

Conception d'inhibiteurs de DDP IV avec docking moléculaire dans la recherche de nouveaux agents antidiabétiques

SAADI Imène^{1*}, AIT KAKI Samira¹, NEGHRA.Abdelhak¹

Laboratoire de Chimie thérapeutique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université BADJI MOKHTAR, ANNABA

Code CCP5

E-mail*: Saadi_imene@hotmail.com

Introduction : Le diabète de type 2 est une pathologie évolutive. Elle provoque plusieurs complications cliniques micro et macrovasculaires, responsables de la morbi-mortalité importante. Depuis la fin des années 2000, une nouvelle classe thérapeutique les inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), également appelés gliptines, sont disponibles dans le traitement du diabète de type 2. Afin de développer de nouveaux inhibiteurs de DPP-IV plus actifs et moins toxiques, nous avons fait appel à l'approche du docking moléculaire in silico à l'aide du logiciel Molegro virtual docker.

Matériels et méthodes : Dans cette étude, nous avons choisi la structure 3D (2QTB) de la DPPIV (résolution 2.25 Å) à partir de PDB, puis nous avons réalisé le test de fiabilité de Molegro Virtual Docker 6.0(RMSD). Nous avons commencé avec les 5 molécules déjà commercialisées (Sitagliptine, Vidagliptine, Saxagliptine, Linagliptine, Alogliptine) , nous avons obtenu leurs similaires à partir de pubchem, en effectuant un docking moléculaire (en utilisant MVD 6.0) visant à sélectionner des composés possibles qui ont une meilleure affinité au site actif de DPPIV. Les molécules obtenues par docking moléculaire présentant un meilleur MolDock score ont été analysées pour décrire les modèles d'interaction entre les inhibiteurs et l'enzyme. Ainsi, d'autres essais physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (par les serveurs swiss-adme, preAdmet, pkcsm, molesoft et protoxII) ont été effectués pour analyser les inhibiteurs les plus puissants.

Résultats et discussion :

Le test de fiabilité du logiciel MVD a donné un RMSD= 1.08 après optimisation (nombre de runs=11, nombre de la population = 100 et l'itération =2500i) avec un Mol Dock score= -159,794 kcal/mol. Dans notre étude ,nous avons abouti à 2 nouveaux inhibiteurs théoriquement plus sélectifs et plus affins envers la DPPIV (un de la série des similaires de la Sitagliptine avec une énergie d'interaction -160,783 kcal/mol et l'autre de la série des similaires de la Linagliptine avec un score de -167,938 Kcal/mol). Enfin, l'application des règles de Lipinski et veber, ainsi que les différents filtres pharmacocinétiques et toxicologiques nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME-TOX de ces composés.



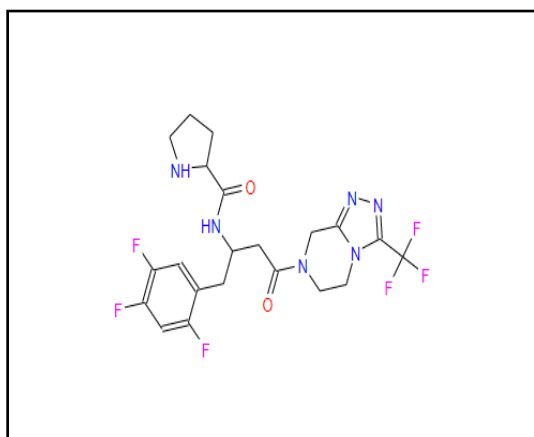


Fig 1: composé actif similaire de Sitagliptine

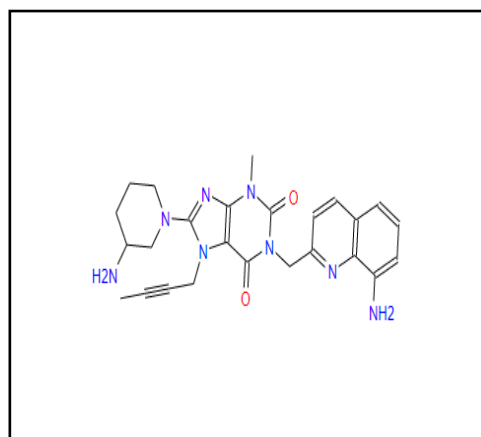


Fig 2: composé actif similaire de Linagliptine

Conclusion :

Le docking moléculaire des similaires des glyptines commercialisés aboutit à de nouveaux inhibiteurs enzymatiques de DPP IV plus actifs et moins toxiques. Cependant, l'utilisation d'autres logiciels plus performants, la proposition de plusieurs substitutions est nécessaire pour approfondir cette étude. De plus, des tests expérimentaux complémentaires *in vitro* et *in vivo* doivent être envisagés afin de vérifier et de confirmer l'approche théorique préalablement obtenue *in silico*.

Références bibliographiques

1. **E. H. Mokrani.** 2012. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. p 75.
2. **Sotriffer C., Klebe G., Stahl M., Böhm H.-J.** 2003. *Docking and Scoring Functions/Virtual Screening.* Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. V1: 281–331
3. **François M.** 2015. Développement d'une nouvelle méthode de *docking* basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques. Thèse de doctorat de l'université : chimie. Paris sud : Université Paris SUD.117 p.

