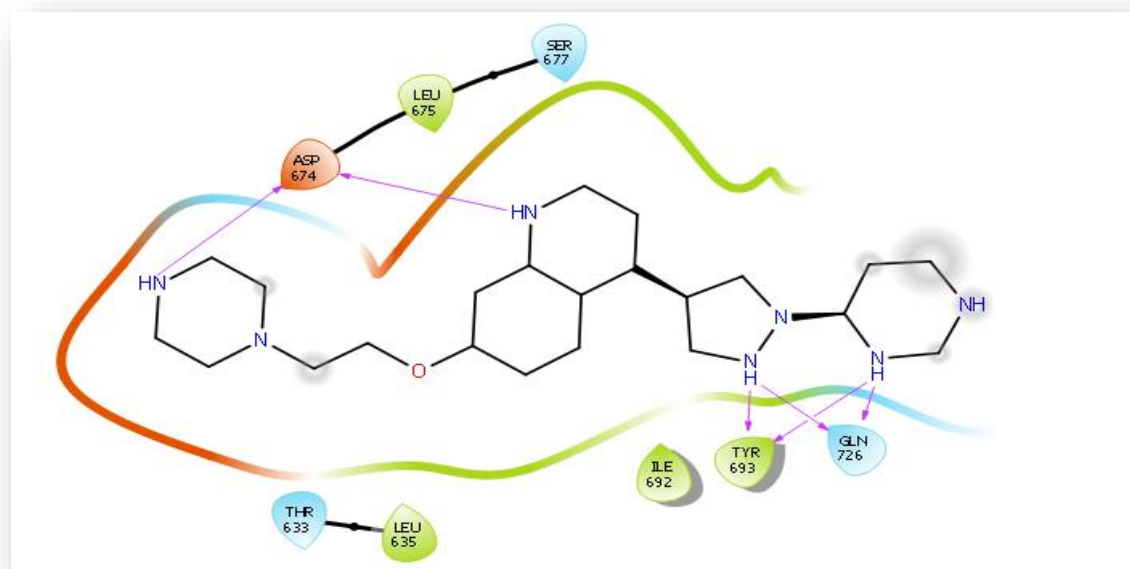


Figure N°30 : Mode d'interaction du composé 39 dans le site actif de la PDE10A.

3.4. Conclusion de visualisation

L'étude de visualisation des interactions des nouveaux inhibiteurs proposés ainsi que ceux existants déjà montre que l'acide aminé TYR693 joue un rôle essentiel dans le site actif de la PDE10A car il établit une liaison hydrogène avec le meilleur composé monosubstitué (composé 20), aussi avec le meilleur composé bisubstitué (composé 39). On retrouve également d'autres acides aminés tels que ILE692, PHE696, PHE729, GLN726 qui sont aussi importants vu qu'ils stabilisent les complexes Enzyme-Inhibiteur dans plusieurs interactions.

4. Résultat filtrage ADME/tox

Avant de proposer les composés comme étant de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la PDE10A, il était indispensable de compléter notre travail par l'application de la règle de 5 de Lipinski et celle de Veber. On a également déterminé les propriétés pharmacocinétiques, ainsi des tests de toxicité aigüe ont été établis *in silico*. Les mêmes propriétés ont été également prédites pour la papavérine afin d'établir une comparaison.

Les résultats sont montrés dans les tableaux ci-dessous. (Tableaux N°12, N°13 et N°14)

4.1. Propriétés physico-chimiques

Selon Lipinski, tous les composés ne validant pas au moins trois des 5 conditions sont susceptibles de poser des problèmes d'absorption par voie orale. Dans notre cas, les composés S235, 10, 20, 28, 39,41 ainsi que la papavérine, répondent parfaitement aux critères de la règle de Lipinski. Ces composés, ont également respecter les 2 critères de la règle de Veber, concernant la surface polaire qui est largement inférieure à 140 Å², ainsi que le nombre de liaisons rotatives qui n'a pas dépassé 10. Ce qui favorise une bonne biodisponibilité orale.

On note que les deux composés 39 et 41 ont présentés une solubilité dans l'eau plus au moins bonne. Ce qui leurs favorise le passage dans la circulation sanguine.

Par rapport à l'accessibilité à la synthèse, tous les composés cités dans le tableau peuvent être chimiquement synthétisables comme les résultats le montrent dont les valeurs n'ont pas dépassé l'échelle de 10, à part le composé 41 dont la valeur se situe à la moitié de cette échelle, ceci nous informe sur sa facilité moyenne à la synthèse chimique par rapport aux autres composés.

Tableau N°12 : Propriétés physicochimiques.

Propriétés	Papavérine	S235	10	20	28	39	41
Formule	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O	C ₂₄ H ₂₃ CIN ₄ O	C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O	C ₂₇ H ₃₆ N ₈ O
PM (g/mol)	339.39	398.50	440.58	399.49	418.92	405.50	488.63
nLF	6	6	6	6	4	6	7
nON	5	4	4	5	4	6	7
nOHNH	0	0	0	1	2	2	1
Log P	3.32	4.14	5.14	3	4.02	1.51	1.75
TPSA Å²	49.81 Å ²	43.18 Å ²	43.18 Å ²	55.21 Å ²	51.97 Å ²	79.60 Å ²	74.05 Å ²
Règle de Lipinski	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
Règle de Veber	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
Solubilité dans l'eau	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Moyenne	Moyenne
Accessibilité à la synthèse	2.62	2.99	3.38	3.02	4.07	4.18	5.10

4.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il était utile de compléter le travail par une analyse des propriétés pharmacocinétiques afin d'affirmer notre sélection et d'aller vers le ou les composés ayant le plus de chance d'être un candidat médicament.

Tableau N°13 : Propriétés pharmacocinétiques.

Propriétés	Papavérine	S235	10	20	28	39	41
GI absorption	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée
BBB perméabilité	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée	Faible	Faible
CYP1A2 inhibition	Positive	Positive	Négative	Positive	Négative	Négative	Négative
CYP2C19 inhibition	Positive	Positive	Négative	Négative	Positive	Négative	Négative
CYP2C9 inhibition	Positive	Positive	Négative	Positive	Négative	Négative	Négative
CYP2D6 inhibition	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
CYP3A4 inhibition	Positive	Positive	Négative	Positive	Positive	Positive	Positive

Comme pour la papavérine, une absorption gastro-intestinale, élevée a été constatée. Aussi une perméabilité hématoencéphalique, a indiqué le même résultat (élevée), ce qui nous renseigne ainsi sur leur bon passage à travers les différentes membranes de l'organisme, sauf pour les deux composés 39 et 41.

A propos de l'inhibition des CYP, nous constatons que la papavérine révèle une réaction positive à l'encontre des différents CYP. Pour le reste le résultat est variant. A l'exception des trois composés : 10, 39, 41 dont les résultats de l'inhibition des CYP sont favorables. Les autres composés montrent une prédominance à l'inhibition des CYP.

4.3. Toxicité aigüe

Dans le but de vérifier la toxicité des composés proposés, plusieurs paramètres ont été déterminés *in silico*. Parmi eux, le test d'Ames qui nous renseigne sur la génotoxicité

Tableau N°14 : Résultats de la toxicité aigüe.

Paramètre	Papavérine	S235	10	20	28	39	41
Test d'Ames	Mutagène	Mutagène	Non-mutagène	Non-mutagène	Non-mutagène	Non-mutagène	Mutagène
Cancérogénicité pour les souris	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative
Cancérogénicité pour les rats	Positive	Négative	Négative	Positive	Négative	Positive	Positive
hERG_inhibition	Risque médium	Risque médium	Risque médium	Risque médium	Risque médium	Risque médium	Risque médium
algae_at	0.0315542	0.0141566	0.00271824	0.028701	0.0143202	0.0769558	0.0225122
daphnia_at	0.0553326	0.0106998	0.00231074	0.0430256	0.0149601	0.444894	0.0970289
medaka_at	0.00582761	0.000284079	1.54138e-005	0.00423075	0.000586374	0.370789	0.0215436
minnow_at	0.00919037	0.00120627	9.38861e-005	0.0162139	0.00198139	0.811837	0.0764089

En comparaison avec la papavérine les deux composés S235 et 41 présentent un effet mutagène qui se traduit par leur possibilité à induire des modifications au niveau du matériel génétique, contrairement aux composés restants, qui eux, révèlent un effet non mutagène.

Le pouvoir cancérigène des composés a été également vérifié. On note un résultat négatif total concernant le test sur les souris, contrairement au test effectué sur les rats qui donne un résultat positif pour la papavérine et trois composés 20,39 et 41.

Concernant le test d'inhibition du gène hERG, un bon résultat a été démontré pour la totalité des composés, témoignant ainsi un risque nul vis-à-vis de l'arythmie cardiaque.

Les résultats des tests utilisant les espèces aquatiques cités dans le tableau N° 13, montrent que la majorité des composés présente un taux inférieur à celui révélé par la papavérine. Contrairement à l'indice des tests sur les poissons qui lui reste mitigé par rapport à la papavérine.

En conclusion, la plupart des composés proposés au filtrage ADME/tox répondent favorablement aux critères fixés, ce qui ouvre la voie à l'optimisation et développement du composé 39, en tant que candidat médicament.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Notre travail de master avait pour objectif majeur l'acquisition des compétences en simulation informatique, en particulier le docking moléculaire, afin de contribuer au développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la Phosphodiesterase10A (PDE10A), cible enzymatique récente jouant un rôle clé dans le traitement de la schizophrénie.

Au préalable, nous avons jugé utile d'évaluer la performance du programme AutoDock par trois tests différents ; l'écart quadratique moyen ou le RMSD (*root mean square deviation*), réalisé sur 100 complexes protéines-ligands pris de manière arbitraire de la PDB. L'analyse visuelle, permettant de déterminer si un ligand simulé se superpose avec le ligand Co-cristallisé, a été réalisée sur quatre complexes issus de la PDB portant les codes suivants : 5UWF, 3SN7, 3SNI, 5AXP. Un autre test a permis d'évaluer le degré de corrélation existant entre les valeurs théoriques de l'énergie d'interaction (ΔG) des 44 inhibiteurs de la PDE10A simulés avec AutoDock et les valeurs de leur IC₅₀ déterminées expérimentalement. Avec un coefficient de corrélation égal à 0.70, et un pourcentage de 71% des valeurs RMSD inférieures à 2 Å ainsi qu'une bonne superposition des ligands simulés et expérimentaux, ces tests apportent la preuve que le programme AutoDock est très fiable et peut être utilisé en toute confiance et sans trop de risque d'erreurs pour simuler les interactions des complexes de la PDE10A étudiés.

Dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus puissants et plus sélectifs de la PDE10A, nous avons sélectionné un ligand de départ issu de la littérature (composé N°42), possédant une faible valeur d'IC₅₀ (0.4nM) et une bonne énergie d'interaction (-10.28 Kcal/Mole).

