



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

---

## Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II pour le traitement des troubles neurologiques

---

Présenté et soutenu par :

- Hamena kaouther
- Necib Malak

Le : 25 /08 /2020

Jury d'évaluation :

Président du jury : BENSEGUENI A. (Professeur à UFM Constantine 1).

Rapporteur : MOKRANI E.H. (Maitre-assistant A à UFM Constantine 1).

Examinatrice : TENIOU S. (Maitre assistante A à UFM Constantine 1).

*Année universitaire : 2019/2020*



## **Remerciements**

*Avant tout, nous remercions Allah qui nous a donné la volonté, le courage et la patience, sans lui ce manuscrit n'aurait pu exister.*

*Nous voudrions tout d'abord remercier très chaleureusement notre encadreur **Mr.MOKRANI E.H** maitre-assistant 'A' à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1.*

*Merci pour ton encadrement, ta disponibilité, ton orientation et surtout tes conseils précieux. Merci de nous avoir donné la possibilité de réaliser ce travail et pour toute l'aide scientifique et technique tout au long ce travail.*

*Nos remerciements les plus vifs à **Mr. BENSEGUENI-A** Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour le grand honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont aussi à **Mme TENIOUS** maitre assistante 'A' à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

**Merci**

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail,*

*À ma chère mère,*

*À mon cher père,*

*Qui n'ont jamais cessé, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes  
objectifs.*

*À mes chères sœurs et mon cher frère, qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces  
années d'études.*

*À toute ma famille et mes amis.*

*À ma chère amie et partenaire de travail **Malak** et à toute sa famille.*

**Kaouther**

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement*

*À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et  
leurs prières tout au long de mes études,*

*À ma sœur et mon frère,*

*Et particulièrement à mon neveu **Yahia**.*

*À ma chère amie et binôme de travail **Kaouther** et à toute sa famille.*

*À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien  
infaillible,*

*Merci d'être toujours là pour moi*

**Malak**

<b>Introduction générale</b> .....	1
------------------------------------	---

Revue bibliographique

## **Chapitre I : la glutamate carboxypeptidase II**

1. Introduction.....	3
2. Structure.....	3
2.1. Structure primaire.....	4
2.2. Structure tertiaire.....	4
3. Site actif.....	4
4. Fonction physiologiques.....	6
4.1. GCPII sous forme d'hydrolase de folate.....	7
4.2. GCPII en tant que NAAG-hydrolase.....	7
5. Excitotoxicité du glutamate.....	8
6. Inhibiteurs de GCPII.....	9
6.1. Inhibiteur à base de phosphonates.....	10
6.2. Inhibiteur à base de thiol.....	10
6.3. Inhibiteur à base d'urée.....	11

## **Chapitre 2 : le docking moléculaire**

1. Introduction.....	12
2. Méthode de docking.....	12
2.1. Docking rigide.....	13
2.2. Docking flexible.....	13
3. Les outils de docking moléculaire.....	13
3.1. Récepteur.....	13
3.2. Ligand.....	14
4. Programmes.....	14

Partie pratique

## **Chapitre 3 : Matériels et méthodes**

1. Matériels.....	16
-------------------	----

1.1. Microordinateur .....	16
1.2. Programmes.....	16
1.3. Banque de donnée et sites internet.....	17
2. Méthodes.....	17
2.1. Choix de la cible.....	17
2.2. Protocole d'utilisation d'AutoDock.....	19
2.2.1. Préparation du récepteur.....	19
2.2.2. Préparation des ligands.....	19
2.2.3. Calcul des grilles potentiel.....	19
2.2.4. La recherche des solutions d'amarrage.....	20
2.2.5. Analyse des résultats.....	20
2.3. Test de fiabilité du programme de docking utilisé.....	20
2.3.1. Le test RMSD.....	21
2.3.2.L'analyse visuelle.....	21
2.3.3. Le test de corrélation linéaire .....	21
3. Proposition de nouveaux inhibiteurs.....	21
3.1. Criblage virtuel d'une collection de similaires.....	21
3.2. Substitution.....	22
4. Prédiction des propriétés ADMET.....	22
4.1. Les propriétés physicochimiques.....	23
4.2. Les propriétés pharmacocinétiques.....	23
4.3. Les tests de toxicité potentielle.....	24

## Chapitre 4 : Résultats et discussion

1. Test de fiabilité du programme AutoDock.....	25
1.1. Le test RMSD (self docking) .....	25
1.2. L'analyse visuelle.....	26
1.3. Le test de coefficient de corrélation linéaire.....	27
2. Etude des interactions de la glutamate carboxypeptidase II.....	30

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs.....	31
3.1. Criblage virtuel.....	31
3.2. Substitution du composé S229.....	35
3.2.1. Mono-substitution.....	35
3.2.2. Bi-substitution.....	40
4. Prédiction des paramètres ADMET.....	45
5. Les tests de toxicité.....	48
<b>Conclusion.....</b>	<b>50</b>
Références bibliographiques	
Annexe	
Résumé	



## Liste des figures

<b>Figure N°1:</b> Représentation d'un canal étroit contribuant à la poche S1', définie par les résidus Phe209, Arg210, Asn257, Glu424, Gly427, Leu428, Gly518, Lys699etTyr700.....	5
<b>Figure N° 2:</b> Représentation des interactions formées entre le composé analogue du NAAG à base d'urée et le site actif de glutamate carboxypeptidase II. Les deux résidus de zinc du GCPII colorés en gris forment des interactions avec le groupe carbonyle du composé.....	6
<b>Figure N° 3:</b> Homodimère du GCPII humaine (structure cristalline) attaché à la membrane..	8
<b>Figure N° 4:</b> La signalisation du glutamate.....	9
<b>Figure N°5 :</b> Structure de l'inhibiteur 2-PMPA.....	10
<b>Figure N°6:</b> Structure de l'inhibiteur 2-MPPA.....	11
<b>Figure N°7:</b> Structure de l'inhibiteur ZJ-43.....	11
<b>Figure N°8 :</b> Pourcentage de citation des logiciels de docking moléculaires dans la banque de données PubMed durant la période de 2010-2011.....	15
<b>Figure N°9:</b> Les différents groupements fonctionnels ajoutés.....	22
<b>Figure N° 10:</b> Résultats du test RMSD en pourcentage (%) obtenus par Autodock.....	25
<b>Figure N°11 :</b> Superposition de la géométrie du ligand <b>BPO</b> du complexe <b>1EB2</b> obtenu par rayon-X (rouge) et celle calculée par AutoDock (bleu).....	26
<b>Figure N° 12 :</b> Superposition de la géométrie du ligand <b>628</b> du complexe <b>1YKR</b> obtenu par rayon-X (rouge) et celle calculée par AutoDock (bleu). ....	27
<b>Figure N° 13 :</b> Superposition de la géométrie du ligand <b>TMJ</b> du complexe <b>2ONZ</b> obtenu par rayon-X (rouge) et celle calculée par AutoDock (bleu).....	27
<b>Figure N°14 :</b> Courbe de corrélation linéaire entre l'activité biologique (logIC <sub>50</sub> ) de 43 inhibiteurs et leur énergie d'interaction à l'égard de la glutamate carboxypeptidase II.....	29

<b><u>Figure N°15</u></b> : Mode d'interaction du <b>composé 38</b> envers le site actif de la GCPII.....	30
<b><u>Figure N°16</u></b> : Mode d'interaction du composé <b>S229</b> envers le site actif de la GCPII.....	35
<b><u>Figure N°17</u></b> : Structure du similaire <b>S229</b> .....	36
<b><u>Figure N° 18</u></b> : Représentation des positions des radicaux R1, R2 et R3 dans la structure de base <b>S229</b> .....	36
<b><u>Figure N° 19</u></b> : Structure de composé mono-substitué <b>M14</b> .....	39
<b><u>Figure N° 20</u></b> : Mode d'interaction du composé mono-substitué <b>M14</b> envers le site actif de la GCPII.....	39
<b><u>Figure N° 21</u></b> : Représentation des positions des radicaux R1 et R3 ( <b>M14</b> ) dont on a effectué la bi-substitution.....	40
<b><u>Figure N° 22</u></b> : Structure des composés bi-substitues <b>B19</b> et <b>B21</b> .....	42
<b><u>Figure N°23</u></b> : Structure du composé bi-substitué <b>B23</b> .....	42
<b><u>Figure N°24</u></b> : Mode d'interaction de l'inhibiteur <b>B19</b> envers le site actif de la GCPII.....	43
<b><u>Figure N°25</u></b> : Mode d'interaction de l'inhibiteur <b>B21</b> au sein du site actif de la GCPII.....	44
<b><u>Figure N°26</u></b> : Mode d'interaction de l'inhibiteur <b>B23</b> envers le site actif de la GCPII .....	45

## Liste des tableaux

<b><u>Tableau N° 1 :</u></b> Les codes PDB des complexes GCPII humaine -inhibiteur avec leur résolution.....	18
<b><u>Tableau N° 2 :</u></b> Énergie d'interaction des 43 inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II stimulée par AutoDock et les valeurs de leur IC <sub>50</sub> et LogIC <sub>50</sub> .....	28
<b><u>Tableau N° 3 :</u></b> Score des meilleurs composés similaires obtenus suite au criblage virtuel..	31
<b><u>Tableau N°4 :</u></b> Structure et score des composés issus de la mono-substitution.....	37
<b><u>Tableau N°5 :</u></b> Structure et score des composés issus de la bi-substitution.....	41
<b><u>Tableau N°6:</u></b> Propriétés physicochimiques de la prégabaline et les composés <b>B19, B21, B23.</b> ....	46
<b><u>Tableau N°7:</u></b> Propriétés pharmacocinétiques de la prégabaline et les composés <b>B19, B21, B23.</b> .....	47
<b><u>Tableau N° 8 :</u></b> La toxicité potentielle de la prégabaline ainsi que les composés <b>B19, B21 etB23.</b> .....	48

## Liste des abréviations

**3D** : Trois dimensions.

**Å** : Angström.

**AA** : Acide Aminé.

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

**ADT** : AutoDock Tools.

**AGL** : l'Algorithme Génétique de Lamarckian.

**BBB perméabilité**: Blood-Brain Barrier permeability.

*Dlg*: Docking LoG file

*Dpf*: Docking Parameter File.

**EM** : Microscopie Electronique.

**FOLH1**: Folate hydrolase 1.

**GCPII**: Glutamate Carboxypeptidase II.

**GI absorption**: Gastro-intestinal absorption.

**Glg**: Grid LoG file.

*Gpf*: Grid Parameter File.

**hERG**: human Ether-à-go-go-Related Gene.

**IC50**: Inhibitory concentration 50.

**Kcal/mol** : Kilo calorie/Mol.

**KDa**: Kilo Dalton.

**Ki**: Constante d'inhibition.

**LogP** : Coefficient de partage octanol/eau.

**NAAG**: *N-acetyl-aspartyl-glutamate*.

**NCBI** : National Center for Biotechnology Information.

**nM**: Nano molaire.

**NMDAR** : Récepteur N-méthyl-D-aspartate.

**PDB**: Protein Data Bank (banque de donnée protéique).

**PM** : Poids moléculaire.

**PSMA**: Antigène membranaire spécifique de la prostate.

**r**: Coefficient de corrélation linéaire.

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.

**RMSD**: Root Mean Square Deviation.

**SLA**: Sclérose Latérale Amyotrophique.

**SNC** : Système nerveux central.

**SNP** : Système nerveux périphérique.

**TPSA** : Surface polaire de la molécule.

**VMD**: Visual Molecular Dynamics.

# **Introduction générale**

## Introduction générale :

Le chemin vers la découverte de nouveaux médicaments est une tâche longue, difficile et éprouvante, sans parler des finances surchargées qu'elle exige. En 2013, le coût moyen du développement d'un nouveau médicament à partir de zéro a été estimé à 2,6 milliards de dollars[1]. Le processus consistant à identifier une cible, à synthétiser un composé actif présentant des caractéristiques appropriées telles qu'une toxicité minimale, une biodisponibilité élevée et enfin le développer pour l'introduire sur le marché est un effort long, extrêmement complexe et risqué [2]. Dans un premier temps, on identifie une cible qui joue un rôle clé dans la progression d'une maladie[3]. Une fois qu'un lien entre la cible et la maladie a été établi, l'étape suivante consiste à identifier les candidats potentiels qui peuvent arrêter ou inverser la maladie[4].

Le docking moléculaire nous aide à prédire le cadre intermoléculaire formé entre une protéine et une petite molécule ou protéine-protéine et à suggérer les modes de liaisons responsables de l'inhibition de la protéine. C'est un outil exemplaire qui simplifie le processus global lors de la découverte et le développement de nouveaux candidats médicament[3][5].

Notre travail de master a pour objectif essentiel d'acquérir des compétences en docking moléculaire afin de contribuer à la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II, également connue sous le nom de N-acétylaspartylglutamate (NAAG) peptidase. Il s'agit d'une métalloenzyme à zinc hydrolysant le NAAG libéré au niveau des synapses pour produire du glutamate dans le système nerveux central (SNC). Il a été démontré dans plusieurs études que l'excès de glutamate extracellulaire est pathogène induisant ainsi de nombreux troubles neurologiques[6]. Par conséquent, l'inhibition de la GCPII réduit le taux de glutamate dans le SNC tout en traitant les troubles neurologiques [7].

Afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la GCPII, nous avons tenté, au préalable, de tester la fiabilité du programme AutoDock via le test RMSD (Root Mean Square Deviation) ou déviation de la structure du ligand donné par docking par rapport à la structure existant dans la PDB. Ce test a été suivi par une analyse visuelle afin de vérifier la superposition des modèles de ligands de références vis-à-vis de ceux simulés par le logiciel. Le dernier test consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire entre les scores de docking des inhibiteurs de la GCPII et les valeurs expérimentales de leur IC50.

Dans l'espoir de développer de nouveaux inhibiteurs de la GCPII, nous avons mené un criblage virtuel sur une collection de 291 similaires chimiques d'un composé de départ. Le meilleur composé issu de ce criblage a fait l'objet d'une série de substitutions structurales afin d'améliorer davantage l'énergie d'interaction à l'égard de la cible.

Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle qui nous permettra de se renseigner sur les propriétés ADMET des composés proposés.



# **Chapitre 1 : La glutamate carboxypeptidase II**

## 1. Introduction

Le développement de nouveaux agents neuroprotecteurs attire un intérêt considérable car les thérapies existantes manquent souvent de l'efficacité et de la sélectivité souhaitées. Un des problèmes récemment identifiées sur le plan pharmacologique ; la protéine cible/marqueur exploitable est la glutamate carboxypeptidase II (GCPII). C'est une métallopeptidase exprimée principalement dans le système nerveux humain, la bordure en brosse de l'intestin grêle, le système rénal proximal tubules et le parenchyme de la prostate[8].

Au sein du système nerveux (SNC), la GCPII est exprimée principalement sur l'astrocyte et les cellules de Schwann avec l'ectodomaine catalytique en face de la membrane extracellulaire. Là, elle hydrolyse le N-acétylaspartylglutamate (NAAG), le neuropeptide le plus abondant dans le cerveau des mammifères et libère du glutamate libre. Ce dernier est présent en forte concentration dans le cerveau des mammifères, et il agit comme le principal neurotransmetteur excitateur dans le SNC. Grâce à ses actions sur les systèmes ionotropes et métabotrope, le glutamate joue un rôle important dans une variété de fonctions physiologiques, y compris l'apprentissage, la mémoire et la plasticité du développement[9].

Dans le cas d'une glutamatergique excessif (ou dérégulé) la transmission est associée à diverses physiopathologies y compris les traumatismes crâniens, les accidents cérébraux vasculaires, les douleurs neuropathiques et inflammatoires, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la schizophrénie[8].

Plusieurs médicaments visant à atténuer les conséquences pathologiques de l'activation excessive du glutamate, ont montré une réduction des lésions dans les modèles expérimentaux d'ischémie cérébrale. Aucun de ces composés ne s'est avéré être efficace dans le traitement clinique des accidents vasculaires cérébraux[8][10].

## 2. Structure

La glutamate carboxypeptidase II (EC 3.4.17.21), également connu sous le nom d'antigène membranaire spécifique à la prostate (PSMA) ou folate hydrolase I (FOLH 1) est une glycoprotéine transmembranaire de type II, dont la forme humaine possède un poids moléculaire d'environ 100 KDa et comprend 750 acides aminés [11].

## 2.1. Structure primaire

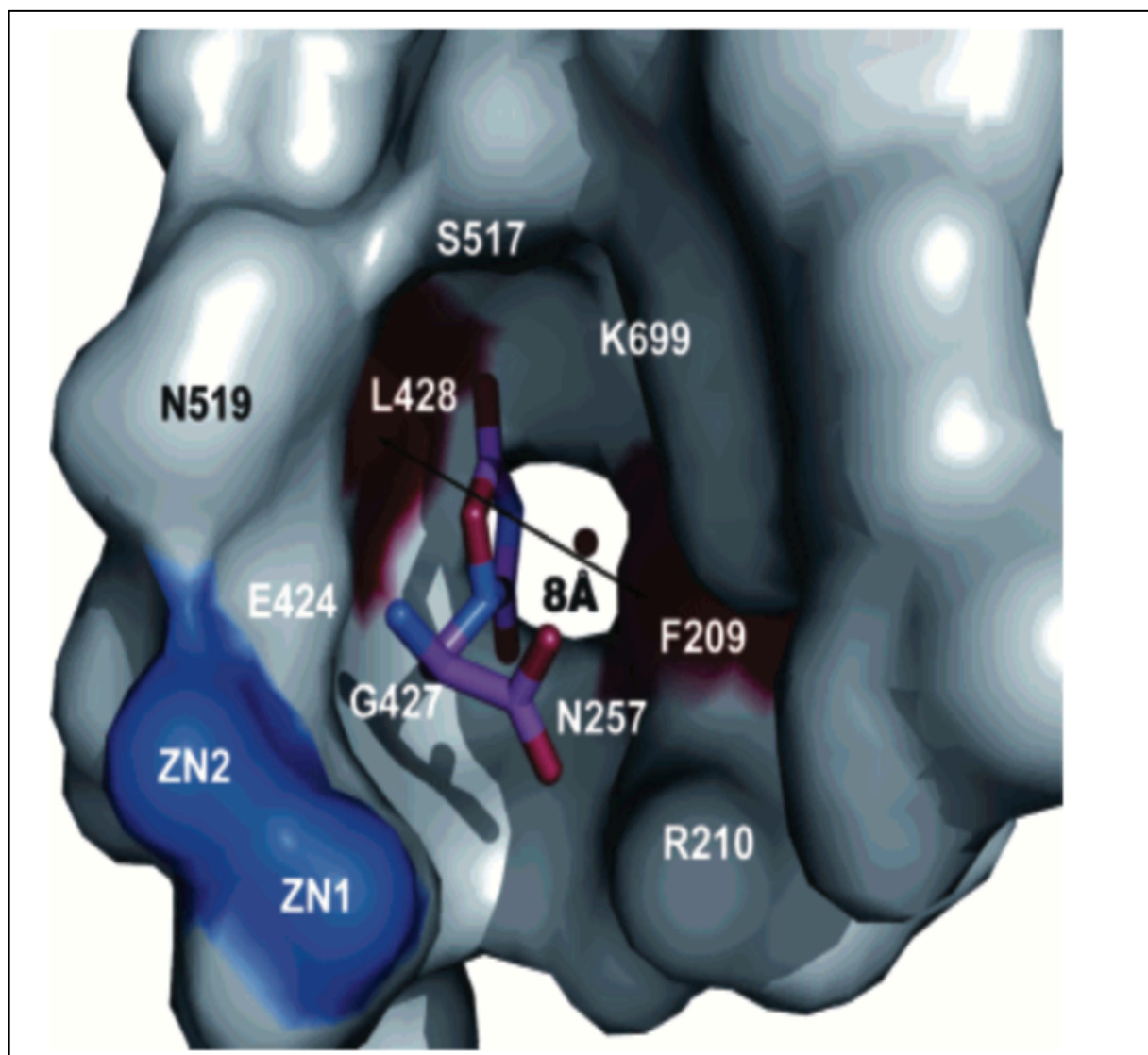
GCPII est conforme au modèle typique des protéines transmembranaires du type II ayant une queue cytoplasmique N-terminale courte (1 à 18 AA), une hélice à membrane unique (19-43AA) et une grande partie extracellulaire (44-750 AA) [7]. La GCPII est également fortement glycosylée en N et en O (les glycanes peuvent représenter jusqu'à 25% du poids moléculaire total de la protéine). Il a été constaté l'existence de dix sites de N-glycosylation à l'intérieur de la séquence primaire du GCPII humaine. Il est à noter que la N-glycosylation est indispensable pour l'activité enzymatique et à la stabilité de cette enzyme. De même, la glycosylation de la protéine est impliquée dans l'apical triage, résistance protéolytique et son association avec les radeaux lipidiques[7].

## 2.2. Structure tertiaire

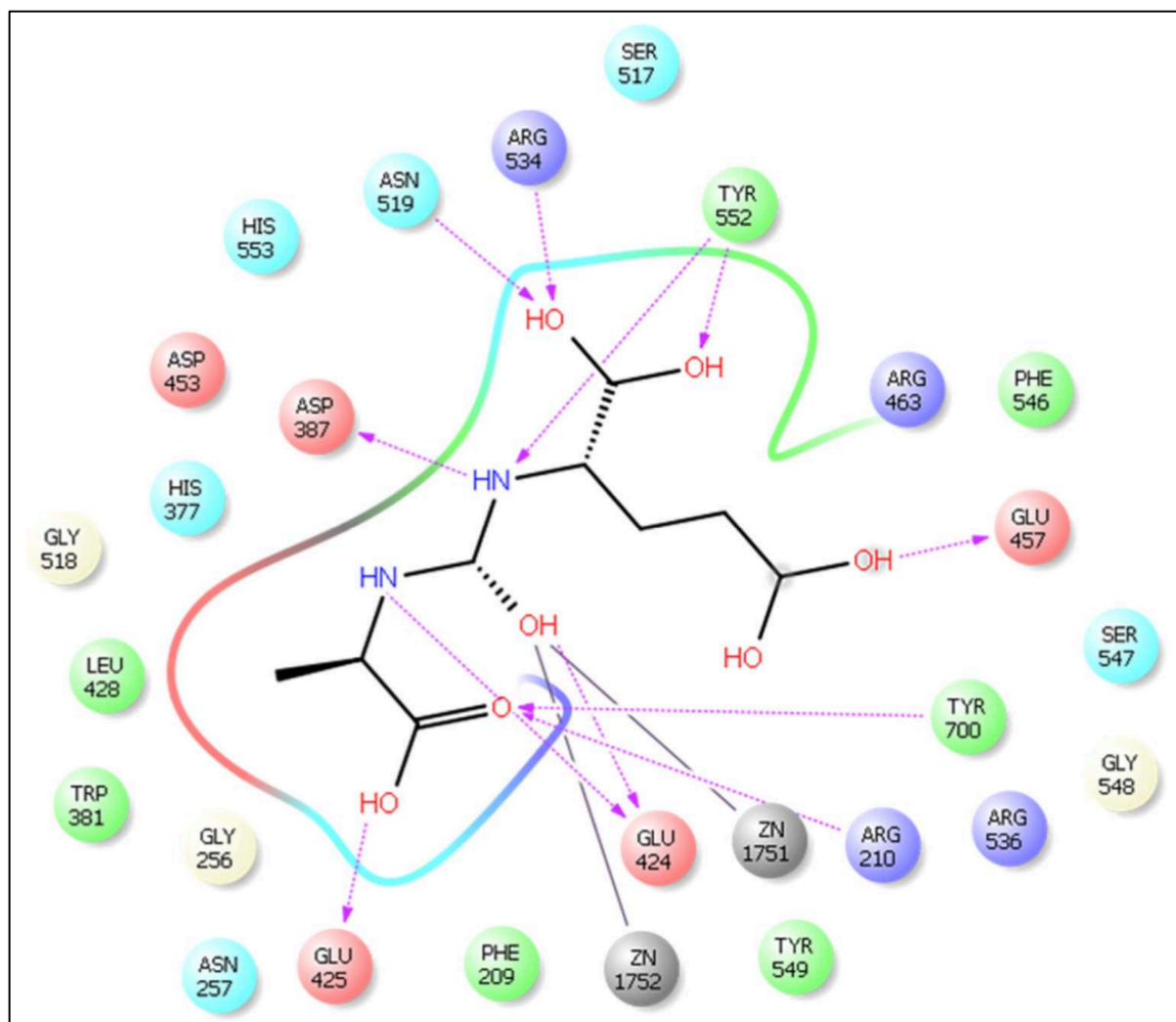
La structure tridimensionnelle de l'ectodomaine de la GCPII révèle que le pli global ressemble beaucoup à la structure du récepteur de la transferrine. La partie extracellulaire de la GCPII se compose de trois domaines distincts portant sur les acides aminés 57-116 et 352-590 (domaine de la protéase), 117-351 (domaine apical) et 591-750 (C terminal ou domaine de dimérisation). L'action synergique des trois domaines est requise pour la liaison et la transformation du substrat, car plusieurs résidus de chaque domaine contribuent à l'architecture de cavité de fixation du substrat de la GCPII tout en étant impliqué dans la reconnaissance du ligand [7].

