



Université Frères Mentouri
Constantine 1

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



Université Frères Mentouri
Constantine 1

République Algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieure et de la recherche scientifique

Université Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

Faculté des sciences de la nature et de la vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité: Biochimie Appliquée

Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la MAOB

❖ Présenté par:

- BOUDJIZZA Moncef
- REGAD Akram

Soutenu Le: 29 - 07 - 2019

❖ Jury d'évaluation:

- Président du jury : Mr. BENSEGUENI. A (Professeur - UFM Constantine 1)
- Rapporteur: Mme TENIOU S. (Maître assistante «A» - UFM Constantine1).
- Examineur : Mme GUENDOUZE. A (Maître assistante «B» - UFM Constantine1).

Promotion : 2018 / 2019

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicaces



À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

À ma chère et adorable mère : « *Khadija* » Pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie.

À mon père : *Omar* Pour ses précieux conseils.

À mes frères : *Jossam et Mouhamed el Arbi* pour toute ses encouragements.

À ma sœur : *Maria* pour leur soutien durant mon parcours universitaire plus particulièrement ce mémoire.

À mes amis de promo Biochimie Appliqué qui j'ai l'honneur de partager des bons moments avec vous et spécialement mon binôme *Akram*

Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous mes chers familles que je le dois Que Dieu les protèges.

J'espère que ce mémoire sera à la hauteur de tes attentes et qu'elle Soit l'accomplissement de tous tes efforts



♥ *Moncef* ♥



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à,

A l'esprit de mon père,

Ma raison de vivre ma mère « *Fatima* » qui m'a entouré d'amour, d'affection et qui fait tout pour ma réussite, que dieu la garde,

Mes chers frères, Ayache, Sofiane, Fares, pour leur appui et leur encouragement,

Mes chères sœurs, Souheila, Fouzia et Amina pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

Mes nièces Aehouak, Farah, Loudjaine, Alaa, Lina, Rokia, Fatima, Oumnia et Abd EL Gafour,

Mes amis de promo Biochimie Appliquée qui j'ai l'honneur de partager des bons monuments avec vous et spécialement mon binôme Moncef



Akram

REMERCIEMENTS

Tout d'abord merci beaucoup Dieu de nous donner la patience et la force et le courage pour compléter ce travail.

Nous avons le plaisir d'exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur encadreur Mme TENIOU SOUMIA. Maître assistante «A» à l'Université des frères Mentouri pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et sa persévérance dans le suivi de ce travail.

Un grand merci à Mr BENSEGUENI A. professeur à l'université Frères Mentouri, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury.

Nos profonds remerciements vont aussi à Mme GUENDOUZE.A. Maître assistante « B » à l'Université des frères Mentouri, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Nos enseignants pour leur soutien et leur dévouement durant toutes nos années d'études Sans oublier de remercier nos très chers parents Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire

Sommaire

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Revue bibliographique

Chapitre 1 : Les maladies neurodégénératives.

1. Généralité sur le système nerveux central (SNC)	3
1.1. L'organisation du SNC	3
2. Les maladies neurodégénératives	4
2.1. La maladie de Parkinson (MP)	4
2.1.1. Les symptômes incluent.....	5
2.1.2. Le traitement de la MP.....	5
2.2 La maladie d'Alzheimer (MA)	5

Chapitre 2 : La MAOB et Ses Inhibiteurs

1. Monoamines oxydases (MAO)	7
1.1. La monoamine oxydase A (MAOA).....	7
1.2. La monoamine oxydase B (MAOB).....	7
1.2.1. Structure	8
1.2.2. Structure du site actif.....	8
1.2.3. Mode d'action de monoamine oxydase B	9
2. Inhibiteurs de la MAOB	10
2.1. Les inhibiteurs réversibles.....	11
2.2. Les inhibiteurs irréversibles.....	12
2.3. Eugénol.....	13

CHAPITRE 3 : Le docking moléculaire

1. Le Docking moléculaire	15
2. Application	15
3. Les outils du docking moléculaire.....	16
3.1. Le récepteur.....	16
3.2. Les ligands.....	16
4. Les programmes d'amarrage moléculaire	17

4.1 Le programme de docking moléculaire Surflex	17
4.2 Le programme FlexX.....	18
4.2.1 La flexibilité conformationnelle du ligand.....	19
4.2.2 Les types d'interactions ligand-récepteur	20
4.2.3. La fonction de scoring FlexX.....	20

Partie pratique

CHAPITRE 4 : Matériels et Méthodes

1. Matériels.....	21
1.1. Microordinateur.....	21
1.2. Programmes.....	21
1.3. Banques de données	22
1.3.1. Pubchem.....	22
1.3.2. PDB.....	22
1.4. Le serveur molinspiration.....	22
2. Méthodes.....	22
2.1. Préparation de la protéine.....	22
2.2. Préparation des ligands.....	23
2.3. Docking avec surflex.....	23
2.3.1 Génération du protomol.....	23
2.3.2 Docking	23
2.4 Docking avec Flexx.....	24
2.5. Règle de Lipinski	29

CHAPITRE 5 : Résultats et discussions

1. Tests de fiabilité du programme de doking	30
1.1. Test RMSD.....	30
1.2. L'analyse visuelle.....	31
1.2.1 Programme Surflex	31
1.2.2. Programme FlexX	32
1.2.3. Conclusion.....	34
2. Conception des nouveaux inhibiteurs de MAOB	34

2.1. Le complexe MAOB-Eugéno1 :.....	35
2.2. Recherche de nouveaux inhibiteurs de la MAOB.....	38
3. Application de la règle de lipinski sur les meilleurs composées flexx et surflex	39
3.1. Application de la règle de lipinski sur les meilleurs composés simulés par surflex	39
3.2. Application de la règle de lipinski sur les meilleures composées de Flexx.....	40
4. Etude des interactions des trois meilleurs similaires pour Surf1ex	41
4.1. Etude des interactions du composé 1 (CID-69738217).....	41
4.2. Etude des interactions du composé 2 (CID-129886753).....	43
4.3. Etude des interactions du Composé 3 (CID-87233700).....	44
5. Etude des interactions des trois meilleurs similaires pour FlexX	46
5.1. Le composé 1(CID_5281672)	46
5.2. Le composé 2(CID_57103802).....	47
5.3. Le composé 3(CID_91217144).....	49
5.4 Conclusion.....	50
Conclusion. générale	51

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de la moelle épinière	3
Figure 2 : L'organisation du système nerveux humain.....	4
Figure 3 : Maladie d'Alzheimer Aspect macroscopique.....	6
Figure 4 : Désamination oxydative des amines par les MAO.....	7
Figure 5 : structure de la monoamine oxydase B	8
Figure 6 : le site actif de la MAOB	9
Figure 7 : Mode d'action de monoamine oxydase B	10
Figure 8 : Mécanisme de la neurotoxicité du peroxyde d'hydrogène	10
Figure 9: Structure du Safinamide.....	11
Figure 10: Structure du Lazabémide.....	12
Figure 11 : Structure de Sélégiline.....	12
Figure 12 : Structure de Rasageline.....	13
Figure 13 : Structure de l'eugénol.....	13
Figure 14 : Représentation schématique des étapes du docking moléculaire	15
Figure 15 : Comparaison des programmes de docking les plus cités.....	17
Figure 16 : Superposition des différents points du site d'interaction avec le ligand.....	19
Figure 17 : Construction incrémentale d'un ligand au sein d'un récepteur.....	19
Figure 18 : Page d'accueil de logiciel FlexX.....	24
Figure 19 : La première étape de la préparation du récepteur sur FlexX	25
Figure 20: Le choix de complexe <i>enzyme-ligand.pdb</i> sur FlexX.....	25
Figure 21 : la sélection des chaînes et molécules par FlexX.....	26
Figure 22 : détermination de site actif par FlexX.....	26
Figure 23 : la sélection des molécules d'eau par FlexX.....	27
Figure 24 : lancement de docking par FlexX.....	27

Figure 25 : Résultat de l'inhibiteur docker par FlexX.....	28
Figure 26 : Résultats du docking de meilleures positions de ligand.	29
Figure 27 : Résultats en % obtenus par Surfex et FlexX à deux intervalles de RMSD (Å)...	30
Figure 28 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rouge) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 3ISN (RMSD=0.053Å)	31
Figure 29 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rouge) et du final-0 calculé par Surfex (Coloré en vert) du complexe 2XFN (RMSD=1.193Å).....	32
Figure 30 : mauvaise position de l'inhibiteur (coloré en rouge) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 1NVT (RMSD=14.254Å).	32
Figure 31 : Superposition de l'inhibiteur (bâton carbone en gris) et sa conformation prédite par FlexX (boule et bâton carbone en vert) du complexe 4IVA(RMSD=0.2823Å).....	33
Figure 32 : Superposition de l'inhibiteur (bâton carbone en gris) et sa conformation prédite par FlexX (boule et bâton carbone en vert) du complexe 2XFN (RMSD=1.0213Å)	33
Figure 33 : Superposition de l'inhibiteur (bâton carbone en gris) et sa conformation prédite par FlexX (boule et bâton carbone en vert) du complexe 1H07 (RMSD=9.2794 Å)	34
Figure 34 : Mode d'interaction de l'eugénol dans le site actif de la MAOB.....	35
Figure 35 : Mode d'interaction de l'eugénol dans le site actif de 2XFN en 2D par Maestro.	36
Figure 36 : Mode d'interaction de l'eugénol avec le site actif de la 2XFN réalisé par FlexX.	37
Figure 37 : Mode d'interaction de l'eugénol avec le site actif de la 2XFN réalisé en 2D par FlexX.	37
Figure 38 : Mode d'interaction du composé 1 (CID-69738217) avec le site actif de la MAOB par Surfex.....	42
Figure 39 Mode d'interaction du composé 1 (CID-69738217) avec le site actif de la MAOB en 2D par Maestro.....	42
Figure 40 Mode d'interaction du composé 2 (CID-129886753) avec le site actif de la MAOB par Surfex.....	43
Figure 41 : Mode d'interaction du composé 2 (CID-129886753) avec le site actif de la MAOB en 2D par Maestro.....	44
Figure 42 : Mode d'interaction du composé 3(CID-87233700) avec le site actif de la MAOB par Surfex.....	45

Figure 43 : Mode d'interaction du composé 3 (CID-87233700) avec le site actif de la MAOB en 2D par Maestro.....	45
Figure 44 Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_5281672) au site actif de MAOB par FlexX.....	46
Figure 45 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_5281672) au site actif de MAOB en 2D par FlexX.....	47
Figure 46 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_57103802) au site actif de MAOB par FlexX	48
Figure 47 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_57103802) au site actif de MAOB en 2D par FlexX	48
Figure 48 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_91217144) au site actif de MAOB par FlexX	49
Figure 49 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_91217144) au site actif de MAOB en 2D par FlexX	50

Liste des tableaux

<u>Tableau N° 1</u> : Références du deux micro-ordinateur utilisé dans ce travail	21
<u>Tableau N° 2</u> : Les codes PDB des complexes "MAOB -inhibiteur" avec Leur résolution...23	
<u>Tableau N° 3</u> : Valeurs de RMSD des trois complexes étudiés.....	31
<u>Tableau N° 4</u> : Les scores des 17 meilleurs similaires obtenus suite au docking moléculaire avec Surflex pour la 2XFN.....	38
<u>Tableau N° 5</u> : Les scores des 18 meilleurs similaires obtenus suite au docking moléculaire avec FlexX pour la 2XFN	39
<u>Tableau N° 6</u> : Application de la règle de Lipinski sur les 17 composés présentant une affinité supérieure à celle d'eugénol par le programme surflex	40
<u>Tableau N° 7</u> : Application de la règle de Lipinski sur les 18 composés présentant une affinité supérieure à celle d'eugénol par le programme Flexx	40
<u>Tableau N° 8</u> : Score d'énergies ; nombre d'interactions ; distances-en Å et Numéro de la fragmentation pour le composé 1 (CID_5281672)	46
<u>Tableau N° 9</u> : Score énergies ; nombre d'interactions ; distances en Å et Numéro de la fragmentation pour le composé 2 (CID_57103802)	47
<u>Tableau N° 10</u> : Différentes énergies ; nombre d'interactions ; distances en Å et Numéro de la fragmentation pour le composé 3 (CID_91217144)	49

Liste des abréviations

2D : Deux dimensions.