En prenant comme structure de départ le squelette de base du composé 42, la banque de donnée *PubChem* nous propose une collection de 369 molécules similaires, qui ont fait l'objet de calculs de docking moléculaire faisant ressortir le composé S235 comme étant le meilleur similaire avec un score de (-11.95 Kcal/Mole). Ce dernier a enfin subi une mono-substitution, puis une bi-substitution, sur les radicaux R1, R2, R3 de sa structure.

Cette étude nous a permis d'aboutir au composé 39 qui se présente comme un nouveau inhibiteur potentiellement sélectif et actif envers la PDE10A avec une énergie d'interaction égale à -13.80 Kcal/Mole ; c'est à dire une énergie d'interaction nettement inférieure et donc plus à celle du composé de départ qui s'évalue à -10.28 Kcal/Mole.

Enfin, l'application des règles de Lipinski et Veber, la vérification de la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques, ainsi que les tests de toxicité potentielle, nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME/tox de cette nouvelle molécule qui se présente comme un nouveau inhibiteur potentiellement plus puissant envers la PDE10A.

En termes de perspectives d'avenir, ce travail pourra être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Schneider F. La schizophrénie, ses traitements et leur évolution à l'hôpital Revenal de 2000 à 2006. Thèse de doctorat d'état en pharmacie : Université Henri Poincaré- Nancy1. Faculté de pharmacie. France. 2009. 103p.
- [2] Groupe d'étude de la schizophrénie. Organisation mondiale de la santé. *WHO/SCHIZ/ Rev.l.* 28 mars 1958.
- [3] Ernest D., Vuksic O., Shepard-smith A., et Webb. E. La schizophrénie Guide d'information. *Camh.* 2017. 80p.
- [4] Wagner S., Scheunemann M., Dipper K., Egerland U., Hoefgen N., Steinbach J., Brust P. Development of highly potent phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors: Synthesis and in vitro evaluation of 1,8-dipyridinyl- and 1- pyridinyl-substituted imidazo[1,5-a]quinoxalines. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. 1-27.
- [5] Llorca P. M. La schizophrénie. *Ency Orphanet.* 2004. 10p.
- [6] Bréan C., Gourevitch R., Caria A. Schizophrénie(s). *psycom.* 2016. (1). 11p.
- [7] Curzietti M. La reconnaissance des mots écrits chez les patients souffrant de schizophrénie. Thèse de doctorat de l'université de Strasbourg. Sciences du Vivant Neurosciences. France. 2017. 225p.
- [8] McGlashan T. H. Eugen bleuler: Centennial anniversary of his 1911 publication of dementia praecox or the group of schizophrenias. *Schizophr. Bull.* 2011 ; 37 (6). 1101–1103.
- [9] Bouaricha N. Société Franco-Algérienne de Psychiatrie. 2007. [Online] <https://www.sfapsy.com>. Consulté le [01/03/2019].
- [10] Roubaud F. Théorie de l'esprit et troubles de la communication dans la schizophrénie. Mémoire présenté en vue de l'obtention d'un certificat de capacité d'orthophoniste à l'université Nice Sophia Antipolis. Faculté de médecine-Ecole d'orthophoniste. France. 2012. 113p.
- [11] Tuttle J.B., Kormos B.L. The Use of PDE10A and PDE9 Inhibitors for Treating Schizophrenia. *Top Med Chem.* 2014 ; 13. 255-316.

- [12] VIDAL eurekasanté : Les symptômes de la schizophrénie. [En ligne] <https://eurekasante.vidal.fr>. Consulté le [03/03/2019].
- [13] Institut universitaire de la santé mentale de Montréal : Symptomes de la schizophrénie. [En ligne] <http://www.iusmm.ca>. Consulté le [03/03/2019].
- [14] Mores C. Mémoire spatiale contextuelle et schizophrénie. Thèse de doctorat d'université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Institut de neuroscience. France. 2006. 229p.
- [15] Tian X., Vroom C., Ghofrani H. A., Weissmann N., Bieniek W., Grimminger F., Seeger W., Schermuly R. T., Pullamsetti S. S. Phosphodiesterase 10A upregulation contributes to pulmonary vascular remodeling. *PLoS One*. 2011 ; 6 (4). 1-12.
- [16] Yougbare I. Rôle de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPC (PDE4) dans deux modèles d'inflammation chronique : le lupus érythémateux disséminé et l'asthme. Thèse de doctorat en pharmacologie moléculaire à l'université de Strasbourg, faculté de pharmacie. France. 2010. 221p.
- [17] Jansen C., Kooistra A. J., Kanev G. K., Leurs R., De Esch I. J. P., de Graaf G. PDEStrIAN: A phosphodiesterase structure and ligand interaction annotated database as a tool for structure-based drug design. *J. Med. Chem.* 2016; 59 (15): 7029–7065.
- [18] Azevedo M. F., Faucz F. R., Bimpaki E., Horvath A., Levy I., de Alexandre R. B., Ahmed F., Manganiello V., Stratakis C. A. Clinical and Molecular Genetics of the Phosphodiesterases (PDEs). *Endocrine reviews*. 2014; 35 (2): 195-233.
- [19] Kui Z. Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases (PDEs) in Smooth Muscle: Expression, Function and Mechanism. Thèse de doctorat à l'université Paris sud. France. 2012. 154p.

- [20] Maréchal L. physiologie du spermatozoïde , caractérisation , localisation et fonction physiologie du spermatozoïde , caractérisation , localisation et fonction . Mémoire de maîtrise en médecine moléculaire à l'université Laval, Quebec. Canada. 2017. 99p.
- [21] Yoshikawa M., Hitaka T., Hasui T., Fushimi M., Kunitomo J., Kokubo H., Oki H., Nakashima K., Taniguchi T. Design and synthesis of potent and selective pyridazin-4(1H)-one-based PDE10A inhibitors interacting with Tyr683 in the PDE10A selectivity pocket. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,2016,1-23.
- [22] Hsu Y. T., Liao G., Bi X., Oka T., Tamura S., Baudry M. The PDE10A inhibitor, papaverine, differentially activates ERK in male and female rat striatal slices. *Neuropharmacology*. 2011 ; 61 (8) 1275–1281.
- [23] Sahraoui W. Alcaloïde isoquinoléique type Morphinane pavot à opium. *Laboratoire de Pharmacognonie*. 7p.
- [24] Siuciak J. A., Chapin D. S., Harms J. F., Lebel L. A., McCarthy S. A., Chambers L., Shrikhande A., Wong S., Menniti F. S., Schmidt C. J. Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: a novel approach to the treatment of psychosis. *Neuropharmacology*. 2006; 51 (2). 386-396.
- [25] Merzoug A. Etude *in silico* de l'inhibition de la peptide deformylase. Mémoire de magister en Biochimie : Université Mentouri. Constantine. Algérie. 2012.64p
- [26] Mokrani E.H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire de Magister en Biochimie : Université Mentouri. Constantine. Algérie. 2012.75p
- [27] Asses Y. Conception par modélisation et criblage *in silico* d'inhibiteurs du récepteur c-Met. Thèse de doctorat en chimie informatique et théorique : Université Henri Poincaré-Nancy I.2011.137p
- [28] Chikhi A. Calculs et modélisations des interactions peptides deformylase-substances antibactériennes à l'aide de techniques de Docking (Arrimage) moléculaire. Thèse de doctorat d'état en Microbiologie. Université Mentouri Constantine. 2007.126p

- [29] Martz F. Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques. Thèse de doctorat en chimie : Université Paris sud. 2014.117p
- [30] Rieux C. Etude des ADN glycosylases de la superfamille structurale Fpg/Nei par modélisation moléculaire, de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les stratégies anti-cancer. Thèse du doctorat en biologie structurale et fonctionnelle : Université d'Orléans.2017.341p
- [31] Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie : Université JOSEPH FOURIER. GRENOBLE. 2007.90p
- [32] Chibat F., Guechiri A. Contribution à la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par docking moléculaire. Mémoire de master en biochimie moléculaire et santé : Université des frères Mentouri. Constantine. Algérie. 2015 .41p
- [33] Ayachi H. Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire : cas du diabète de type 2. Thèse de doctorat en science : Université Abou-Beker Belkaid. TLEMCEM. 95p
- [34] Renvaz G. Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking. Thèse de doctorat en nanophysique : Université de Toulouse.2010.125p
- [35] DESAPHY J. L'analyse structurale de complexes protéine /ligand et ses applications en chémo génomique. Thèse de doctorat en Chimie/Chémoinformatique : Université de Strasbourg.2013.193p
- [36] 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
- [37] UNIVERSALIS.fr. Ligand, biologie moléculaire. [En ligne]. <https://www.universalis.fr>. Consulté le: [06/04/2019].
- [38] Chian Chen Y. Beware of docking!. *Celpress*. 2015.18p.
- [39] The Scripps Research Institute. AutoDock 4.2.6. [En ligne]. <http://autodock.scripps.edu>. Consulté le : [08/06/2019].

- [40] Theoretical and computational biophysics group. VMD 1.9.1. [En ligne]. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/vmd-1.9.1/> Consulté le : [08/06/2019].
- [41] Open Babel 2.0.2. [En ligne]. <http://openbabel.org>. Consulté le : [08/06/2019].
- [42] Softonic. Microsoft Excel 2016 sur Windows. [En ligne]. <https://microsoft-excel-2016.fr.softonic.com/> Consulté le : [08/06/2019].
- [43] ChemAxon Documentation. MarvinSketch Downloads. [En ligne]. <https://docs.chemaxon.com/display/docs/MarvinSketch+Downloads>. Consulté le : [08/06/2019].
- [44] SCHRODINGER. Maestro. [En ligne]. <https://www.schrodinger.com/maestro>. Consulté le : [08/06/2019].
- [45] Swiss Institute of Bioinformatics. SwissADME. [En ligne]. <http://www.swissadme.ch/index.php>. Consulté le : [08/06/2019].
- [46] Pre ADMET. [En ligne]. <https://preadmet.bmdrc.kr/>. Consulté le : [08/06/2019].
- [47] Protein Data Bank (PDB). Biological macromolecular Structures. [En ligne]. <http://www.rcsb.org/>. Consulté le : [08/06/2019].
- [48] National Center for Biotechnology Information. PubChem. [En ligne]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le : [08/06/2019].
- [49] Lipinski C, Lombardo A. F, Domini B. W, Feney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997 ; 23 : 3-25.
- [50] Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615-2623.
- [51] Akik W. Etude de la perméabilité intestinale des médicaments par la reconstitution du transporteur BCRP/ABCG2 dans des protéoliposomes. Mémoire en pharmacie : université de montreal.2017.65p
- [52] INFORBAL CHIMIE, [En ligne]. <http://www.inforlab-chimie.fr>. Consulté le : [07/05/2019].