## 3. Site actif

La cavité de fixation du substrat de la GCPII est divisée par le site actif en deux moitiés désignées S1' et la poche S1, respectivement[7]. Le site actif contient ; deux ions  $Zn^{2+}$  qui sont pontés par l'Asp387, un atome d'oxygène, une molécule d'eau ou d'un ion hydroxyde. Le premier ion Zn coordonne les résidus His533 et Glu425 et sert de métal catalytique en polarisant la liaison carbone-oxygène de NAAG. Le deuxième ion Zn coordonné aux chaînes latérales des résidus His377, Asp387 et Asp453, n'interagit pas avec NAAG [12]. Il est exploité pour la conception d'inhibiteurs de haute affinité dont sa structure comprend un groupe de liaison au zinc. Les résidus acides aminés qui façonnent les poches S1 et S1' dictent les préférences GCPII vers les caractéristiques physico-chimiques des substrats apparentés et les inhibiteurs de petites molécules [7].



**Figure 1:** Représentation d'un canal étroit contribuant à la poche S1', définie par les résidus Phe209, Arg210, Asn257, Glu424, Gly427, Leu428, Gly518, Lys699 et Tyr700 [8].



**Figure 2:** Représentation des interactions formées entre le composé analogue du NAAG à base d'urée et le site actif de glutamate carboxypeptidase II. Les deux résidus de zinc du GCPII colorés en gris forment des interactions avec le groupe carbonyle du composé [13].

#### 4. Fonctions physiologiques

Malgré des niveaux d'expression importants de GCPII dans les reins et néovasculature (humaine); son rôle physiologique reste à définir. Par conséquent, seuls deux rôles, exigeant l'activité enzymatique de GCPII, sont bien définis à l'heure actuelle: hydrolyse du folate et les NAAG dans les petits intestins et le système nerveux, respectivement. En outre à fonctionner comme hydrolase/peptidase, plusieurs rapports font allusion à un rôle(s) non protéolytique(s) des GCPII dans la physiologie humaine. La GCPII a été démontré qu'elle facilite la signalisation des intégrines dans les cellules épithéliales, pour être associé au complexe anaphatique de la prostate des cellules cancéreuses et pour activer la voie de signalisation NF-KB favorisant la prolifération des cellules. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les fonctions non enzymatiques des GCPII [7].

#### 4.1. GCPII sous forme d'hydrolase de folate:

Les folates alimentaires sont constitués d'un mélange de poly-glutamyls mais seuls les composés mono-glutamyls sont activement transportés à travers la paroi intestinale dans la circulation sanguine.

L'activité hydrolase de folate du GCPII joue un rôle important dans l'absorption du folate chez l'homme[14]. Il est intéressant de noter qu'en raison de l'absence d'expression des GCPII dans l'intestin des rats, les folates alimentaires sont hydrolysés par  $\gamma$ -glutamyl hydrolase[15].

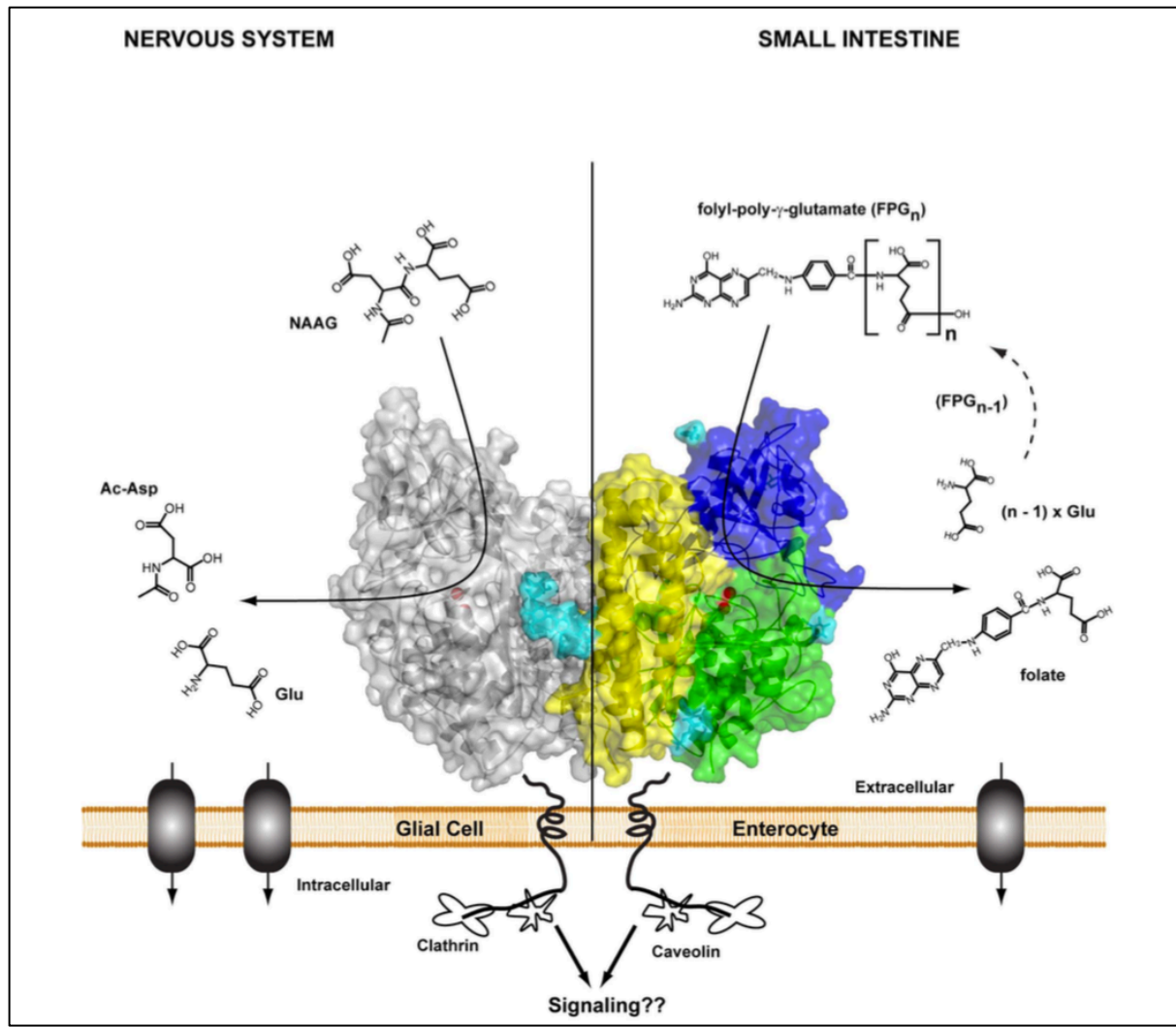
Il a été signalé que le métabolisme du folate est influencé par polymorphisme dans le gène GCPII. Plusieurs groupes ont analysé les influences du polymorphisme des GCPII sur le folate/homocysteine et leur association avec l'incidence de divers troubles (anomalies du tube neural, cancer de l'estomac, cancer de la prostate, maladies cardiovasculaires)[16].

#### 4.2. GCPII en tant que NAAG-hydrolase:

Le NAAG est synthétisé dans les neurones à partir du glutamate et du N-acétylaspartate par une enzyme qui s'appelle NAAG-synthétase. Ce composé est stocké dans les vésicules synaptiques des terminaisons présynaptiques des axones.

Le bras catabolique du NAAG dans l'espace extra-synaptique, repose sur la présence du GCPII dans la membrane plasmique des astrocytes et des cellules de Schwann au niveau du système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP), respectivement. À ce niveau, le NAAG extrasynaptique est hydrolysé en aspartate et glutamate et les produits de réaction sont transportés dans les astrocytes/oligodendrocytes[15], [17].

En inhibant l'activité de la GCPII, il y a une nette augmentation des NAAG intacts (et la diminution du glutamate libre en tant que produit de réaction) dans l'espace extrasynaptique conduisant à l'activation des récepteurs mGluR3. Cette activation entraîne à la fois la sécrétion des peptides neuroprotecteurs par les astrocytes et la réduction de la libération de glutamate à partir des terminaisons nerveuses présynaptique [15].



**Figure 3:** Homodimère du GCPII humaine (structure cristalline) attaché à la membrane.

## 5. Excitotoxicité du glutamate :

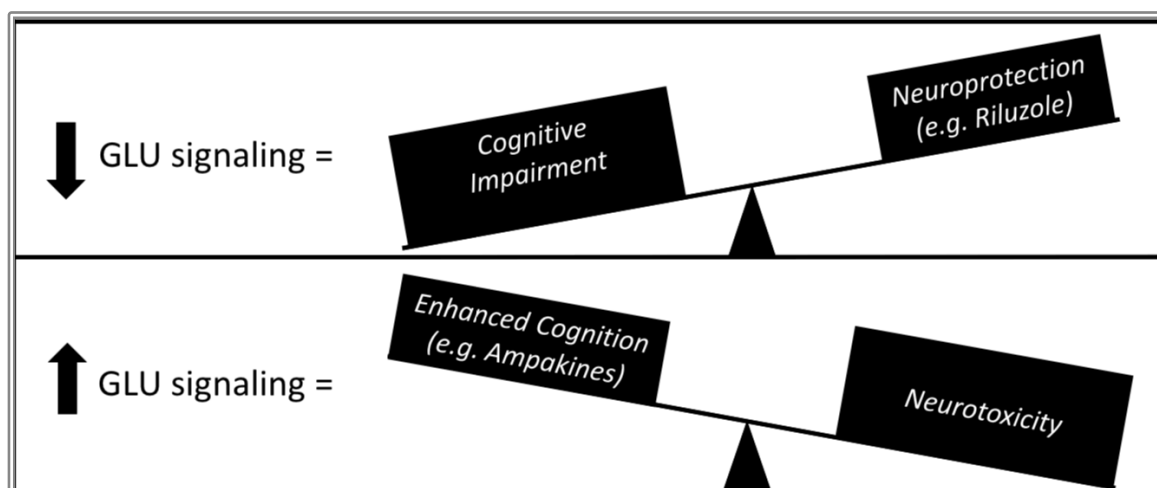
Le SNC est plus sensible à l'excitotoxicité du glutamate à certains stades de développement, en particulier au début et à la fin de la vie. L'expression des récepteurs du glutamate change de manière significative dans le cerveau en développement [18]. L'excès de glutamate provoque un dysfonctionnement neuronal et la dégénérescence. Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur le plus répandu dans les systèmes nerveux des mammifères, l'excitotoxicité du glutamate a été inextricablement liés aux troubles neuronaux aigus et chroniques[19].

En terme simplifiés, les mécanismes sous-jacents à l'excitotoxicité du glutamate sont déclenchés par une augmentation non physiologique des concentrations de glutamate

synaptique, entraînant une hyperactivation des canaux de glutamates inotropiques, notamment le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) [20].

L'afflux excessif de calcium par les NMDARs déclenche un réseau complexe et entrelacé des réponses cellulaires, à savoir la surproduction d'oxyde nitrique, le dysfonctionnement mitochondrial, la génération de radicaux libres, l'activation de caspase ou au déséquilibre homéostatique ionique. Ceux-ci mènent à la mort nécrotique ou apoptotique des neurones affectés [21].

Une des voies thérapeutiques visant à atténuer les dommages neuronaux associés à l'excitotoxicité du glutamate, se concentre principalement sur la modification/blocage des processus effecteurs en aval, en utilisant des antagonistes des récepteurs ionotropiques, des inhibiteurs de la synthèse NO, des radicaux libres charognards, inhibiteurs de caspases, etc. Étant donné l'échec de plusieurs antagonistes du NMDAR, des stratégies de rechange se concentrent sur le ciblage des processus en amont de l'insulte excitotoxique, c'est-à-dire le blocage de la libération de glutamate par les terminaux présynaptiques. Ainsi, cette approche permet de diminuer la quantité de glutamate au niveau de la fente synaptique[19].



**Figure 4:** La signalisation du glutamate.

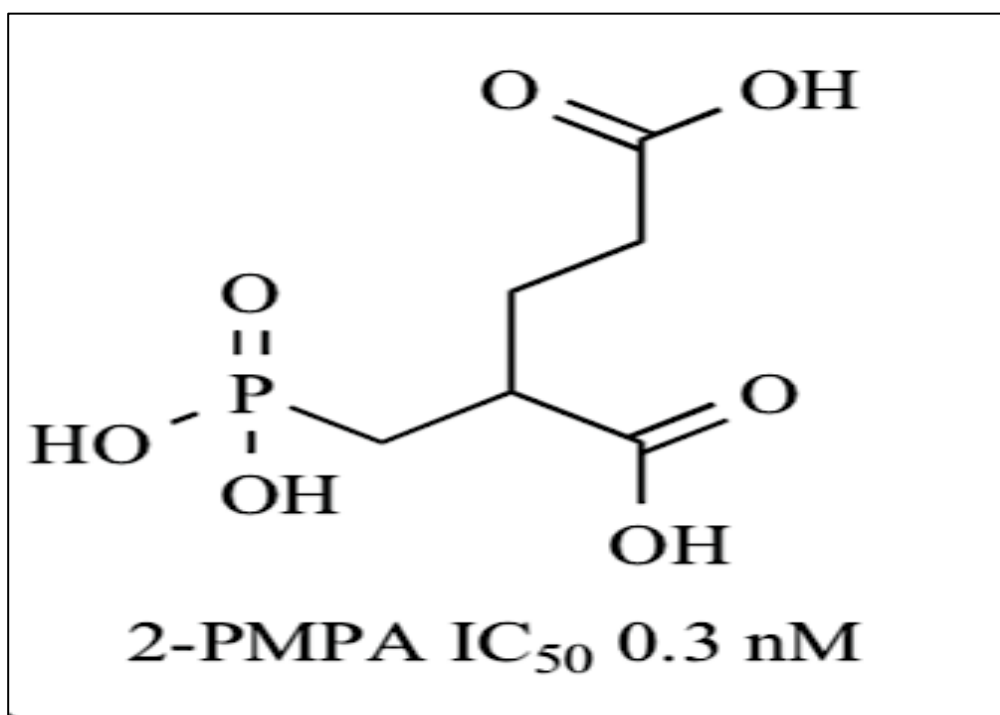
## 6. Les inhibiteurs de GCPII

Des efforts considérables ont été consacrés à l'identification des petites molécules inhibitrices de GCPII comme traitement potentiel des maladies associées à l'excito-toxicité du glutamate. Les premiers inhibiteurs ont été identifiés au début des années 1990 et comprenaient des analogues de peptides NAAG non hydrolysables ou à restriction de conformation [12].



### 6.1. Inhibiteur à base de phosphonates :

Le premier inhibiteur puissant et sélectif du GCPII, appelé acide 2-(phosphonométhyl) pentanedioïque (2-PMPA), a été signalé en 1996 par Jackson et al [22]. La portion d'acide pentanedioïque de l'inhibiteur a été conçue pour interagir avec le site de reconnaissance du glutarate du GCPII tandis que le groupe phosphonate a été utilisé pour chélater les ions zinc du site actif. Le 2-PMPA a été caractérisé comme un inhibiteur compétitif avec une valeur  $IC_{50}$  de 300 pM[23].

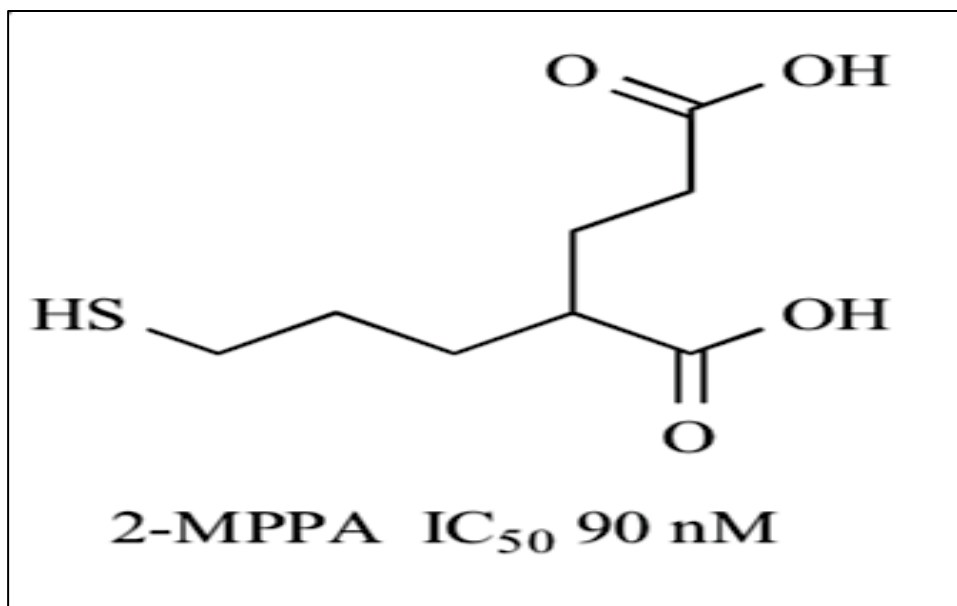


**Figure 5:** Structure de l'inhibiteur 2-PMPA.

### 6.2. Inhibiteur à base de thiol :

Des efforts supplémentaires pour réduire la polarité des inhibiteurs à base de phosphore ont mené à des inhibiteurs de GCPII à base de thiol. L'optimisation du nombre de carbone entre la fraction glutarate et le groupe thiol liant  $Zn^{2+}$  a abouti à la découverte du 2-MPPA (acide 2-(3-

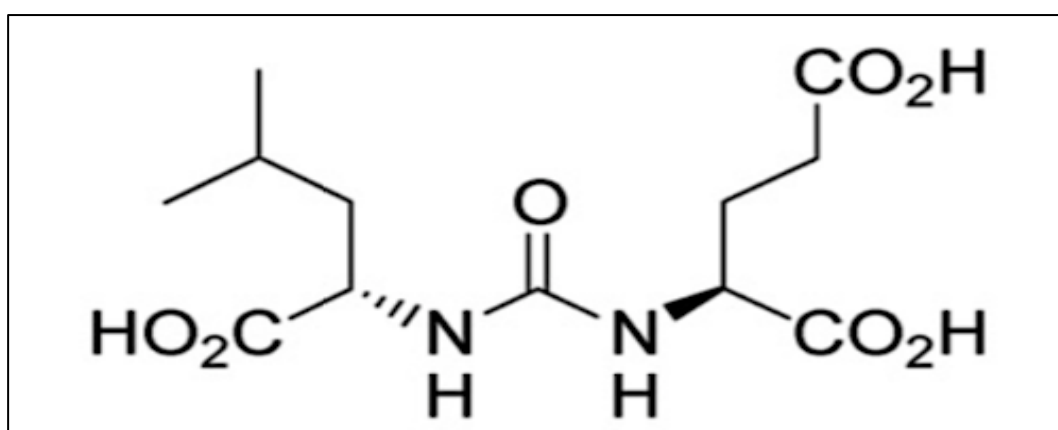
mercaptopropyl)pentanedioïque) qui présentait une puissance de l'ordre de nanomolaire ( $IC_{50} = 90$  nM) [24].



**Figure 6:** Structure de l'inhibiteur 2-MPPA.

### 6.3. Inhibiteur à base d'urée :

Un autre groupe d'inhibiteurs puissants de GCPII contient de l'urée comme groupe de liaison du zinc. Cette classe de composés est basée sur des analogues de type NAAG dans laquelle les deux acides aminés sont reliés par leurs groupes  $NH_2$  par une liaison urée)[25].



**Figure 7:** Structure de l'inhibiteur ZJ-43

# **Chapitre 2 : Le docking moléculaire**

## 1. Introduction :

Les interactions moléculaires, y compris protéines-protéines, enzyme-substrat, protéines-acides nucléiques, médicaments-protéines et médicaments-acides nucléiques jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques essentiels, tels que la transduction des signaux, le transport, la régulation cellulaire, le contrôle de l'expression des gènes, l'inhibition des enzymes et la reconnaissance anticorps-antigène. Ces interactions conduisent très souvent à la formation de complexes protéine-protéine ou protéine-ligands qui sont essentiels pour remplir leurs fonctions biologiques. La structure tertiaire des protéines est nécessaire pour comprendre le mode de liaison et l'affinité entre les molécules en interaction[26].

Le docking moléculaire est l'une des méthodes les plus fréquemment utilisées pour simuler et prédire le mode de liaison entre deux entités biologiques [27]. Cette approche permet de comprendre les interactions protéine-protéine ou protéine-ligand, à la fois structurellement en trouvant les modes de liaison probables, et énergétiquement en prédisant l'affinité de liaison. Le docking moléculaire est généralement effectué entre une petite molécule et une macromolécule cible. C'est ce qu'on appelle souvent le docking ligand-protéine[28]. Ainsi, le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales [29].

## 2. Méthodes de docking

L'utilisation des méthodes de docking dans le processus de conception de médicament a débuté il y a plus de 30 ans. Leur objectif est de prévoir la capacité ou non d'une molécule à se lier au site actif d'une protéine.

Les méthodes de docking combinent l'utilisation d'un algorithme de recherche permettant de générer des modes de liaisons putatifs du ligand dans le récepteur, ou « poses », et d'une fonction de score, employée pour classer les différentes poses selon un score prédit d'affinité.

Donc, les méthodes de docking s'attachent d'une part à identifier les molécules qui sont des ligands véritables du récepteur parmi toutes celles étudiées, mais aussi d'autre part, à

déterminer les poses correctes soit les conformations adoptées par les ligands lors de la liaison au récepteur[30].

### 2.1.Docking rigide

Le mécanisme de liaison d'un ligand au sein de son récepteur a été envisagé comme un processus statique dans lequel le ligand constituait une clé de forme complémentaire à celle de la serrure qu'il était capable d'ouvrir, le récepteur (model « clé-serrure » ou « lock-and-key »). Pour tenter de reproduire ce modèle, les premiers logiciels de docking, parmi lesquels le logiciel DOCK, considérait donc le ligand et le site de liaison comme deux entités rigides. C'est ce qu'on appelle le docking avec ligand rigide. Dans cette approche, le positionnement des ligands dans le site de liaison se fait par translation et rotation. L'intérêt des méthodes de docking ligand rigide réside dans leur rapidité et elles peuvent donc être employées lors des criblages virtuels comme un premier filtre permettant de ne pas retenir des molécules aberrantes (trop grandes, mauvaise complémentarité avec le site de liaison...)[30].

### 2.2.Docking flexible :

La liaison du ligand à un site de liaison se fait en réalité dans la majorité des cas par un processus de sélection de conformation qui se termine par une étape d'adaptation du ligand et du récepteur l'un à l'autre. Il est donc important pour les méthodes de docking de considérer cette flexibilité du ligand et du récepteur. La flexibilité du ligand, permettant d'explorer les conformations adoptées par celui-ci lors de la fixation au site de liaison, est maintenant classiquement prise en compte dans la plupart des études de docking [30].