3D : Trois dimensions.

Å : Angström.

Abs: amyloid Beta peptides

Da: Dalton.

Ds viewer : Discovery Studio viewer

FAD: flavine adénine dinucléotide

IC₅₀ : Inhibitory concentration 50.

IL1 : Interleukin-1

LogP : Coefficient de partition octanol / eau

MA : Maladie d'Alzheimer

MAO-A : Monoamine oxydases-B

MAO-B : Monoamine oxydases-A

MP : maladie de Parkinson

MPP+ : 1- Methyl-4-Phenylpyridinium

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine.

PDB : Protein Data Bank.

RMSD : Root-Mean-Square Deviation

ROS : espèces réactives de l'oxygène

SN : Substantia nigra (substance noire)

SNC : Système nerveux central

TNF : Tumor necrosis factor alpha

VMD : Dynamique moléculaire visuelle.



Introduction Générale

Introduction générale

La conception de nouveaux composés chimiques ayant des propriétés bioactives requière des études expérimentales quantitatives de leur efficacité. L'élaboration d'un protocole reproductible pour estimer cette efficacité *in vitro* et *in vivo* est parfois très difficile à réaliser sur le plan biologique. A titre d'exemple, la mise sur le marché d'un médicament nécessite entre 12 et 15 ans de travail et coûte près d'un milliard de dollars. [1, 2].

Le docking moléculaire 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. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée. [3]

La communication neuronale se fait grâce à des centaines de neurotransmetteurs qui sont synthétisés au niveau des neurones, grâce à une machinerie d'enzymes. La Monoamine oxydase (MAO) est une enzyme qui joue un rôle important dans la dégradation des neurotransmetteurs monoaminergique (Dopamine, Sérotonine et Noradrénaline) et c'est par le biais de ces trois neurotransmetteurs que notre humeur est maintenue à un niveau normal. [4]

Les pathologies neurologiques sont caractérisées par des processus impliquant l'agrégation de protéines conduisant par la suite à une neurodégénérescence ou un dérèglement des mécanismes immunitaires, ou par la perte progressive de la structure et des fonctions neuronales, associée à des anomalies du développement et du fonctionnement du cerveau et à la mort neuronale. [5]

Face à ces pathologies, plusieurs stratégies ont été développées parmi lesquelles l'inhibition de la monoamine oxydase était historiquement la première voie qui a donné espoir à guérir des maladies longtemps considérées comme inguérissables. Ces composés appelés IMAO (Inhibiteurs de la Monoamine Oxydases) qui inhibent l'action de la MAO ont pour effet d'augmenter le niveau de neurotransmetteurs monoaminergique qui se trouve à des niveaux bas chez les patients touchés par de telles pathologies. [4]

L'objectif du présent travail consiste à effectuer une comparaison entre deux programmes de docking moléculaires « FlexX (leadIT v 2.3.2 ,2017) et Surfex (v 1.3, 2005) » pur cela plusieurs étapes ont été réalisée :

- Tester la fiabilité du programme FlexX et Surflex II consiste à calculer la déviation en angströms ou RMSD entre la géométrie du ligand conçue par le logiciel et celle déterminée expérimentalement.
- Un criblage virtuel de 253 similaires d'eugénol (molécule de référence), nous a permis de rechercher des inhibiteurs plus efficaces de MAOB avec les deux logiciels
- Mettre en évidence les liaisons hydrogènes et hydrophobiques impliqués dans la formation des complexes « MAOB-Ligand »
- Enfin, l'application de la règle de Lipinski dite « la règle de 5 » nous permettra de vérifier la biodisponibilité par voie orale des inhibiteurs proposés.



Chapitre I :

Les maladies neurodégénératives

1. Généralité sur le système nerveux central (SNC)

Le système nerveux est un réseau complexe qui permet à un organisme d'interagir avec son environnement. Les composants sensoriels détectant le stimulus environnemental et les composants moteurs assurant le contrôle des muscles squelettique, cardiaque et des muscles lisses, ainsi que le contrôle des sécrétions glandulaires, sont coordonnés dans un système afin de générer des réponses motrices appropriées aux stimuli ou aux entrées sensorielles reçus stocké et traité. [6]

Le système nerveux est constitué de vastes réseaux de neurones ; la signalisation dans ces circuits active la pensée, le langage, les sentiments, l'apprentissage, la mémoire et toutes les fonctions et sensations. Il est bien établi que, grâce à la plasticité des cellules existantes, notre système nerveux peut s'adapter à des situations jamais rencontrées auparavant, mais il a également été démontré que les cellules (SNC) sont en plastique et participent à la création de nouveaux liens d'adaptation et de réponse aux blessures. [6]

1.1. L'organisation du SNC :

-La moelle épinière située dans le canal rachidien. Son rôle est de recevoir, enregistrer, interpréter les signaux qui parviennent de la périphérie, et l'organiser la réponse à envoyer (voir figure1). [7]

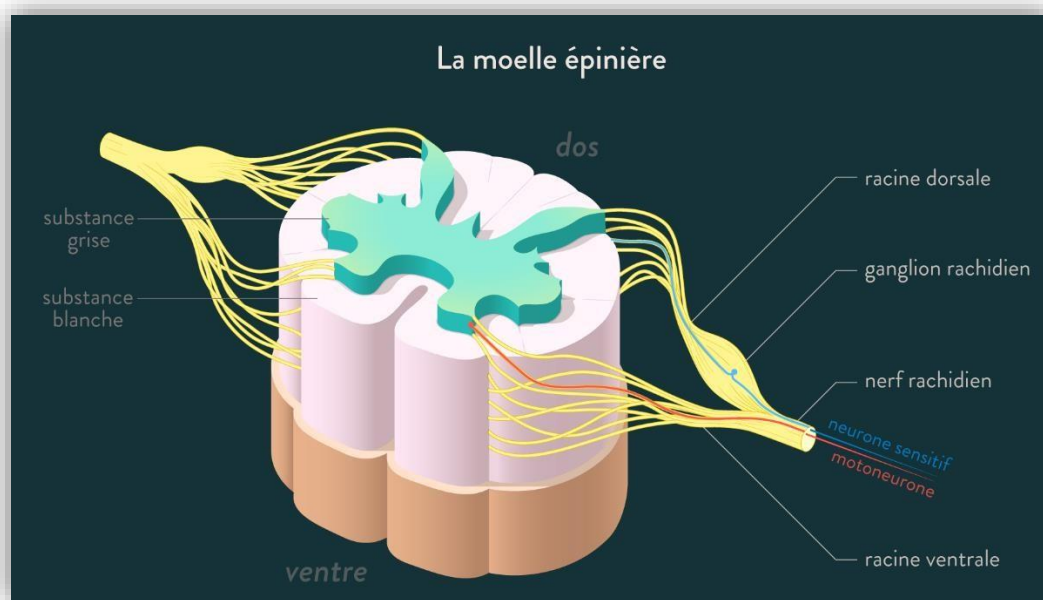


Figure 1 : Anatomie de la moelle épinière [8]

-L'encéphale est en entier situé dans la boîte crânienne. Il est constitué par :

Le cerveau ; Le cortex, (substance grise) ; Le système limbique ; Les noyaux gris centraux ; Le thalamus ; L'hypothalamus ; Amygdale ; Hippocampe ; Tronc cérébral ; Le cervelet (voire figure2). [7]

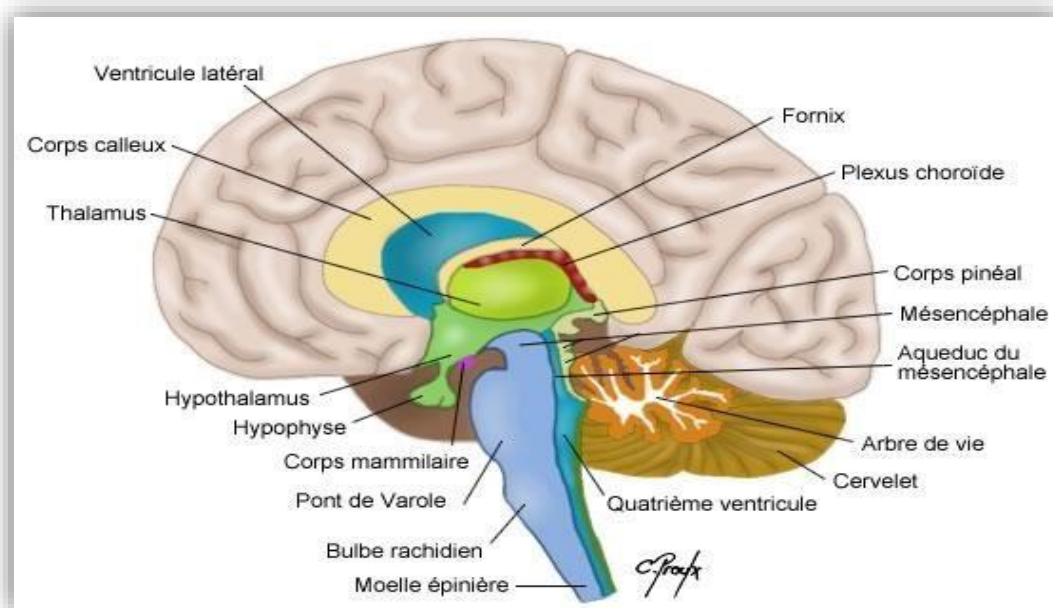


Figure 2 : L'organisation du système nerveux humain. [9]