- [53] Fontana E. Les inhibiteurs "suicides" des Cytochromes p450 : Etablissement d'une banque de données, mise au point d'un test de screening et études structures-activité concernant des substrats furaniques du CYP 3A4. these de doctorat : Université René Descartes. PARIS V.2005.207p
- [54] PHARMACOMédicale.org. Site du collège National de Pharmacologie Médicale. [En ligne]. <https://pharmacomedicale.org/>. Consulté le : [06/05/2019].
- [55] Sécurité cardiovasculaire. Test d'inhibition du gène hERG . [En ligne]. <https://www.ipstherapeutique.com>. Consulté le : [05/05/2019].
- [56] OECD. [En ligne]. <https://www.oecd.org>. Consulté le : [06/05/2019].
- [57] Gabb J., Jackson R. M., Sternberg M. J. E. Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *Journal of Molecular Biology*. 1997; **272**: 106-120.
- [58] Chikhi A., Bensegueni A. Docking Efficiency Comparison of Surflex, a Commercial Package and Arguslab, a Licensable Freewar. *Journal of Computer Science and Systems Biology*. 2008; **1**: 081-086.
- [59] Kilburn P.J., Kehler J., Langgard M., Erichsen M.N., Leth-Petersen S., Larsen M., Christoffersen T.C., Nielsen J. N-Methylanilide and N-methylbenzamide derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,2013;21:6053-6062.
- [60] Kehler J., Kilburn P.J. Patented PDE10A inhibitors: novel compounds since 2007. *Expert Opinion*,2009;19(20):1715-1723.
- [61] Zhang Z., Lu X., Xu J., Rothfuss J., Match R.H., Tu Z. Synthesis and in vitro evaluation of new analogues as inhibitors for phosphodiesterase 10A. *European Journal of Medicinal Chemistry*.2011;46:3986-3995.

- [62] Helal C. J., Kang Z., Hou X., Pandit J., Chappie T. A., Humphrey J.M., Marr E. S., Fennell K. F., Chenard L. K., Fox C., Schmidt C. J., Williams R. D., Chapin D. S., Siuciak J., Lebel L., Menniti F., Cianfrogna J., Fonseca K. R., Nelson F. R., O'Connor R., MacDougall M., McDowell L., Liras S. Use of Structure-based Design to Discover a potent, Selective, In Vivo Active phosphodiesterase 10A Inhibitor Lead Series for the Treatment of Schizophrenia. *Medicinal Chemistry*, 2011 ;54:4536-4547.
- [63] Fan H., Guo J., Zhang Y., Gu Y., NING Z., QIAO Y., WANG X. The rational search for PDE10A inhibitors from *Sophra flavescens* roots using pharmacophore-and docking-based virtual screening. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS*, 2018;17:388-393.
- [64] Al-Nema M., Gaurav A., Akowuah G. Discovery of Natural Product Inhibitors of Phosphodiesterase 10A as Novel Therapeutic Drug for Schizophrenia Using a Multistep Virtual Screening. *Computational Biology and Chemistry*, 2018;1-31.
- [65] Moszczynski-Petkowschi R., Majer J., Borkowska M., Lukasz B., Janowska S., Matloka M., Stefanik F., Smuga D., Bazydło K., Dubiel K., Wieczorek M. Synthesis and characterization of novel classes of PDE10A inhibitors-1H-1,3-benzodiazoles and imidaz[1,2-a] pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018;1-42.
- [66] Bauer U., Giordanetto F., Bauer M., O'Mahony G., Johansson K. E., Knecht W., Hartleib-Geschwindner J., Carlsson T.E., Enorth C. Discovery of 4-hydroxy-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile derivatives as novel PDE10A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012;22: 1944-1948.
- [67] Hamaguchi W., Masuda N., Miyamoto S., Shiina Y., Kikuchi S., Mihara T., Moriguchi H., Fushiki H., Murakami Y., Amano Y., Honbou K., Hattori K. Synthesis, SAR study, and biological evaluation of novel quinolone derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors with reduced CYP3A4 inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014,1-17.

[68] Kadoh Y., Miyoshi H., Matsumura T., Tanaka Y., Hongu M., Kimura M., Takedomi K., Omori K., Kotera J., Sasaki T., Kobayashi T., Taniguchi H., Watanabe Y., Kojima K., Sakamoto T., Himiyama T., Kawanishi E. Discovery of 2-[(E)-2-(7-Fluoro-3-methylquinoxalin-2-yl) vinyl]-6-pyrrolidin-1-yl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) pyrimidin-4-amine Hydrochloride as a Highly Selective PDE10A Inhibitor. *Chem. Pharm. Bull.*, 2018; 66: 243-250.

[69] Das S., Shelke E.D., Harde L.R., Avhad B.V., Khairatkar-Joshi N., Gullapalli S., Gupta K.P., Gandhi N.M., Bhateja K.D., Bajpai M., Joshi A.A., Marathe Y.M., Gudi S.G., Jadhav B.S., Mahat A.Y.M., Thomas. A. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel polycyclic heteroarene ethers as PDE10A inhibitors: part II. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014 ; 24 : 3238-3242.

[70] Bensegueni A. Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxygénase et la cyclooxygénase. Thèse de doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri de Constantine. Algérie. 2007. 76p.

Annexes

Annexe N° 1 : Tableau RMSD de 100 complexes.

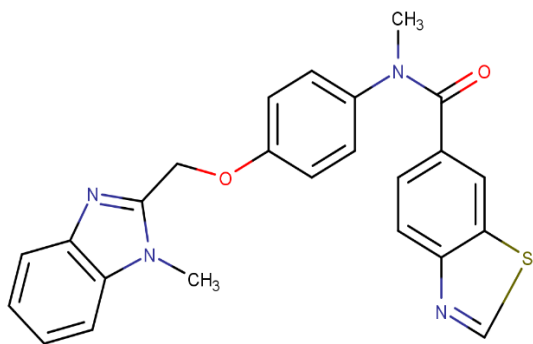
N°	Code PDB des complexes	Code PDB des ligands	RMSD (A°)
1	1il9	MOG	0.17
2	5z0s	960	0,35
3	5cf8	50V	0.42
4	3sn7	540	0,48
5	5pzz	94Y	0,51
6	5q04	95P	0,52
7	6gin	IR2	0.55
8	5zan	9A6	0,59
9	5uwf	8Q7	0,6
10	5pzx	94S	0,61
11	4iva	1J5	0.61
12	6iik	IU1	0.62
13	5pzy	94V	0,63
14	6hp9	GKB	0.64
15	4d0w	VVQ	0.67
16	4ytf	4HZ	0.68
17	6dnd	PLP	0.73
18	5ut1	7DZ	0.75
19	3wym	3K9	0,76
20	6bbv	D7D	0.76
21	6c18	YY5	0.76
22	6h4a	FNB	0.76
23	4bbe	3O4	0.79
24	6hm7	GDH	0.79
25	6ful	E7Z	0.81
26	6f3d	CJT	0.83
27	3wyk	3KG	0,85
28	5zc5	09I	0,85
29	6fh5	DD8	0.87
30	6c19	YY7	0.96

31	3wyl	3KB	0,97
32	4zz2	3YG	1
33	5zae	EAU	1,01
34	6mwe	919	1.01
35	6mx8	6GY	1.02
36	6fym	EBB	1.03
37	3e62	5B1	1.04
38	3e63	5B2	1.04
39	4fvq	ATP	1.09
40	5z5t	96R	1,1
41	5q05	95S	1,11
42	6gjr	F0W	1.14
43	6gzy	FHH	1.14
44	6egd	J87	1.18
45	6c1o	MK9	1.19
46	6h2z	FKE	1.20
47	4ogt	2U6	1,2
48	6mdc	JEA	1.33
49	5pzv	946	1,35
50	4jia	1K3	1.36
51	6ege	DL1	1.40
52	6m8b	KMP	1.43
53	1h39	R03	1.45
54	5xfj	6LF	1,51
55	6gu6	1QK	1.52
56	6m8c	IRH	1.60
57	4llj	1XN	1,6
58	4e6q	0NV	1.64
59	6m8a	LU2	1.66
60	7tln	INC	1.68
61	1hdc	CBO	1.70
62	4ogn	2U5	1.74

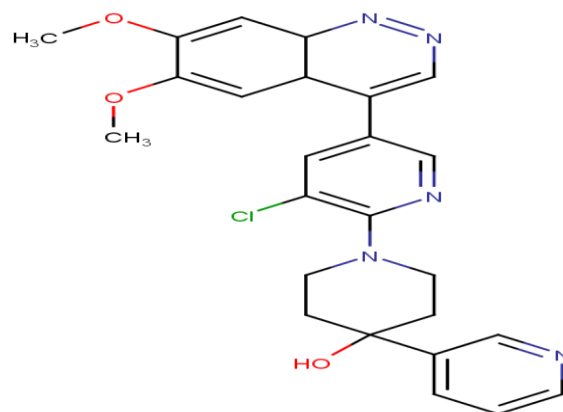
63	4mrw	MRW	1,77
64	6fag	EON	1.78
65	5q09	96A	1,81
66	6hhg	G4T	1.82
67	1il3	7DG	1.83
68	3sm0	AEK	1.87
69	6faf	D3B	1.89
70	6ncg	KJD	1.90
71	4cq0	SXS	1,95
72	6msa	JY4	2.06
73	6dq9	H74	2.07
74	5zaj	32I	2,1
75	5q01	95G	2,24
76	6gjp	F0T	2.27
77	5y35	8LF	2,43
78	5z5v	96X	2,46
79	6got	F6W	2.60
80	3sni	546	2,67
81	6aah	9T6	2,68
82	4mrz	2ZV	2,68
83	6hvd	GUQ	2.69
84	6ma3	JAJ	2.81
85	6cqf	F97	2.85
86	4lm2	8ZE	2,9
87	5c28	4XV	3,03
88	5z90	99U	3,06
89	5c1w	5XS	3,07
90	4msa	2ZM	3,15
91	6czv	FOY	3.16
92	6hsk	GOK	3.17
93	5z5u	96U	3,45
94	6hdq	FZE	3.46

95	6mo7	JWA	3.47
96	5z9k	99X	3,5
97	5za9	50I	3,74
98	5axp	4LK	4.31
99	4ms0	2ZX	4,38
100	4lc7	1WP	4,99

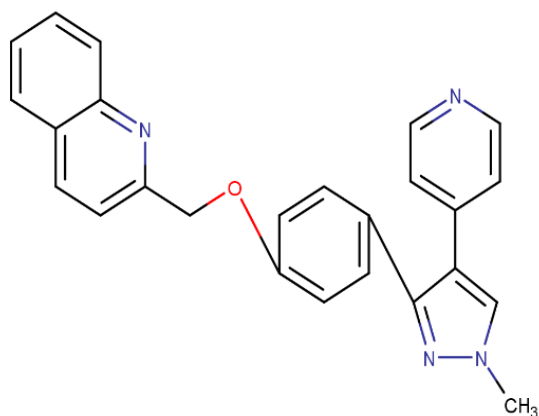
Annexe N°2 : 44 inhibiteurs de la PDE10A utilisés dans le test de corrélation.