## 3. Les outils du docking moléculaire

### 3.1.Récepteur :

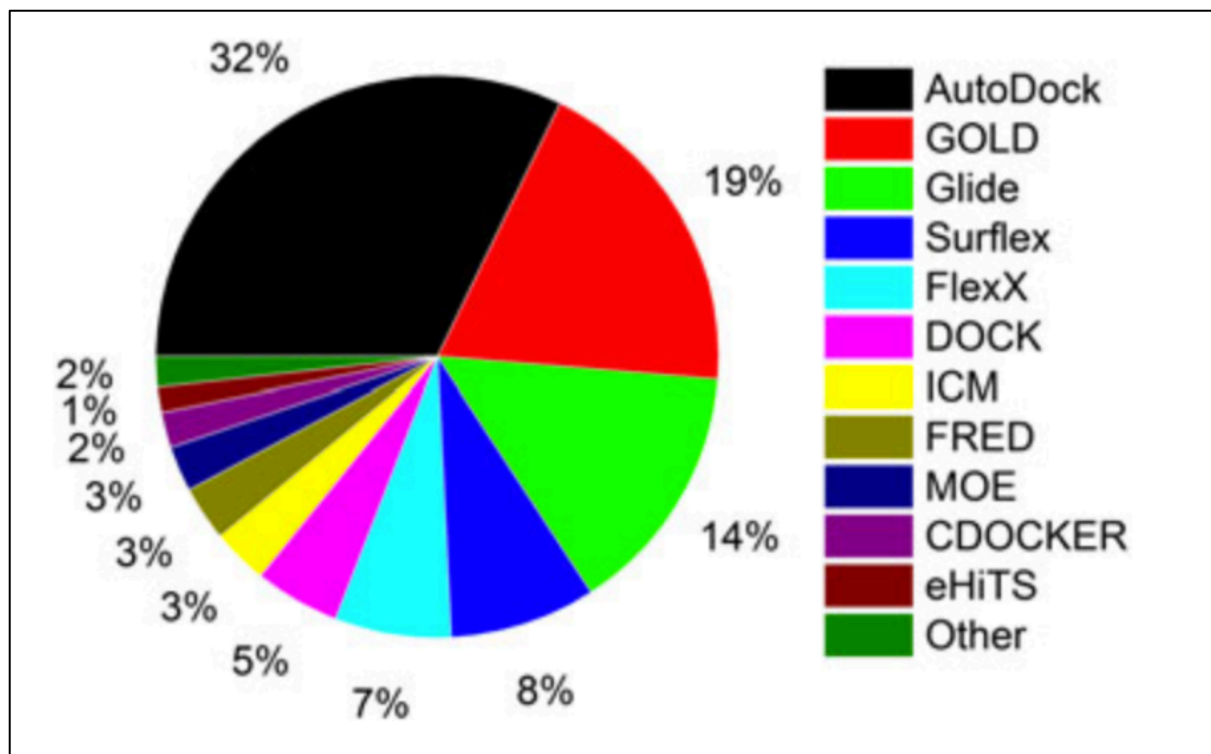
Les structures 3D des différentes cibles thérapeutiques sont disponibles via la banque de données Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Cette banque fournit de diverses structures protéiques 3D qui ont été résolues par la cristallographie au rayon X, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infrarouge et/ou densité électronique. Ces structures sont disponibles en format de fichier PDB.

### 3.2.Ligand :

Le type de ligand choisis pour le docking dépendra de l'objectif. Il peut être obtenu à partir de différentes bases de données, dont les structures tridimensionnelles des ligands sont disponibles, telles que ZINC, PubChem , Available chemical Directory (ACD) , MDL Drug data Report (MDDR) , ou National Cancer Institute Database (NCI). Il est également possible de dessiner les ligands à l'aide d'un outil de construction moléculaire chimique afin d'obtenir leur modèles 3D [26], [31], [32].

### 4. Programmes :

Au cours des deux dernières décennies, plus de 60 outils et programmes de docking différents ont été développés à la fois pour un usage académique et commercial, tels que DOCK, AutoDock, FlexX, Surflex , GOLD. Bien que les stratégies de placement des ligands diffèrent les unes des autres, ces programmes sont largement catégorisés comme allant des approches de construction incrémentale, tels que FlexX pour les algorithmes basés sur la forme, algorithmes génétiques (GOLD), techniques de recherche systématiques (Glide) et les simulations de Monte carlo (LigandFit)[33].



**Figure 8 :** Pourcentage de citation des logiciels de docking moléculaires dans la banque de données PubMed durant la période de 2010-2011[34] .

# **Chapitre 3 : Matériels et Méthodes**



## Matériels et méthodes :

### 1. Matériels :

#### 1.1. Microordinateur :

Dans notre étude, nous avons utilisé un microordinateur ayant une mémoire vive de 8 Go et un processeur Intel ((R) Core (TM) i5-4210U). Les programmes utilisés ont été installés sous le système d'exploitation Windows 7 Professionnel.

#### 1.2. Programmes :

Plusieurs programmes ont été utilisés pour réaliser le présent travail :

- AutoDock 4.2.6 est un logiciel libre de docking moléculaire. Ce programme utilise l'Algorithme Génétique de Lamarckian (AGL) permettant l'exploration d'un espace conformationnel important, pour générer des résultats fiables [28]. Le programme AutoDock est, en fait, un ensemble de trois sous-programmes complémentaires. La préparation des ligands en définissant leurs propriétés est réalisée avec le sous-programme AutoTors. Le sous-programme AutoGrid effectue, de son côté, le calcul des différentes grilles de potentiel pour la préparation du site de docking moléculaire [28]. Enfin, le sous-programme AutoDock effectue les calculs de docking moléculaire. Nous avons utilisé également l'interface graphique AutoDockTools (ADT) pour la préparation et l'analyse des données.
- VMD (Visual Molecular Dynamics) version 1.9.1 : C'est un programme de visualisation moléculaire qui a été utilisé dans le présent travail pour séparer les complexes protéines-ligand étudiés. VMD nous a été également utile pour la visualisation du positionnement des différents inhibiteurs étudiés au sein du site actif de l'enzyme cible[35].
- Le programme « Titan » version (1.0.0.1), nous a permis la construction moléculaire des différents inhibiteurs étudiés. Afin de faciliter la construction des molécules, ce programme met à disposition une banque d'atomes sous différents états d'hybridation. De plus, ce programme utilise un algorithme de minimisation de l'énergie permettant d'optimiser la géométrie des inhibiteurs une fois construits.
- Open Babel version 2.3.0 : Est un logiciel utilisé pour la conversion des fichiers de données chimiques en plusieurs formats (pdb, mol2, smiles...)[36].
- Excel 2007 : utilisé pour tracer la courbe de corrélation linéaire.
- Discovery Studio Visualizer : est un logiciel utilisé pour la visualisation des interactions ligand-enzyme de type hydrophobes ainsi que les liaisons hydrogènes entre le ligand et les

acides aminés du site actif de l'enzyme. Il calcule aussi la distance de ces liaisons en angström et donne le nom des différents acides aminés[37].

### 1.3. Banques de données et sites internet :

➤ **PDB (Protein Data Bank)** : La banque des données PDB est le dépositaire international des structures tridimensionnelles des complexes macromoléculaires de protéines, d'acides nucléiques, et d'autres molécules biologiques. Les structures disponibles dans cette banque ont été déterminées par des méthodes expérimentales telles que cristallographie par rayons X (rayons X), spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou microscopie électronique (EM) [38]. Les structures 3D des différents complexes protéine-ligands étudiés dans ce travail proviennent tous de cette banque.

➤ **PubChem** : C'est une banque de données, gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), qui contient des informations sur une large gamme d'entités chimiques, y compris les petites molécules, lipides, glucides et séquences d'acides aminés (chimiquement modifié) et d'acides nucléiques (y compris ARNsi et ARNmi)[39], [40]. La PubChem nous a fourni les structures 3D des similaires de notre inhibiteur d'intérêt.

➤ **SwissADME** :

Ce serveur permet de calculer des descripteurs physicochimiques ainsi que des propriétés pharmacocinétiques des composés. On peut consulter ce serveur via le lien [:/http://www.swissadme.ch/](http://www.swissadme.ch/)

➤ **PreADMET** :

PreADMET est un serveur en ligne permettant de prédire les données ADMET. Dans notre travail, ce serveur a été utilisé pour simuler des critères régissant la toxicité potentielle de nos inhibiteurs d'intérêt. On peut consulter ce serveur via le lien : <https://preadmet.bmdrc.kr/>

## 2. Méthodes :

### 2.1. Choix de la cible :

La structure de la GCPII faisant l'objet de notre étude, a été obtenue via la banque de donnée PDB sous format *pdb*. Cette dernière nous a proposé 28 structures cristallographiques des complexes GCPII humaine\inhibiteur avec une résolution inférieure à 2 Å. Les codes PDB de ces complexes ainsi que leurs résolutions sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les codes PDB des complexes GCPII humaine -inhibiteur avec leur résolution.

Code PDB du complexe	Code PDB du ligand	Résolution (Å)
<b>5OF0</b>	9TB	1.48
<b>3BI1</b>	3BI	1.50
<b>3D7H</b>	YC2	1.55
<b>3BHX</b>	BHX	1.60
<b>2OR4</b>	QUS	1.62
<b>4NGP</b>	J31	1.63
<b>4NGN</b>	J96	1.64
<b>4MCP</b>	28Z	1.65
<b>4MCR</b>	29D	1.65
<b>3SJF</b>	JRG	1.65
<b>3SJG</b>	SDR	1.65
<b>4OC4</b>	2QN	1.66
<b>3SJX</b>	QRG	1.66
<b>3BI0</b>	BIX	1.67
<b>4NGS</b>	J34	1.68
<b>2XEI</b>	ARK	1.69
<b>3D7D</b>	FBD	1.69
<b>3SJE</b>	SDR	1.70
<b>4JYW</b>	T57	1.73
<b>4OC1</b>	2QS	1.75
<b>2XEJ</b>	OKD	1.78
<b>4OC3</b>	2QP	1.79
<b>6H7Y</b>	FVZ	1.81
<b>4JZ0</b>	T01	1.83
<b>4MCS</b>	GLU	1.83

4NGM	JB7	1.84
4P4F	2GB	1.86
4NGR	J21	1.90

Parmi ces complexes, nous avons choisi celui portant le code **2OR4**, car il s'agit d'une structure correctement définie avec une résolution de 1.62 Å. Ce complexe récupéré de la PDB a été prétraité, en éliminant tous les ligands inutiles, les molécules d'eau, ainsi que l'inhibiteur de ce complexe à l'aide de programme VMD et ce afin d'obtenir un récepteur avec un site actif libre. La cible est enregistrée dans un fichier sous format *.pdb*.

## 2.2. Protocole d'utilisation d'Autodock :

### 2.2.1 Préparations du récepteur :

À l'aide de l'interface AutoDockTools, nous avons préparé le récepteur en y ajoutant des hydrogènes dits polaires. Les charges partielles de type « Kollman » des différents atomes de ont été ensuite attribuées. Enfin, le fichier de la cible ainsi préparé a été enregistré sous le format *pdbqt* propre à Autodock.

### 2.2.2 Préparations des ligands :

Les inhibiteurs de la GCPII tirés de la littérature ont été dessinés par le logiciel de construction moléculaire Titan, en tenant compte l'état d'hybridation de chaque atome. Une étape de minimisation de l'énergie qui succède la construction moléculaire est essentiel afin d'optimiser la géométrie des molécules dessinées. Enfin, les composés construits sont sauvegardés sous format *.pdb*.

La phase finale de préparation des ligands précédemment dessinés est effectuée à l'aide de l'interface AutoDock Tools. Lors de cette étape les hydrogènes polaires ont été ajoutés. Par la suite, les mouvements de chaque ligand ont été contrôlés en définissant les atomes aromatiques, les liaisons flexibles et les angles de torsion. Les ligands ainsi préparés ont été exportés sous le format *pdbqt*.

### 2.2.3 Calcul des grilles de potentiel

Autodock nécessite de calculer des grilles de potentiel, une pour chaque type d'atome, afin d'augmenter la vitesse d'évaluation de l'énergie du système. Ces grilles sont calculées automatiquement par le sous-programme AutoGrid. Dans notre travail, le ligand **QUS** doit être plongé dans une boîte 3D englobant largement le site actif du récepteur **2OR4**. Le centre de cette boîte est déterminé par les coordonnées X= 15.405, Y= 46.718, Z= 41.245 avec les dimensions (40\*40\*40Å). L'espacement des points de grille est fixé par défaut à 0.375Å. La

boite est alors centrée sur le ligand de référence **QUS** et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés. L'ensemble des données de la grille sont sauvegardés dans un fichier texte avec l'extension *gpf* (*GridParameter File*).

Par la suite, le sous-programme AutoGrid exécute les instructions contenues dans le fichier *.gpf*. Les résultats sont générés dans un fichier *.glg* indispensable pour l'étape suivante.

#### **2.2.4 La recherche des solutions d'amarrage :**

Le sous-programme AutoDock effectue la partie de recherche et d'évaluation des différentes configurations du ligand. Pour cela, il nécessite un fichier texte d'extension *dpf* (*Docking Parameter File*) Contenant les informations suivantes :

- Les noms des fichiers contenant le ligand et les grilles de potentiels à utiliser.
- L'état initial du ligand (position, orientation et conformation aléatoire ou précisée).
- L'algorithme de recherche à utiliser avec les paramètres associés

Dans notre étude, nous avons utilisé l'algorithme génétique Lamarckien avec les paramètres suivants:

- La taille de la population (150).
- Le nombre maximum d'évaluation d'énergie (2500000).
- Le nombre maximum de générations (27000).
- Le niveau de sélection élitiste : le nombre des meilleurs individus qui survient automatiquement à la génération suivante. La valeur standard est 1.
- Le taux de croisement (0.8).
- Le taux de mutation (0.02).
- Le nombre de cycles à exécuter, c'est-à-dire le nombre de solutions souhaitées (10).

#### **2.2.5 Analyse des résultats :**

Suite au docking moléculaire, le sous-programme AutoDock génère un fichier output sous l'extension *dlg* (*Digital Line Graph*). Ce fichier fournit les coordonnées spatiales des 10 meilleures positions de chaque ligand ancré dans le site actif, l'énergie d'interaction, RMSD (RootMean Square Deviation) ainsi que les Ki. La meilleure pose de chaque ligand dans le site actif de l'enzyme a été retenue et analysé visuellement.

### **2.3 Test de fiabilité du programme de docking utilisé :**

La fiabilité du programme AutoDock a été évaluée en faisant appel aux trois tests :

- L'écart quadratique moyen ou RMSD (Root Mean Square Deviation).

- L'analyse visuelle.
- Le test de corrélation linéaire (r).

### **2.3.1 Le test RMSD :**

L'une des caractéristiques les plus largement utilisée lors de l'analyse des structures biologiques est l'écart quadratique moyen (RMSD). C'est la mesure quantitative de similarité entre les conformations moléculaires ou plus généralement, deux ensembles de coordonnées atomiques superposées. Les valeurs RMSD sont présentées en Å [41][42].

Dans notre travail, le test de RMSD a été réalisé sur 100 complexes protéines-ligands pris d'une manière arbitraire de la PDB, afin de tester la capacité du programme Autodock à reproduire le mieux possible les complexes expérimentaux.

### **2.3.2 L'analyse visuelle :**

Pour accomplir les tests de fiabilité, l'étape de l'analyse visuelle est nécessaire pour vérifier d'avantage la performance du programme AutoDock. Elle permet de déterminer si la pose simulée d'un ligand est superposée sur celle de référence.

### **2.3.3 Le test de corrélation linéaire :**

La corrélation est une méthode d'évaluation d'une éventuelle association linéaire bidirectionnelle entre deux variables continues. Elle est mesurée par le coefficient de corrélation, qui représente la force de l'association linéaire supposée entre les variables en question. La force de la corrélation peut être comprise entre -1 et +1. Plus la corrélation est forte plus le coefficient de corrélation se rapproche de  $\pm 1$  [43]. Dans notre cas, ce test a été utilisé dans le but d'estimer l'intensité de corrélation entre les énergies d'interactions des 43 inhibiteurs obtenus après docking moléculaire et leurs valeurs  $IC_{50}$  issus expérimentalement.

## **3. Proposition de nouveaux inhibiteurs :**

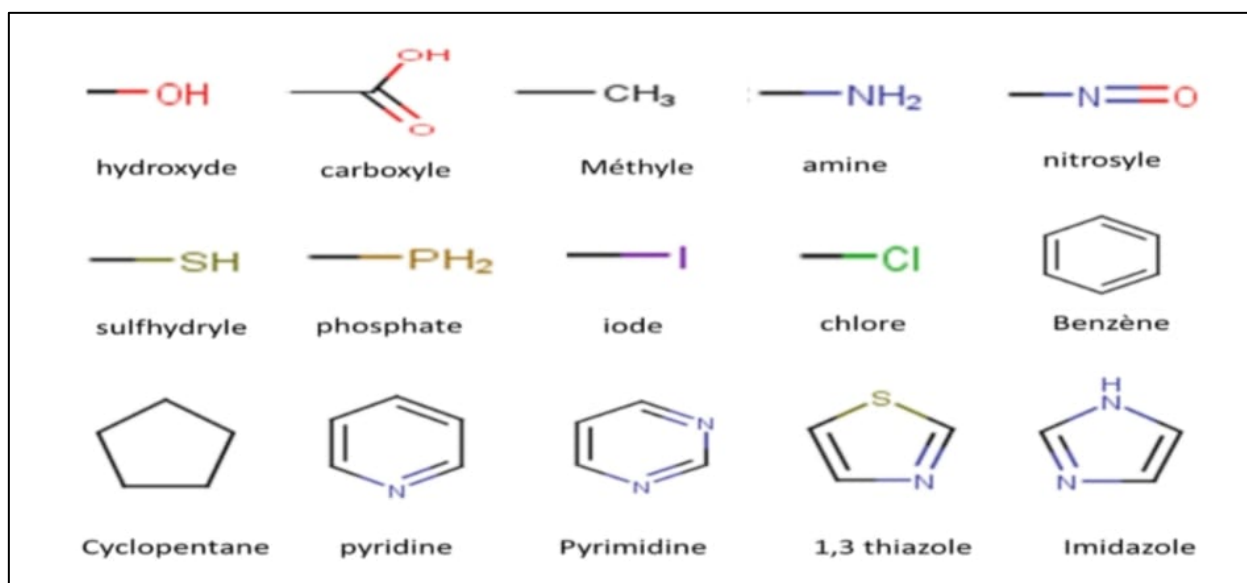
### **3.1 Criblage virtuel d'une collection de similaires :**

Parmi les 43 inhibiteurs de la GCPII sur lesquels nous avons effectué une étude de corrélation, nous avons choisi un composé qui présente une faible énergie d'interaction et une faible valeur d' $IC_{50}$  et ce afin d'améliorer son affinité au sein du site actif de la GCPII. Pour acquérir une collection des structures de similaire par la banque de données PubChem, ce composé a été pris comme une structure de départ. Cette banque de données nous a proposé

291 structures 3D de similaires sous format *.sdf*, avec un taux de similarité de 90%. Ces derniers sont convertis au format *.pdb* avant leur utilisation. Cette collection de similaires chimiques a fait l'objet d'un criblage virtuel avec le programme AutoDock.

### 3.2 Substitution :

Suite au criblage virtuel, nous avons choisi un composé de la collection des similaires ayant présenté un score meilleur que celui du composé de départ, sur lequel nous avons effectué des mono et bi-substitutions afin d'améliorer son affinité envers la GCPII. La mono-substitution consiste à ajouter un seul groupement fonctionnel dans une seule parmi trois positions. Au total, nous avons réalisé 45 mono-substitutions à raison de 15 substitutions par position (Figure 9). Par la suite, le meilleur composé issu de la mono-substitution a fait l'objet d'une bi-substitution en y ajoutant les mêmes groupements utilisés lors de la mono-substitution sur les positions qui restent. Au total nous avons effectué 30 bi-substitutions. Le docking moléculaire de ces composés envers le site actif de la GCPII nous a permis de faire ressortir les inhibiteurs les plus puissants de cette cible.



**Figure 9:** Les différents groupements fonctionnels ajoutés.

### 4. Prédictions des propriétés ADMET :

L'objectif de l'étude des propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et de l'excrétion (ADME) ainsi que la toxicité est de déterminer si une molécule peut atteindre la protéine cible dans l'organisme en y restant suffisamment de temps pour induire son éventuel effet biologique [44]. Dans cette étude, nous avons utilisé le serveur SwissADME qui permet

de calculer les propriétés physicochimiques et pharmacocinétique des composés ainsi que leurs solubilités dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse chimique. La toxicité potentielle de nos composés a été prédite à l'aide du serveur PreADMET.

#### 4.1 Les propriétés physicochimiques :

La méthode la plus rapide pour évaluer les propriétés médicamenteuses d'un composé consiste à appliquer des règles simples qui caractérisent la molécule. Ces règles sont un ensemble de propriétés dérivées de la classification des propriétés physico-chimiques des composés médicamenteux. Selon Lipinski, un composé peut être administré par voie orale s'il remplit 3 parmi les 5 critères suivants [45] :

- Masse moléculaire  $\leq 500$  Da.
- $\log P$  ou coefficient de partage octanol /eau  $\leq 5$ .
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène  $\leq 5$ .
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène  $\leq 10$ .
- Le nombre de liaisons rotatives  $\leq 15$ .

Des compléments à cette règle ont été apportés par Veber[46] :

- Le nombre de liaisons rotatives  $\leq 10$ .
- La surface polaire de la molécule (PSA)  $\leq 140 \text{ \AA}$ .

Tous les composés qui répondent aux règles de Lipinski et de Veber, sont susceptibles d'être administrés par voie orale [47].

La solubilité dans l'eau ainsi que l'accessibilité à la synthèse chimique ont été également simulées. Cette dernière a été évaluée en chiffre allant de 1 (facile à synthétiser) jusqu'à 10 (difficile à synthétiser).

#### 4.2 Les propriétés pharmacocinétiques :

Certaines propriétés pharmacocinétiques ont été simulées à savoir :

- **L'absorption gastro-intestinale** : la prédiction de l'absorption gastro-intestinale est très importante pour l'identification d'un candidat médicament potentiel. Elle nous permet de savoir si un composé peut traverser la barrière gastrique pour atteindre la circulation sanguine [48].
- **La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique** : la pénétration de la barrière hémato-encéphalique (Blood-Brain Barrier) (BBB) est cruciale dans le domaine pharmaceutique car les composés actifs sur le système nerveux central doivent la traverser[49].



- **L'inhibition des cytochromes P450** : les cytochromes P450 (CYP) sont les enzymes principales dans les interactions médicamenteuses médiées par l'inhibition ou l'induction des médicaments. 75% des médicaments commercialisés sont métabolisés par les cinq isoformes principales de CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4)[50].

#### **4.3 Les tests de toxicité potentielle :**

Le serveur PreADMET nous a permis de prédire la toxicité potentielle de nos inhibiteurs selon plusieurs tests, à savoir : le test d'Ames (un test de mutagenèse), le test de cancérogénicité pour les souris et les rats, le test de hERG\_inhibition (human Ether-à-go-go-Related Gene), le test de toxicité sur les algues et d'autres espèces aquatiques (daphnia, medaka et minnow).

# **Chapitre 4 : Résultats et discussion**

## 1. Test de fiabilité du programme AutoDock :

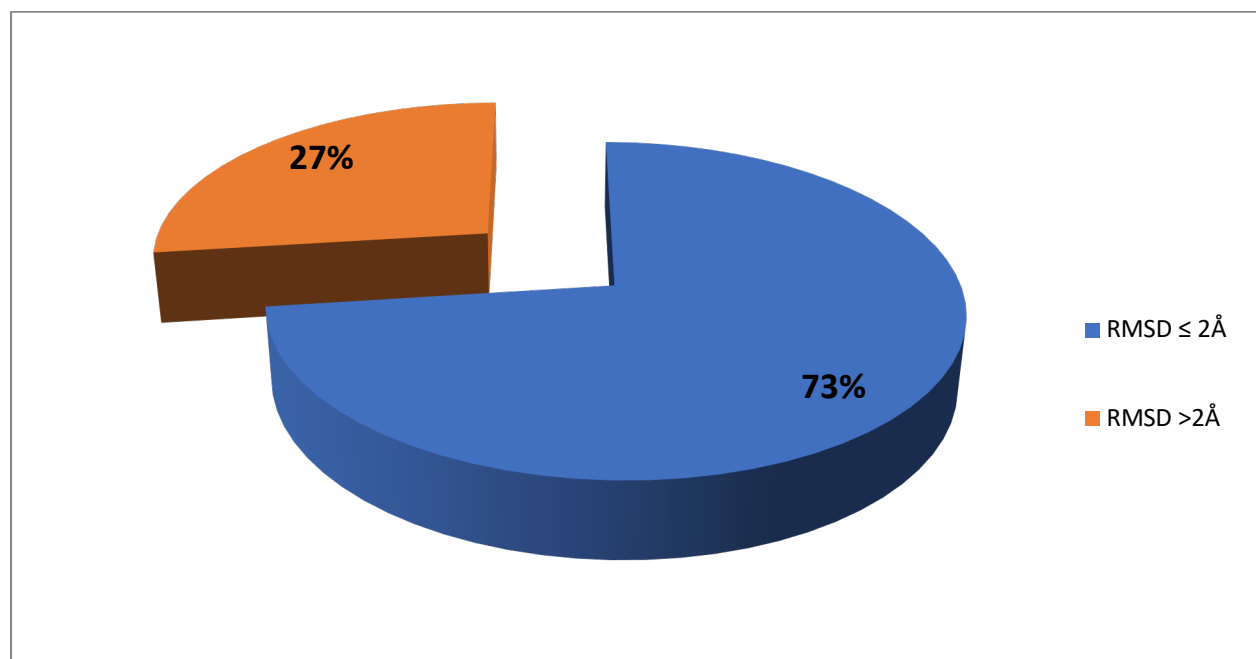
Afin de vérifier la performance du programme AutoDock, nous avons réalisé trois tests :

- le test RMSD
- l'analyse visuelle
- le test de corrélation linéaire.