2. Les maladies neurodégénératives :

Les maladies neurodégénératives se caractérisent par la destruction progressive d'une population ciblée et délimitée de cellules nerveuses. Cette mort neuronale est plus rapide que celle observée lors du vieillissement normal et intervient dans une région précise du système nerveux central. Il peut s'agir de zones du cortex associées aux fonctions intellectuelles et émotionnelles (maladie d'Alzheimer), ou de structures profondes du cerveau davantage impliquées dans la motricité (maladie de Parkinson). Leur origine n'est pas toujours connue précisément. Si la génétique semble impliquée dans certains cas, elles surviennent la majorité du temps de manière isolée. Certains produits chimiques et toxines environnementales peuvent être la cause de ces maladies [10]

2.1. La maladie de Parkinson (MP) :

La maladie de Parkinson (MP) est décrite pour la première fois en 1817 par un médecin anglais qui lui donne son nom. Depuis 1960. C'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue dans le monde et a considérablement augmenté sans signes évidents de guérison. MP est rapporté comme une perte de neurones dopaminergiques situés dans substantia nigra

(SN) et affectes 1-2% des personnes de plus de 60 ans. Les estimations de la maladie vont de 5 à 35 nouveaux cas pour 100 000 personnes ; cela augmente avec l'âge. La prévalence de la MP augmente considérablement, corroborant le doublement de celle-ci d'ici 2030. [10]

Pour caractériser la MP, la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques provoquant un épuisement de la dopamine et la formation de corps de Lewy dans la substance noire (SN) sont les principales corrélations neuropathologiques des dommages moteurs causés à la MP. [10]

2.1.1. Les symptômes incluent :

Tremblement au repos, rigidité, bradykinésie, difficulté de la marche, instabilité posturale et problèmes de comportement ; symptômes non moteurs comprennent la dépression, l'anxiété, les changements émotionnels, cognitifs, difficultés de sommeil, et le dysfonctionnement olfactif. Il existe plusieurs études qui font état de facteurs neuro-dégénératives telles que neuro inflammation et des facteurs cytotoxiques tels que IL1, ROS et TNF. [10]

2.1.2. Le traitement de la MP :

Dans l'état actuel des connaissances de la médecine, aucun traitement curatif ne permet de guérir de la MP, encore moins pour la prévenir. Cependant, certains médicaments ont la capacité de ralentir parfois la progression des symptômes de cette maladie. Ces traitements peuvent améliorer la qualité de vie durant plusieurs années. [11]

Leur efficacité est très variable d'une personne à l'autre et les effets secondaires peuvent également être importants. Trois types de médicaments sont principalement utilisés :

- Les médicaments à base de lévodopa,
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B,
- Les agonistes de la dopamine. [11]

2.2 La maladie d'Alzheimer (MA)

La maladie d'Alzheimer, fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906, est une maladie neurodégénérative progressive qui touche actuellement 46 millions de personnes dans le monde et qui devrait toucher 131,5 millions d'ici 2050 (Alzheimer's Disease International, 2015). La démence due à la MA se caractérise par une perte significative de la fonction cognitive, impliquant une altération de la mémoire, une perturbation du langage et une perturbation visuel-spatiale, ainsi que des difficultés d'organisation, de raisonnement ou de jugement. Le fonctionnement quotidien diminue et les symptômes neuropsychiatriques augmentent. Sur le plan pathologique, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par

l'accumulation de plaques séniles extracellulaires contenant des peptides amyloïde- β ($A\beta$) et des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires qui associés à une atrophie cérébrale et à la mort des cellules neuronales, constituent les caractéristiques de la maladie. Le cerveau AD est également caractérisé par la présence d'une réponse "inflammatoire" même aux stades prodromiques. Ces réponses entraînent l'activation des cellules d'astroglie et de microglie, lesquelles peuvent activer plusieurs voies de signalisation pour produire des signaux inflammatoires tels que des cytokines et des espèces réactives de l'oxygène (ROS), conduisant à un stress oxydatif. Les marqueurs du stress oxydatif sont observés au début de la MA, indiquant que les ROS peuvent participer à la cascade d'événements conduisant à un dysfonctionnement neuronal. [12]

Alzheimer n'a pas de remède et ses traitements consiste à essayer de ralentir la progression de la maladie et offre un soulagement symptomatique. [10]

Le traitement général de cette maladie consiste à utiliser des agonistes dopaminergiques. Néanmoins, d'autres options médicamenteuses peuvent être utilisées, telles que l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la monoamine oxydase B ou l'utilisation d'agents antioxydants neuroprotecteurs pour prévenir les dommages oxydatifs. [13]

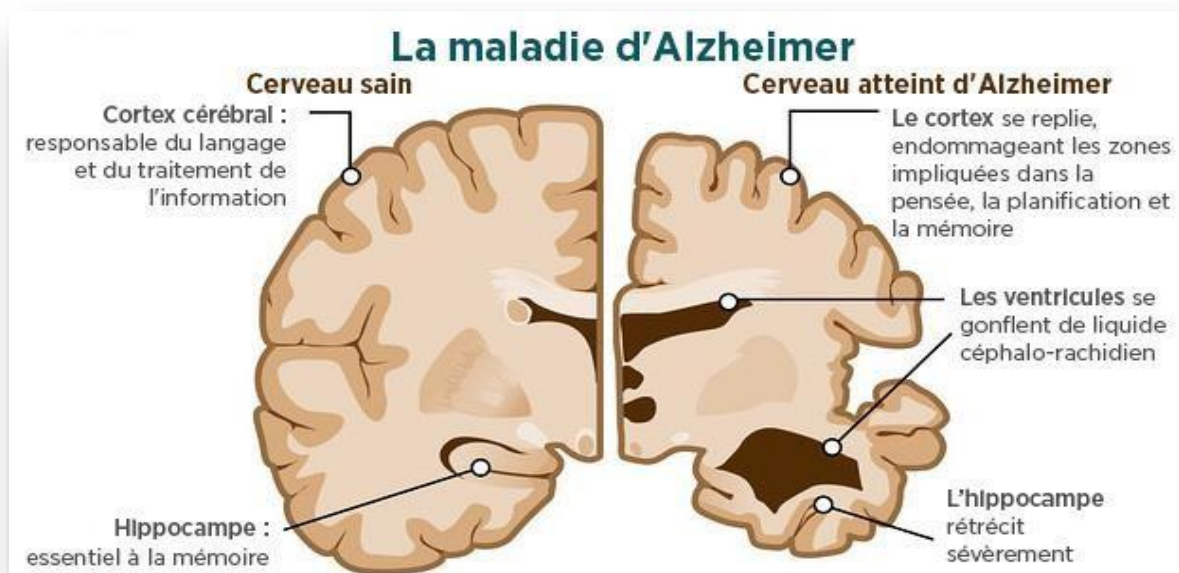


Figure 3 : Maladie d'Alzheimer Aspect macroscopique. [14]

Chapitre II:

Les MAOB et ses inhibiteurs

1. Monoamines oxydases (MAO)

Monoamine oxydases (EC 1.4.3.4), amine-oxygène oxydoréductase, une famille d'amines contenant de la flavine oxydoréductases, se trouvent principalement dans le système nerveux central (SNC) et situé dans la membrane externe mitochondriale.[15] Il existe deux types de MAO, MAO-A et MAO-B, qui partagent tous deux environ 70% d'identités de séquence et peuvent être trouvés dans le système nerveux central chez l'homme [16]. La MAO-A catalyse l'oxydation de la sérotonine, alors que la benzylamine et la β -phényléthylamine sont des substrats spécifiques de la MAO-B. Les catécholamines, la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline, ainsi que les amines alimentaires, la tryptamine et la tyramine, sont des substrats pour les deux isoformes de MAO (figure4). [17]

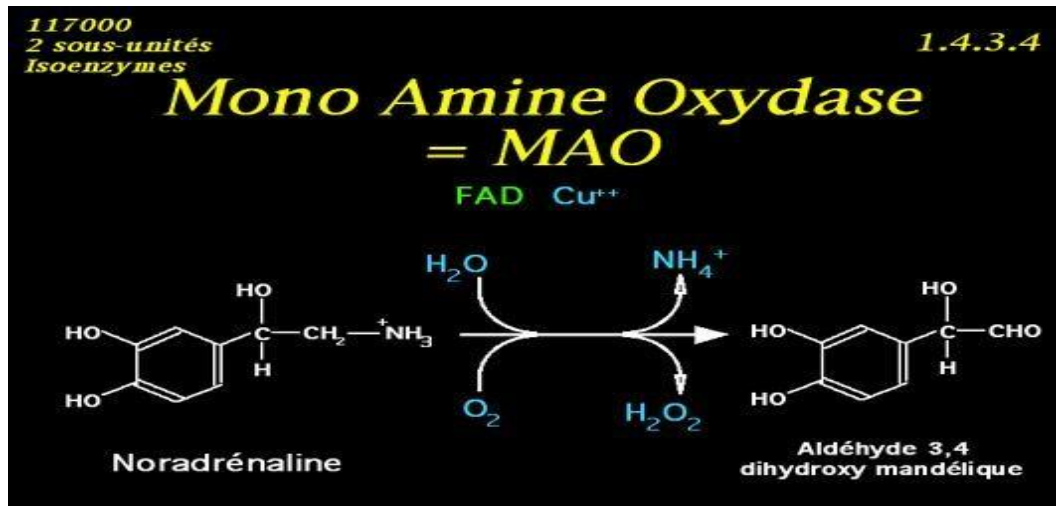


Figure 4 : Désamination oxydative des amines par les MAO. [18]

1.1. MAOA

MAO-A est une isoforme omniprésente de la MAO qui joue un rôle important dans la désactivation des neurotransmetteurs, des amines alimentaires et xénobiotiques, tels que la sérotonine (5-HT), la noradrénaline, la tyramine et la dopamine et que son inhibiteur sélectif est la clorgyline. [19]

1.2. MAOB

La MAO-B est une enzyme contenant la flavine adénine dinucléotide (FAD), et est située dans les membranes externes mitochondriales des types de cellules gliales et de certaines populations neuronales. [20]

1.2.1. Structure de la MAOB

MAO-B est une enzyme de poids moléculaire d'environ 63 KDa qui constitue un dimère de 520 acides aminés. La structure cristalline de la MAO-B humaine montre que l'enzyme est composée de trois domaines : le domaine Manie-(FAD-binding) en bleu, le domaine substrat-(substrate-binding) en rouge, et le domaine membrane- (membrane-binding) en jaune (Fig.05). La MAOB soutient quelques emplacements hydrophobes : Pro109, Ile110, Trp157 qui sont à proximité du C-terminal, susceptible d'être impliqués dans l'attachement de la membrane. [4]

