

# ETUDE COMPUTATIONNELLE "STRUCTURE BASED" A LA RECHERCHE D'UN NOUVEAU MEDICAMENT ANTIPARKINSONNIEN

Fayçal. Layachi<sup>1</sup>, S. Aitkaki<sup>1</sup>, A. Neghra<sup>1</sup>, K. Kraim<sup>2</sup>, F. Ferkous<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Thérapeutique. Faculté de Médecine Route de Zaafrania BP205 - Annaba 23000 (Algérie), <sup>2</sup>Laboratory of Organic Chemistry Applied in the Organic Applied Synthesis and Bioconversion Group/University Badji Mokhtar-Annaba Faculty of Sciences Department of Chemistry BP.12 - Annaba 23000 (Algérie)



## INTRODUCTION-OBJECTIFS

La maladie de Parkinson (MP), est une maladie neurologique chronique dégénérative affectant le SNC et qui touche près de 6 millions de personnes dans mondial, c'est le second trouble neuro-dégénératif le plus fréquent en Algérie. [1]. [2]

Dans la MP, un déficit de dopamine apparaît dans certaines structures du cerveau. Le dérèglement du système dopaminergique par dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la pars compacta du locus Niger est néanmoins caractéristique de cette maladie.

Les inhibiteurs de la dopa décarboxylase (DDC) périphérique diminuent la transformation périphérique de la lévodopa en dopamine, ce qui fait qu'une quantité plus importante de lévodopa est disponible pour le SNC. [3]

L'une des méthodes les plus prometteuses dans la découverte de nouvelles molécules inhibitrices d'enzymes est le ciblage virtuel qui est de plus en plus utilisé ces dernières années. Il permet de tester dans un temps raisonnable et à moindre cout des milliers de composés *in silico*

Le but de notre étude est l'identification de nouveaux inhibiteurs de la DDC, pour cela un Criblage Virtuel par Docking à été réalisé sur une série de 1919 molécules qui représentent les similaires de 12 molécules connues, in-vitro, comme inhibiteurs de DDC (IC50 très faible),

Enfin, l'application de la règle de Lipinski dite « la règle des 5 » va nous permettre de vérifier la biodisponibilité des inhibiteurs proposé

## MATERIEL ET MÉTHODES

- Station de calculs HP-Z320 Tower, du laboratoire de Chimie Thérapeutique
- Programme de Docking: Molegro de MVD
- Bases de données: la structure 3D de la MBL choisie **1JS3** (résolution 2.25Å) a été téléchargée **Protein Data Bank**. La valeur IC<sub>50</sub> de son ligand de référence, Carbidopa, est inconnue
- Les molécules similaires des 12 structures choisie pour notre étude ont été téléchargées de **PubChem Data Base** avec un pourcentage de similarité de 95%
- Logiciels de préparation et de correction: **Swiss Pdb Viewer**, **LigPrep** de Maestro et **OpenBabel**
- Pour valider la fonction de score et l'algorithme, les paramètres choisis sont les suivants :  
Fonction Score : Score moldock [Grille], Algorithme : Moldock Optimizer, Nombre de run = 10, Taille de la population = 50, Itérations = 3500
- Le RMSD = **0.9** obtenu permet la validation de ces paramètres (figure).

Tableau N°1: Smiles, et IC<sub>50</sub> de la chimiothèque de départ.

	SMILES des structures de départ	IC <sub>50</sub> (µMol)
1	<chem>O=C(Nc1ccccc1)c2ccccc2NS(=O)(=O)c4ccc3[nH]c(=O)[nH]c3c4</chem>	0.016
2	<chem>COc4cc(CCCc3cc(Cc2(CC(=O)Cc1ccc(O)c(OC)c1)c(=O)cc(OC)c2=O)c(O)cc3OC)c</chem>	1.1
3	<chem>Oc3ccc(C=NN1C(S)NNC1c2ccccc2)cc3O</chem>	2.4
4	<chem>Oc3ccc(C=NN1C(S)NNC1c2ccc(Cl)cc2)cc3O</chem>	6.3
5	<chem>Oc3ccc(C=Nn1c(S)nnc1c2ccccc2)c(O)c3O</chem>	6.7
6	<chem>Cc1ncc(COP(=O)(O)O)c(CN[C@@H](Cc2ccc(O)c(O)c2)C(=O)O)c1O</chem>	10
7	<chem>COc4cc(CCCc3cc(CCCc1ccc(O)c(OC)c1)c2cc(=O)c(OC)cc2=O)c(OC)cc3O)ccc4O</chem>	21
8	<chem>Oc1cc(\C=C\O)c2ccccc2cc(c1O)[N+](=O)[O-]</chem>	50
9	<chem>CC(C)C(=O)c1ccc(O)c(O)c1</chem>	50
10	<chem>COc1cc(cc(OC)c1OC)C(=O)\C=C\c2cc(O)c(O)c(c2)[N+](=O)[O-]</chem>	50
11	<chem>Oc1ccc(C[C@](C)(NN)C(=O)O)cc1O</chem> : carbidopa	/
12	<chem>Oc1ccc(CNNC(=O)C(N)CO)c(O)c1O</chem> : benzérazide	/

## RESULTS ET DISCUSSION

Figure N°1 : L'une des deux chaînes de la PDB 1JS3(Discovery Studio).