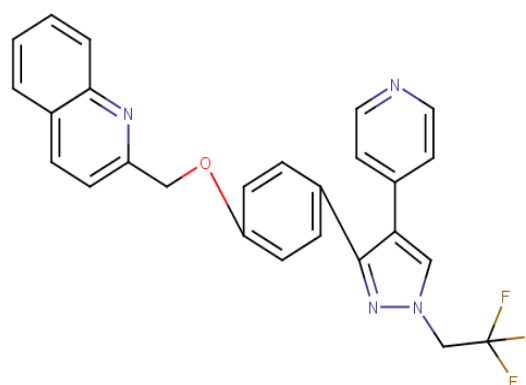
1



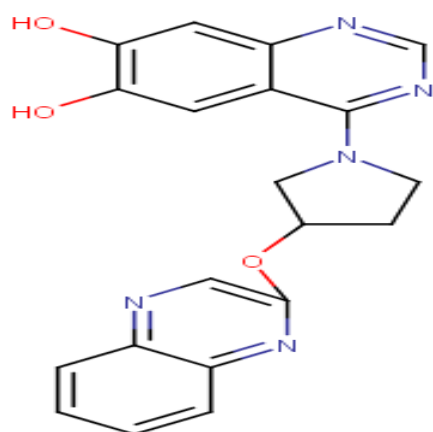
2



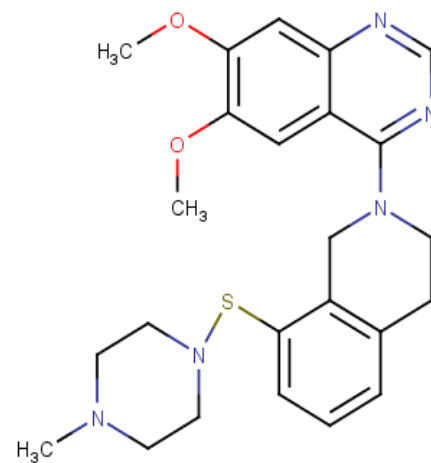
3



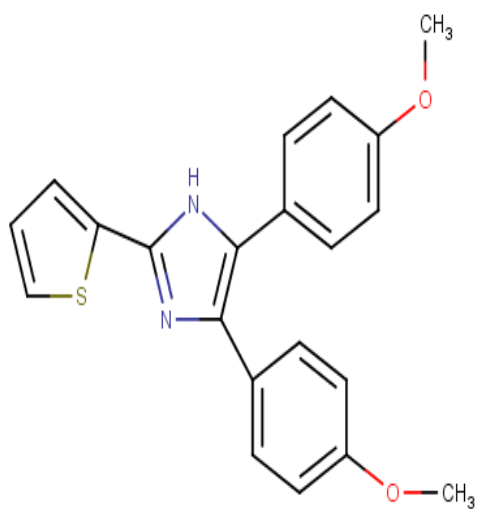
4



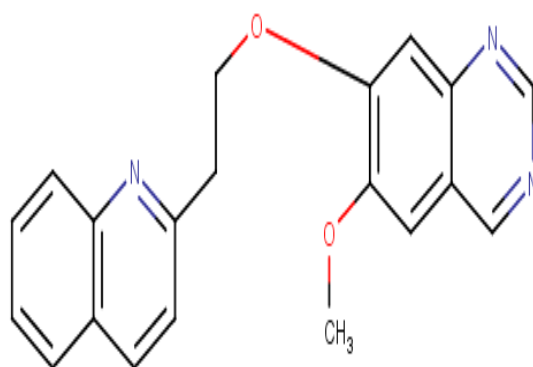
5



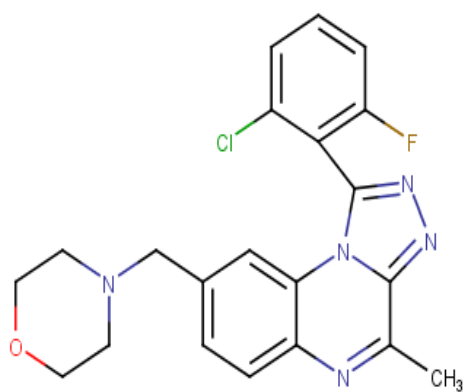
6



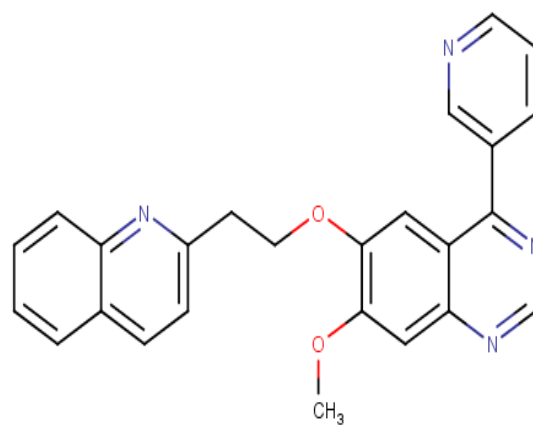
7



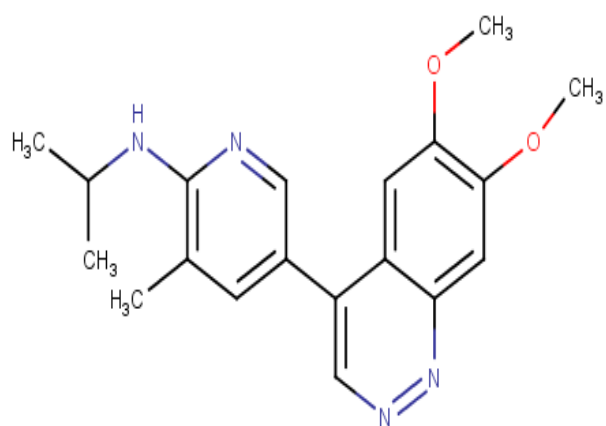
8



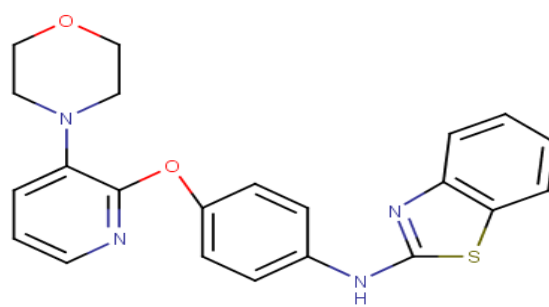
9



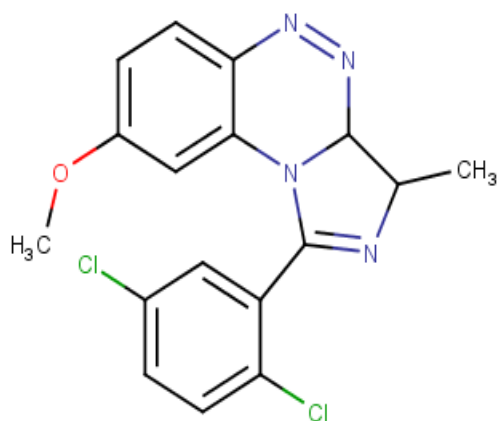
10



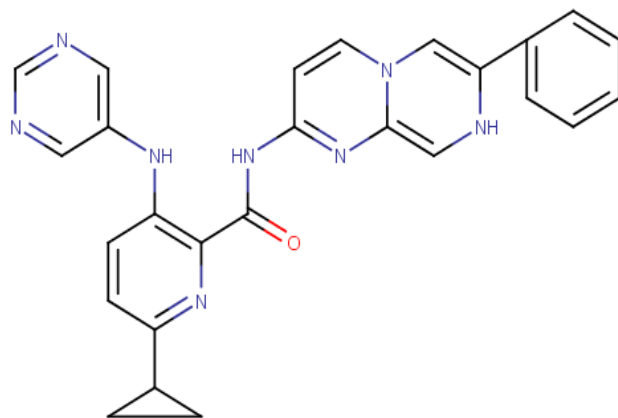
11



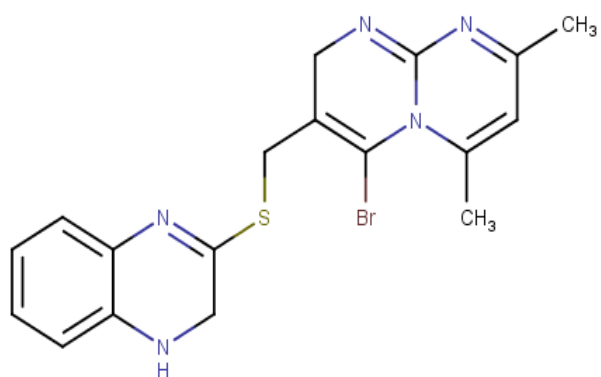
12



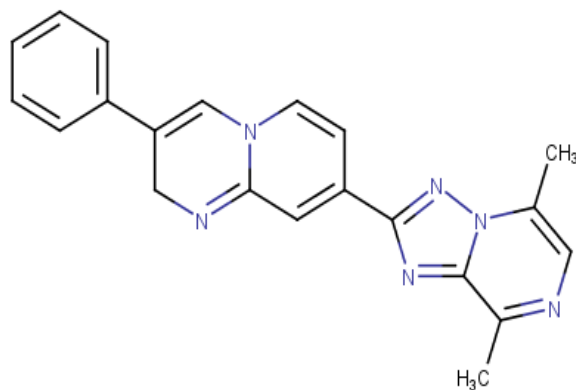
13



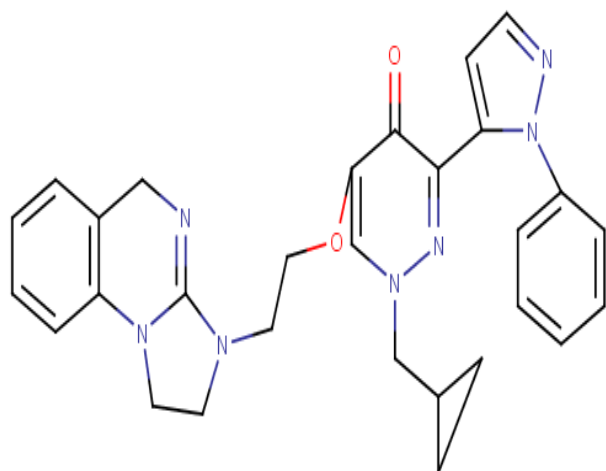
14



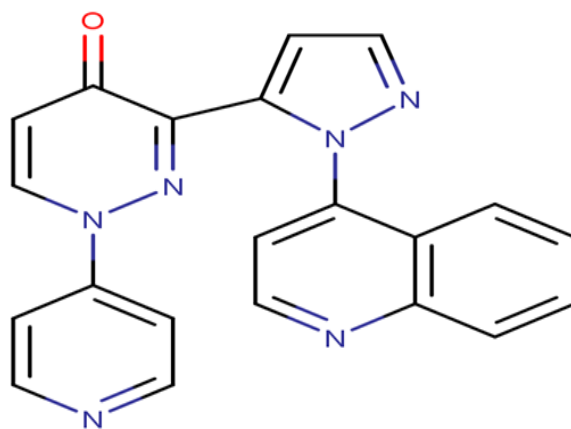