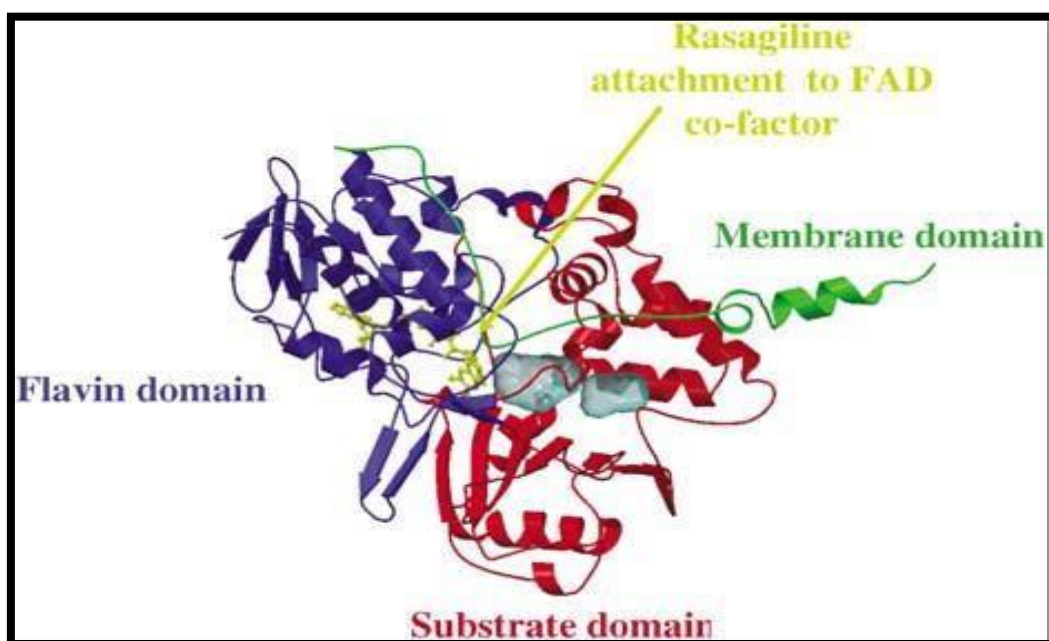


Figure 5 : structure de la monoamine oxydase B. [21]

1.2.2. Le site actif de MAO-B

C'est une cavité hydrophobe plate qui est séparée en deux parties, la cavité d'entrée et la cavité de substrat. La double nature du site actif permet la liaison de substrats de tailles différentes. Certaines sont assez grandes pour remplir les deux cavités, d'autres ne remplissent que la cavité du substrat et d'autres sont trop petites pour y être installées. La large gamme de tailles de substrat peut en partie contribuer à la délimitation des deux cavités. Quatre résidus (Tyr326, Leu171, Ile199 et Phe168) forment cette limite entre les cavités. Le positionnement de ces quatre résidus affecte les substrats et les inhibiteurs capables de se lier à la MAO-B. (Figure 6). [22]

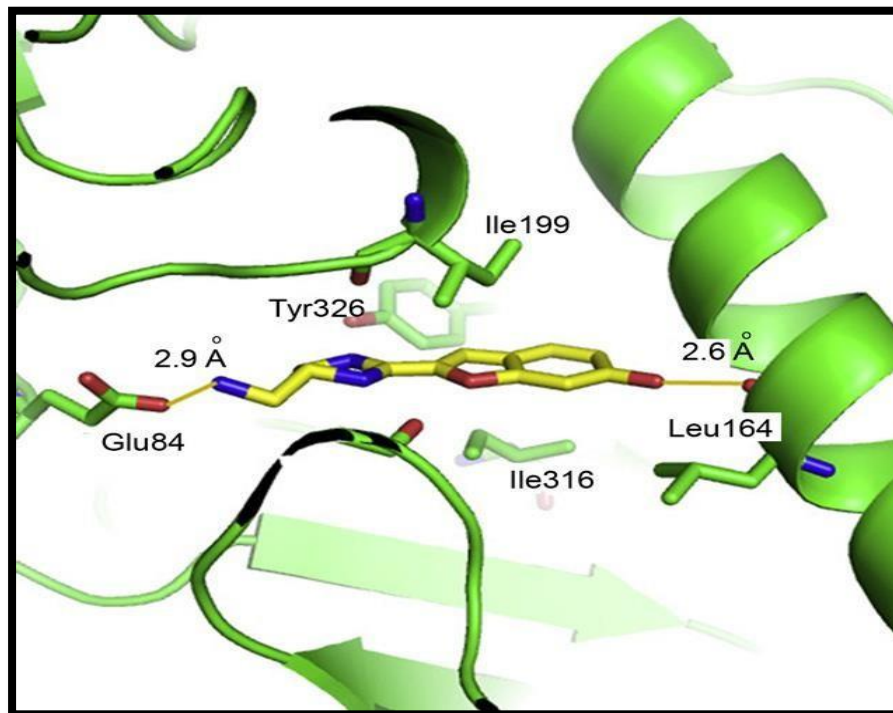


Figure 6 : le site actif de la MAOB. [23]

1.2.3. Mode d'action de monoamine oxydase B :

La MAOB joue un rôle important dans le SNC [24] où elle est impliquée dans le métabolisme de la dopamine (neurotransmetteur) en catalysant la désamination oxydative de ce dernier. [25]

La désamination oxydative catalysée par la MAOB conduit à la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et différentes espèces d'oxygène réactif a une réactivité délétère suffisante pour expliquer les problèmes de la santé associés, y compris des dommages neurologiques. [13]

L'activité anormale des MAOB est impliquée dans les maladies neurologiques comme MP et MA où elles se trouvent en grande quantité [26]. Ainsi, le 1-méthyl-4- phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine ou MPTP, une puissante neurotoxine provenant de drogues synthétiques (mépéridine), est métabolisé par la MAOB en MPP⁺ ou 1- Methyl-4-Phenylpyridinium, un métabolite capté spécifiquement par les neurones dopaminergiques et les détruisant [27], ce qui rend ces enzymes cliniquement des cibles thérapeutiques pertinentes pour le traitement de ces maladie neurodégénératives. [28]

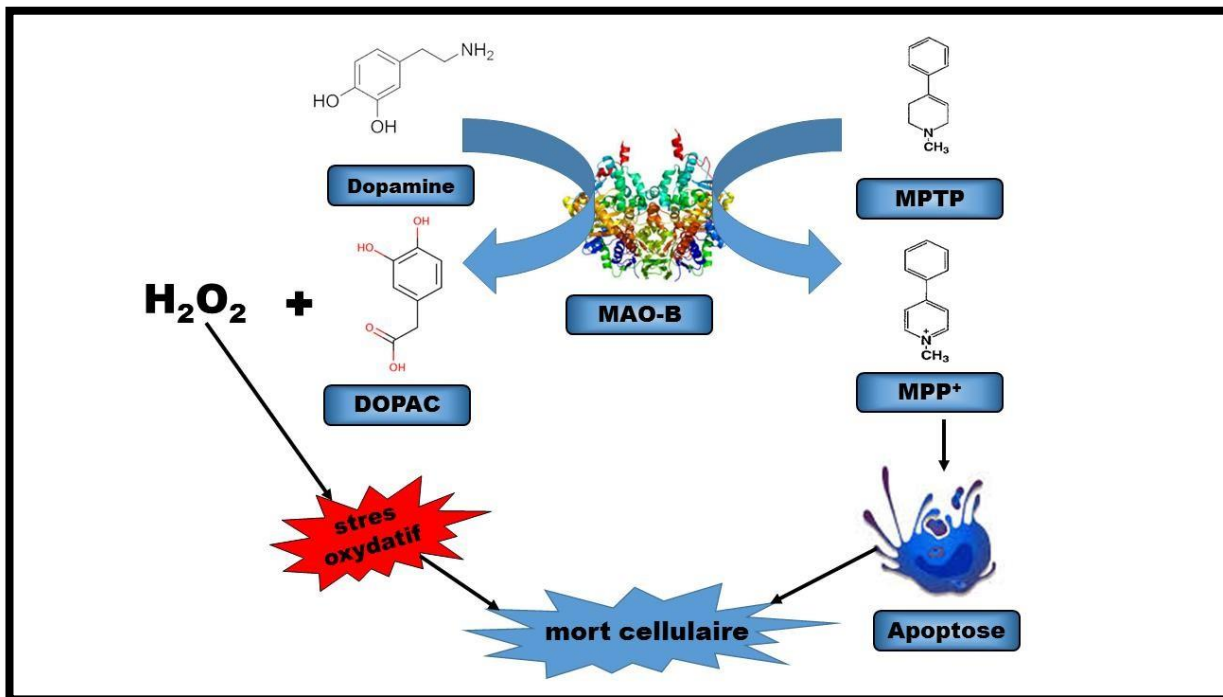


Figure 7 : Mode d'action de monoamine oxydase B. [29]

2. Inhibiteurs de la MAOB

La théorie des inhibiteurs de la MAO-B pour la prévention des dommages neuronaux est également acceptée en raison de la réduction de la formation de peroxyde d'hydrogène par inhibition de la MAO. La génération de H₂O₂ via les MAO serait également un facteur cytotoxique impliqué dans le stress oxydatif, provoquant la dégénérescence des cellules nigrales dans la maladie de Parkinson. [13]

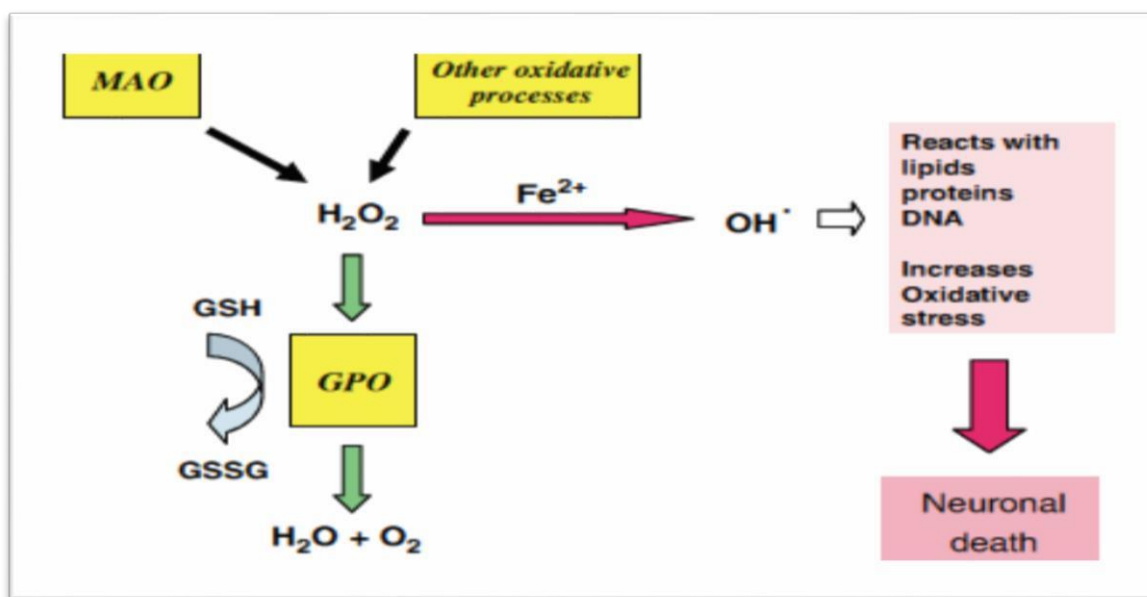


Figure 8 : Mécanisme de la neurotoxicité du peroxyde d'hydrogène. [30]