### 1.1. Le test RMSD (Self docking)

Les programmes d'amarrage sont souvent évalués en fonction de leur capacité à reproduire la pose de liaison native d'un ligand à partir d'une structure cristalline du complexe protéine-ligand. Une métrique commune utilisée pour évaluer la distance entre la pose prédite et la pose de référence, étant donné une superposition de leurs structure de récepteurs protéiques, est l'écart quadratique moyen (RMSD) entre leurs atomes respectifs[51].

Pour tester la fiabilité du logiciel AutoDock, une étude de docking moléculaire a été effectuée sur une centaine de complexes protéine-ligand pris de manière aléatoire de la banque des données protéiques (PDB). Toutes les valeurs du  $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$  sont considérées comme positives (voir annexe N°1). La figure N°10 présente les résultats du test RMSD donnés en pourcentage à deux intervalles



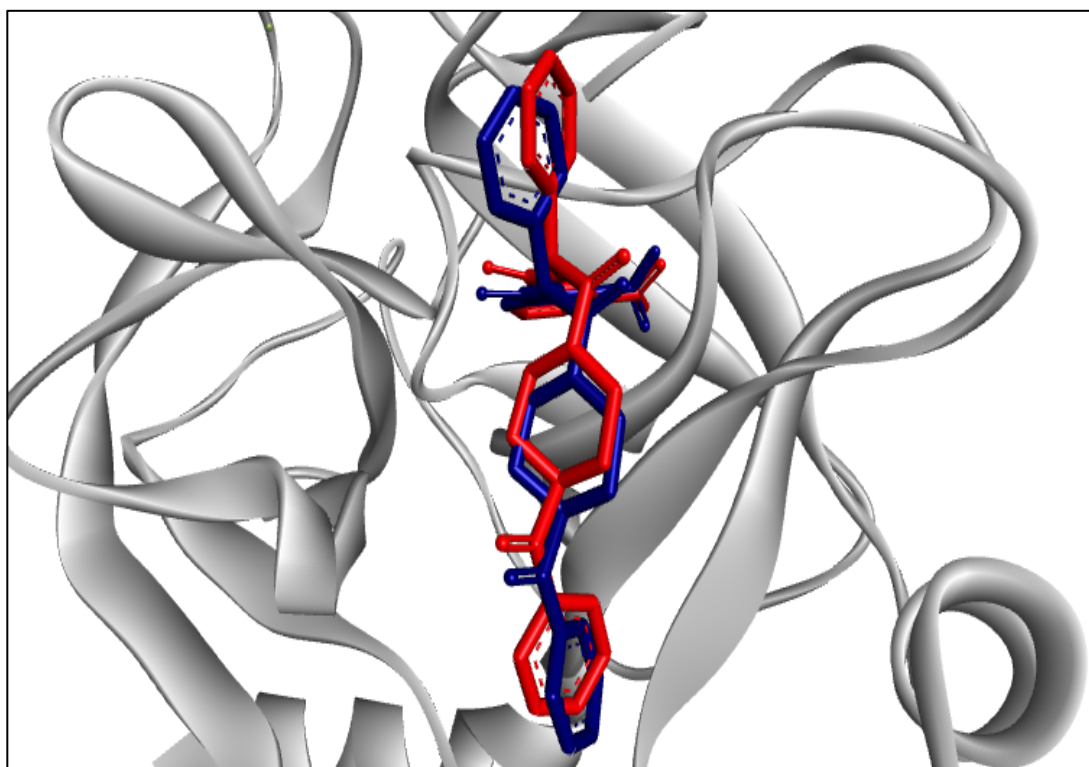
**Figure 10:** Résultats du test RMSD en pourcentage (%) obtenus par Autodock.

Les résultats du graphe montrent que 73 % des valeurs de RMSD sont inférieures à 2 Å et que 27% de ces valeurs sont supérieures à 2 Å. Ces résultats sont en accord avec le travaux de Boutrif. C et Merdassi. A (2014) [52], qui révèlent un taux de RMSD de 75.46% inférieur à 2Å

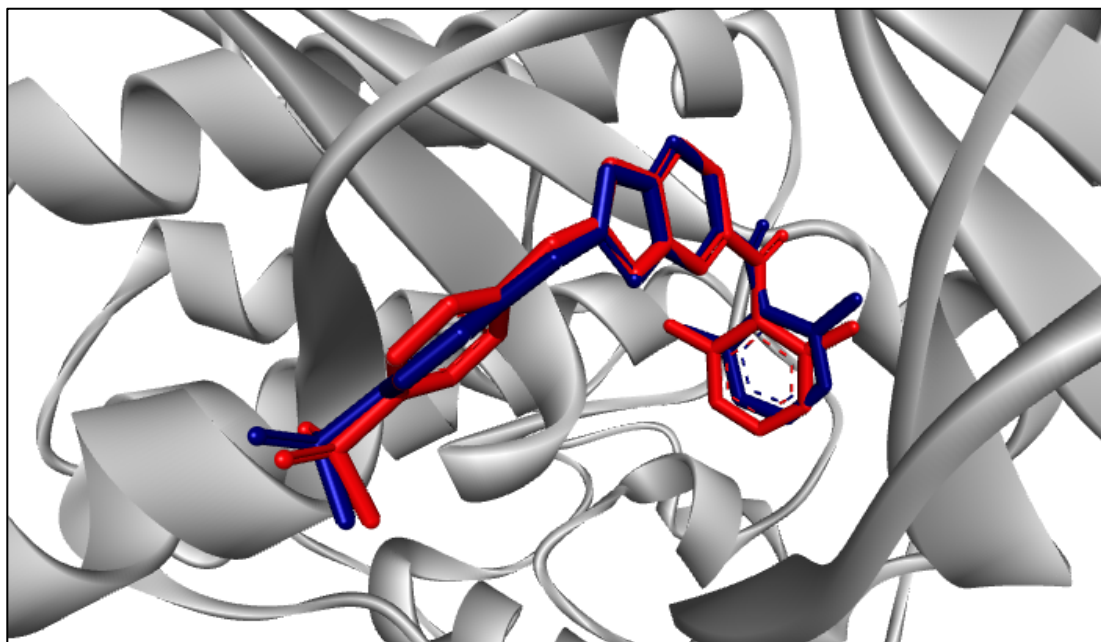
sur un total de 110 complexes. Ces résultats montrent que le programme Autodock simule correctement les interactions protéine-ligand.

### 1.2 L'analyse visuelle :

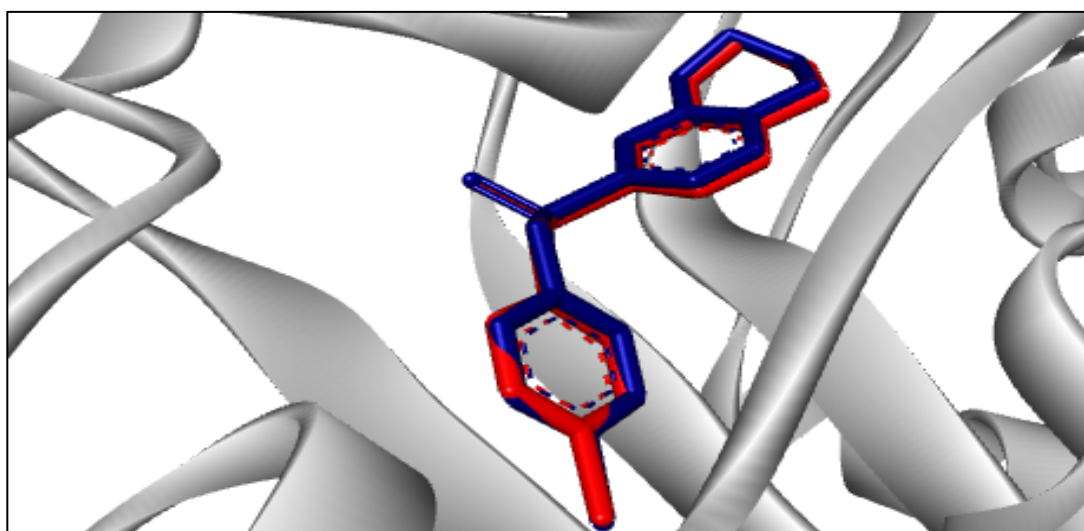
L'analyse visuelle est une étape essentielle pour confirmer les résultats numériques obtenus avec le test RMSD. Pour cela, nous avons choisi arbitrairement trois complexes disponibles dans la PDB. Il s'agit des complexes **1EB2**, **1YKR** et **2ONZ** dont les valeurs de RMSD sont respectivement 0.71, 0.45 et 0.23Å. Les figures 11, 12 et 13 montrent une bonne superposition des poses générées par AutoDock (colorées en bleu) et celles de références (colorées en rouge).



**Figure 11 :** Superposition de la géométrie du ligand **BPO** du complexe **1EB2** obtenu par rayon-X (rouge) et celle calculée par AutoDock (bleu).



**Figure 12 :** Superposition de la géométrie du ligand **628** du complexe **1YKR** obtenu par rayon-X (rouge) et celle calculée par AutoDock (bleu).



**Figure 13 :** Superposition de la géométrie du ligand **TMJ** du complexe **2ONZ** obtenu par rayon-X (rouge) et celle calculée par AutoDock (bleu).

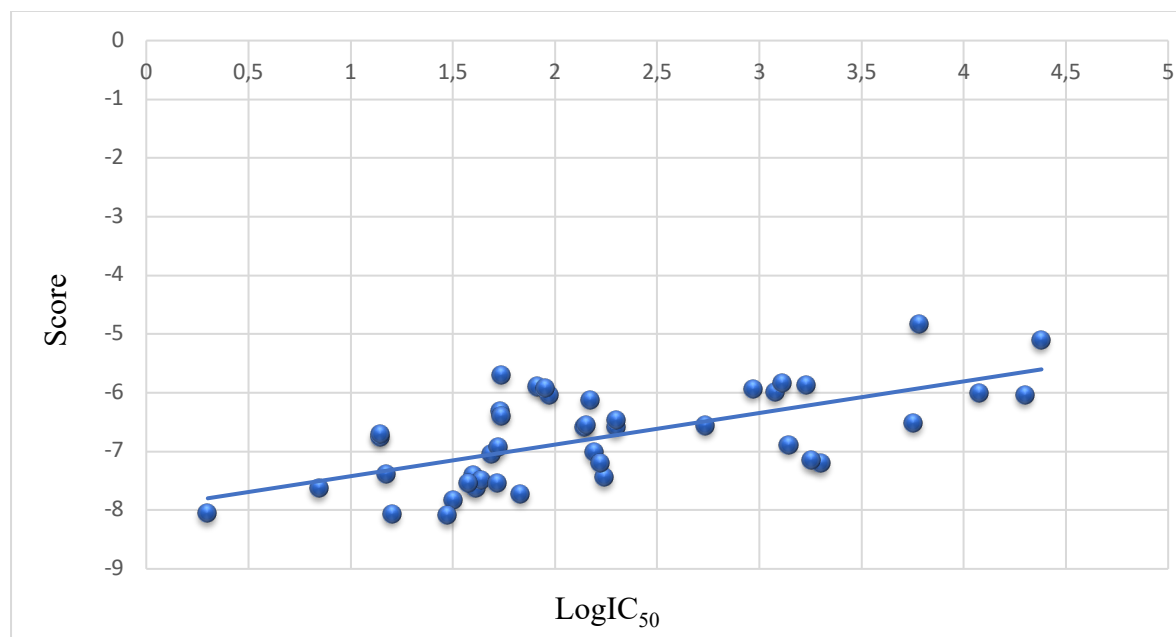
### 1.3 Le test du coefficient de corrélation linéaire :

Le test de corrélation linéaire est le dernier test de fiabilité d'AutoDock réalisé dans ce travail. Il consiste à évaluer le degré de corrélation existant entre les valeurs de  $\text{LogIC}_{50}$  des inhibiteurs tirés de la littérature et leur score calculé par AutoDock. Dans notre travail, l'analyse par régression linéaire a été réalisée sur 43 inhibiteurs connus de la glutamate carboxypeptidase II (leurs structures sont représentés dans l'annexe N°2 ). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau N°2 ainsi que la figure N°14.

**Tableau 2 :** Énergie d'interaction des 43 inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II stimulée par AutoDock et les valeurs de leur IC<sub>50</sub> et LogIC<sub>50</sub>

Composé	IC <sub>50</sub> (nM)	LogIC <sub>50</sub>	Score	Référence
1	40	1.60206	-7.41	[53]
2	41	1.6127839	-7.64	[54]
3	44	1.6434527	-7.50	[23]
4	52	1.7160033	-7.55	[54]
5	54	1.7323938	-6.33	[55]
6	94	1.9731279	-6.05	[55]
7	140	2.146128	-6.61	[55]
8	200	2.30103	-6.60	[54]
9	930	2.9684829	-5.95	[54]
10	1200	3.0791812	-6.01	[55]
11	1400	3.146128	-6.90	[54]
12	1700	3.2304489	-5.89	[55]
13	2000	3.30103	-7.22	[24]
14	5700	3.7558749	-6.53	[54]
15	6100	3.7853298	-4.85	[55]
16	12000	4.0791812	-6.02	[55]
17	20000	4.30103	-6.05	[55]
18	24000	4.3802112	-5.11	[55]
19	7	0.845098	-7.64	[54]
20	15	1.1760913	-7.40	[54]
21	16	1.20412	-8.08	[54]
22	38	1.5797836	-7.55	[54]
23	49	1.6901961	-7.06	[54]
24	53	1.7242759	-6.94	[56]
25	55	1.7403627	-6.41	[56]
26	55	1.7403627	-5.71	[56]
27	68	1.8325089	-7.74	[56]

28	82	1.9138139	-5.91	[56]
29	90	1.9542425	-5.93	[56]
30	143	2.155336	-6.56	[56]
31	149	2.1731863	-6.14	[56]
32	156	2.1931246	-7.03	[56]
33	175	2.243038	-7.46	[56]
34	199	2.2988531	-6.47	[56]
35	548	2.7387806	-6.57	[56]
36	14	1.146128	-6.77	[7]
37	32	1.50515	-7.84	[7]
38	2	0.30103	-8.07	[54]
39	1300	3.1139434	-5.84	[54]
40	30	1.4771213	-8.10	[57]
41	168	2.2253093	-7.20	[23]
42	14	1.146128	-6.71	[58]
43	1800	3.2552725	-7.16	[23]



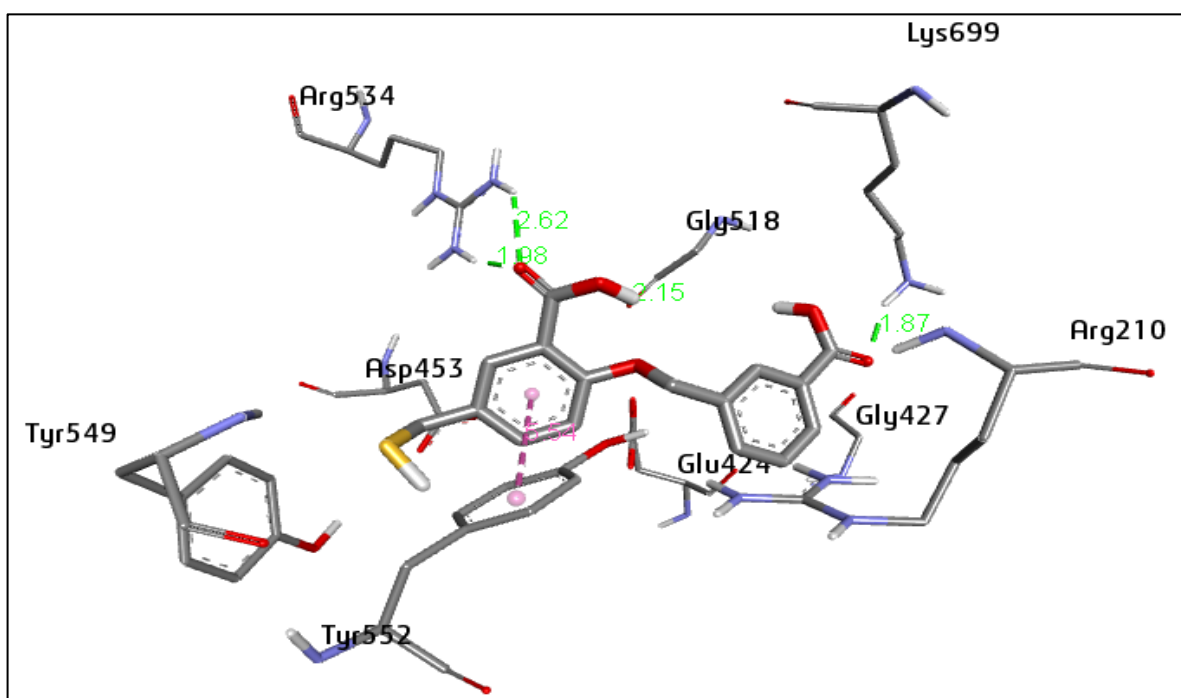
**Figure14 :** Courbe de corrélation linéaire entre l'activité biologique ( $\log IC_{50}$ ) de 43 inhibiteurs et leur énergie d'interaction à l'égard de la glutamate carboxypeptidase II.

Selon les travaux de Boucherit H et al (2016), un programme de docking moléculaire est considéré performant quand la valeur absolue du coefficient de corrélation linéaire dépasse 0.5 [59]. Dans notre cas, le coefficient de corrélation calculé à partir du graphe est égal à 0.64. Cette valeur signifie l'existence d'une corrélation entre les deux variables  $\text{LogIC}_{50}$  et les scores obtenus par le programme AutoDock. Ce résultat est en accord avec les travaux de Chebira. M et Boudjaadar. M(2014) [60] ayant obtenu un coefficient de corrélation linéaire égal à 0.67 sur 46 inhibiteurs testés à l'égard de la cyclooxygénase-2.

À la lumière des résultats obtenus avec le test de RMSD, l'analyse visuelle et le coefficient de corrélation linéaire, nous pouvons conclure que le programme AutoDock est suffisamment performant et pouvant être utilisé sans trop risque d'erreurs pour simuler les interactions GCPII-inhibiteur.

## 2. Étude des interactions de la glutamate carboxypeptidase II :

L'étude bibliographique réalisée au début de ce travail montre que tous les inhibiteurs puissants de la GCPII possèdent un groupe de liaison qui interagit avec les atomes de zinc du site actif. Parmi ces classes des inhibiteurs, ceux qui contiennent un groupe thiol. Le **composé 38** appartenant à cette classe s'est révélé d'être un puissant inhibiteur avec un  $\text{IC}_{50}$  de 2 nM[54]. L'énergie d'interaction obtenue après docking moléculaire de ce composé est égale à -8.07 Kcal/mol.



**Figure 15 :** Mode d'interaction du **composé 38** envers le site actif de la GCPII.



Cette valeur se traduit par la mise en place de quatre liaisons hydrogène entre le **composé 38** et le site actif de la GCPII. La première est formée entre le groupement carboxyle de l'inhibiteur et la fonction amine du résidu Lys699 avec une distance de 1.87 Å. La deuxième liaison est observée entre la fonction carboxyle de l'inhibiteur et l'oxygène du résidu Gly518 séparés par une distance de 2.15 Å. Le dernier pair de liaisons est formé entre l'oxygène du groupement carboxyle du **composé 38** et la fonction amine du résidu Arg534 avec des distances de 1.98 et 2.62 Å. De plus, plusieurs interactions hydrophobiques participent à la stabilité de ce complexe, impliquant les résidus Arg210, Tyr552, Tyr549, Asp453, Glu424, Gly427.

### 3. Proposition de nouveaux inhibiteurs :

#### 3.1. Criblage virtuel :

En prenant comme structure de départ le **composé 38**, la banque de donnée *PubChem* nous propose 291 composés similaires avec un taux de similarité allant jusqu'à 90%. Le criblage virtuel de cette collection de similaire chimiques a été réalisé par docking moléculaire avec AutoDock (voir l'annexe N°3). À l'issue de ce criblage, 88 composés ont présenté un score bien meilleur que celui de la structure de départ soit -8.07 kcal/mol. Les résultats de ces similaires sont représentés dans le tableau N°3.

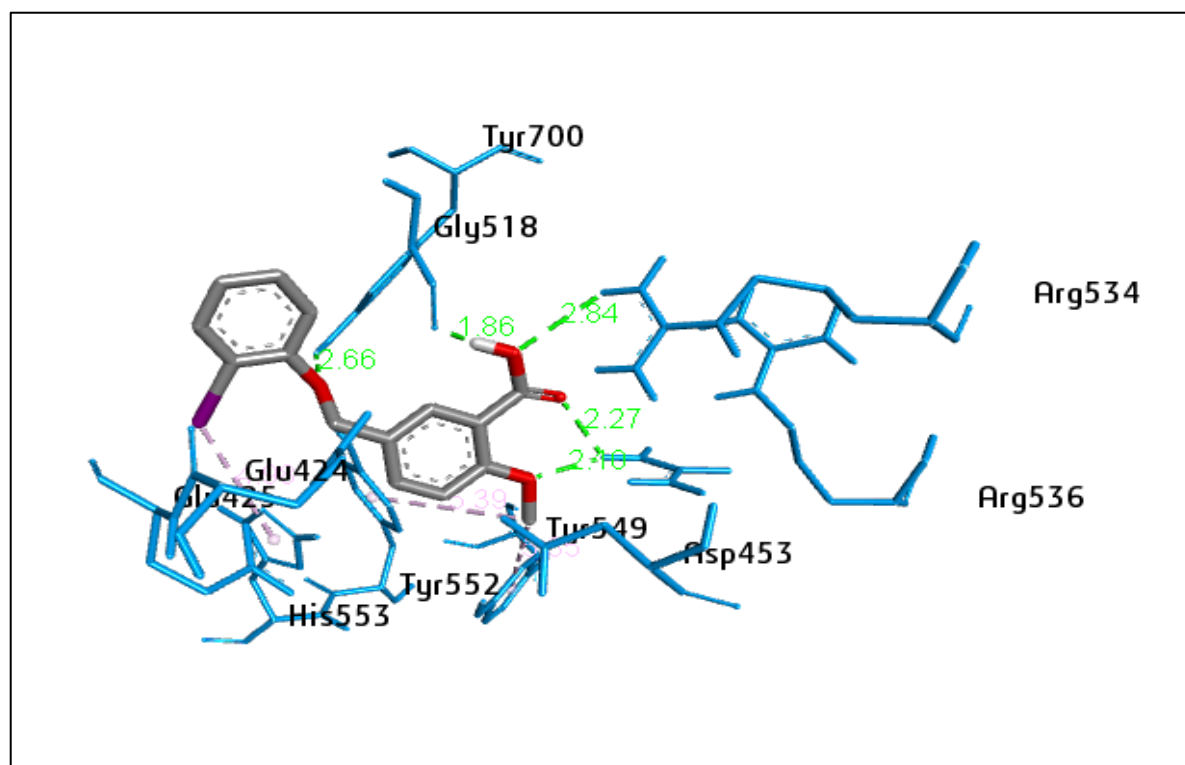
**Tableau 3 :** Score des meilleurs composés similaires obtenus suite au criblage virtuel.