15



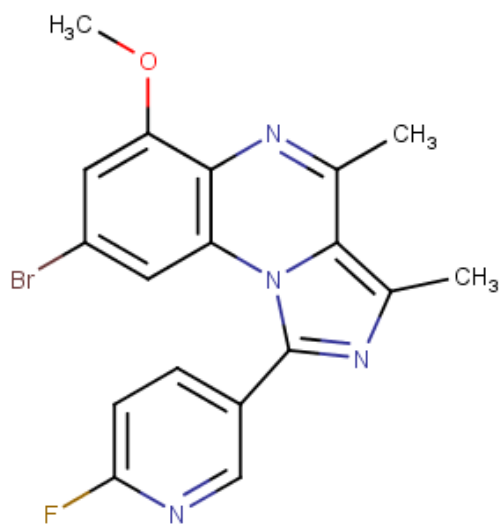
16



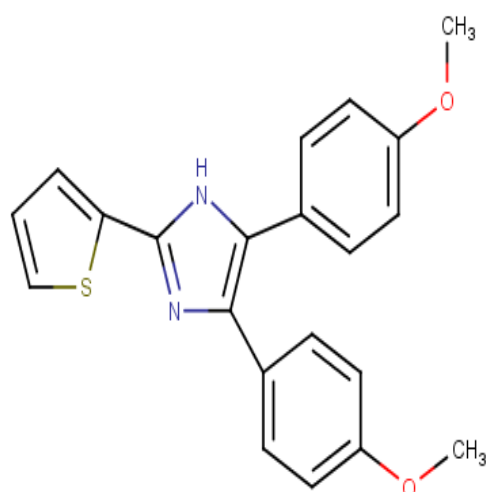
17



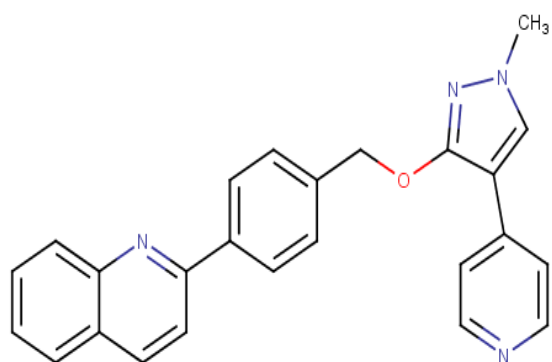
18



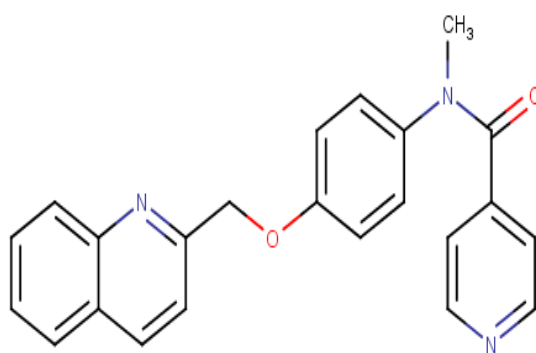
19



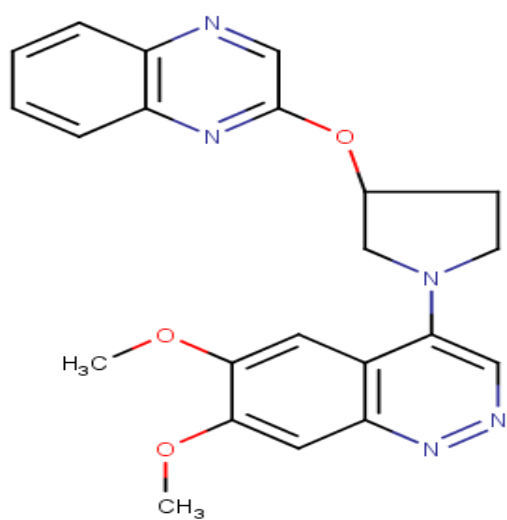
20



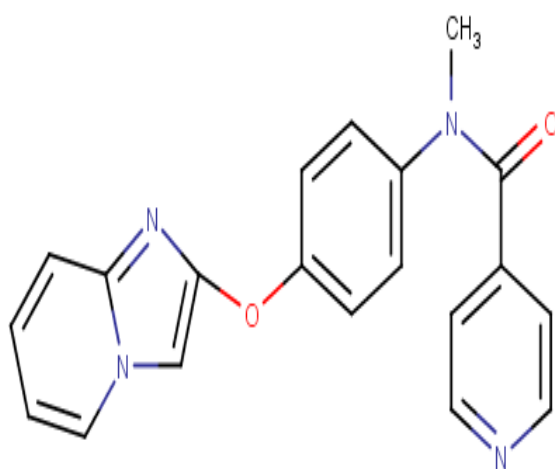
21



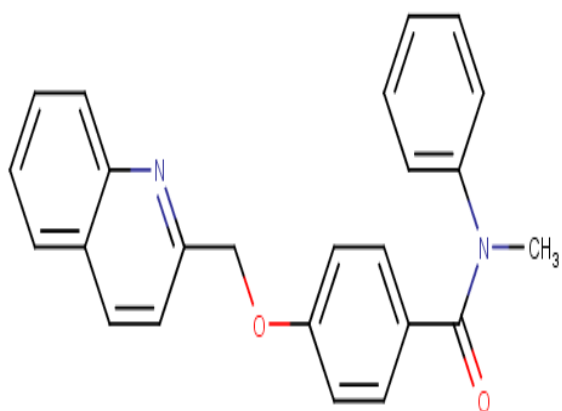
22



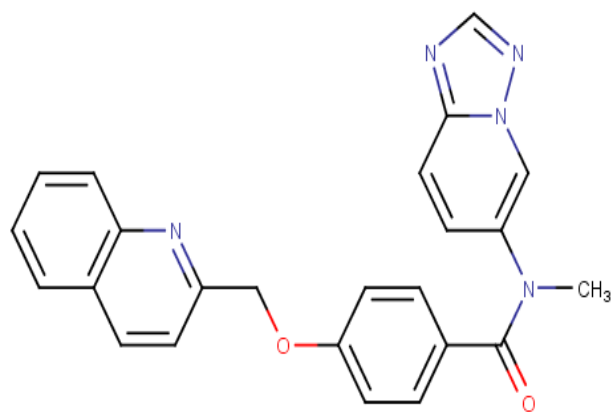
23



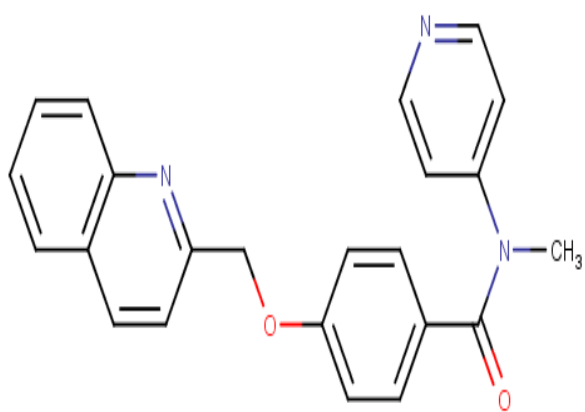
24



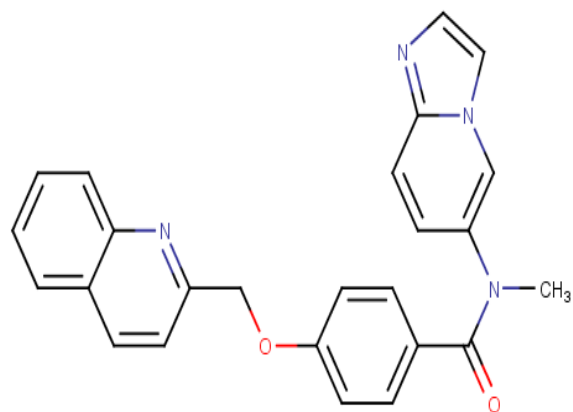
25



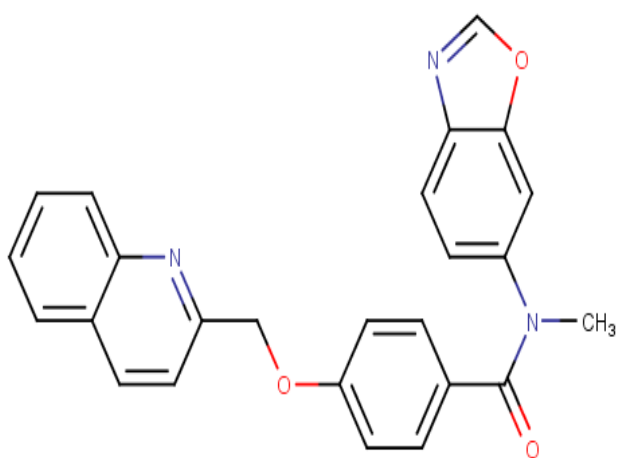
26



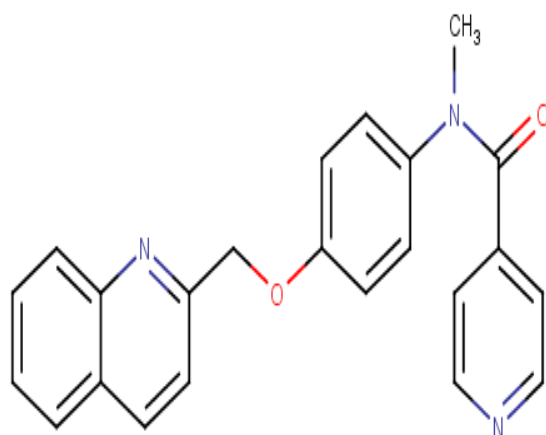
27



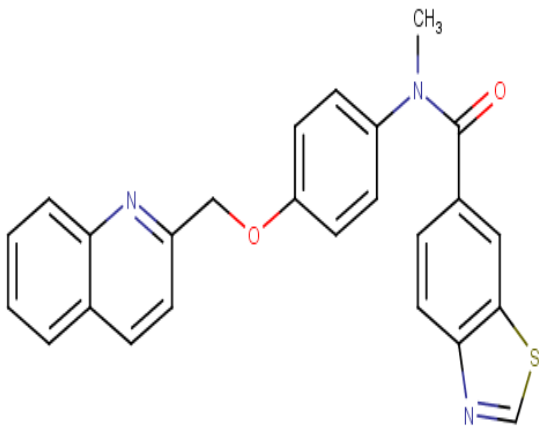
28



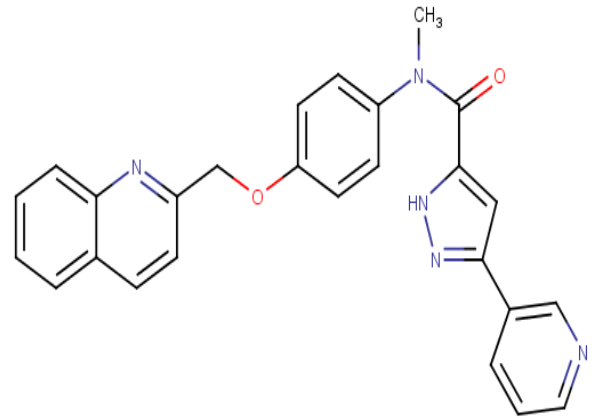