Les inhibiteurs de la MAOB sont de petites molécules très utilisées dans le traitement de l'ayant pour effet d'augmenter la disponibilité de la dopamine dans le cerveau par la réduction de sa dégradation et donc augmenter ses effets tout en diminuant la formation des produits toxiques [31] Des études pharmacologiques ont démontré que les inhibiteurs de la MAOB exercent des effets neuroprotecteurs chez les patients atteints de MA. [32]

Les inhibiteurs de la MAOB sont classés en deux types en fonction de leur mode d'action :

2.1 Les inhibiteurs réversibles

Ils inhibent l'enzyme en faisant intervenir des interactions faibles non covalente vis-à-vis du site actif [33]. Dans cette classe d'inhibiteurs nous pouvons citer :

a / Saffinamide (Xadago® ; US WorldMeds LLC, Louisville, KY, États-Unis) : Est un nouvel inhibiteur de la MAO-B doté de mécanismes d'action dopaminergiques et non dopaminergiques ; Il bloque l'enzyme, ce qui contribue à rétablir les taux de dopamine dans le cerveau et améliore les symptômes des patients parkinsoniens avec IC_{50} égale à 5.18 nM [34,35]

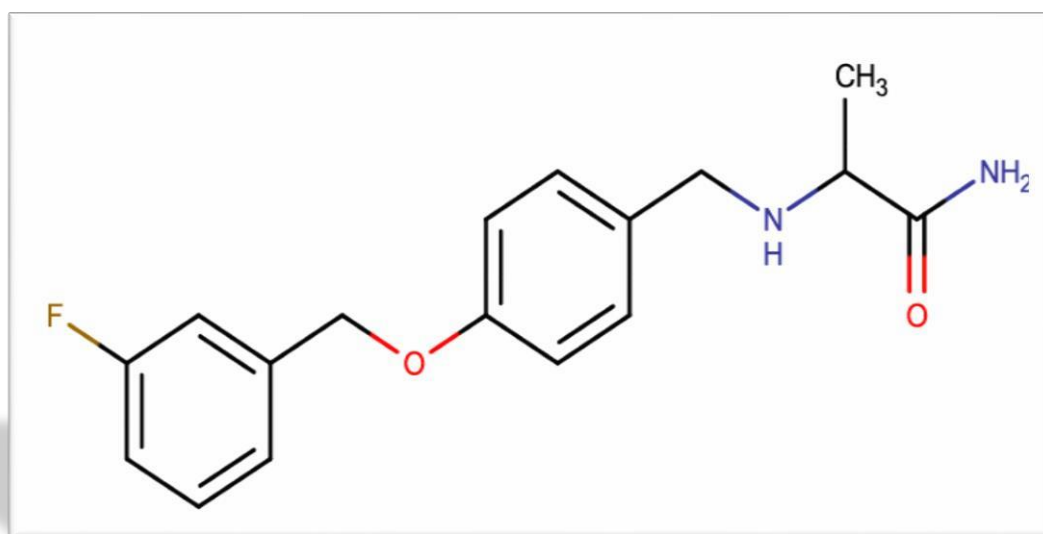


Figure 9 : Structure du safinamide. [36]

b/lazabemide

La lazabémide est un inhibiteur réversible et sélectif de la monoamine oxydase B (MAO-B) en cours de développement clinique contre la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer. MAO-B humaine recombinante inhibée par la lazabémide avec une IC_{50} de 0,091 μ M. [37]

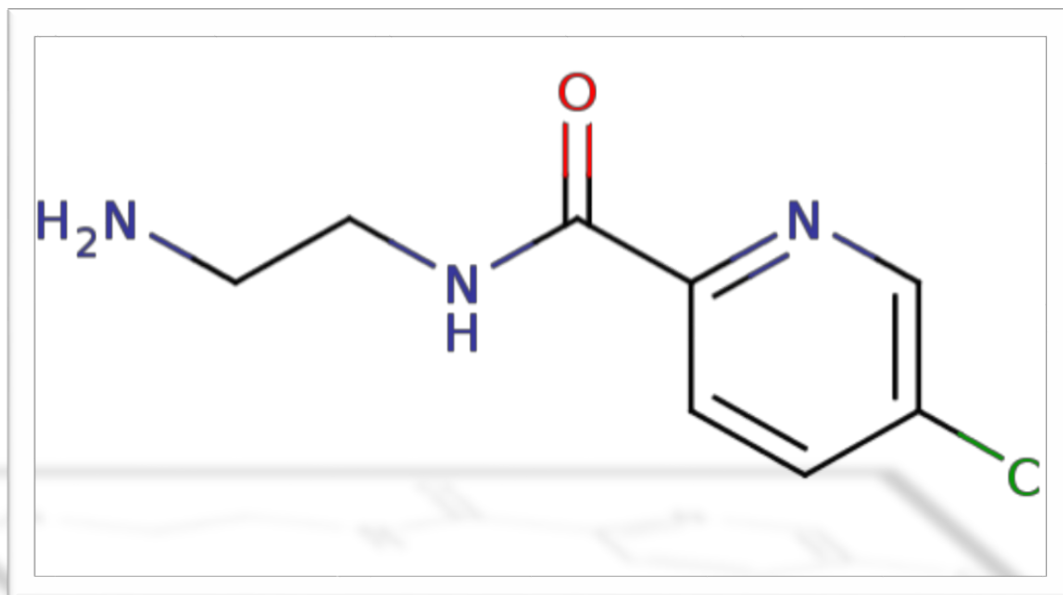


Figure 10 : Structure du Lazabémide. [37]

2.2. Les inhibiteurs irréversibles

Dans cette classe, les inhibiteurs forment une liaison covalente avec l'enzyme et ne peuvent plus se dissocier du site de liaison. Dans ce cas, l'enzyme est bloqué jusqu'à nouvellesynthèse enzymatique [33]. Dans cette classe, nous citons :

a/selegiline (Zelapar) : est le premier inhibiteur de la MAOB apparu sur le marché en juin 1989 il permet la prévention contre la MPTP. Selegiline est nommé aussi deprenyl et a une valeur d'IC50 égale à 6.79 nM. [38]

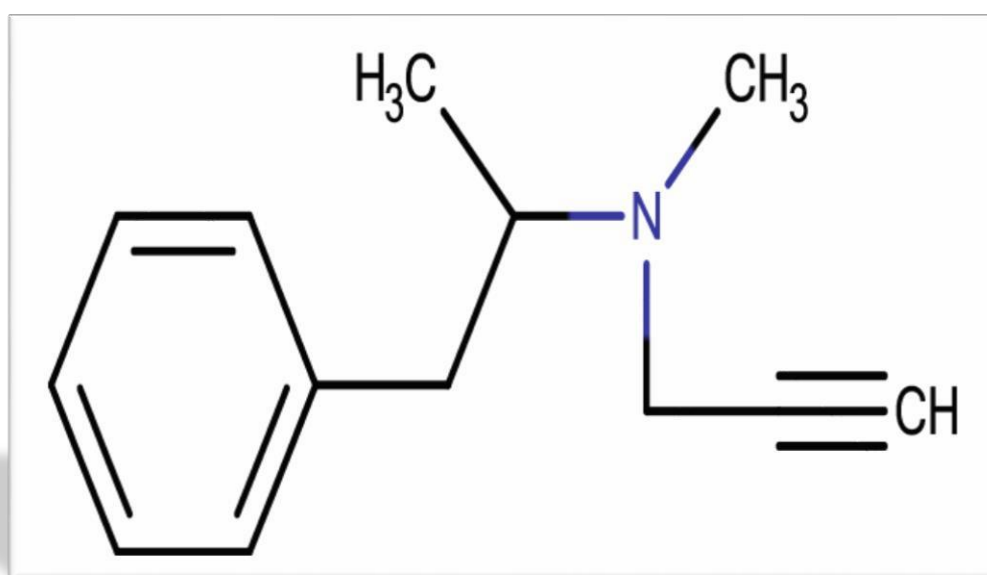


Figure 11 : Structure de Sélégiline. [39]

Rasagiline (Azilect) : c'est un inhibiteur sélectif de la MAOB, commercialisé sous le nom AZILECT. Cet inhibiteur a une valeur d'IC₅₀ égale à 7.87 µM. [33. 40]

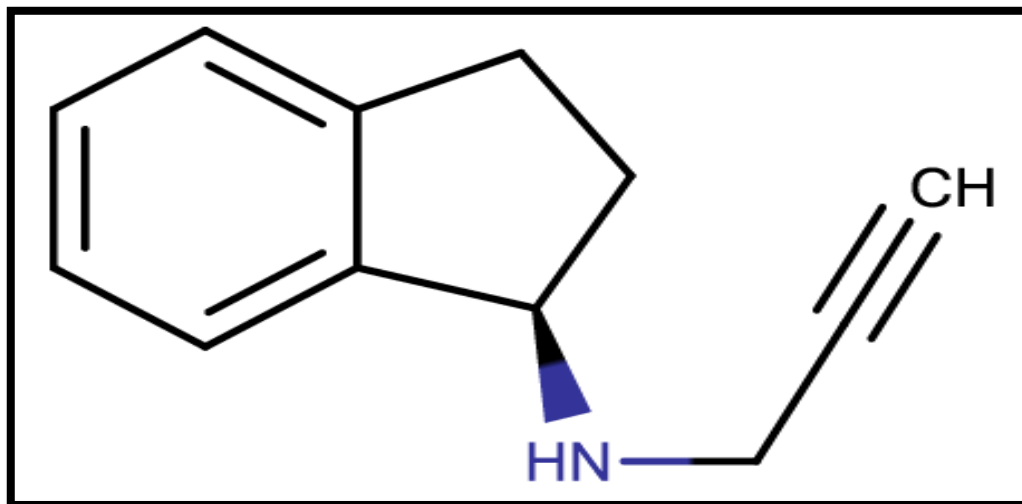


Figure 12 : Structure de Rasagiline. [41]

2.3. Eugénol :

Est un principe actif de *Rhizoma acori graminei*, une plante médicinale utilisée en Asie pour le traitement des symptômes rappelant la maladie d'Alzheimer (AD).