Nom	Numéro d'accension	Score (kcal/mol)
S67	53958843	-9.70
S54	56998250	-9.69
S259	93790071	-9.58
S109	141111673	-9.52
S82	10806038	-9.33
S229	<b>65339335</b>	<b>-9.28</b>
S19	117978571	-9.20
S60	57237536	-9.20
S95	141111715	-9.19
S48	58234762	-9.16
S103	123503672	-9.15
S123	22994691	-9.09
S21	70055097	-9.07

<b>S271</b>	107673776	-9.05
<b>S124</b>	22994698	-9.01
<b>S51</b>	54327641	-8.98
<b>S214</b>	65339044	-8.93
<b>S151</b>	10358273	-8.90
<b>S96</b>	141111737	-8.89
<b>S135</b>	3512657	-8.85
<b>S56</b>	57071616	-8.80
<b>S132</b>	883540	-8.80
<b>S20</b>	129864627	-8.77
<b>S5</b>	20243818	-8.75
<b>S118</b>	88739641	-8.74
<b>S216</b>	65339050	-8.73
<b>S111</b>	71356398	-8.72
<b>S130</b>	67980779	-8.69
<b>S225</b>	65339236	-8.69
<b>S43</b>	57264612	-8.68
<b>S239</b>	65339665	-8.67
<b>S87</b>	15987351	-8.63
<b>S232</b>	65339475	-8.62
<b>S75</b>	20292049	-8.61
<b>S226</b>	65339237	-8.61
<b>S152</b>	10404246	-8.59
<b>S89</b>	18319415	-8.57
<b>S163</b>	22682202	-8.56
<b>S242</b>	65339709	-8.56
<b>S97</b>	141261523	-8.52
<b>S267</b>	104651446	-8.52
<b>S213</b>	63654460	-8.45

<b>S147</b>	10088242	-8.44
<b>S236</b>	65339620	-8.44
<b>S285</b>	117221890	-8.44
<b>S62</b>	22916313	-8.43
<b>S69</b>	54020839	-8.43
<b>S88</b>	16577670	-8.42
<b>S136</b>	4383340	-8.42
<b>S36</b>	67779298	-8.41
<b>S139</b>	10017673	-8.40
<b>S84</b>	12789562	-8.39
<b>S217</b>	65339091	-8.38
<b>S38</b>	69332014	-8.37
<b>S227</b>	65339284	-8.35
<b>S233</b>	65339477	-8.33
<b>S18</b>	117758282	-8.32
<b>S256</b>	82097990	-8.32
<b>S243</b>	65339711	-8.31
<b>S146</b>	10086991	-8.30
<b>S180</b>	54854871	-8.30
<b>S274</b>	107710025	-8.30
<b>S45</b>	57485100	-8.29
<b>S269</b>	107112560	-8.29
<b>S110</b>	141111703	-8.24
<b>S265</b>	102987615	-8.24
<b>S174</b>	45304139	-8.21
<b>S171</b>	43214598	-8.20
<b>S260</b>	97035937	-8.20
<b>S74</b>	19980711	-8.19
<b>S215</b>	65339048	-8.18

<b>S283</b>	117221888	-8.18
<b>S162</b>	20988607	-8.17
<b>S176</b>	45447301	-8.17
<b>S131</b>	836252	-8.15
<b>S85</b>	12789566	-8.14
<b>S160</b>	19106202	-8.14
<b>S255</b>	81784081	-8.14
<b>S249</b>	70429160	-8.13
<b>S6</b>	40424341	-8.12
<b>S107</b>	140358536	-8.12
<b>S155</b>	16578326	-8.12
<b>S204</b>	61673678	-8.12
<b>S270</b>	107171025	-8.11
<b>S290</b>	137780939	-8.10
<b>S191</b>	60711715	-8.09
<b>S223</b>	65339191	-8.09
<b>S245</b>	65339757	-8.09



**Figure 16 :** Mode d'interaction du composé **S229** envers le site actif de la GCPII.

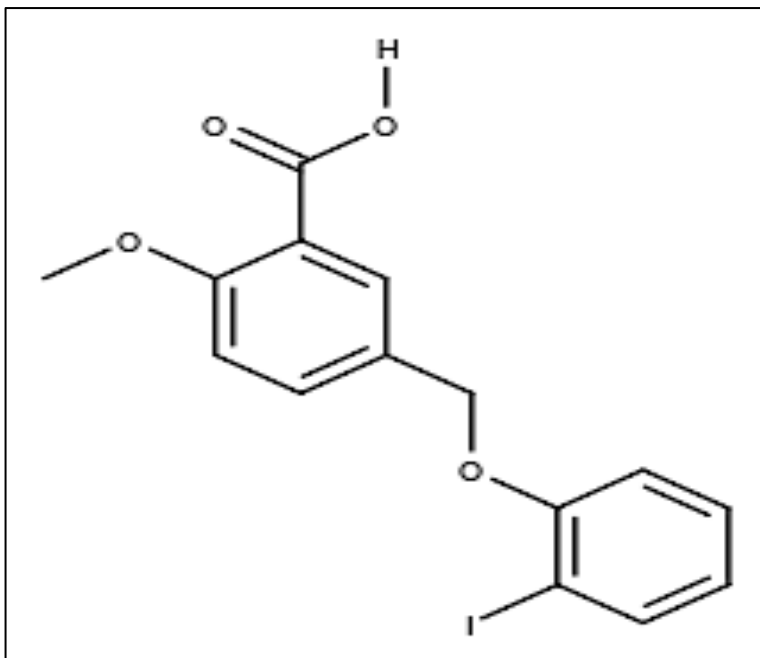
Le criblage virtuel effectué fait ressortir le composé **S229** comme un des meilleurs inhibiteurs avec un score de -9.28Kcal/mol. L'analyse visuelle montre la présence de 5 liaisons H entre ce composé et le site actif de l'enzyme. La première est observée entre l'oxygène du composé **S229** et la fonction hydroxyle du résidu Tyr700, séparés par une distance de 2.66 Å. La deuxième est formée entre le groupement hydroxyle de l'inhibiteur et la fonction amine du résidu Arg536 avec une distance de 2.10. La troisième est également constatée entre le groupement carboxyle du composé **S229** et le résidu Arg536 séparés par une distance de 2.27Å. Les deux dernières liaisons sont formées entre le même groupement carboxyle de l'inhibiteur et la fonction amine du résidu Arg534 ainsi que la fonction hydroxyle du résidu Gly 518 avec des distances de 2.84Å et 1.86Å. Il est à noter que le complexe GCPII-Composé **S229** est stabilisé grâce à de nombreuses interactions de types hydrophobiques avec les résidus Tyr549, Tyr552, His553, Glu425, Glu424, Asp453.

### 3.2 Substitution du composé **S229** :

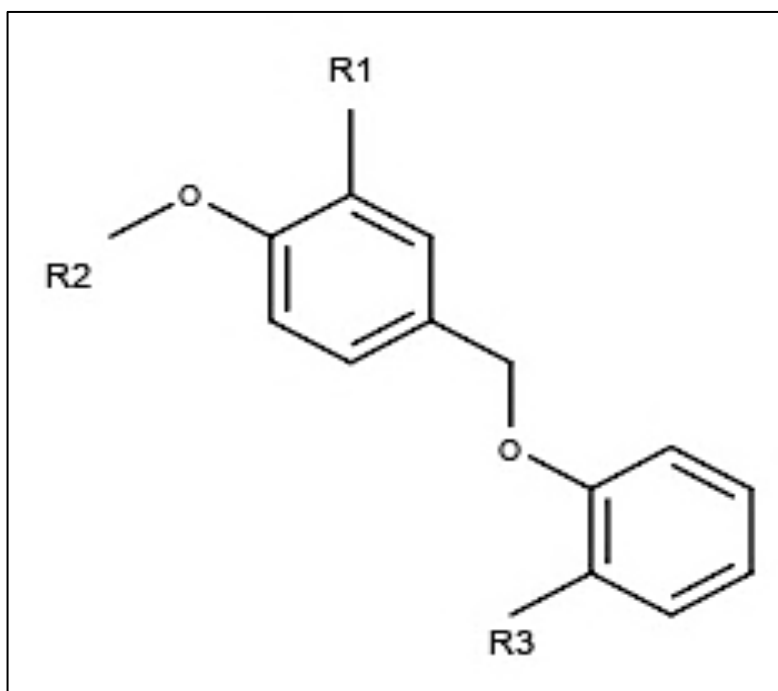
#### 3.2.1 Mono-substitution :

Dans l'espoir de proposer des nouveaux inhibiteurs plus puissants de la glutamate carboxypeptidase II, nous avons pris le composé **S229** comme structure de base, sur lequel nous avons effectué une mono-substitution en ajoutant des groupements fonctionnels présentant la capacité d'engager des liaisons hydrogène avec le site actif de la GCPII. Ces

groupements ont été rajoutés au niveau des différents radicaux de la molécule (voir figure 18) afin d'améliorer davantage son énergie d'interaction à l'égard de l'enzyme. Les fonctions ajoutées ainsi que le score de chaque composé monosubstitué sont représentées dans le tableau N°4.



**Figure 17 :** Structure du similaire S229.



**Figure 18:** Représentation des positions des radicaux R1, R2 et R3 dans la structure de base S229.

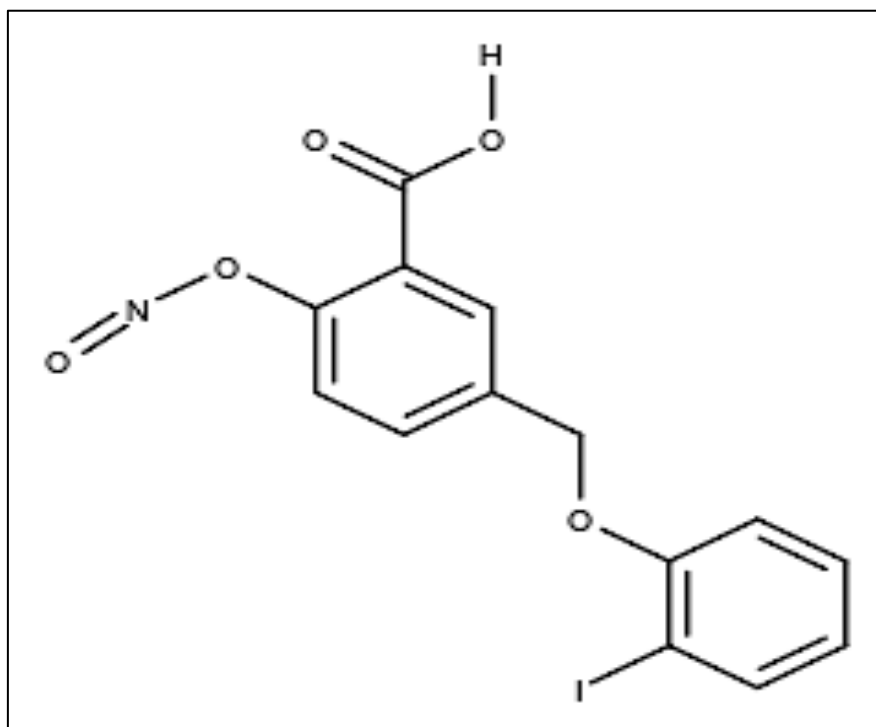
**Tableau 4 :** Structure et score des composés issus de la mono-substitution.

Composé Mono-substitué	R1	R2	R3	Score (Kcal/mol)
M1	OH			-7.67
M2		OH		-9.00
M3			OH	-8.36
M4	COOH			-8.98
M5		COOH		-7.95
M6			COOH	-8.98
M7	CH3			-8.13
M8		CH3		-9.02
M9			CH3	-8.15
M10	NH2			-7.93
M11		NH2		-9.20
M12			NH2	-8.30
M13	NO			-9.12
<b>M14</b>		NO		<b>-9.70</b>
M15			NO	-9.50
M16	SH			-8.12
M17		SH		-8.75
M18			SH	-8.93
M19	PH2			-7.86
M20		PH2		-8.93
M21			PH2	-9.18
M22	I			-8.63
M23		I		-9.54
M24			I	-8.98
M25	Cl			-8.24
M26		Cl		-9.23
M27			Cl	-8.41
M28	Benzène			-9.66
M29		Benzène		-8.74

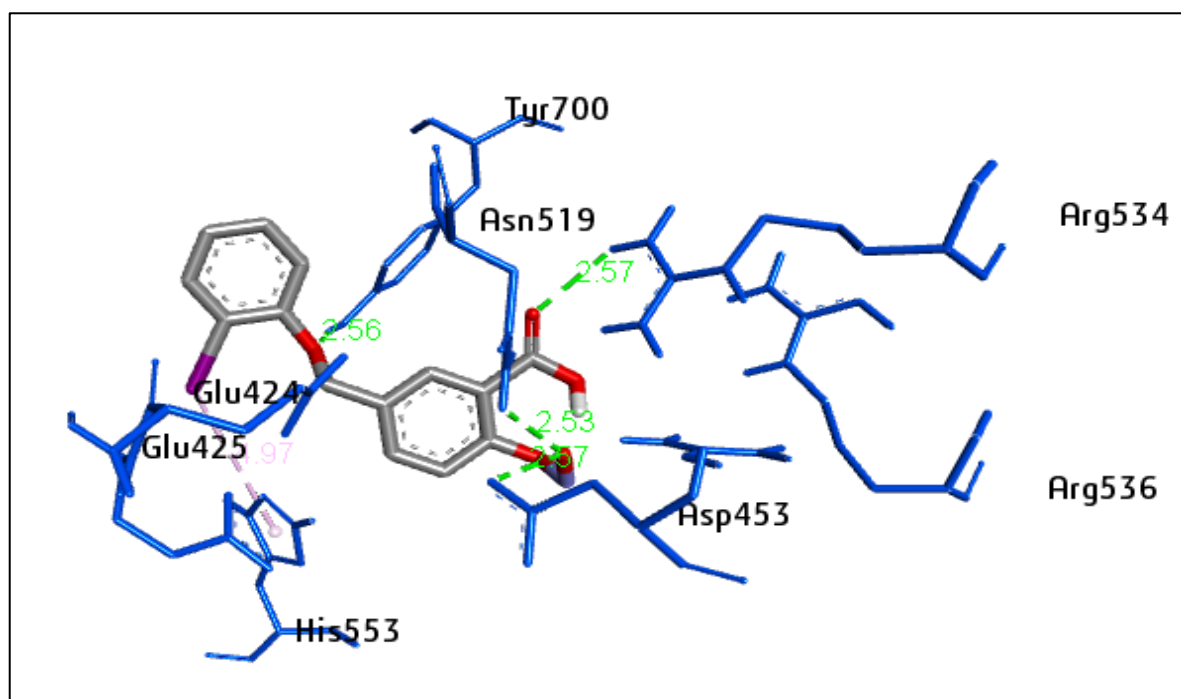
<b>M30</b>			Benzène	-8.48
<b>M31</b>	Cyclopentane			-9.34
<b>M32</b>		Cyclopentane		-8.12
<b>M33</b>			Cyclopentane	-9.09
<b>M34</b>	Pyridine			-9.14
<b>M35</b>		Pyridine		-7.75
<b>M36</b>			Pyridine	-8.36
<b>M37</b>	Pyrimidine			-9.40
<b>M38</b>		Pyrimidine		-9.47
<b>M39</b>			Pyrimidine	-8.01
<b>M40</b>	1,3 thiazole			-9.21
<b>M41</b>		1,3 thiazole		-8.01
<b>M42</b>			1,3 thiazole	-8.75
<b>M43</b>	Imidazole			-8.86
<b>M44</b>		Imidazole		-7.80
<b>M45</b>			Imidazole	-8.20

Le docking moléculaire des 45 composés de la mono-substitution fait ressortir 7 composés dont l'énergie d'interaction envers l'enzyme est inférieure à celle de la molécule de départ **S299** (-9.28kcal/mol). Dans le cas du composé **M14**, l'introduction de la fonction NO sur la position R2 à la place du groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) de la structure de départ (**S229**) améliore son énergie d'interaction qui passe de -9.28 Kcal/mol à -9.70 Kcal/mol.





**Figure 19 :** Structure de composé mono-substitué M14.



**Figure 20 :** Mode d'interaction du composé mono-substitué M14 envers le site actif de la GCPII.

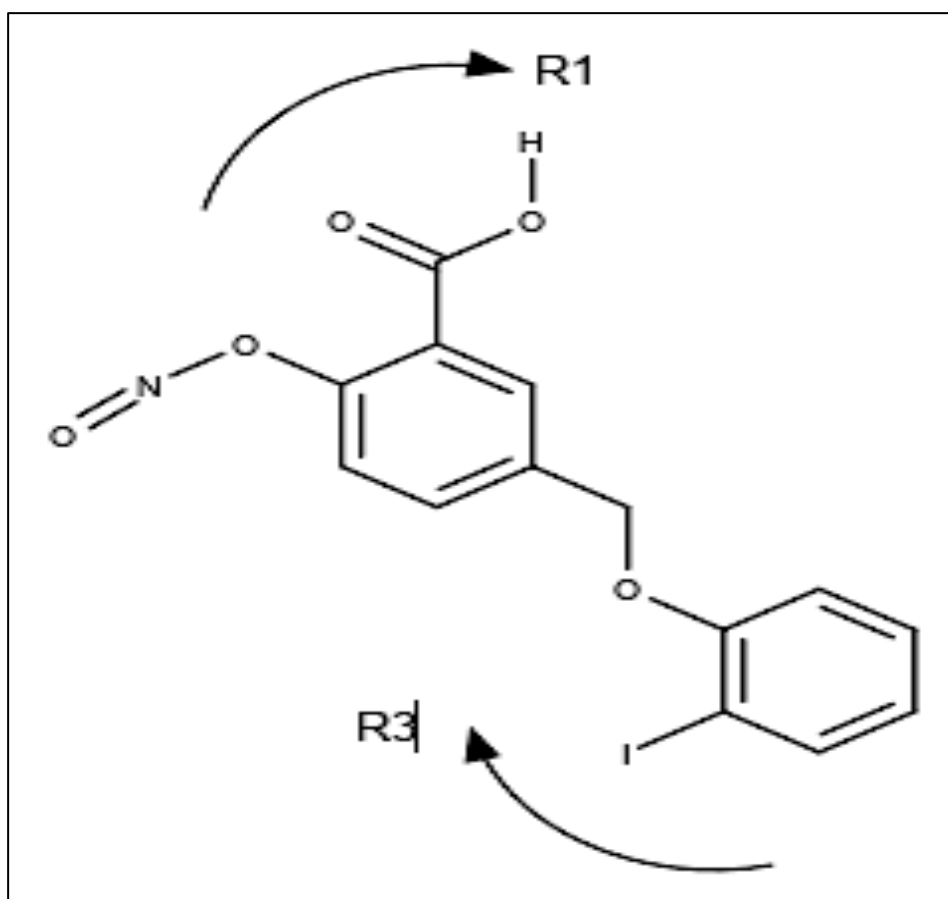
L'analyse visuelle révèle la présence de quatre ponts hydrogène entre le composé **M14** et le site actif de l'enzyme. Le premier est formé entre l'oxygène du ligand et la fonction hydroxyle du résidu Tyr700 séparés par une distance de 2.56 Å. Deux autres liaisons hydrogène

sont observées entre la fonction nitrosyle du composé **M14** et la fonction amines du résidu Asn519 (distance= 2.53 Å) ainsi que l'oxygène du résidu Asp453 (distance = 2.57Å). La dernière liaison est formée entre la fonction carboxyle de l'inhibiteur et la fonction amine du résidu Arg534 séparés par une distance de 2.57 Å. Le composé **M14** est par ailleurs stabilisé dans le site actif de la GCPII par d'autres interactions de type hydrophobe impliquant les résidus : His553, Glu425, Asp453 et Glu424.

### 3.2.2 Bi-substitution :

Dans un deuxième temps, nous avons pris comme structure de départ le meilleur composé issu de la mono-substitution (**M14**) sur lequel nous avons introduit les mêmes groupements utilisés dans l'étape précédente au niveau des radicaux R1 et R3 (voir figure 21). Au total nous avons effectués 30 bi-substitutions.

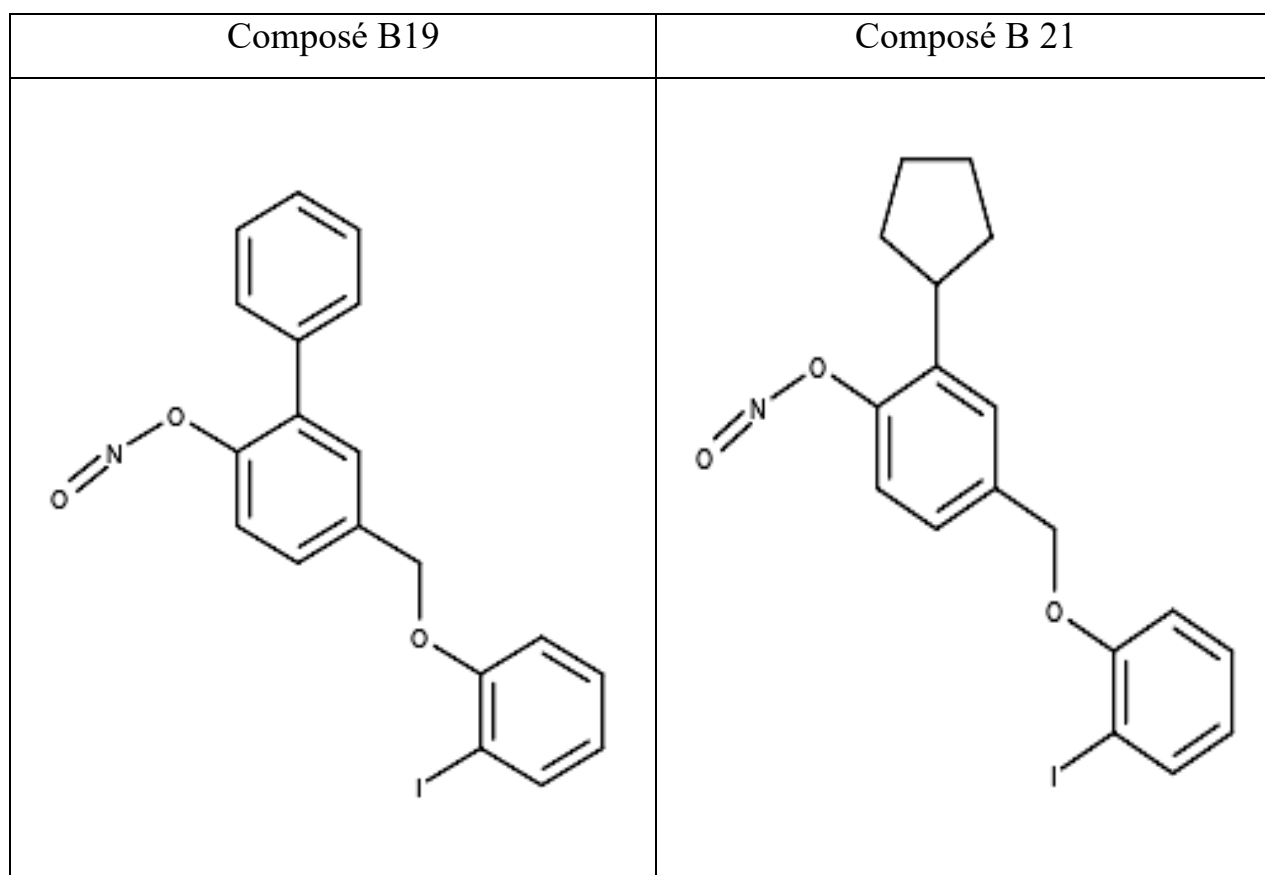
Les fonctions ajoutées et le score de chaque composé bi-substitué sont représentés dans le tableau N°5.