29



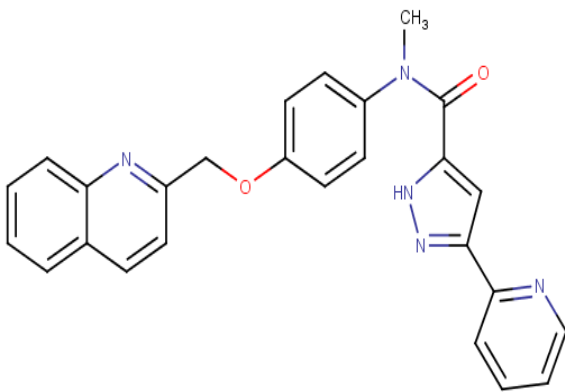
30



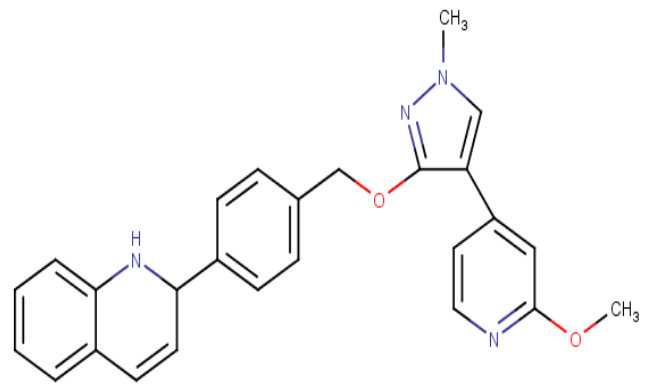
31



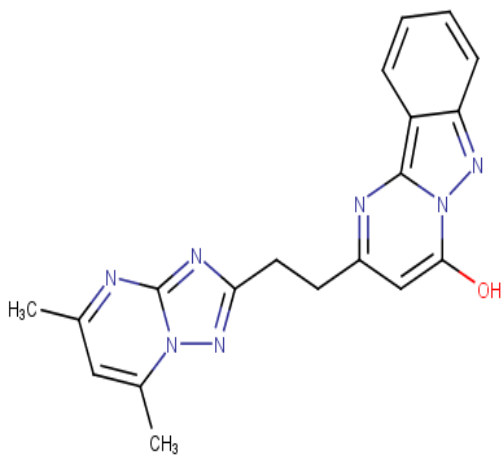
32



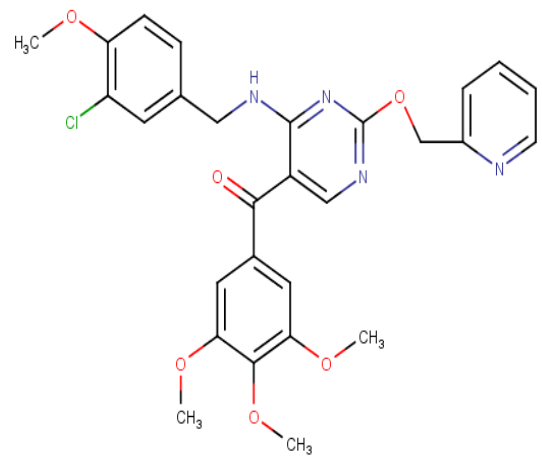
33



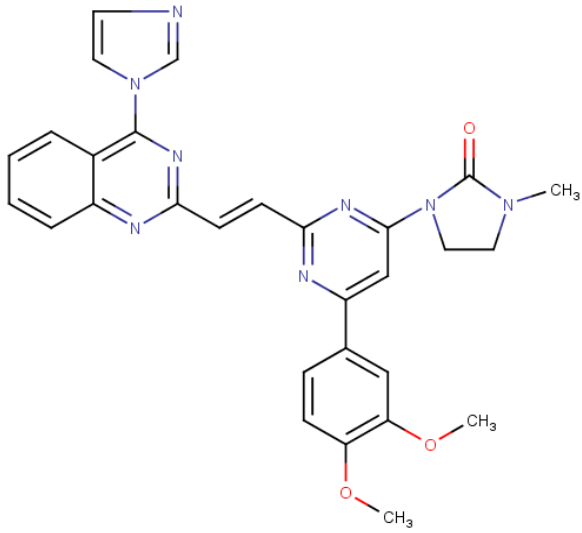
34



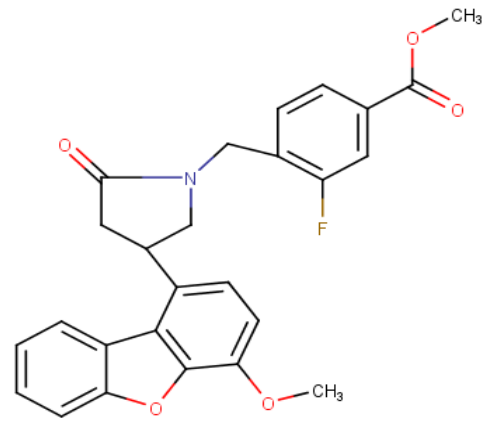
35



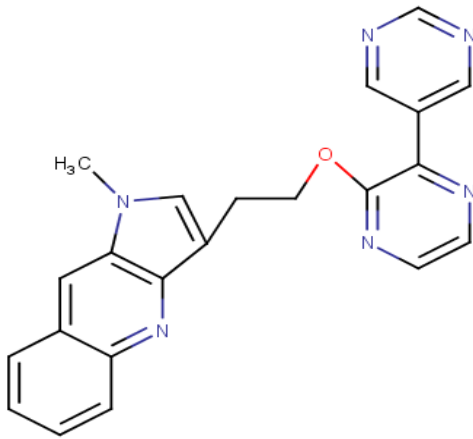
36



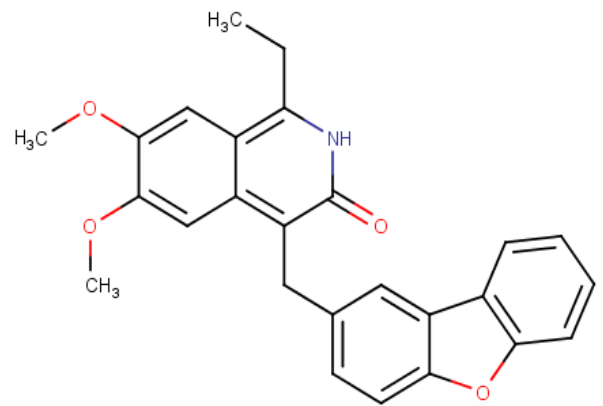
37



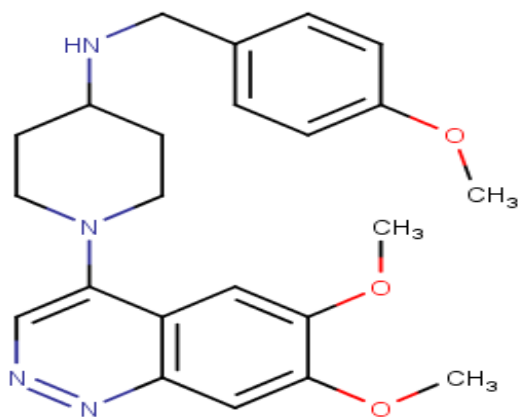
38



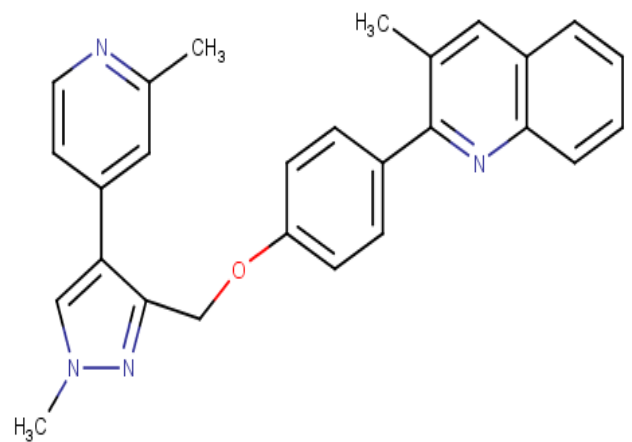
39



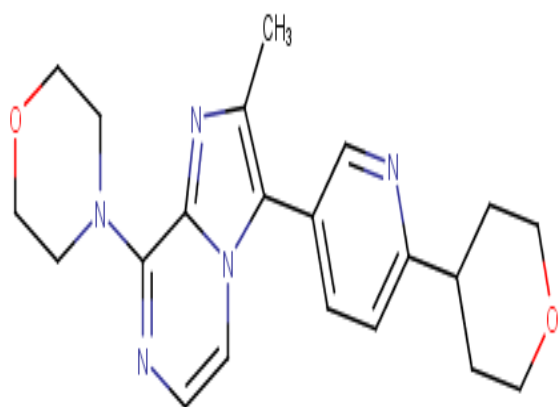
40



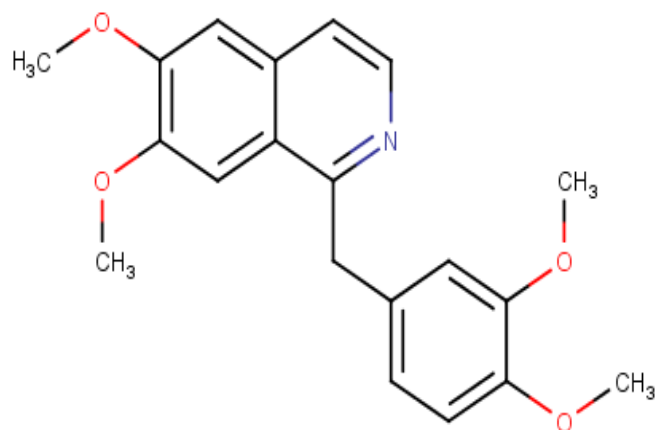
41



42



43



44

Annexe N°:3 Les scores des similaires obtenus suite au docking avec la PDE10A.