Il a été démontré que la protection des cellules neuronales contre l'effet cytotoxique des peptides β amyloïdes (Abs) dans des cultures cellulaires et présentent une activité de type antidépresseur chez la souris. Les résultats de cette étude montrent que l'eugénol inhibe la monoamine l'oxydase A (MAOA) préférentiellement avec un $K_i = 26$ IM. Il inhibe également le MAOB mais à des concentrations beaucoup plus élevées ($K_i = 211$ IM). Dans les deux cas, l'inhibition est compétitive par rapport au substrat monoamine. [42]

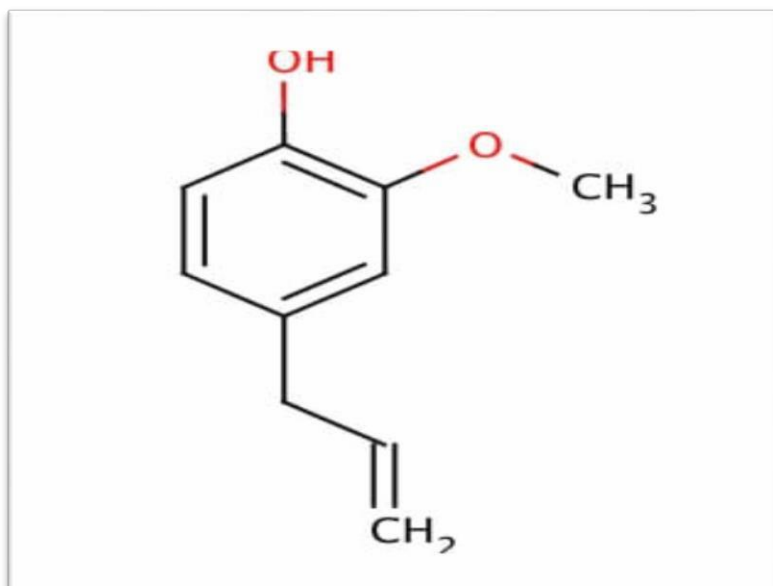


Figure 13 : Structure de l'eugénol. [43]

Dans ce travail, nous nous intéressons à la molécule Eugénol, cette molécule a la capacité d'inhiber l'enzyme MAOB avec une $IC_{50} = 13.30 \pm 0.037 \mu\text{M}$ [44]. Se basant sur ces recherches, nous avons testé *in silico* l'inhibition des similaires d'eugénol vis-à-vis la MAOB en utilisant deux logiciels FlexX et Surflex, afin de proposer de nouvelles structures comme inhibiteurs théoriques de l'enzyme MAOB.

Chapitre III: Docking Moléculaire

1. Le Docking moléculaire

Le docking peut être défini comme étant l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires. Il a des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments. Il y a différents types de docking dont ligand-protéine, protéine-protéine, glucide-protéine et ADN-protéine. Le « docking » moléculaire consiste à prédire la ou les structures des complexes formés entre une molécule active et une protéine.

- ❖ Les algorithmes de calcul génèrent aléatoirement un grand nombre d'orientations possibles pour trouver « la meilleure façon d'insérer » la molécule dans une protéine (au niveau du récepteur ou du site actif).
- ❖ Le programme prend en compte tous les degrés de liberté de la molécule (translation et rotation).
- ❖ Pour chaque possibilité l'énergie est calculée en Mécanique Moléculaire, prenant ainsi en compte toutes les interactions ligand-récepteur (liaisons de Van der Waals, liaisons H, hydrophobie...).
- ❖ On obtient ainsi un « score » pour estimer la meilleure interaction ligand/récepteur.
- ❖ Le score est l'enthalpie libre de liaison (il doit être minimisé). [45]

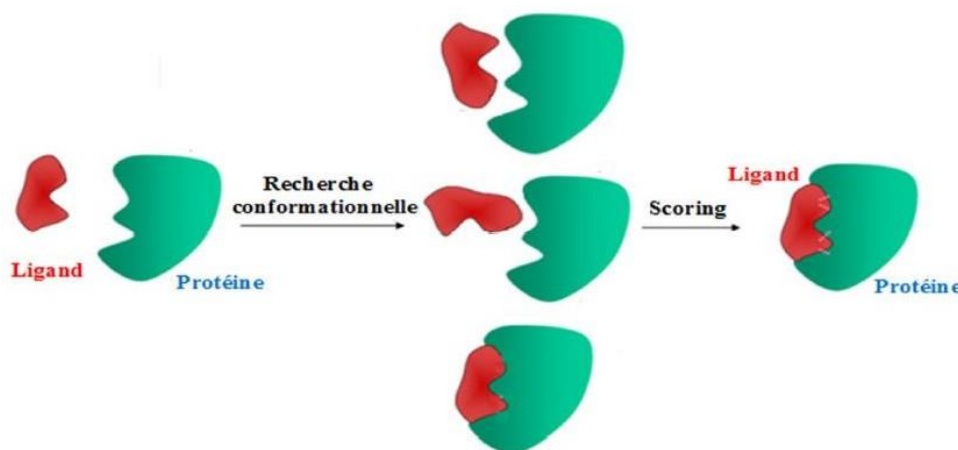


Figure 14 : Représentation schématique des étapes du docking moléculaire [54]

2. Application

Il y a deux principales applications au programme de docking. La plus ancienne est la prédiction du mode d'interaction. La seconde consiste à optimiser des molécules ayant déjà une activité avec le récepteur. Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer les

performances des différents programmes de docking pour chaque application. L'aptitude d'un algorithme à trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur est habituellement déterminée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (*root-mean-square deviation*) du modèle conçu par le logiciel vis-à-vis de la structure du cristal. La valeur admise est une différence maximale de 2 angströms au-delà de laquelle la prédiction est considérée comme non adéquate [46].

3. Les outils du docking moléculaire

3.1- Le récepteur

Les structures 3D des différentes protéines sont disponibles et accessibles gratuitement dans la banque de données PDB. (« *Protein Data Bank* », en anglais). http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=general_information/pdb_statistics/index.html. Il s'agit de la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN ...etc.). Cette banque de données a été établie en 1971 et contenait à l'époque sept structures. Actuellement, la PDB compte plus de 138 000 structures dont 124 000 ont été résolues par cristallographie au rayon X, 12 000 ont été définies par RMN et 2 000 qui restent par microscopie électronique. Il est à souligner que 93% des structures disponibles dans la PDB sont des protéines. Il est important de signaler que certaines protéines ne sont pas encore disponibles dans cette banque de données et si cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, il devient alors possible de construire la structure 3D de la cible souhaitée, en faisant appel à la modélisation par homologie. [47]

3.2. Les ligands

Pour un docking moléculaire, le ligand doit être également sous forme 3D. Pour y obtenir, il existe deux moyens :

Le premier moyen consiste à utiliser des programmes de construction moléculaire 3D tels que ChemDraw, Arguslab, Titan, Marvin, Sybyl...etc. permettant de dessiner le ligand tout en minimisant son énergie afin d'optimiser sa géométrie. Le second moyen d'obtenir un ligand 3D est souvent d'aspect commercial, consistant à consulter des banques de données de ligands appelées chimiothèques. Les chimiothèques virtuelles comportent un ensemble d'informations plus ou moins organisées et hiérarchisées regroupant des données (structure, activité, propriétés physico-chimiques...) de différents ligands. Dans ce type de chimiothèques, la structure 3D de chaque composé est enregistrée dans des fichiers avec les formats SMILES, SDF, MOL2 et PDB. Parmi les chimiothèques virtuelles nous citons : La chimiothèque Nationale Française, la chimiothèque, ZINC, PubChem...etc. [48]

4. Les programmes d'amarrage moléculaire

Le docking moléculaire est pour objectif essentielle de prédire la conformation (position et orientation relative) la plus favorable du ligand au sein de son récepteur. Initié au début des années 1980, ce domaine s'est développé pour devenir, de nos jours, un outil incontournable dans la recherche de produits biologiquement actifs.

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK et ICM. [49]

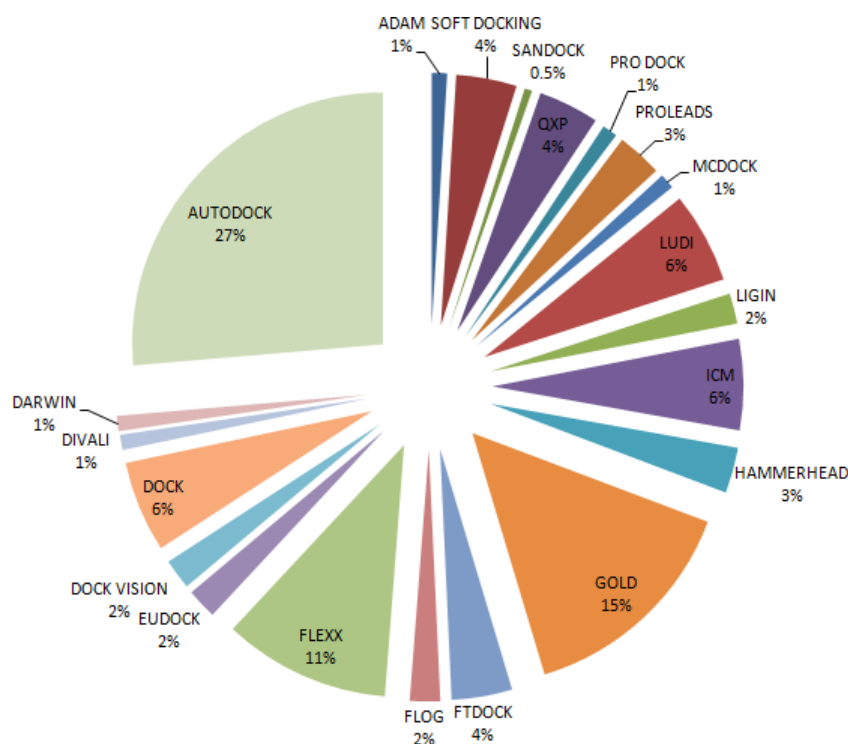


Figure 15 : Comparaison des programmes de docking les plus cités. [50]

Bien que ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques, leur protocole est composé de 2 étapes essentielles :

- La première, dite de « docking », permet aux petites molécules testées d'explorer l'espace conformationnel autour de la protéine. La molécule adopte plusieurs conformations et plusieurs positions au niveau de son récepteur.
- La deuxième étape, dite de « scoring », permet d'évaluer les poses obtenues lors de la première étape pour ne retenir que la meilleure. Cette étape donne lieu à un score. [51]

4.1. Le programme de docking moléculaire Surflex

Pour réaliser le présent travail de recherche, nous avons utilisé le programme Surflex. Dans ce programme le docking se base sur la construction d'une pseudo-molécule comme cible sur laquelle doit l'aligner le ligand. Il s'agit de fragments de molécules placés dans le site actif

de manière à occuper idéalement et de manière redondante celui-ci, à partir de critères morphologiques. Il est important de préciser que cette pseudo molécule peut être construite à partir du ligand dans le site à condition de bénéficier d'une structure, ou bien à partir du récepteur sans aucun ligand : il utilise dans ce cas 3 types de fragments CH₄, C=O et N-H mais il est nécessaire de connaître l'emplacement du site actif.