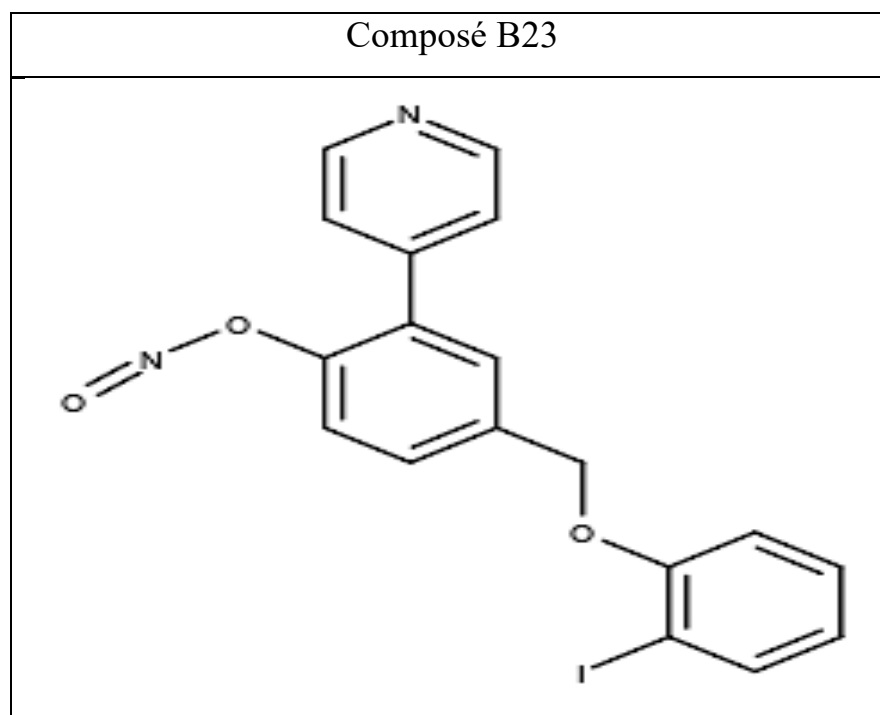
**Figure 21 :** Représentation des positions des radicaux R1 et R3 (**M14**) dont on a effectué la bi-substitution.

**Tableau 5 :** Structure et score des composés issus de la bi-substitution.

Composé Bi-substitué	R1	R2	R3	Score (Kcal/mol)
B1	OH	NO		-8.65
B2		NO	OH	-8.39
B3	COOH	NO		-9.77
B4		NO	COOH	-9.17
B5	CH3	NO		-8.95
B6		NO	CH3	-8.74
B7	NH2	NO		-8.55
B8		NO	NH2	-8.75
B9	NO	NO		-9.72
B10		NO	NO	-10.08
B11	SH	NO		-8.45
B12		NO	SH	-8.93
B13	PH2	NO		-8.83
B14		NO	PH2	-9.73
B15	I	NO		-9.93
B16		NO	I	-9.15
B17	Cl	NO		-9.25
B18		NO	Cl	-8.90
<b>B19</b>	Benzène	NO		<b>-10.58</b>
B20		NO	Benzène	-9.35
<b>B21</b>	Cyclopentane	NO		<b>-10.34</b>
B22		NO	Cyclopentane	-9.95
<b>B23</b>	Pyridine	NO		<b>-10.49</b>
B24		NO	Pyridine	-9.78
B25	Pyrimidine	NO		-10.05
B26		NO	Pyrimidine	-9.11
B27	1,3 thiazole	NO		-10.30
B28		NO	1,3 thiazole	-9.12
B29	Imidazole	NO		-9.53
B30		NO	Imidazole	-8.50

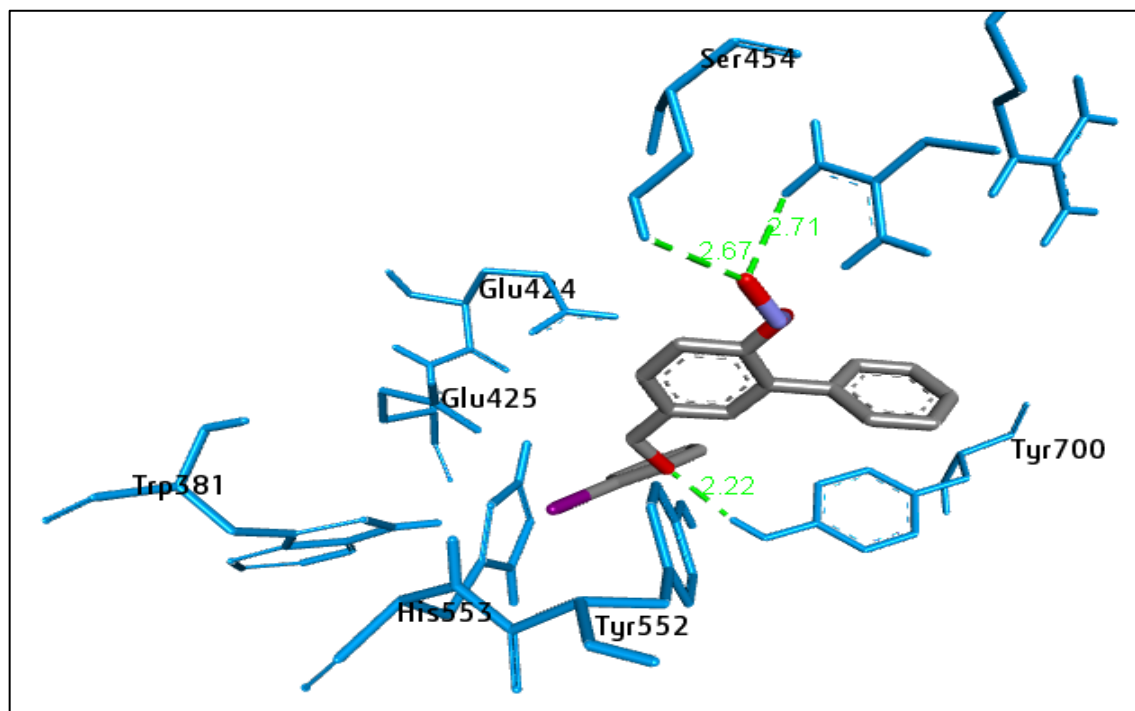


**Figure 22 :** Structure des composés bi-substitués **B19** et **B21**.



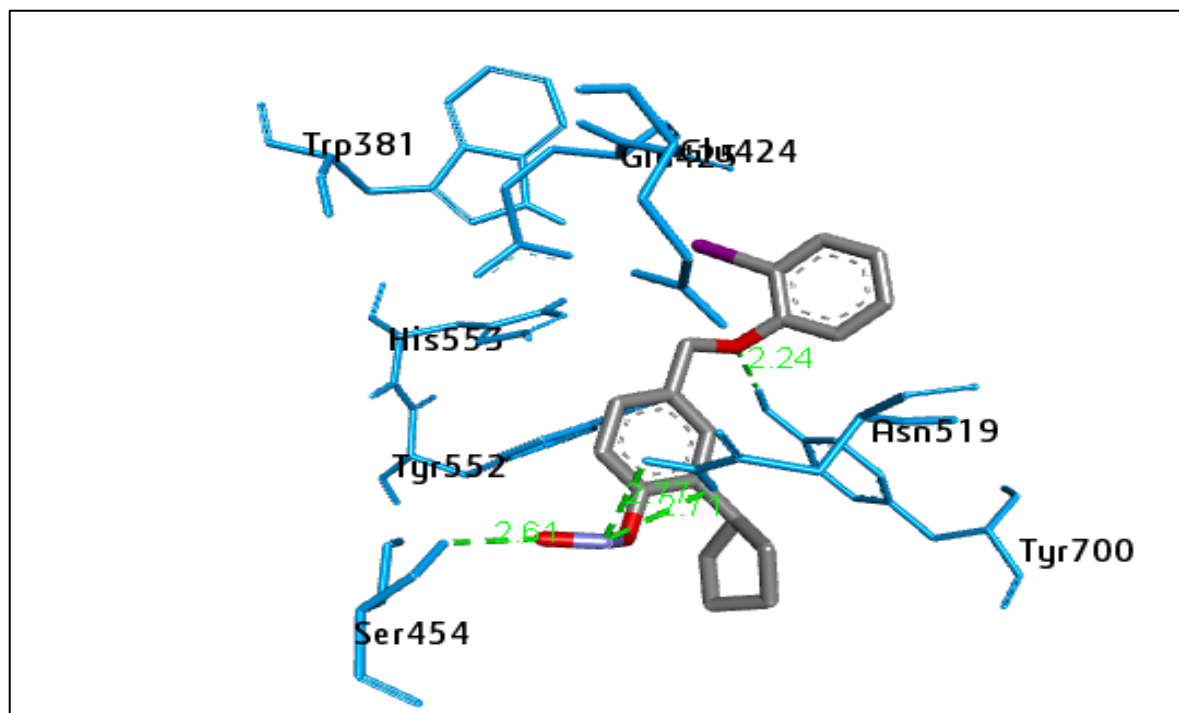
**Figure 23:** Structure du composé bi-substitué **B23**.

Le docking moléculaire de ces composés fait ressortir les 3 composés **B19**, **B21** et **B23** comme meilleurs inhibiteurs de la GCPII obtenus dans ce travail avec des scores respectifs de -10.58 Kcal/mol, -10.34 Kcal/mol, -10.49 Kcal/mol. Pour mieux comprendre les mécanismes d'interactions mis en jeu par ces 3 composés à l'égard du site actif de la GCPII, nous avons mené une analyse visuelle (figures 24,25 et 26).



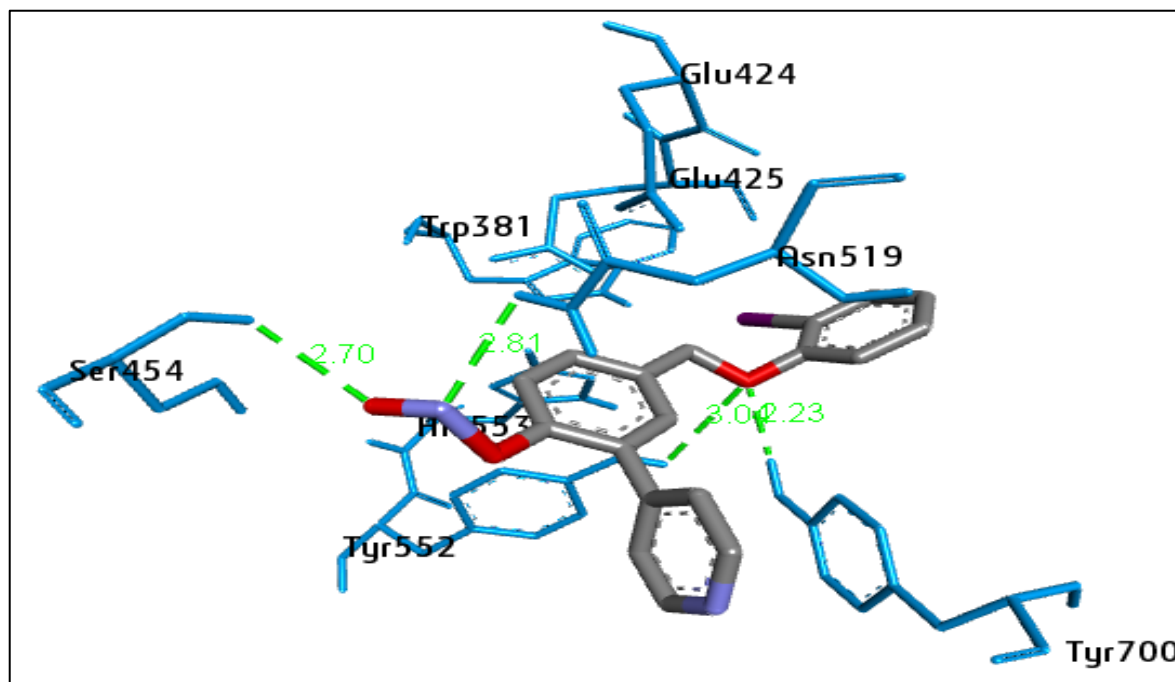
**Figure 24:** Mode d'interaction de l'inhibiteur **B19** envers le site actif de la GCPII.

Le composé **B19** bloque le site actif de l'enzyme en formant trois liaisons hydrogène. La première est formée entre le groupement NO de l'inhibiteur et la fonction hydroxyle du résidu Ser454 séparés par une distance de 2.67 Å. La deuxième liaison est formée entre l'oxygène de la fonction nitrosyle du composé **B19** et la fonction amine du résidu Arg536 avec une distance de 2.71 Å. La dernière liaison est constatée entre l'oxygène du ligand et la fonction hydroxyle du résidu Tyr700 séparés par une distance de 2.22 Å. Ce composé est davantage stabilisé au sein de la cavité catalytique de la GCPII par des interactions hydrophobiques formées avec les résidus His553, Tyr552, Trp381, Glu425, Glu424 et Tyr700.



**Figure 25:** Mode d'interaction de l'inhibiteur **B21** au sein du site actif de la GCPII.

La visualisation du mode d'interaction du composé **B21** au sein du site actif de la GCPII révèle la présence de quatre liaisons hydrogène. Deux sont formées entre l'azote de la fonction nitrosyle de l'inhibiteur et la fonction amine du résidu Asn519 avec les distances de 2.71Å et 2.77 Å. La troisième liaison est observée entre le même groupement nitrosyle du composé **B21** et la fonction amine du résidu Ser454 (distance = 2.61Å). La quatrième liaison hydrogène est formée entre l'oxygène du ligand et la fonction hydroxyle du résidu Tyr700 séparés par une distance de 2.24Å. Le complexe est également stabilisé par des interactions hydrophobiques avec les résidus : Tyr 552, His553, Trp381, Glu425, Glu424 Tyr700.



**Figure 26 :** Mode d'interaction de l'inhibiteur **B23** envers le site actif de la GCPII.

Concernant le composé **B23**, l'analyse visuelle révèle la présence de quatre liaisons hydrogène, dont deux sont constatées entre le groupement nitrosyle de l'inhibiteur et les fonctions amines des résidus Ser454 (distance = 2.70 Å) et Asn519 (distance = 2.82 Å). L'oxygène de l'inhibiteur forme deux liaisons hydrogène ; l'une avec la fonction hydroxyle du résidu Tyr552 avec une distance de 3.04 Å et l'autre avec le groupement hydroxyle du résidu Tyr700 séparés par une distance de 2.23 Å. De nombreuses interactions hydrophobiques ont lieu avec les résidus : Trp381, His553, Tyr552, Glu425, Glu424, Tyr700.

#### 4. Prédiction des paramètres ADMET :

La méthode la plus rapide pour évaluer les propriétés médicamenteuses d'un composé consiste à appliquer des règles simples qui caractérisent la molécule. Ces règles sont un ensemble de propriétés dérivées de la classification des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des composés. Dans ce travail, le serveur SwissADME a été utilisé pour prédire certaines propriétés physico-chimiques de nos meilleurs inhibiteurs. La Prégabaline, étant un médicament traitant la douleur neuropathique ; a été utilisée comme molécule de référence. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau N°6.

**Tableau 6:** Propriétés physicochimiques de la prégabaline et les composés **B19**, **B21**, **B23**.

Propriétés	Standard (Prégabaline)	B19	B21	B23
<b>Formule</b>	$C_8H_{17}NO_2$	$C_{19}H_{14}INO_3$	$C_{18}H_{18}INO_3$	$C_{18}H_{13}IN_2O_3$
<b>PM (g/mol)</b> <b>Poids moléculaires</b>	159.23	431.22	423.24	432.21
<b>nLF</b> <b>nombre de liaisons flexibles</b>	5	6	6	6
<b>nON</b> <b>nombre d'accepteur d'hydrogène</b>	3	4	4	5
<b>nOHNH</b> <b>nombre de donneurs d'hydrogène</b>	2	0	0	0
<b>Log P</b>	0.56	4.14	4.11	3.41
<b>TPSA Å<sup>2</sup></b>	63.32	47.89	47.89	60.78
<b>Règle de Lipinski</b>	Parfaitement conforme	Conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
<b>Règle de Veber</b>	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme



<b>Solubilité dans l'eau</b>	Soluble	Faible	Faible	Faible
<b>Accessibilité à la synthèse</b>	1.87	3.11	3.03	2

Ces résultats montrent que les trois composés **B19**, **B21** et **B23** tout comme la Prégabaline répondent parfaitement aux règles de Lipinski et de Veber, ce qui indique qu'ils peuvent être administrés par voie orale sans poser de problèmes. Cependant, ces composés ont présenté une faible solubilité dans l'eau contrairement à la molécule de référence. Ce problème peut être résolu lors de l'optimisation de ces composés en prenant en considération leur faibles scores d'accessibilité à la synthèse chimique soient : 3.11, 3.03 et 2.84 pour les composés **B19**, **B21** et **B23** respectivement. Rappelons que ce critère a été évalué en chiffre allant de 1 (facile à synthétiser) jusqu'à 10 (difficile à synthétiser).

À l'instar des critères physico-chimiques, les propriétés pharmacocinétiques des composés **B19**, **B21** et **B23** ont été simulées à l'aide du serveur SwissADME. Avec une perméabilité gastro-intestinale élevée, ces composés peuvent traverser le tractus gastro-intestinal facilement pour atteindre la circulation sanguine. De même, ces inhibiteurs peuvent également franchir la barrière hémato-encéphalique pour atteindre leur cible enzymatique au niveau du système nerveux central. Cependant, ces molécules ont été simulées d'avoir un potentiel pouvoir inhibiteur de 3 isoformes de **Cytochrome P450** étudiées. Il est important de signaler que ces composés n'ont présenté aucun effet inhibiteur à l'égard de l'isoforme CYP3A4 qui est responsable du métabolisme de la plupart des médicaments au niveau du foie. L'inhibition des autres isoformes peut être levée lors de l'optimisation de ces inhibiteurs.

**Tableau 7:** Propriétés pharmacocinétiques de la prégabaline et les composés **B19**, **B21**, **B23**.

Propriétés	Standard (Prégabaline)	B19	B21	B23
<b>GI absorption</b>	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée
<b>BBB perméabilité</b>	Élevée	Élevée	Élevée	Élevée
<b>CYP1A2 inhibition</b>	Négative	Négative	Positive	Positive

<b>CYP2C19 inhibition</b>	Négative	Positive	positive	Positive
<b>CYP2C9 inhibition</b>	Négative	Positive	positive	Positive
<b>CYP2D6 inhibition</b>	Négative	Positive	Négative	Négative
<b>CYP3A4 inhibition</b>	Négative	Négative	Négative	Négative

## 5. Les tests de toxicité :

La toxicité potentielle des composés **B19**, **B21** et **B23** ainsi que la prégabaline a été simulée à l'aide du serveur PreADMET. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau N°8.

**Tableau 8 :** La toxicité potentielle de la prégabaline ainsi que les composés **B19**, **B21** et **B23**.

Paramètre	Standard (Prégabaline)	B19	B21	B23
<b>Test d'Ames</b>	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène
<b>Cancérogénicité pour les souris</b>	Négative	Négative	Négative	Négative
<b>Cancérogénicité pour les rats</b>	Négative	Positive	Positive	Positive
<b>hERG_inhibition</b>	Risque faible	Risque medium	Risque medium	Risque medium
<b>algae_at</b>	0.0790682	0.0226517	0.0174051	0.0431307
<b>daphnia_at</b>	1.23604	0.016951	0.0130593	0.0768361

<b>medaka_at</b>	1.56346	0.00095464	0.000533107	0.0172885
<b>minnow_at</b>	1.1412	0.00471702	0.00273295	0.0273703

Les résultats du tableau 8 montrent que les trois composés **B19**, **B21** et **B23** ainsi que la prégabaline présentent un potentiel pouvoir mutagène en se basant sur le test d'AMES. Ces composés ont présenté également un risque moyen d'inhibition du gène hERG pouvant provoquer des problèmes cardiovasculaires. En revanche, ces composés n'ont présenté aucun effet cancérigène potentiel sur des modèles de souris contrairement aux rats. Enfin, les faibles valeurs obtenues suite aux tests sur les algues et d'autres espèces aquatiques suggèrent un faible potentiel de toxicité des composés relativement à la prégabaline.

# **Conclusion**

## Conclusion :

Notre travail avait pour but essentiel de nous initier aux outils de la simulation informatique, en particulier le docking moléculaire par AutoDock afin de proposer théoriquement de nouveaux inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II, cible thérapeutique pour le traitement des troubles neurologiques. Pour atteindre cet objectif nous avons réalisé plusieurs étapes.

Au préalable, nous avons testé la fiabilité du programme AutoDock par trois tests :Le premier test consiste à reconstruire par docking moléculaire une centaine de complexes protéines ligand issus de la PDB. Par la suite, nous avons visualisé quelques complexes construits par docking moléculaire afin de montrer la superposition des modèles de ligands simulés vis-à-vis de ceux de référence. Le dernier test de fiabilité consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire existant entre les scores de 43 inhibiteurs de la GCPII issus de la littérature et les valeurs de leur  $IC_{50}$  déterminées expérimentalement. Avec 73% de valeurs de RMSD inférieurs à 2 Å, une superposition des modèles de ligands de références et simulés et un coefficient de corrélation linéaire égale à 0.64, nous pouvons conclure que le programme AutoDock est suffisamment fiable pour simuler les interactions GCPII-inhibiteurs.

Dans la perspective de développer de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la GCPII, nous avons réalisé un criblage virtuel sur une collection de 291 similaires chimiques du **composé 38**. À l'issue de ce criblage, 88 composés ont présenté un score bien meilleur que celui de la molécule de départ (-8.07kcal/mol). Parmi ces composés, nous avons choisi le composé **S229** (N°d'accèsion CID -65339335) sur lequel nous avons effectué une mono-substitution consistant à ajouter un seul groupement dans une seule position (parmi les 3 positions R1, R2 et R3). Par la suite, le meilleur composé issu de la mono-substitution **M14** (-9.70Kcal/mol) a subi une série de bi-substitution dont le docking moléculaire fait ressortir les composés **B19**, **B21** et **B23** comme meilleurs inhibiteurs de la GCPII avec des scores respectifs de -10.58, -10.34 et -10.49Kcal/mol.

Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle nous renseigne positivement sur les propriétés ADMET de ces 3 composés bi-substitués qui se présentent comme nouveaux inhibiteurs potentiellement actifs vis-à-vis la GCPII.

Comme perspectives d'avenir, des tests *in vitro* et/ou *in vivo* de l'activité biologique de ces 3 inhibiteurs sont recommandés pour compléter les résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

**Références**

**bibliographiques**

- [1] A. Mullard, « New drugs cost US\$2.6 billion to develop », *Nat Rev Drug Discov*, vol. 13, n° 12, p. 877-877, 2014.
- [2] P. Muntha, « Drug Discovery & development », *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, n° 1, p.135-142, 2016.
- [3] A. Sethi, K. Joshi, K. Sasikala, et M. Alvala, « Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications », in *Drug Discovery and Development - New Advances*, V. Gaitonde, P. Karmakar, et A. Trivedi, Éd. IntechOpen, 2020.
- [4] A. Stefaniu, « Introductory Chapter: Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design », in *Molecular Docking and Molecular Dynamics*, A. Stefaniu, Éd. IntechOpen, 2019.
- [5] T. Meza Menchaca, C. Juárez-Portilla, et R. C. Zepeda, « Past, Present, and Future of Molecular Docking », in *Drug Discovery and Development - New Advances*, V. Gaitonde, P. Karmakar, et A. Trivedi, Éd. IntechOpen, 2020.
- [6] P. Majer *et al.*, « Discovery of Orally Available Prodrugs of the Glutamate Carboxypeptidase II (GCPII) Inhibitor 2-Phosphonomethylpentanedioic Acid (2-PMPA) », *J. Med. Chem.*, vol. 59, n° 6, p. 2810-2819, 2016.
- [7] C. Barinka, C. Rojas, B. Slusher, et M. Pomper, « Glutamate Carboxypeptidase II in Diagnosis and Treatment of Neurologic Disorders and Prostate Cancer », *CMC*, vol. 19, n° 6, p. 856-870, 2012.
- [8] C. Bařinka *et al.*, « Structural Insight into the Pharmacophore Pocket of Human Glutamate Carboxypeptidase II <sup>+</sup> », *J. Med. Chem.*, vol. 50, n° 14, p. 3267-3273, 2007.
- [9] Y. Cao *et al.*, « Glutamate carboxypeptidase II gene knockout attenuates oxidative stress and cortical apoptosis after traumatic brain injury », *BMC Neurosci*, vol. 17, n° 1, p.1-8 , 2016.