Composé	Numéro d'accension	Scores
Composé S1	CID_2135824	-9.35
Composé S2	CID_5023038	-9.17
Composé S3	CID_9115880	-9.72
Composé S4	CID_9980520	-9.38
Composé S5	CID_9981267	-9.54
Composé S6	CID_9981964	-9.68
Composé S7	CID_9999657	-9.06
Composé S8	CID_10003211	-8.67
Composé S9	CID_10019536	-6.94
Composé S10	CID_10041444	-8.58
Composé S11	CID_10050157	-9.35
Composé S12	CID_10071773	-8.86
Composé S13	CID_10112407	-9.33
Composé S14	CID_10136809	-9.15
Composé S15	CID_10151155	-9.99
Composé S16	CID_10183116	-10.16
Composé S18	CID_10221645	-9.01
Composé S19	CID_10252548	-8.95
Composé S20	CID_10273571	-8.84
Composé S21	CID_10367141	-9.89
Composé S22	CID_10367411	-9.11
Composé S23	CID_10388819	-8.20
Composé S24	CID_10432421	-8.77
Composé S25	CID_10456487	-8.57
Composé S26	CID_10474077	-8.08
Composé S27	CID_10476620	-9.10
Composé S28	CID_11509420	-8.62
Composé S29	CID_11509707	-8.78
Composé S30	CID_11510681	-9.80
Composé S31	CID_11517420	-8.64
Composé S32	CID_11531862	-9.94
Composé S33	CID_11532499	-8.14
Composé S34	CID_11533057	-8.90
Composé S35	CID_11538425	-8.83
Composé S36	CID_11545641	-8.27
Composé S37	CID_11553672	-9.56
Composé S38	CID_11554381	-7.93
Composé S39	CID_11554407	-8.50
Composé S40	CID_11559929	-8.80
Composé S41	CID_11560509	-8.82
Composé S42	CID_24829847	-8.31
Composé S43	CID_11561732	-8.51
Composé S44	CID_11567039	-8.49
Composé S45	CID_11575997	-9.82

Composé S46	CID_11581934	-8.67
Composé S47	CID_11581936	-8.70
Composé S48	CID_11582023	-8.90
Composé S49	CID_11582696	-8.81
Composé S50	CID_11582929	-9.12
Composé S51	CID_11589624	-8.42
Composé S52	CID_11596695	-8.68
Composé S53	CID_11597089	-8.59
Composé S54	CID_11604203	-8.27
Composé S55	CID_11610553	-9.10
Composé S56	CID_11610847	-8.90
Composé S57	CID_11610941	-8.70
Composé S58	CID_11640371	-8.14
Composé S59	CID_11640665	-8.85
Composé S60	CID_11646834	-8.74
Composé S61	CID_11646859	-8.40
Composé S62	CID_11647779	-9.13
Composé S63	CID_11648276	-8.19
Composé S64	CID_11653740	-8.72
Composé S65	CID_11660857	-9.17
Composé S66	CID_11661426	-8.48
Composé S67	CID_11662024	-9.20
Composé S68	CID_11668015	-8.92
Composé S69	CID_11668016	-8.24
Composé S70	CID_11668304	-8.67
Composé S71	CID_11669121	-8.48
Composé S72	CID_11669263	-7.70
Composé S73	CID_24829848	-8.26
Composé S74	CID_11669507	-8.85
Composé S75	CID_11682615	-9.20
Composé S76	CID_11682634	-8.89
Composé S77	CID_11682906	-8.90
Composé S78	CID_11682907	-9.07
Composé S79	CID_11683518	-8.41
Composé S80	CID_11689981	-9.51
Composé S81	CID_11696850	-8.91
Composé S82	CID_11704308	-9.54
Composé S83	CID_11705081	-9.60
Composé S84	CID_11711771	-8.81
Composé S85	CID_11754858	-9.77
Composé S86	CID_11982941	-8.78
Composé S87	CID_15152702	-7.78
Composé S88	CID_15990646	-8.72
Composé S89	CID_20852659	-8.86
Composé S90	CID_20852715	-9.62
Composé S91	CID_20852719	-9.29
Composé S92	CID_20852910	-9.44

Composé S93	CID_20852911	-8.85
Composé S94	CID_20852912	-9.36
Composé S95	CID_20852913	-8.98
Composé S96	CID_20852914	-8.75
Composé S97	CID_20852918	-8.82
Composé S98	CID_20852921	-9.91
Composé S99	CID_20852924	-8.70
Composé S100	CID_21992497	-8.96
Composé S101	CID_21992623	-9.36
Composé S102	CID_21992627	-7.84
Composé S103	CID_21992654	-8.97
Composé S104	CID_21992670	-8.88
Composé S105	CID_21992682	-9.86
Composé S106	CID_21992698	-8.70
Composé S107	CID_21992699	-9.16
Composé S108	CID_21992730	-9.68
Composé S109	CID_21992763	-8.28
Composé S110	CID_21992765	-8.77
Composé S111	CID_21992766	-9.50
Composé S112	CID_21992791	-10.16
Composé S113	CID_21992800	-9.36
Composé S114	CID_21992811	-9.71
Composé S117	CID_21992833	-10.24
Composé S118	CID_21992838	-9.17
Composé S119	CID_21992841	-9.77
Composé S120	CID_23546127	-8.79
Composé S121	CID_23642214	-9.84
Composé S123	CID_24829680	-8.97
Composé S124	CID_24829681	-8.94
Composé S125	CID_24829682	-8.33
Composé S126	CID_24829844	-8.81
Composé S127	CID_24829845	-8.40
Composé S128	CID_24829846	-7.87
Composé S129	CID_24830183	-8.50
Composé S130	CID_24830345	-9.73
Composé S131	CID_25188128	-7.87
Composé S132	CID_25188132	-9.85
Composé S133	CID_44141871	-9.15
Composé S134	CID_44223243	-8.41
Composé S135	CID_44234676	-9.20
Composé S136	CID_44234930	-8.68
Composé S137	CID_44234931	-8.12
Composé S138	CID_46866700	-9.09
Composé S139	CID_46893367	-8.56
Composé S140	CID_51351520	-9.05
Composé S141	CID_51353528	-7.99
Composé S142	CID_53245523	-8.79

Composé S143	CID_53322495	-8.95
Composé S144	CID_53465400	-7.84
Composé S145	CID_53465404	-7.03
Composé S146	CID_53465482	-7.91
Composé S147	CID_53465484	-7.97
Composé S148	CID_53465630	-8.77
Composé S149	CID_53465631	-8.11
Composé S150	CID_53465632	-8.80
Composé S151	CID_53465702	-8.99
Composé S152	CID_53466372	-7.90
Composé S153	CID_53466374	-8.31
Composé S154	CID_53466378	-7.32
Composé S155	CID_53466456	-7.95
Composé S156	CID_53466458	-7.63
Composé S157	CID_53466462	-7.88
Composé S158	CID_53466523	-7.77
Composé S159	CID_53466529	-8.71
Composé S160	CID_57400861	-8.80
Composé S162	CID_57775630	-9.82
Composé S163	CID_57795193	-9.66
Composé S164	CID_57795207	-8.56
Composé S165	CID_58544881	-9.85
Composé S166	CID_58544882	-9.16
Composé S167	CID_58544883	-9.00
Composé S168	CID_58544884	-9.10
Composé S169	CID_58544885	-8.63
Composé S170	CID_58544886	-9.37
Composé S171	CID_59484120	-7.68
Composé S172	CID_59700611	-8.32
Composé S173	CID_59797509	-7.63
Composé S174	CID_60150507	-8.80
Composé S175	CID_66555102	-8.85
Composé S176	CID_66555103	-9.35
Composé S177	CID_66555444	-9.40
Composé S178	CID_66555445	-9.08
Composé S179	CID_66555626	-9.21
Composé S180	CID_66555627	-9.93
Composé S181	CID_66555793	-9.47
Composé S182	CID_66555798	-9.42
Composé S183	CID_66555958	-8.35
Composé S184	CID_66555959	-9.41
Composé S185	CID_66555960	-9.17
Composé S186	CID_66555961	-8.86
Composé S187	CID_66555962	-9.09
Composé S188	CID_66556120	-9.01
Composé S189	CID_66617222	-8.55
Composé S190	CID_66617278	-8.66

Composé S191	CID_66617345	-8.34
Composé S192	CID_66617357	-8.94
Composé S193	CID_66678765	-9.64
Composé S194	CID_66678832	-9.31
Composé S195	CID_66678876	-9.15
Composé S196	CID_67107216	-9.16
Composé S197	CID_67151069	-7.30
Composé S198	CID_67151072	-7.91
Composé S199	CID_67151101	-8.48
Composé S200	CID_67151244	-7.35
Composé S201	CID_68190396	-8.61
Composé S202	CID_68190398	-8.14
Composé S203	CID_68190399	-8.43
Composé S204	CID_68282718	-8.33
Composé S205	CID_68282951	-9.84
Composé S206	CID_68282967	-9.35
Composé S207	CID_68283333	-9.83
Composé S208	CID_68575445	-9.40
Composé S209	CID_68576416	-8.67
Composé S210	CID_68578314	-8.61
Composé S211	CID_68935954	-8.48
Composé S212	CID_68936586	-8.59
Composé S213	CID_68937503	-7.73
Composé S214	CID_69030247	-9.27
Composé S215	CID_69030249	-9.05
Composé S216	CID_69061654	-9.36
Composé S217	CID_69221506	-7.76
Composé S218	CID_69222895	-8.43
Composé S219	CID_69223137	-9.27
Composé S220	CID_69223862	-9.81
Composé S221	CID_69224325	-7.89
Composé S222	CID_69404752	-9.63
Composé S223	CID_69493676	-8.52
Composé S224	CID_69608741	-8.78
Composé S226	CID_70683515	-8.82
Composé S229	CID_70683518	-10.00
Composé S231	CID_70687764	-10.27
Composé S232	CID_70687765	-9.14
Composé S233	CID_70691951	-8.80
Composé S236	CID_70694004	-9.08
Composé S238	CID_70813044	-8.53
Composé S239	CID_70813060	-8.96
Composé S240	CID_70813077	-9.04
Composé S241	CID_70813079	-9.04
Composé S242	CID_70813081	-9.01
Composé S244	CID_70813161	-8.75
Composé S245	CID_70813162	-9.72