L'étape de docking s'effectue suivant deux méthodes :

- La première est une méthode incrémentale dite Hammerhead. Dans ce cas le programme Fractionne le ligand et cherche à trouver le meilleur appariement pour chaque fragment, il essaye d'adapter les fragments à ceux de la pseudo-molécule. Les fragments ayant la plus haute affinité sont utilisés pour reconstruire le ligand. À la différence de la recherche incrémentale de Dock il n'y a pas de recherche systématique des angles de torsion mais une étape de minimisation entre chaque ajout de fragment.
- La deuxième méthode dite "molécule entière" reprend la même étape de fractionnement que précédemment. Le changement se fait au niveau des fragments du ligand conservé. Dans la méthode Hammerhead ne sont conservés pour l'étape de docking que les meilleurs fragments qui s'alignent avec ceux de la pseudo-molécule. Ici tous les fragments sont pris en compte pour la recherche de configuration optimale du ligand.

Ainsi le résultat des configurations retenues pour s'apparier avec le ligand contient des molécules proches de l'alignement initial du ligand qui ont été localement modifiées par le processus de fragmentation. Les fragments de ces configurations sont évalués puis une étape de sélection et de fusion des meilleurs fragments entre configurations permet d'obtenir un « conformère » global. Cette deuxième méthode se montre beaucoup plus rapide que la méthode Hammerhead pour des résultats au moins équivalents. [52]

4.2. Le programme FlexX

FlexX est un programme informatique permettant de prédire les interactions protéine-ligand. Pour une protéine donnée et un ligand, FlexX prédit la géométrie du complexe ainsi qu'une estimation de la force de liaison. Dans cette première version de FlexX, la protéine est supposée être rigide. Ainsi, la protéine doit être donnée dans une conformation semblable à l'état lié. L'accostage d'algorithme dans FlexX fonctionne sans intervention manuelle. Jamais, dans certains cas des informations supplémentaires sur le ligand ou même le complexe sont connues. Vous pouvez intégrer cette connaissance dans les calculs avec FlexX en effectuant des étapes simples manuellement. Ainsi, FlexX est idéal pour les travaux interactifs sur les complexes protéine-ligand ainsi que pour le dépistage un plus grand ensemble de ligands afin de trouver de nouvelles pistes pour la conception de médicaments. [53]

4.2.1. La flexibilité conformationnelle du ligand

La stratégie utilisée dans le programme FlexX pour le traitement de la flexibilité du ligand est la construction incrémentale, elle est divisée en trois étapes complémentaires : le choix du fragment de base, le placement du fragment de base, et enfin la reconstruction du ligand.

- **Choix du fragment de base**

La première étape, après coupure du ligand en fragments rigides et parties flexibles, est le choix d'un fragment rigide capable d'établir un nombre de liaisons suffisant avec la protéine. Placement du fragment de base dans le site de liaison

- La deuxième étape est le positionnement du fragment de base dans le site actif, pour cela différents points susceptibles d'établir des liaisons avec le fragment sont générés. Puis, des jeux de deux ou trois points significatifs du site d'interaction sont extraits, formant des lignes ou des triangles. Enfin, le fragment est superposé à chaque ligne ou triangle.

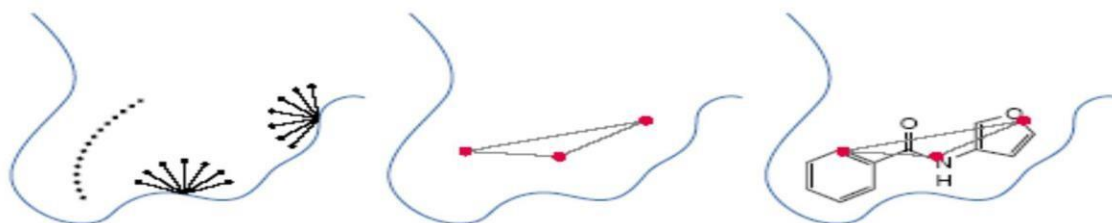


Figure 16 : Superposition des différents points du site d'interaction avec le ligand.

- **Reconstruction du ligand**

Cette dernière étape consiste à rajouter progressivement au fragment de base, toutes les parties flexibles préalablement découpées pour reconstruire le ligand (Figure II.8). La construction incrémentale peut se présenter comme un arbre où les points de premier niveau correspondent aux solutions obtenues lors de la recherche des positions pour le premier fragment.

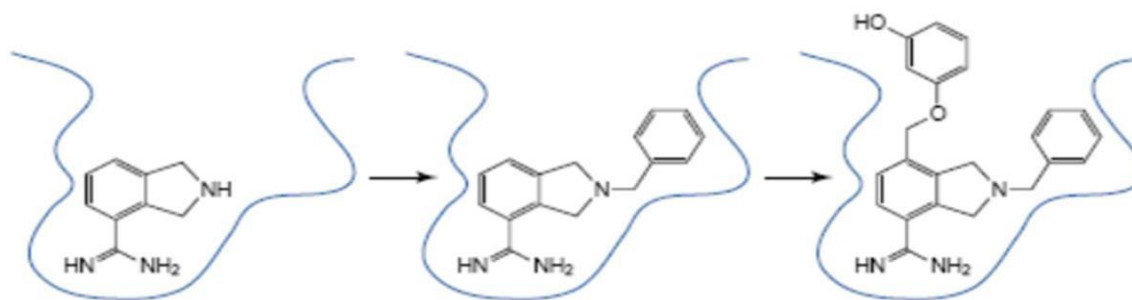


Figure 17 : Construction incrémentale d'un ligand au sein d'un récepteur

4.2.2. Les types d'interactions ligand-récepteur

Le programme FlexX repose sur la détection des interactions formées entre le ligand et le récepteur telles que les ponts d'hydrogène et salins, les contacts hydrophobiques spécifiques tels que les interactions entre le centre d'un cycle aromatique et les atomes d'un autre cycle, d'un amide ou des groupements méthyle et les interactions hydrophobiques non spécifiques entre les atomes de carbone aliphatique ou aromatique qui sont issues des distances favorisées de l'interaction. [54]

4.2.3. La fonction de scoring FlexX

Cette fonction dérive de l'équation de Böhm qui est bien plus complexe que les deux fonctions de scoring⁵⁴.

$$\mathbf{F\text{-}Score} = \Delta G_0 + \Delta G_{\text{rot}} N_{\text{rot}} + \Delta G_{\text{liaison H}}(\Delta R, \Delta \alpha) + \Delta L_{\text{liaison ionique}}(\Delta R, \Delta \alpha) + \Delta G_{\text{aromatique}}(\Delta R, \Delta \alpha) + \Delta G_{\text{lipophilie}}(\Delta d).$$

Cette équation considère la baisse d'entropie lors de la fixation du ligand dans le site actif. Les interactions sont prises en compte dans cette formule (liaisons hydrogène, liaisons ioniques, contacts aromatiques). Un terme prend également en compte la lipophilie. Les écarts d'angle et de distance sont impliqués dans une fonction pénalisant les termes décrits ci-dessus.

Plus l'écart entre la géométrie de la liaison observée et la géométrie idéale est important, plus le terme est pénalisé et moins son énergie ΔG sera importante. Le terme lipophilique évalue les contacts atomiques entre la protéine et le ligand (interactions favorables hydrophobes et contacts déstabilisants). [49]



Chapitre IV :
Matériel
Et
Méthode

1. Matériel

L'objectif essentiel de notre travail de master est une initiation aux approches de modélisation par docking moléculaire afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la MAOB. Pour ce faire, nous avons utilisé le matériel suivant :

1.1. Microordinateur

Dans cette étude, nous avons utilisé des programmes installés dans deux microordinateurs présentant les performances suivantes :

Tableau N° 1 : références des deux micro-ordinateurs utilisés dans ce travail

	Micro-ordinateur 1 (DELL)	Micro-ordinateur 2 (ACER)
Mémoire (RAM)	4,00 Go	4,00 Go
Type du système	Système d'exploitation 64 bits	Système d'exploitation 32 bits
Processeur	Intel(R) Core (TM) i5-3210M CPU@ 2.50 ghz 2.50 ghz	Intel(R) Core (TM) i3-6006U CPU@ 2.30 ghz 2.30 ghz
Système d'exploitation	Windows 10 Professionnel Version 2018	Windows 7 Professionnel Version 2016

1.2. Programmes

Nous avons fait appel à plusieurs programmes pour réaliser le présent travail, à savoir :

- **Surflex (1.3)** : est un algorithme de docking rapide capable d'arrimer les ligands dans un environnement constitué d'acides aminés avec une bonne précision. [55]
- **FlexX (LeadIT version 2.3.2)** : FlexX est un programme informatique permettant de prédire les interactions protéine-ligand. [53]
- **Open Babel (2.3.0)** : est un programme libre, visant à faciliter l'inter conversion des données chimiques d'un format à un autre de fichiers de divers types. Les formats de fichier que « Open Babel » prend en charge comprennent : PDB, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI...etc. [56]
- **VMD (Dynamique moléculaire visuelle) version 1.9.3** : pour séparer les chaînes et les ligands de format .pdb et puis convertie à l'aide de Open Babel au format mol2. [57]
- **Excel 2013**: Pour tracer le diagramme du RMSD présenté dans ce travail.

- **Biovia Discovery viewer** : ce programme est utilisé pour la visualisation des résultats du docking moléculaire effectué par le logiciel Surflex. [58]
- **Meastro version 12** : pour effectuer le diagramme 2d des résultats par Surflex. [59]

1.3. Les banques de données et sites internet

1.3.1. PubChem

C'est une banque de données de molécules chimiques gérée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la *National Institutes of Health* (NCI). La chimiothèque PubChem répertorie plus de 94 millions de composés en mettant en ligne, gratuitement. [60]

1.3.2. PDB (Protein Data Banque)

Les structures 3D des différentes protéines sont disponibles et accessibles gratuitement dans la banque de données PDB. (« *Protein Data Bank* », en anglais). Il s'agit de la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN ...etc.). Cette banque de données a été établie en 1971 et contenait à l'époque sept structures. Actuellement, la PDB compte plus de 138 000 structures dont 124 000 ont été résolues par cristallographie au rayon X, 12 000 ont été définies par RMN et 2 000 qui restent par microscopie électronique. Il est à souligner que 93% des structures disponibles dans la PDB sont des protéines. [61]

1.4. Le serveur molinspiration

Molinspiration offre une large gamme d'outils logiciels de chimie computationnelle permettant la manipulation et traitement des molécules, y compris le calcul des diverses propriétés moléculaires. [62]

2. Méthodes

Le docking moléculaire est une méthode qui prédit l'orientation ou la position relative de deux molécules (un ligand et un récepteur). La structure obtenue confère les propriétés à l'ensemble pour avoir un complexe plus stable

2.1. Préparation de la protéine

La cible thérapeutique que nous avons étudiée dans notre travail est la Monoamine oxydase B dont la structure 3D a été obtenue dans la banque de donnée PDB. En effet, Cette banque nous a proposé 11 structures cristallographiques de complexe « MAOB humaine – inhibiteur »

Dans le tableau ci-dessous nous avons présenté trois complexes de la MAOB avec les meilleures valeurs de résolution

Tableau N° 2 : Les codes PDB des complexes "MAOB -inhibiteur" avec Leur résolution.