- [10] A. P. Kozikowski *et al.*, « Design of Remarkably Simple, Yet Potent Urea-Based Inhibitors of Glutamate Carboxypeptidase II (NAALADase) », *J. Med. Chem.*, vol. 44, n° 3, p. 298-301, 2001.
- [11] P. Šácha *et al.*, « Expression of glutamate carboxypeptidase II in human brain », *Neuroscience*, vol. 144, n° 4, p. 1361-1372, 2007.
- [12] B. S. Slusher, C. Rojas, et J. T. Coyle, « Glutamate Carboxypeptidase II », in *Handbook of Proteolytic Enzymes*, Elsevier, p. 1620-1627, 2013
- [13] S. M. Naushad *et al.*, « In silico approaches to identify the potential inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (GCPII) for neuroprotection », *Journal of Theoretical Biology*, vol. 406, p. 137-142, 2016.
- [14] S. Ebara, « Nutritional role of folate: Nutritional role of folate », *Congenital Anomalies*, vol. 57, n° 5, p. 138-141, 2017.
- [15] J. C. Evans, M. Malhotra, J. F. Cryan, et C. M. O'Driscoll, « The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease: PSMA/GCPII in cancer and neurological disease », *British Journal of Pharmacology*, vol. 173, n° 21, p. 3041-3079, 2016.
- [16] F. H. Nazki, A. S. Sameer, et B. A. Ganaie, « Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases », *Gene*, vol. 533, n° 1, p. 11-20, 2014.
- [17] J. H. Neale et T. Yamamoto, « N-acetylaspartylglutamate (NAAG) and glutamate carboxypeptidase II: An abundant peptide neurotransmitter-enzyme system with multiple clinical applications », *Progress in Neurobiology*, vol. 184, p. 101722, 2020.
- [18] K. A. Rahn, B. S. Slusher, et A. I. Kaplin, « Glutamate in CNS Neurodegeneration and Cognition and its Regulation by GCPII Inhibition », *CMC*, vol. 19, n° 9, p. 1335-1345, 2012.

- [19] T. Tsukamoto, K. M. Wozniak, et B. S. Slusher, « Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors », *Drug Discovery Today*, vol. 12, n° 17-18, p. 767-776, 2007.
- [20] S. H. R. Oliet et T. Papouin, « De l'importance de la localisation des récepteurs du glutamate NMDA », *Med Sci (Paris)*, vol. 29, n° 3, p. 260-262, 2013.
- [21] T. W. Lai, S. Zhang, et Y. T. Wang, « Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection », *Progress in Neurobiology*, vol. 115, p. 157-188, 2014.
- [22] P. F. Jackson *et al.*, « Design, Synthesis, and Biological Activity of a Potent Inhibitor of the Neuropeptidase N-Acetylated r-Linked Acidic Dipeptidase », *J. Med. Chem.* vol. 39, n° 2, p. 619-622, 1996.
- [23] Z. Novakova *et al.*, « Unprecedented binding mode of hydroxamate-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II: structural characterization and biological activity », *J. Med. Chem.*, n° 10, p. 4539-4550, 2016.
- [24] D. V. Ferraris *et al.*, «  $\delta$ -Thiolactones as Prodrugs of Thiol-Based Glutamate Carboxypeptidase II (GCPII) Inhibitors », *J. Med. Chem.*, vol. 57, n° 1, p. 243-247, 2014.
- [25] C. Barinka *et al.*, « Structural and computational basis for potent inhibition of glutamate carboxypeptidase II by carbamate-based inhibitors », *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 27, n° 2, p. 255-264, 2019.
- [26] A. Hernandez-Santoyo, A. Yair, V. Altuzar, H. Vivanco-Cid, et C. Mendoza-Barrer, « Protein-Protein and Protein-Ligand Docking », in *Protein Engineering - Technology and Application*, T. Ogawa, Éd. InTech, 2013.
- [27] L. Ferreira, R. dos Santos, G. Oliva, et A. Andricopulo, « Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies », *Molecules*, vol. 20, n° 7, p. 13384-13421, 2015.
- [28] G.M. Morris et M. Lim-Wilby. "Molecular docking." in *Molecular modeling of proteins*. Humana Press, vol.443, p.365-382, 2008.

- [29] A. Grosdidier, « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. »Thèse de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, France, 2007.
- [30] N. Lagarde, « Méthodes de criblage virtuel in silico: importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6. », Thèse de doctorat d'université: Université Paris-sud, France, 2014.
- [31] K. K. Chaudhary et N. Mishra, « A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery », *JSM Chem* , vol. 3, n° 4, p.1-4, 2016.
- [32] A. Stefaniu, « Introductory Chapter: Molecular Docking and Molecular Dynamics Techniques to Achieve Rational Drug Design », in *Molecular Docking and Molecular Dynamics*, A. Stefaniu, Éd. IntechOpen, 2019.
- [33] N. S. Pagadala, K. Syed, et J. Tuszynski, « Software for molecular docking: a review », *Biophys Rev*, vol. 9, n° 2, p. 91-102, 2017.
- [34] E. Yuriev et P. A. Ramsland, « Latest developments in molecular docking: 2010-2011 in review: LATEST DEVELOPMENTS IN MOLECULAR DOCKING », *J. Mol. Recognit.*, vol. 26, n° 5, p. 215-239, 2013.
- [35] W. Humphrey, A. Dalke, et K. Schulten, « VMD: Visual molecular dynamics », *Journal of Molecular Graphics*, vol. 14, n° 1, p. 33-38, 1996.
- [36] N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, et G. R. Hutchison, « Open Babel: An open chemical toolbox », *J Cheminform*, vol. 3, n° 1, p. 33, 2011.
- [37] BIOVIA, Dassault Systèmes. Discovery studio visualizer. San Diego, CA, USA, vol. 936, 2017.
- [38] S. Dutta *et al.*, « Data Deposition and Annotation at the Worldwide Protein Data Bank », *Mol Biotechnol*, vol. 42, n° 1, p. 1-13, 2009.
- [39] S. Kim *et al.*, « Literature information in PubChem: associations between PubChem records and scientific articles », *J Cheminform*, vol. 8, n° 1, p. 32, 2016.

- [40] Y. Wang *et al.*, « PubChem BioAssay: 2014 update », *Nucl. Acids Res.*, vol. 42, n° 1, p. 1075-1082, 2014.
- [41] I. Kufareva et R. Abagyan, « Methods of Protein Structure Comparison », in *Homology Modeling*, vol. 857, A. J. W. Orry et R. Abagyan, Éd. Totowa, NJ: Humana Press, p. 231-257, 2011.
- [42] E. Neveu *et al.*, « RapidRMSD: rapid determination of RMSDs corresponding to motions of flexible molecules », *Bioinformatics*, vol. 34, n° 16, p. 2757-2765, 2018.
- [43] M. M. Mukaka, « Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research » in *Malawi Medical Journal*, vol.24, n°3, p. 69-71, 2012
- [44] J. Dong *et al.*, « ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database », *J Cheminform*, vol. 10, n° 1, p. 29, 2018.
- [45] C. A. Lipinski, *et al.*, « Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings » *Advanced drug delivery reviews* vol. 44, n°1 p.235-249, 2001.
- [46] D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, et K. D. Kopple, « Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates », *J. Med. Chem.*, vol. 45, n° 12, p. 2615-2623, 2002.
- [47] A. Zerroug, S. Belaidi, I. BenBrahim, L. Sinha, et S. Chtita, « Virtual screening in drug-likeness and structure/activity relationship of pyridazine derivatives as Anti-Alzheimer drugs », *Journal of King Saud University - Science*, vol. 31, n° 4, p. 595-601, 2019.
- [48] K.K Ravi, A. Giri, et R. Nadendla, « Virtual Screening of CDK9 Inhibitors as Potential Anti Cancer Drugs. », *International Journal of Computer Applications*, vol. 157, n° 7, p30-34, 2018.
- [49] S. Z. Kovačević, L. R. Jevrić, S. O. P. Kuzmanović, et E. S. Lončar, « Prediction of In-silico ADME Properties of 1,2-O-Isopropylidene Aldohexose Derivatives », *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: Ijpr*, vol. 13, no 3, p. 899-907, 2014.

- [50] G. Moroy, V. Y. Martiny, P. Vayer, B. O. Villoutreix, et M. A. Miteva, « Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery », *Drug Discovery Today*, vol. 17, n° 1-2, p. 44-55, 2012.
- [51] E. W. Bell et Y. Zhang, « DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism », *J Cheminform*, vol. 11, n° 1, p. 1-9, 2019.
- [52] C.E Boutrif et A. Merdassi « Étude in silico de la 5-lipoxygénase en tant qu'enzyme impliquée dans les maladies inflammatoires » Mémoire de master d'université: Biochimie Moléculaire et Santé. Université Mentouri, Constantine, Algérie, 2014. .
- [53] R. Rais *et al.*, « Discovery of a *para* -Acetoxy-benzyl Ester Prodrug of a Hydroxamate-Based Glutamate Carboxypeptidase II Inhibitor as Oral Therapy for Neuropathic Pain », *J. Med. Chem.*, vol. 60, n° 18, p. 7799-7809, 2017.
- [54] D. Stoermer *et al.*, « Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Glutamate Carboxypeptidase II (GCPII) Inhibitors Based on Thioalkylbenzoic Acid Scaffolds », *J. Med. Chem.*, vol. 55, n° 12, p. 5922-5932, 2012
- [55] B. Grella *et al.*, « The discovery and structure–activity relationships of indole-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II », *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 20, n° 24, p. 7222-7225, 2010.
- [56] P. F. Jackson *et al.*, « Design and Pharmacological Activity of Phosphinic Acid Based NAALADase Inhibitors », *J. Med. Chem.*, vol. 44, n° 24, p. 4170-4175, 2001.
- [57] J. R. Mesters *et al.*, « Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer », *EMBO J*, vol. 25, n° 6, p. 1375-1384, 2006.
- [58] C. Bařinka *et al.*, « Structural Insight into the Pharmacophore Pocket of Human Glutamate Carboxypeptidase II <sup>±</sup> », *J. Med. Chem.*, vol. 50, n° 14, p. 3267-3273, 2007.
- [59] B. Hanane, N. Amira, S. Asma, C. Abdelouahab, B. Abderrahmane, et M. Amina, « RESEARCH OF NEW INHIBITORS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS

METHIONINE AMINOPEPTIDASE BY COMPUTER SIMULATION », *European Journal of Biomedical*, vol. 3, n° 7, p. 54-66, 2016.

- [60] M. Chebira et W. Boujdjaadar, « Contribution à la mise en évidence de nouveaux anti-inflammatoires par docking moléculaire » Mémoire de master d'université: Biochimie Moléculaire et Santé. Université Mentouri, Constantine, Algérie, 2014.

# **Annexes**

**Annexe 1:** Tableau RMSD de 100 complexes.

<b>N°</b>	<b>Code PDB</b>	<b>Code Des ligands</b>	<b>RMSD</b>
1	1AIM	ZYA	1.36
2	1DIF	A85	3.74
3	1DM2	HMD	4.15
4	1EB2	BPO	0.71
5	1G36	R11	1.11
6	1HPX	KNI	3.37
7	1IDA	0PO	6.38
8	1IDB	0DO	5.97
9	1JS3	142	5.03
10	1K1I	FD1	1.36
11	1K1J	FD2	0.83
12	1K1L	FD3	0.70
13	1K1M	FD4	0.58
14	1K1N	CCR	1.91
15	1K1O	IGN	1.01
16	1K1P	MEL	0.98
17	1N7I	LY1	0.79
18	1N7J	IDI	0.89
19	1OI9	N20	0.85
20	2Y9X	0TR	0.99
21	1RTH	U05	0.95
22	1RTI	HEF	1.35
23	1VRT	NVP	0.61
24	1YKR	628	0.45
25	1YZ3	SKA	0.77
26	1ZVX	FIN	1.21
27	2AN5	TTL	1.29
28	2FS9	C4A	1.51
29	2G5P	ADF	2.26
30	2G70	HNT	0.97
31	2G71	FTS	0.69
32	2HBU	UN9	0.35
33	2I78	KIQ	1.30
34	2OBF	F83	0.50
35	2ONZ	TMJ	0.23
36	2OPB	F21	0.90
37	2OPH	277	1.09
38	2QDH	M2P	1.65
39	2QJR	PZF	3.33
40	2R4B	GW7	0.71
41	2RJP	886	1.05

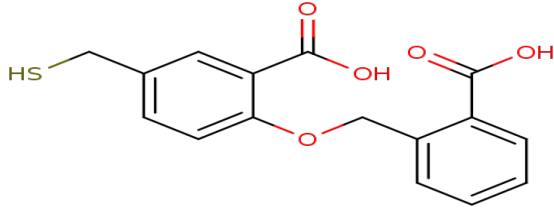
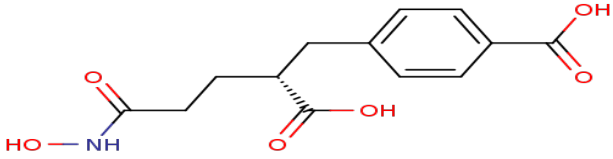
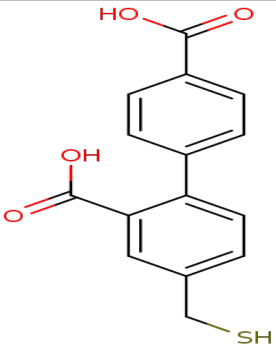
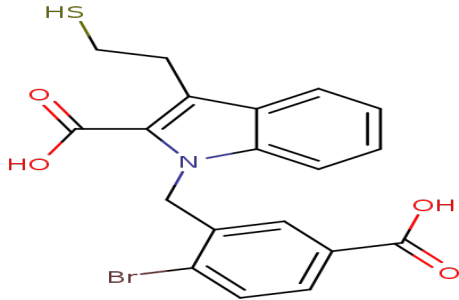
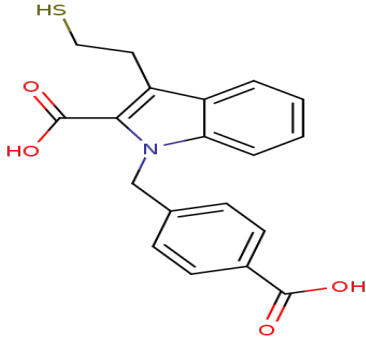


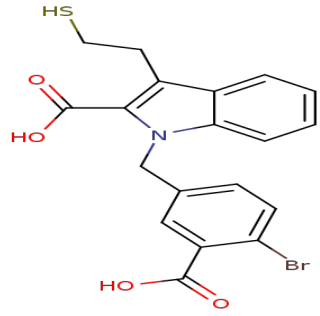
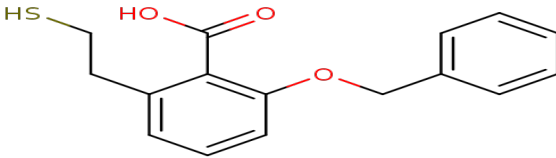
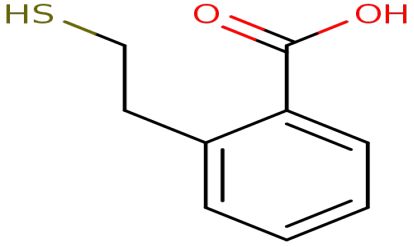
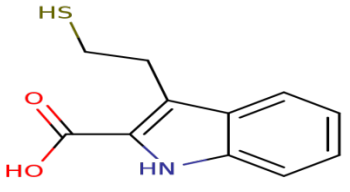
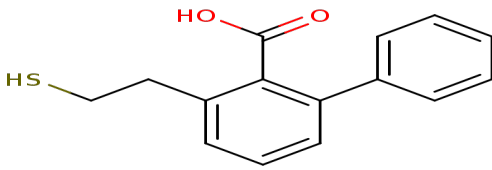
42	2RJQ	BAT	1.66
43	2V35	J54	1.80
44	2XEY	YVQ	1.54
45	2XBU	5GP	0.77
46	2XF0	4UB	2.15
47	2FR6	CTN	0.55
48	2ZJF	BSU	1.14
49	3BIZ	61E	0.57
50	3C56	PH4	0.81
51	3N9R	TD3	0.90
52	3N9S	TD4	0.90
53	3NQ1	KOJ	4.62
54	3FEE	QUS	1.16
55	2OR4	QUS	0.64
56	3Q3M	Z82	4.02
57	3QQK	X02	1.41
58	3R8Z	Z63	1.41
59	3D7F	YBY	0.62
60	3VP2	BP0	1.76
61	3VP3	BP8	1.86
62	3D7D	FBD	1.07
63	3VVG	ZGB	2.96
64	3ZM5	IGM	0.67
65	4CDL	LLK	1.15
66	2PVW	G88	2.29
67	4GLW	0XT	2.45
68	4GLX	0XS	0.70
69	4IU6	FZ1	0.76
70	4MIK	JIL	1.01
71	4MP7	PFT	0.90
72	4MPC	PV2	2.35
73	4MQ4	2D5	1.61
74	4JBS	P52	2.83
75	4NCM	704	2.38
76	4PES	2PJ	1.07
77	4PNC	7NP	2.48
78	4R68	W31	0.87
79	4WK7	3PQ	1.04
80	4WKE	3PU	0.95
81	4WKI	3PW	1.00
82	4EY7	E20	0.65
83	4NGN	J96	1.10
84	5FI2	5XX	2.32

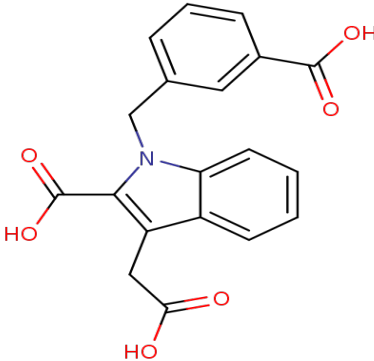
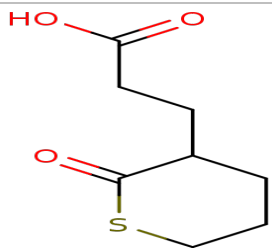
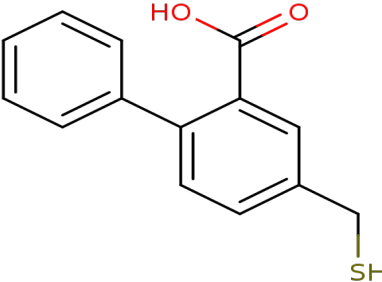
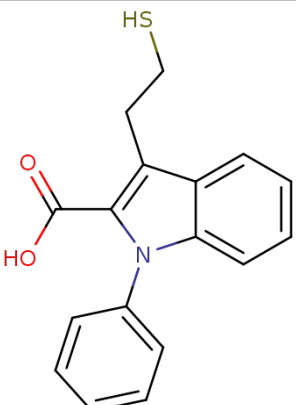
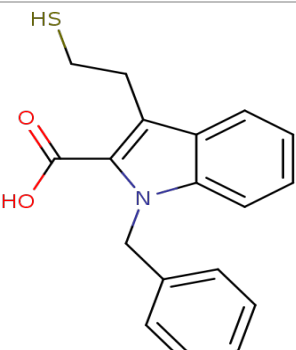
85	5FI6	5XY	2.79
86	5FI7	5XZ	2.41
87	5I38	KOJ	1.79
88	5I3A	HQE	1.91
89	5I3B	HQE	1.83
90	4 NGM	JB7	1.06
91	5KKC	6V0	2.85
92	5LO1	6Z4	0.86
93	5TFT	P6U	2.24
94	5URS	8LA	2.60
95	5W8H	9Y1	4.75
96	9HVP	0E9	6.26
97	3QTQ	X35	0.50
98	2JBJ	G88	1.41
99	1AH3	TOL	0.65
100	1EKO	I84	2.25

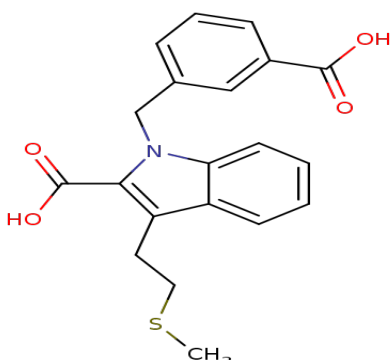
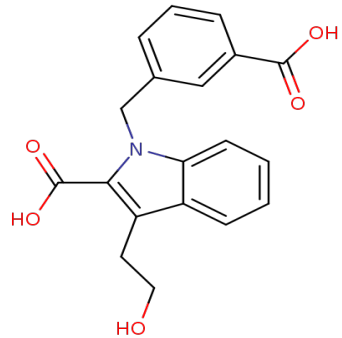
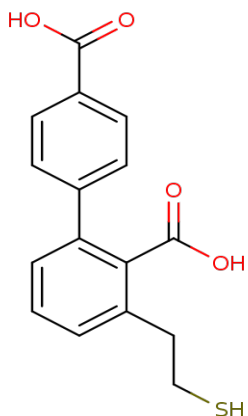
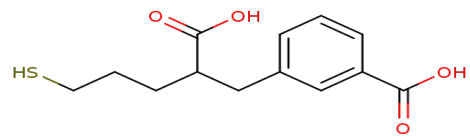
**Annexe 2:** Structure, IC<sub>50</sub> ainsi que l'énergie d'interaction des 43 inhibiteurs de la GCPII étudiés.

Nom	Structure	IC <sub>50</sub> (nM)	Score
01		40	-7,41

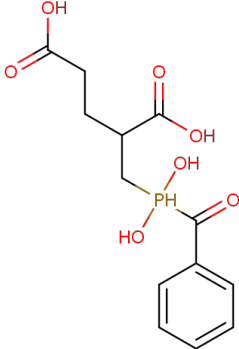
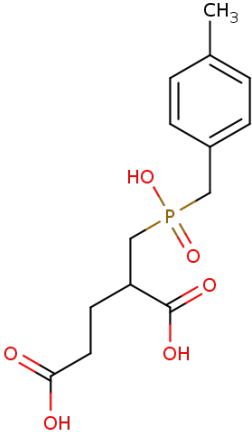
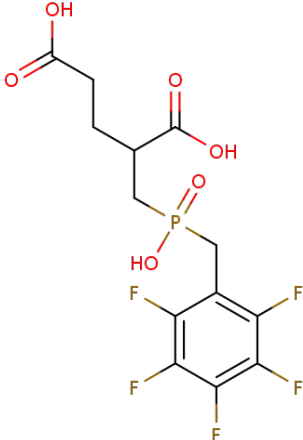
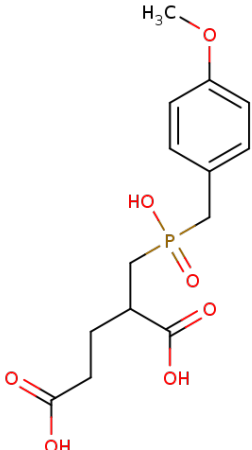
02		41	-7,64
03		44	-7,5
04		52	-7,55
05		54	-6,33
06		94	-6,05

07		140	-6,61
08		200	-6,6
09		930	-5,95
10		1200	-6,01
11		1400	-6,9

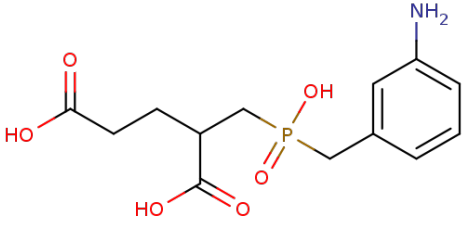
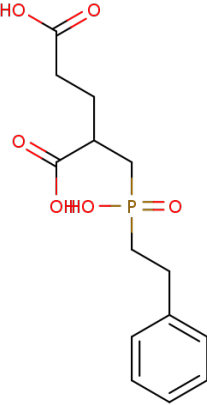
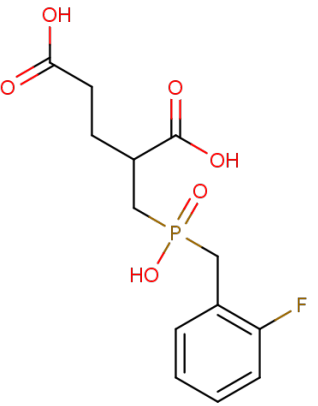
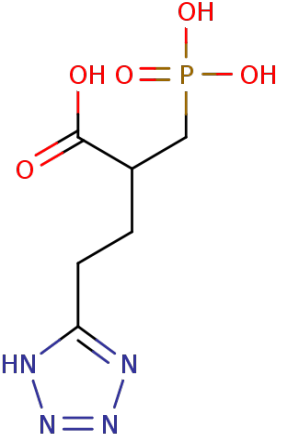
12		1700	-5,89
13		2000	-7,22
14		5700	-6,53
15		6100	-4,85
16		12000	-6,02