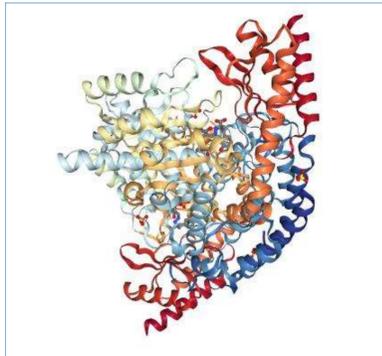


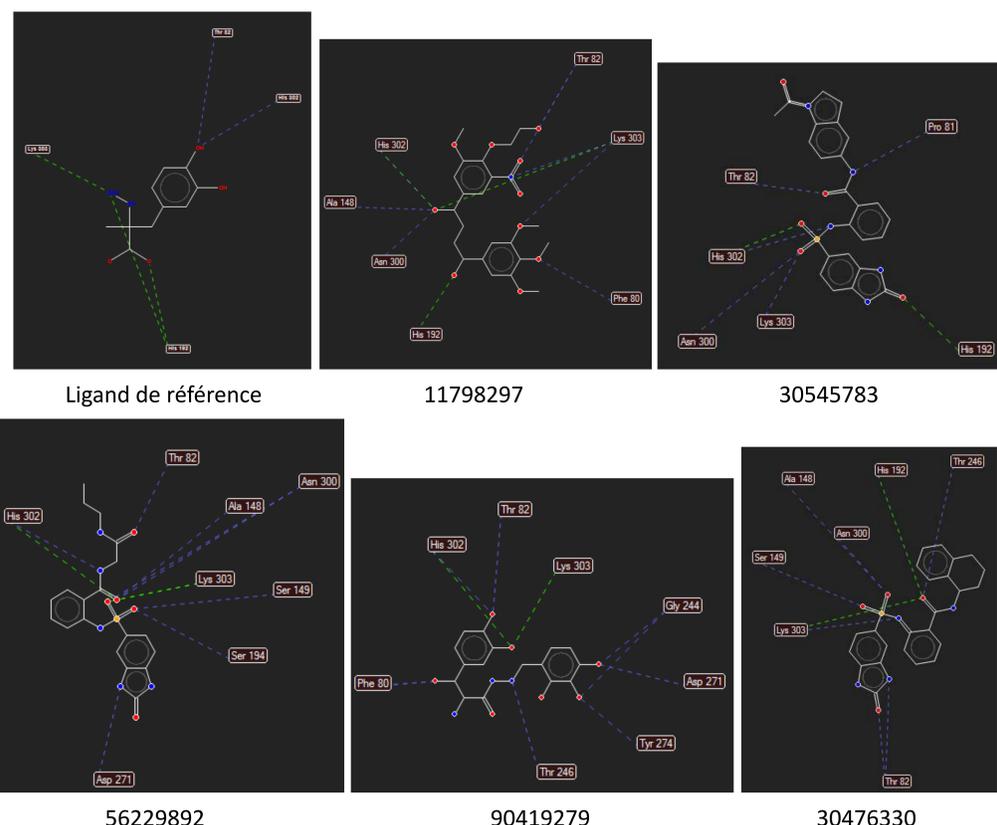
Tableau N°2 : les 5 meilleures poses (hits) de toute la chimiothèque (1919 similaires).

	E-Total	HBond	MW
11798297	-179.657	-9,91116	465,45
30545783	-179.282	-7,09345	489,503
56229892	-179.057	-16,0711	429,45
90419279	-178.523	-17,2469	365,338
30476330	-174.538	-5,95227	461,513

Tableau N°3 : Critères de Lipinski des meilleurs inhibiteurs de la DDC; 1JS3 obtenus après criblage virtuel.

	Poids moléculaire < ou =500Da	log P < ou = 5	nOHN < ou =5	nON < ou =10	Liaisons rotables < ou =10	Moldock Score
11798297	465,45	1.21	3	11	13	-179.657
30545783	489,503	1.34	1	10	4	-179.282
56229892	429,45	1.08	3	10	8	-179.057
90419279	365,338	1.75	10	10	6	-178.523
30476330	461,513	1.59	1	8	4	-174.538

Figure N°2 : les interactions du Hits avec les résidus du site actif de la DDC 1JS3 ; en bleu les liaisons hydrogènes, et en vert les interactions électrostatiques (Molegro).



## CONCLUSION

Le criblage virtuel des 1919 similaires nous a permis d'évaluer leur MolDock Score et de faire ressortir les composés : 11798297, 30545783, 56229892, 90419279, 30476330, comme des inhibiteurs potentiels (hits) et puissants de la DDC.

l'application de la règle de 5 de Lipinsky nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADME de ces 5 hits.

Il sera idéale dans le prolongement de cette étude de tester *in vitro* et/ou *in vivo* l'activité biologique des composés nouvellement proposés en vue de valider nos, *in silico*, résultats.

Les molécules de structures particulières tel que 11798297, 30545783, 56229892, 90419279 peuvent ouvrir la voie vers la recherche et le développement des molécules inhibitrices de la DDC en dehors des inhibiteurs classiques ; carbidopa et benzérazide.

## Références

1. X. Mao, M. Tianhao et al. J. Science, vol. 353, no 6307, 2016
2. Épidémiologie de la maladie de Parkinson » La lettre du neurologue janvier 2004; p. 13-15
3. Lesage S, Brice A, Hum Mol Genet., vol. 18, no R1, 2019
4. Maria Joao Bonifacio et al. Mol Pharmacol 62:795-805, 2002
5. <https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>