Composé S246	CID_70813173	-8.09
Composé S247	CID_70813181	-9.97
Composé S248	CID_70813187	-8.54
Composé S249	CID_70813191	-8.63
Composé S250	CID_70813196	-10.01
Composé S251	CID_70813198	-8.45
Composé S252	CID_70813238	-8.23
Composé S253	CID_70813250	-8.80
Composé S254	CID_70813262	-8.43
Composé S255	CID_70813263	-8.33
Composé S256	CID_70813284	-9.47
Composé S257	CID_70813285	-9.76
Composé S258	CID_70813289	-9.42
Composé S260	CID_70813294	-8.99
Composé S261	CID_70813318	-9.22
Composé S262	CID_70813343	-9.58
Composé S263	CID_70813345	-9.99
Composé S264	CID_70813347	-9.43
Composé S265	CID_70813354	-9.97
Composé S266	CID_70813368	-9.40
Composé S267	CID_70813374	-9.45
Composé S268	CID_70813416	-9.72
Composé S269	CID_70813422	-8.35
Composé S270	CID_70813423	-9.63
Composé S271	CID_70813429	-8.25
Composé S272	CID_70813435	-8.09
Composé S273	CID_71133124	-9.38
Composé S274	CID_71300266	-8.07
Composé S275	CID_72079810	-9.57
Composé S276	CID_72549032	-8.39
Composé S277	CID_72706851	-7.96
Composé S278	CID_72706852	-7.97
Composé S279	CID_72706853	-7.85
Composé S280	CID_72706854	-8.53
Composé S281	CID_72706855	-7.48
Composé S282	CID_72949312	-9.87
Composé S283	CID_73349629	-10.02
Composé S284	CID_76309997	-9.80
Composé S285	CID_78319247	-8.65
Composé S286	CID_78319287	-8.11
Composé S287	CID_86706037	-8.38
Composé S288	CID_89996289	-8.25
Composé S289	CID_90665374	-8.59
Composé S290	CID_90665375	-8.91
Composé S291	CID_90665376	-8.52
Composé S292	CID_90668361	-8.57
Composé S293	CID_90668362	-8.86

Composé S294	CID_90668363	-8.23
Composé S295	CID_90668364	-8.38
Composé S296	CID_90668365	-8.80
Composé S297	CID_90668366	-9.48
Composé S298	CID_90676211	-8.85
Composé S299	CID_90676212	-9.59
Composé S300	CID_90741053	-9.11
Composé S301	CID_90823082	-9.57
Composé S302	CID_90865569	-8.63
Composé S303	CID_91145785	-8.34
Composé S304	CID_97032775	-8.46
Composé S305	CID_101097750	-8.78
Composé S306	CID_102575390	-9.69
Composé S307	CID_102575391	-10.19
Composé S308	CID_102846993	-6.75
Composé S309	CID_102847000	-6.66
Composé S310	CID_102847057	-6.99
Composé S311	CID_107313275	-8.76
Composé S312	CID_107313287	-9.30
Composé S313	CID_107388125	-7.81
Composé S314	CID_107388129	-7.99
Composé S315	CID_107388202	-7.29
Composé S316	CID_107388295	-7.76
Composé S317	CID_107388297	-7.36
Composé S318	CID_107388308	-6.57
Composé S319	CID_116792220	-8.28
Composé S320	CID_116793379	-8.01
Composé S321	CID_116793423	-7.80
Composé S322	CID_116800108	-8.84
Composé S323	CID_116800146	-8.67
Composé S324	CID_116800179	-8.94
Composé S325	CID_116802845	-8.01
Composé S326	CID_116804198	-8.72
Composé S327	CID_117896664	-7.96
Composé S328	CID_118375222	-8.47
Composé S329	CID_118375226	-7.50
Composé S330	CID_121355275	-8.44
Composé S331	CID_122193703	-8.61
Composé S332	CID_122193704	-8.40
Composé S333	CID_122193705	-8.60
Composé S334	CID_122193706	-8.51
Composé S335	CID_122193707	-8.12
Composé S336	CID_122193708	-7.70
Composé S337	CID_122193709	-6.25
Composé S338	CID_122193711	-7.68
Composé S340	CID_122193713	-8.39
Composé S341	CID_122193714	-8.21

Composé S342	CID_122193715	-8.15
Composé S343	CID_122193928	-8.46
Composé S344	CID_122193929	-8.23
Composé S345	CID_122193930	-7.86
Composé S346	CID_122193931	-6.67
Composé S347	CID_122193933	-8.07
Composé S348	CID_122193934	-9.12
Composé S349	CID_122193935	-8.66
Composé S350	CID_122193936	-8.13
Composé S351	CID_122193937	-8.14
Composé S352	CID_122193938	-8.00
Composé S353	CID_122193939	-7.91
Composé S354	CID_122193940	-7.73
Composé S355	CID_122193941	-7.50
Composé S356	CID_122193942	-8.11
Composé S357	CID_123192724	-8.73
Composé S358	CID_125006861	-8.31
Composé S359	CID_125006862	-9.39
Composé S360	CID_125011585	-10.20
Composé S361	CID_125011586	-8.86
Composé S362	CID_127248568	-8.52
Composé S363	CID_127248576	-9.18
Composé S364	CID_129453499	-9.90
Composé S365	CID_129453500	-8.75
Composé S366	CID_129453993	-9.55
Composé S367	CID_129453994	-9.14
Composé S368	CID_129568641	-9.42
Composé S369	CID_129568642	-9.46

Résumé

Résumé

Le docking moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires. Dans notre travail qui s'inscrit dans le cadre du mémoire de master, le programme AutoDock a été utilisé afin de développer *in silico* des inhibiteurs potentiellement plus puissants et plus affins de la Phosphodiesterase 10A ; cible thérapeutique impliquée dans le traitement de la schizophrénie. En effet, une collection de 369 molécules similaires du composé 42 issues de la *PubChem* a été testée envers le site actif de la PDE10A, à l'issue de ce criblage le composé 235 révélant un meilleur score a subi des modifications structurelles. Cette étude nous a permis de révéler le composé 39 comme nouveau inhibiteur théoriquement plus sélectif et actif envers la PDE10A avec une énergie d'interaction égale à -13.80 Kcal/Mole ; nettement inférieure à celle du composé de départ s'évaluant à -10.28 Kcal/Mole. Enfin, l'application des règles de Lipinski et Veber, la vérification de la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques ainsi que les tests de toxicité potentielle, nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME/tox de cette nouvelle molécule.

Mots clés : Docking moléculaire, AutoDock, Energie d'interaction, Phosphodiesterase10A, Schizophrénie.

Abstract

Molecular docking is part of the modeling methods that assist the biological combination of molecules. This method enables the study of different molecules interactions. This piece of research, which is conducted to fulfil the requirements of MA degree, aims at developing *in silico* new potent Phosphodiesterase 10A inhibitors-target introduced in the treatment of schizophrenia, using the modeling program, AutoDock. Actually, a selection from *Pubchem* of 369 similar molecules to the compound 42 has been tested toward the active area of PDE10A. As a result of this screening, the compound 235 has been structurally altered because of revealing a higher score. This study has allowed the revelation of the compound 39 as a novel inhibitor that is theoretically more selective and active toward the PDE10A, with a binding energy of -13.80 Kcal /Mole significantly lower than -10.28 Kcal /Mole of the starting compound. Finally, the application of the Lipinski and Veber rules, verification of solubility in water and accessibility to synthesis, pharmacokinetic parameters in addition to the potential toxicity tests, provides a positive information about the ADME/tox properties of this new molecule.

Key words: Molecular docking, AutoDock, Binding energy, Phosphodiesterase 10A, Schizophrenia.

المخلص:

الالتحام الجزيئي هو أحد أساليب نمذجة التفاعلات الجزيئية. في عملنا كجزء من رسالة الماجستير، تم استخدام برنامج AutoDock لتطوير مثبطات *in silico* يحتمل أن تكون أكثر قوة وأكثر فاعلية من Phosphodiesterases 10A ؛ بروتين مستهدف لعلاج مرض انفصام الشخصية Schizophrénie .

في الواقع، تم اختيار مجموعة مكونة من 369 جزيئاً مشابهاً من المركب 42 من PubChem وتم اختبارها مقابل الموقع النشط لـ PDE10A، نتيجة هذا الفحص المسمى criblage هو المركب 235 الذي يكشف عن درجة أفضل كما تم احداث تغييرات هيكلية على مستوى هذا الاخير.

سمحت لنا هذه الدراسة بالكشف عن المركب 39 كمتببط جديد أكثر انتقائية ونشاطاً تجاه PDE10A مع طاقة تفاعل تساوي (-13.80 Kcal / Mole)؛ أقل بكثير من مركب الانطلاق ذو طاقة التفاعل المساوية ل (-10.28 - سعرة حرارية / مول). أخيراً، تطبيق قواعد Veber و Lipinski، بالإضافة إلى اختبارات السمية المحتملة، يوفر لنا معلومات إيجابية عن خصائص ADME/tox لهذا الجزيء الجديد.

الكلمات المفتاحية: الالتحام الجزيئي، AutoDock ، Phosphodiesterases 10A ، Schizophrénie، طاقة التفاعل.

Présenté et soutenu par : BELHOULA Halla
BIOUD Djihane

Date de soutenance : 07/07/2019

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Biochimie Appliquée.

Thème :
Application du docking moléculaire par AutoDock pour la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la phosphodiesterase 10A

Résumé

Le docking moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires. Dans notre travail qui s'inscrit dans le cadre du mémoire de master, le programme AutoDock a été utilisé afin de développer *in silico* des inhibiteurs potentiellement plus puissants et plus affins de la PDE10A ; cible thérapeutique impliquée dans le traitement de la schizophrénie. En effet, une collection de 369 molécules similaires du composé 42 issues de la *PubChem* a été testée envers le site actif de la PDE10A, à l'issue de ce criblage le composé S235 révélant un meilleur score a subi des modifications structurales. Cette étude nous a permis de révéler le composé 39 comme nouveau inhibiteur théoriquement plus sélectif et actif envers la PDE10A avec une énergie d'interaction égale à -13.80 Kcal/Mole ; nettement inférieure à celle du composé de départ s'évaluant à -10.28 Kcal/Mole. Enfin, l'application des règles de Lipinski et Veber, la vérification de la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques ainsi que les tests de toxicité potentielle, nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME/tox de cette nouvelle molécule.

Mots clés : Docking moléculaire, AutoDock, Energie d'interaction, Phosphodiesterase10A, Schizophrénie.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée.

Jury d'évaluation :

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

Rapporteur : BENSEGUENI A. (Professeur – UFM Constantine 1).

Examinateur : MOKRANI E.H. (Maître assistant « A » - UFM Constantine 1).

Année Universitaire : 2018-2019