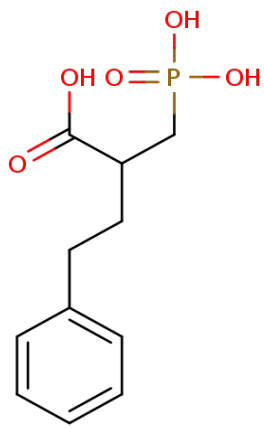
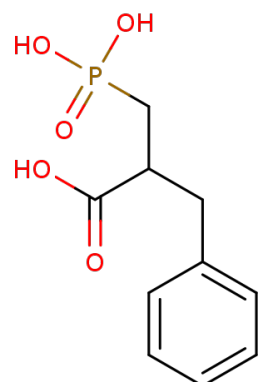
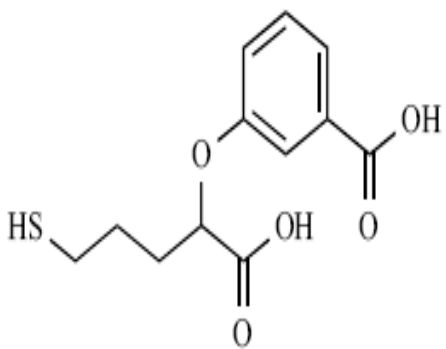
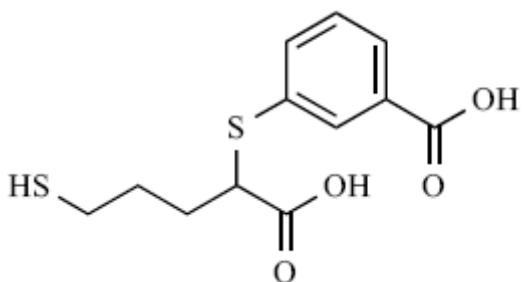
17	 <chem>CSCCc1c(C(=O)O)c2c(c1)c3ccccc3n2Cc4ccc(cc4)C(=O)O</chem>	20000	-6,05
18	 <chem>OCCc1c(C(=O)O)c2c(c1)c3ccccc3n2Cc4ccc(cc4)C(=O)O</chem>	24000	-5,11
19	 <chem>CCCCSc1ccc(cc1C(=O)O)-c2ccc(cc2)C(=O)O</chem>	7	-7,64
20	 <chem>CCCCS[C@@H](C(=O)O)Cc1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	15	-7,4

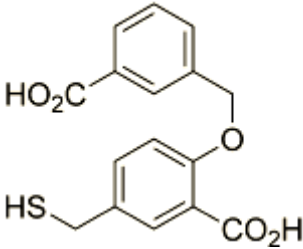
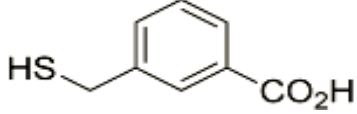
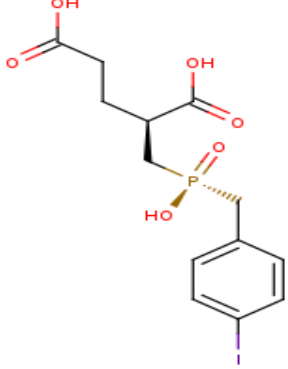
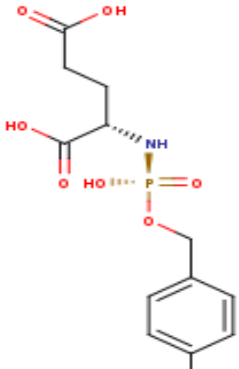
21	<p>Chemical structure 21: A biphenyl derivative. The left ring has a carboxylic acid group (-COOH) at the para position. The two rings are connected at the para position of the right ring. The right ring has a thiol group (-SH) at the para position relative to the biphenyl connection.</p>	16	-8,08
22	<p>Chemical structure 22: A biphenyl derivative. The left ring has a carboxylic acid group (-COOH) at the para position. The two rings are connected at the para position of the right ring. The right ring has a carboxylic acid group (-COOH) at the meta position and a thiol group (-SH) at the para position relative to the biphenyl connection.</p>	38	-7,55
23	<p>Chemical structure 23: A phosphonic acid derivative. It features a central phosphorus atom (P) double-bonded to two oxygen atoms (O) and single-bonded to two hydroxyl groups (OH). One of the single-bonded oxygen atoms is part of a carboxylic acid group (-COOH) attached to a propyl chain. The other single-bonded oxygen atom is part of a phosphonate group (-P(=O)(OH)-) attached to a 3,5-difluorophenyl ring.</p>	49	-7,06
24	<p>Chemical structure 24: A phosphonic acid derivative. It features a central phosphorus atom (P) double-bonded to two oxygen atoms (O) and single-bonded to two hydroxyl groups (OH). One of the single-bonded oxygen atoms is part of a carboxylic acid group (-COOH) attached to a propyl chain. The other single-bonded oxygen atom is part of a phosphonate group (-P(=O)(OH)-) attached to a phenyl ring.</p>	53	-6,94
25	<p>Chemical structure 25: A phosphonic acid derivative. It features a central phosphorus atom (P) double-bonded to two oxygen atoms (O) and single-bonded to two hydroxyl groups (OH). One of the single-bonded oxygen atoms is part of a carboxylic acid group (-COOH) attached to a propyl chain. The other single-bonded oxygen atom is part of a phosphonate group (-P(=O)(OH)-) attached to a 2,4,6-trifluorophenyl ring.</p>	55	-6,41

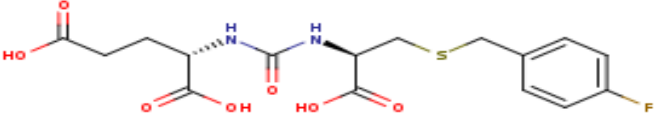
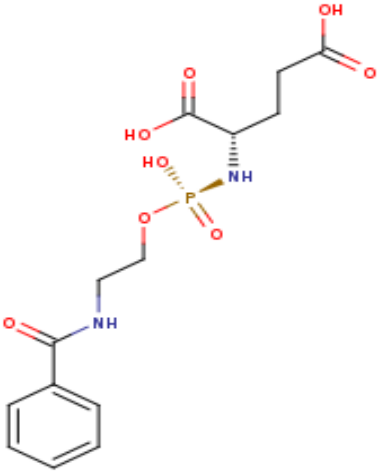
26		55	-5,71
27		68	-7,74
28		82	-5,91
29		90	-5,93



30		143	-6,56
31		149	-6,14
32		156	-7,03
33		175	-7,46

34	 <p>Chemical structure of 3-(3-phenylpropyl)-2-oxopropyl phosphate. It features a phosphate group (P=O, OH, OH) attached to a propyl chain, which is further substituted with a 3-phenylpropyl group.</p>	199	-6,47
35	 <p>Chemical structure of 2-(3-phenylpropyl)-3-oxopropyl phosphate. It features a phosphate group (P=O, OH, OH) attached to a propyl chain, which is further substituted with a 3-phenylpropyl group.</p>	548	-6,57
36	 <p>Chemical structure of 3-(3-mercapto-1-phenylpropyl)-2-oxopropyl phosphate. It features a phosphate group (P=O, OH, OH) attached to a propyl chain, which is further substituted with a 3-mercapto-1-phenylpropyl group.</p>	14	-6,77
37	 <p>Chemical structure of 3-(3-(2-mercaptoethyl)phenyl)propyl phosphate. It features a phosphate group (P=O, OH, OH) attached to a propyl chain, which is further substituted with a 3-(2-mercaptoethyl)phenyl group.</p>	32	-7,84

38		2	-8,07
39		1300	-5,84
40		30	-8,1
41		168	-7,2

42		14	-6,71
43		1800	-7,16

**Annexe 3:** Numéro d'accension et le score des 291 similaires.

Nom	Numéro d'accension	Score
S67	53958843	-9.70
S54	56998250	-9.69
S259	93790071	-9.58
S109	141111673	-9.52
S82	10806038	-9.33
S229	65339335	-9.28
S19	117978571	-9.20
S60	57237536	-9.20
S95	141111715	-9.19
S48	58234762	-9.16

**Annexes**

<b>S103</b>	123503672	-9.15
<b>S123</b>	22994691	-9.09
<b>S21</b>	70055097	-9.07
<b>S271</b>	107673776	-9.05
<b>S124</b>	22994698	-9.01
<b>S51</b>	54327641	-8.98
<b>S214</b>	65339044	-8.93
<b>S151</b>	10358273	-8.90
<b>S96</b>	141111737	-8.89
<b>S135</b>	3512657	-8.85
<b>S56</b>	57071616	-8.80
<b>S132</b>	883540	-8.80
<b>S20</b>	129864627	-8.77
<b>S5</b>	20243818	-8.75
<b>S118</b>	88739641	-8.74
<b>S216</b>	65339050	-8.73
<b>S111</b>	71356398	-8.72
<b>S130</b>	67980779	-8.69
<b>S225</b>	65339236	-8.69
<b>S43</b>	57264612	-8.68
<b>S239</b>	65339665	-8.67
<b>S87</b>	15987351	-8.63
<b>S232</b>	65339475	-8.62
<b>S75</b>	20292049	-8.61
<b>S226</b>	65339237	-8.61
<b>S152</b>	10404246	-8.59
<b>S89</b>	18319415	-8.57
<b>S163</b>	22682202	-8.56
<b>S242</b>	65339709	-8.56
<b>S97</b>	141261523	-8.52
<b>S267</b>	104651446	-8.52
<b>S213</b>	63654460	-8.45
<b>S147</b>	10088242	-8.44
<b>S236</b>	65339620	-8.44
<b>S285</b>	117221890	-8.44

**Annexes**

<b>S62</b>	22916313	-8.43
<b>S69</b>	54020839	-8.43
<b>S88</b>	16577670	-8.42
<b>S136</b>	4383340	-8.42
<b>S36</b>	67779298	-8.41
<b>S139</b>	10017673	-8.40
<b>S84</b>	12789562	-8.39
<b>S217</b>	65339091	-8.38
<b>S38</b>	69332014	-8.37
<b>S227</b>	65339284	-8.35
<b>S233</b>	65339477	-8.33
<b>S18</b>	117758282	-8.32
<b>S256</b>	82097990	-8.32
<b>S243</b>	65339711	-8.31
<b>S146</b>	10086991	-8.30
<b>S180</b>	54854871	-8.30
<b>S274</b>	107710025	-8.30
<b>S45</b>	57485100	-8.29
<b>S269</b>	107112560	-8.29
<b>S110</b>	141111703	-8.24
<b>S265</b>	102987615	-8.24
<b>S174</b>	45304139	-8.21
<b>S171</b>	43214598	-8.20
<b>S260</b>	97035937	-8.20
<b>S74</b>	19980711	-8.19
<b>S215</b>	65339048	-8.18
<b>S283</b>	117221888	-8.18
<b>S162</b>	20988607	-8.17
<b>S176</b>	45447301	-8.17
<b>S131</b>	836252	-8.15
<b>S85</b>	12789566	-8.14
<b>S160</b>	19106202	-8.14
<b>S255</b>	81784081	-8.14
<b>S249</b>	70429160	-8.13
<b>S6</b>	40424341	-8.12

**Annexes**

<b>S107</b>	140358536	-8.12
<b>S155</b>	16578326	-8.12
<b>S204</b>	61673678	-8.12
<b>S270</b>	107171025	-8.11
<b>S290</b>	137780939	-8.10
<b>S191</b>	60711715	-8.09
<b>S223</b>	65339191	-8.09
<b>S245</b>	65339757	-8.09
<b>S27</b>	87982678	-8.07
<b>S182</b>	60652995	-8.07
<b>S206</b>	62024942	-8.07
<b>S133</b>	3512655	-8.05
<b>S220</b>	65339138	-8.05
<b>S28</b>	88157211	-8.04
<b>S193</b>	60910929	-8.04
<b>S205</b>	62024766	-8.04
<b>S273</b>	107708685	-8.04
<b>S231</b>	65339472	-8.03
<b>S125</b>	44295062	-8.01
<b>S129</b>	66915924	-8.01
<b>S177</b>	45447311	-8.01
<b>S228</b>	65339288	-8.01
<b>S210</b>	62769856	-8.00
<b>S248</b>	70362619	-8.00
<b>S59</b>	57192813	-7.99
<b>S254</b>	81745004	-7.97
<b>S179</b>	53768971	-7.96
<b>S224</b>	65339235	-7.96
<b>S235</b>	65339526	-7.96
<b>S150</b>	10335782	-7.95
<b>S234</b>	65339522	-7.95
<b>S70</b>	54065977	-7.94
<b>S145</b>	117221980	-7.93
<b>S175</b>	45419132	-7.93
<b>S288</b>	137553436	-7.93

**Annexes**

<b>S119</b>	88739922	-7.92
<b>S134</b>	3512656	-7.91
<b>S207</b>	62514796	-7.91
<b>S185</b>	60705478	-7.90
<b>S203</b>	61379858	-7.90
<b>S219</b>	65339098	-7.90
<b>S44</b>	57316877	-7.88
<b>S77</b>	20324217	-7.88
<b>S253</b>	81309686	-7.88
<b>S178</b>	50994526	-7.87
<b>S218</b>	65339092	-7.86
<b>S149</b>	10333421	-7.84
<b>S17</b>	90442233	-7.83
<b>S128</b>	62230341	-7.82
<b>S71</b>	18678026	-7.81
<b>S122</b>	22709082	-7.81
<b>S114</b>	88738784	-7.80
<b>S108</b>	141111669	-7.79
<b>S40</b>	69732732	-7.78
<b>S199</b>	60912071	-7.78
<b>S7</b>	60148557	-7.76
<b>S187</b>	60711642	-7.76
<b>S33</b>	66990850	-7.75
<b>S262</b>	101880569	-7.75
<b>S52</b>	54391265	-7.74
<b>S167</b>	24225718	-7.74
<b>S34</b>	67106777	-7.73
<b>S117</b>	88739638	-7.73
<b>S166</b>	24225717	-7.73
<b>S289</b>	137779118	-7.73
<b>S39</b>	69452926	-7.72
<b>S80</b>	20826060	-7.72
<b>S258</b>	91687239	-7.71
<b>S266</b>	104637849	-7.71
<b>S66</b>	53894973	-7.70



**Annexes**

<b>S208</b>	62514971	-7.70
<b>S30</b>	88490078	-7.69
<b>S140</b>	10022880	-7.69
<b>S190</b>	60711690	-7.69
<b>S41</b>	57244311	-7.66
<b>S209</b>	62516527	-7.66
<b>S291</b>	139033662	-7.66
<b>S164</b>	23010240	-7.65
<b>S83</b>	11149575	-7.63
<b>S275</b>	113919207	-7.63
<b>S115</b>	88738981	-7.62
<b>S183</b>	60652996	-7.62
<b>S200</b>	60912460	-7.62
<b>S148</b>	10108051	-7.61
<b>S195</b>	60911049	-7.61
<b>S78</b>	20386151	-7.60
<b>S257</b>	85738254	-7.59
<b>S79</b>	20798466	-7.58
<b>S221</b>	65339139	-7.58
<b>S230</b>	65339380	-7.58
<b>S276</b>	115297953	-7.57
<b>S138</b>	9971446	-7.56
<b>S186</b>	60711617	-7.56
<b>S42</b>	57250926	-7.55
<b>S86</b>	12883692	-7.55
<b>S161</b>	19106255	-7.55
<b>S172</b>	43214605	-7.55
<b>S264</b>	102875979	-7.55
<b>S188</b>	60711643	-7.54
<b>S22</b>	70189967	-7.53
<b>S92</b>	9903533	-7.53
<b>S159</b>	19106200	-7.52
<b>S240</b>	65339668	-7.52
<b>S272</b>	107673949	-7.52
<b>S15</b>	89216900	-7.51

**Annexes**

<b>S29</b>	88483162	-7.51
<b>S238</b>	65339661	-7.51
<b>S169</b>	24225791	-7.50
<b>S173</b>	43215051	-7.50
<b>S4</b>	17607361	-7.48
<b>S24</b>	86720767	-7.48
<b>S64</b>	23596880	-7.48
<b>S247</b>	70362364	-7.48
<b>S222</b>	65339140	-7.47
<b>S241</b>	65339669	-7.47
<b>S61</b>	21188338	-7.45
<b>S120</b>	91200329	-7.45
<b>S158</b>	19106177	-7.45
<b>S196</b>	60911183	-7.44
<b>S244</b>	65339717	-7.44
<b>S157</b>	19106133	-7.43
<b>S284</b>	117221889	-7.42
<b>S246</b>	65339758	-7.40
<b>S156</b>	19106061	-7.39
<b>S192</b>	60910792	-7.39
<b>S32</b>	66722684	-7.37
<b>S181</b>	60652954	-7.37
<b>S184</b>	60665297	-7.37
<b>S263</b>	102875974	-7.36
<b>S101</b>	102527866	-7.35
<b>S102</b>	117221794	-7.35
<b>S35</b>	67690105	-7.34
<b>S104</b>	123900516	-7.34
<b>S198</b>	60911443	-7.33
<b>S165</b>	23275875	-7.32
<b>S278</b>	115956102	-7.32
<b>S12</b>	13026914	-7.31
<b>S98</b>	141591081	-7.30
<b>S9</b>	60167289	-7.29
<b>S170</b>	24225793	-7.29

**Annexes**

<b>S73</b>	19857026	-7.28
<b>S189</b>	60711667	-7.27
<b>S100</b>	142190185	-7.26
<b>S202</b>	61379817	-7.26
<b>S16</b>	89703319	-7.25
<b>S65</b>	24225652	-7.25
<b>S8</b>	60167288	-7.24
<b>S14</b>	88672852	-7.24
<b>S81</b>	10292006	-7.23
<b>S106</b>	140358534	-7.23
<b>S194</b>	60911046	-7.23
<b>S252</b>	80105019	-7.23
<b>S11</b>	8706845	-7.22
<b>S58</b>	57095487	-7.21
<b>S251</b>	80104401	-7.19
<b>S280</b>	117221795	-7.18
<b>S144</b>	117221979	-7.17
<b>S197</b>	60911310	-7.17
<b>S281</b>	117221885	-7.17
<b>S10</b>	90156314	-7.16
<b>S126</b>	45399034	-7.15
<b>S127</b>	53693890	-7.15
<b>S212</b>	63653088	-7.15
<b>S72</b>	18954578	-7.12
<b>S23</b>	70247750	-7.11
<b>S286</b>	126053553	-7.11
<b>S201</b>	61379810	-7.10
<b>S282</b>	117221886	-7.10
<b>S55</b>	57059905	-7.09
<b>S90</b>	18620158	-7.08
<b>S31</b>	66672430	-7.07
<b>S3</b>	10131651	-7.06
<b>S112</b>	80104228	-7.04
<b>S268</b>	107014488	-7.03
<b>S25</b>	86720773	-7.02

**Annexes**

<b>S50</b>	59451002	-7.01
<b>S121</b>	13351564	-7.01
<b>S261</b>	100471219	-6.99
<b>S91</b>	9835598	-6.98
<b>S116</b>	88739637	-6.96
<b>S142</b>	117221976	-6.91
<b>S143</b>	117221977	-6.88
<b>S250</b>	71302462	-6.81
<b>S1</b>	969870	-6.79
<b>S141</b>	141954222	-6.79
<b>S47</b>	57925186	-6.78
<b>S113</b>	87930792	-6.76
<b>S99</b>	141954221	-6.74
<b>S2</b>	9835255	-6.71
<b>S105</b>	140052776	-6.69
<b>S68</b>	53981132	-6.68
<b>S49</b>	58594530	-6.67
<b>S279</b>	117221793	-6.67
<b>S168</b>	24225719	-6.63
<b>S93</b>	10157108	-6.61
<b>S153</b>	10473473	-6.34
<b>S57</b>	57078129	-6.32
<b>S76</b>	20292055	-6.30
<b>S211</b>	63098972	-6.29
<b>S154</b>	10546054	-6.27
<b>S13</b>	14801612	-6.06
<b>S37</b>	68176957	-5.96
<b>S63</b>	23352720	-5.94
<b>S53</b>	54500155	-5.92
<b>S277</b>	115573674	-5.81
<b>S237</b>	65339627	-5.76
<b>S137</b>	9820713	-5.37
<b>S26</b>	87770448	-4.69
<b>S46</b>	57572472	-4.16
<b>S94</b>	10164499	-3.37

<b>S287</b>	134126323	-2.24
-------------	-----------	-------

# Résumés

## Résumé

Le docking moléculaire est une nouvelle approche consistant à prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur.

Dans notre travail, nous avons fait appel au programme AutoDock pour rechercher *in silico* de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la glutamate carboxypeptidase II. Cible thérapeutique pour le traitement des troubles neurologique.

En effet, l'énergie d'interaction théorique du **composé 38** de départ (-8.07Kcal/mol) a pu être améliorée à l'issue d'un criblage virtuel sur une collection de 291 similaires chimiques suivie d'une série de substitutions structurales.

Les composés **B19**, **B21**, **B23** se **présentent** comme nouveaux inhibiteurs théoriquement puissants à l'égard de la glutamate carboxypeptidase II, avec des énergies d'interactions égales à -10.58,-10.34 et -10.49Kcal /mol respectivement.

Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle nous renseigne positivement sur les propriétés ADMET de ces 3 composés.

**Mots clés :** docking moléculaire, AutoDock, Score, Glutamate carboxypeptidase II, ADMET.

## Abstract

Molecular docking is a new approach to predict the most favorable conformation of a ligand within its receptor. In our work, we have used the AutoDock program to research *in silico* for new and more potent inhibitors of glutamate carboxypeptidase II. Therapeutic target for the treatment of neurological disorders.

In fact, the theoretical interaction energy of the starting compound 38 (-8.07Kcal/mol) was improved through virtual screening of a collection of 291chemical similarities followed by a series of structural substitutions. Compounds B19, B21, and B23 present as new theoretically potent inhibitors of glutamate carboxypeptidase II, with interaction energies equal to -10.58, -10.34 and -10.49 Kcal/mol respectively.

Finally, the study of the physicochemical, pharmacokinetic and potential toxicity properties provides us with positive information on the ADMET properties of these 3 compounds

**Keywords:** molecular docking, AutoDock, Score, Glutamate carboxypeptidase II, ADMET



## ملخص

يعد الإرساء الجزيئي نهجًا جديدًا متخصص في التنبؤ بالموقع الأكثر ملائمة للمثبط داخل مستقبله .

خلال هذا العمل استخدمنا برنامج AutoDock للبحث *in silico* عن مثبطات جديدة أكثر فعالية لإنزيم glutamate carboxypeptidase II المستهدف لعلاج الاضطرابات العصبية.

إن طاقة التفاعل النظري لمركب البداية **38** (-8.07 سعرة حرارية / مول ) أمكن تحسينها عن طريق الفحص الظاهري لمجموعة من 291 مركبات كيميائية مماثلة تليها سلسلة من البدائل الهيكلية.

تظهر المركبات **B19**، **B21** و **B23** كمثبطات قوية جديدة نظريًا ضد ال glutamate carboxypeptidase II مع طاقات تفاعل تساوي -10.58 و -10.34 و -10.49 سعرة حرارية / مول على التوالي.

أخيرًا، تزودنا دراسة الخصائص الفيزيائية الكيميائية الصيدلانية و السمية المحتملة بمعلومات إيجابية عن خصائص ADMET لهذه المركبات الثلاثة.

**الكلمات المفتاحية :** الإرساء الجزيئي, AutoDock , طاقات التفاعل, glutamate carboxypeptidase II ADMET'

Présenté et soutenu par : -Hamena Kaouther

Date de soutenance : 25/08/2020

-Necib Malak

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

Spécialité : Biochimie Appliquée

**Thème :**

**Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II pour le traitement des troubles neurologiques**

### Résumé

Le docking moléculaire est une nouvelle approche consistant à prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur. Dans notre travail, nous avons fait appel au programme AutoDock pour rechercher *in silico* de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la glutamate carboxypeptidase II, cible thérapeutique pour le traitement des troubles neurologique. En effet, l'énergie d'interaction théorique du **composé 38** de départ (-8.07Kcal/mol) a pu être améliorée à l'issu d'un criblage virtuel sur une collection de 291 similaires chimiques suivie d'une série de substitutions structurales. Les composés **B19**, **B21**, **B23 se présentent** comme nouveaux inhibiteurs théoriquement puissants à l'égard de la glutamate carboxypeptidase II, avec des énergies d'interactions égales à -10.58,-10.34 et -10.49Kcal /mol respectivement. Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle nous renseigne positivement sur les propriétés ADMET de ces 3 composés.

**Mots clés :** docking moléculaire, AutoDock, Score, Glutamate carboxypeptidase II, ADMET.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée

### Jury d'évaluation :

**Président du jury :** BENSEGUENI A. (Professeur à UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** MOKRANI E.H. (Maitre assistant A à UFM Constantine 1).

**Examinatrice :** TENIOU S. (Maitre assistante A à UFM Constantine 1).

Année universitaire : 2019/2020