

Etude comparative de l'action antiagrégant par des méthodes in silico pour traitement du Covid-19

BEN-MOUSSA Mohammed Tahar^{1,2}, LALAOUNA Abd El Djalil³, CHERIF Redouane Amine⁴ et HADEF Youcef⁵.

1-Département de pharmacie, faculté de médecine Batna.

2-Laboratoire de toxicologie CHU Batna.

3- Département de pharmacie, faculté de médecine Constantine.

4- Département de pharmacie, faculté de médecine Alger.

5-Département de pharmacie, faculté de médecine Annaba.

Résumé :

La pandémie de Covid-19 est une épidémie mondiale d'une maladie infectieuse émergente connue sous le nom de Covid-19, causée par le coronavirus SRAS-CoV-2 et apparue pour la première fois à Wuhan (Chine centrale) le 16 novembre 2019. Les signes du Covid-19 comprennent un mal de gorge, des courbatures et des problèmes respiratoires, ainsi que des symptômes nouveaux tels que des lésions cutanées. Les patients COVID-19 admis à l'hôpital doivent subir une anticoagulation prophylactique. Une étude in silico comparative entre l'Aspirine et Ticagrelor sur le plan antiagrégant plaquettaire a été faite à l'aide d'AutoDock Tools-1.5.6 et des sites Webs. Les résultats d'amarage sur 5ALC ont montrés les deux molécules peuvent former trois liaisons hydrogènes avec ce protéine 5ALC. Avec une faible réduction de l'aspirine, l'énergie de liaison de ces deux molécules et de la protéine converge. L'aspirine a formé trois liaisons hydrogènes avec SER127, LYS129 et SER123 par contre le Ticagrelor a formé deux liaisons avec PRO40 et une liaison avec PHE166.

Mots clés : Antiagrégant, Aspirine, Ticagrelor, In silico.

Introduction

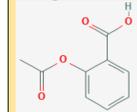
L'infection extrême par le SRAS-CoV-2 (COVID-19) est souvent liée à une coagulopathie, comme l'ont montré de nombreuses études (1-3). Nous savons également que la septicémie favorise l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Enfin, un alitement prolongé augmente le risque de TVP.

Pour comparer entre deux composés anticoagulants très utilisés, une étude in silico a été effectuée selon le nom ou la structure chimique des deux composés anticoagulants Aspirine et Ticagrelor identifiés dans le moteur de recherche de structure PubChem.

Matériels et Méthodes

Molécules à étudiés

Aspirine



Ticagrelor



Canonical smile

Aspirine : CC(=O)OC1=CC=CC=C1C(=O)O

Ticagrelor :

CCCSC1=NC(=C2C(=N1)N(N=N2)C3CC(C(C3O)O)OCCO)NC4CC4C5=CC(=C(C=C5)F)F

Liste des logiciels utilisés dans l'étude in silico

Logiciels	Référence	Usage
OpenBabel-	2.4.1	système expert principalement utilisé dans des applications de chemo-informatique pour la conversion de fichiers de structures chimiques.
AutoDock Tools	1.5.6	logiciel de simulation de modélisation moléculaire.

Liste des sites Web utilisés dans l'étude in silico

Nom	Adresse électronique	Usage
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov	Informations générales
Molinspiration	http://www.molinspiration.com/	prédire les scores de bioactivité des ligands
ADMET-SAR	http://lmmd.ecust.edu.cn/admet-sar	prédire les propriétés ADMET des ligands
OSIRIS 2.0	http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/	Prédire la toxicité
Toxtree v.2.6.13	http://toxtree.sourceforge.net	Prédire la toxicité
PDB Bank	http://www.rcsb.org/	Télécharger la protéine sous forme de PDB

Résultats et discussion

L'aspirine a une forte probabilité de bonne biodisponibilité orale, les valeurs de LogP calculées correspondant à la règle de Lipinski de cinq.

Tableau 01: Résultats à partir du site Molinspiration

Composé	miLogP	TPSA	PM	HBA	HBD	nrotb
Aspirine	1.43	63.60	180.16	4	1	3
Ticagrelor	2.12	138.45	522.58	10	4	10

Selon le site de molinspiration le Ticagrelor a plus d'activité comme ligand GPCR et KI et EI,

Tableau 02 : Estimation de la capacité des principaux composés

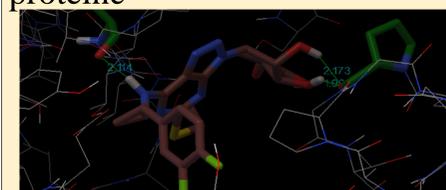
Composés	GPCR	ICM	KI	NRL	PI	EI
Aspirine	-0.76	-0.32	-1.06	-0.44	-0.82	-0.28
Ticagrelor	0.43	-0.17	0.33	-0.40	-0.14	0.42

L'aspirine est à plus de chance d'être absorbé par voie orale

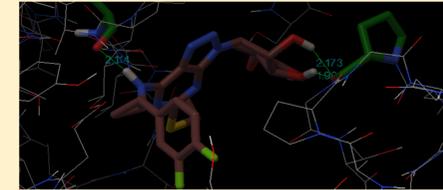
Tableau 03: Résultats pharmacocinétique

Pharmacocinétique		
GI absorption	High	Low
BBB permeant	Yes	No
P-gp substrate	No	Yes
CYP1A2 inhibitor	No	No
CYP2C19 inhibitor	No	No
CYP2C9 inhibitor	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	Yes
Log K _p (skin permeation)	-6.55 cm/s	-8.05 cm/s

Les deux molécules ont formés trois liaisons d'hydrogènes avec le protéine



1



2

Interaction chimique entre 5ALC et 1-l'aspirine 2-Ticagrelor

Conclusion:

L'aspirine est mieux sur le plan pharmacocinétique par contre le Ticagrelor est mieux sur le plan pharmacodynamique