Code complexe PDB	Code inhibiteur PDB	Résolution (Å)
2XFP	ISN	1.66
1S3B	RMA	1.65
2XFN	XCG	1.6

Parmi ces complexes, nous avons choisi le code 2XFN ce choix est dicté par leur faible valeur de résolution 1.6 Å. Le complexe a été téléchargé au format pdb.

2.2. Préparation de Ligand

Le ligand XCG a été séparé du complexe 2XFN par VMD et enregistré dans un autre fichier sous le format .pdb et transformées dans le format mol2 par le programme OpenBabel 2.3.0. Ce ligand de référence (XCG) servira pour la génération du protomol par Surflex.

2.3. Docking avec surflex

La réalisation de docking avec le programme surflex version 1.3 s'effectue en deux étapes complémentaires.

2.3.1 Génération du protomol

Le docking avec surflex exige une première étape de préparation d'une pseudo-molécule idéale pour interagir avec la cible, communément appelée « protomol ». Cette étape s'effectue grâce à la commande suivante :

```
surflex-dock proto ligand.mol2 protein.mol2 pl
```

2.3.2 Docking

L'étape de docking débute par une fragmentation préalable du ligand. L'assemblage des fragments obtenus permet de rechercher les 10 meilleures

```
surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 protein.mol2
```

Suite au docking moléculaire, le programme surflex nous propose les 10 meilleures positions de chaque ligand dans le site actif étudié, classées à base de leur score progressivement (de final 0.mol2 jusqu'à final -9.mol2). Dans notre cas, nous avons retenu la meilleure conformation de chaque ligand (final-0) avec son score.

2.4. Docking avec Flexx

LeadIT-FlexX: Le programme LeadIT de BioSolveIT a été utilisé pour ancrer les composés en tant que fonction flexible de l'algorithme FlexX. Ce programme détecte le site de liaison en fonction du ligand de référence par superposition du ligand expérimenté. De plus, le site actif a été défini en sélectionnant le résidu de la protéine à 6,5 Å sur le centre du ligand. Le top 10 des poses ont été sélectionnés pour analyser l'énergie de liaison libre (DG) du complexe protéine-ligand. (Fig.18)

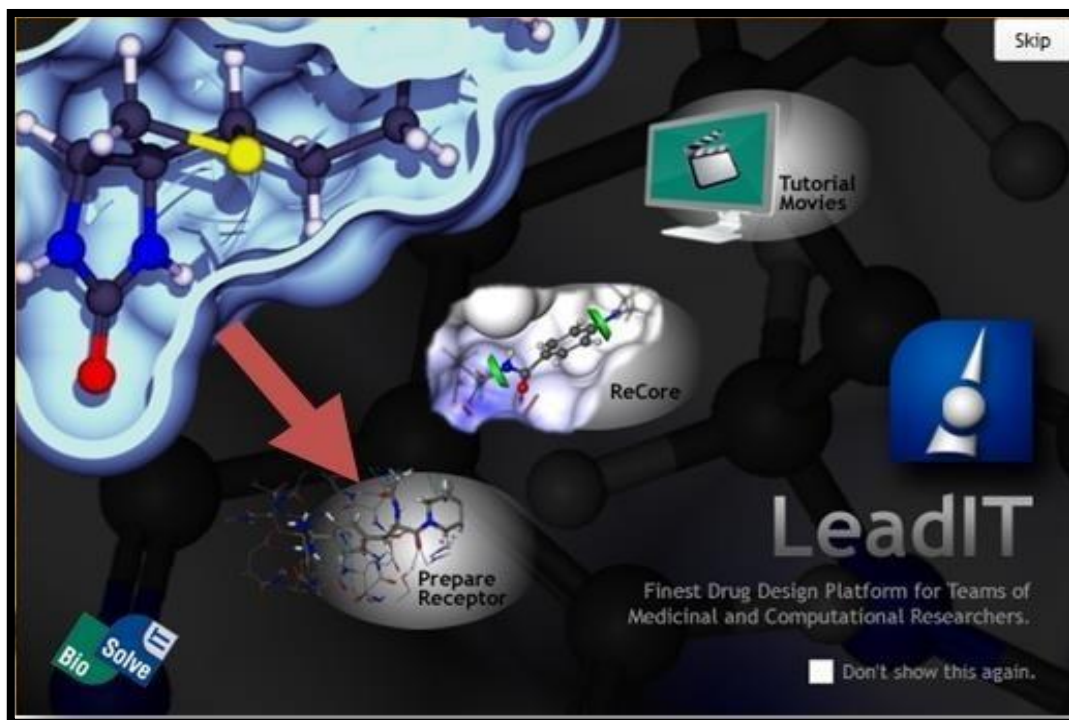


Figure18 : Page d'accueil de logiciel FlexX.

Après le téléchargement de notre cible enzymatique et ses inhibiteurs, plusieurs étapes de docking sont nécessaires :

- **Préparation du récepteur**
 - ✓ Après l'ouverture de la fenêtre de FlexX, on clique sur le bouton *Prepare receptor*. (Encadré en rouge)

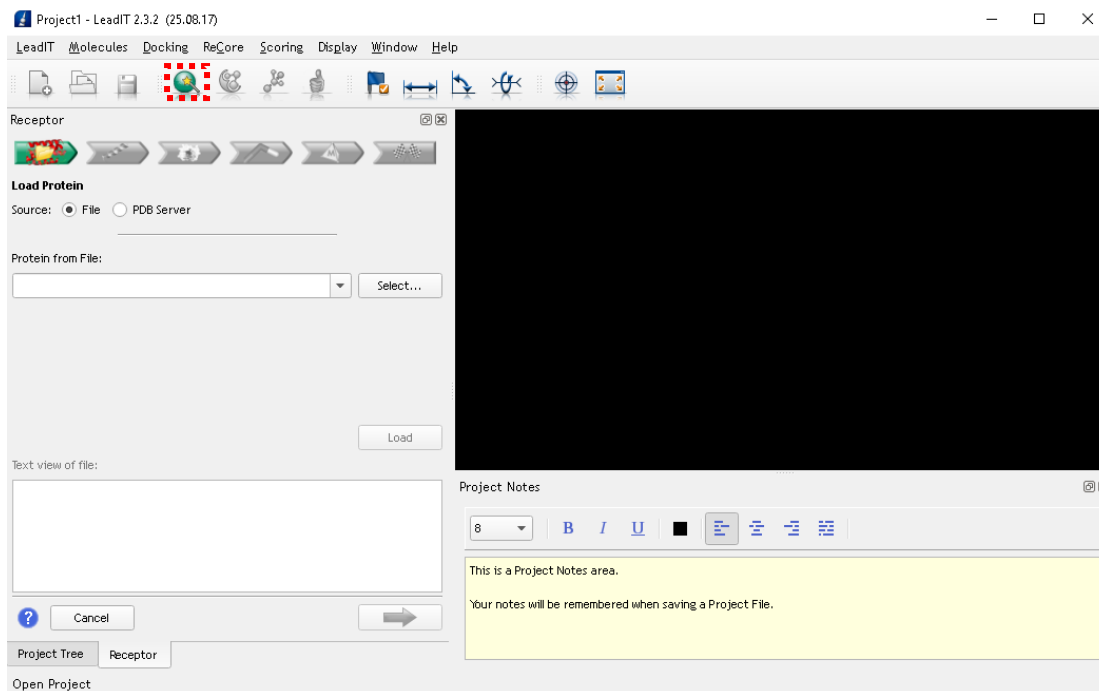


Figure19 : La première étape de la préparation du récepteur sur FlexX

✓ Choisir *protein from file*, le complexe *enzyme-ligand.pdb* sera téléchargé.

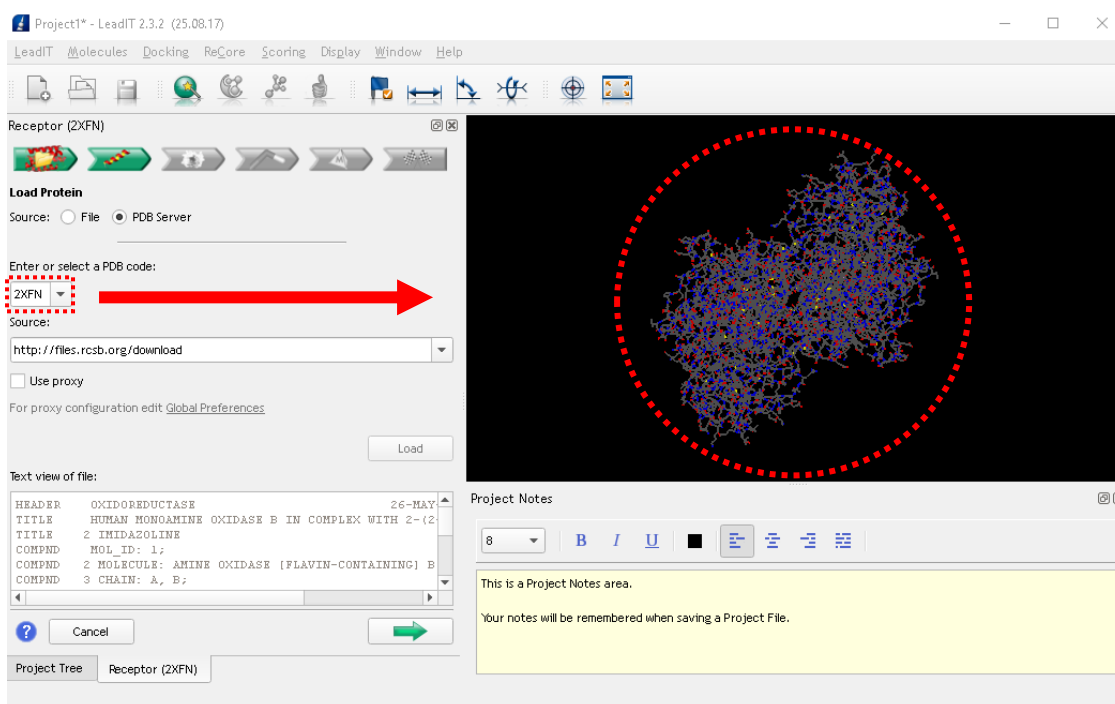


Figure 20 : Le choix de complexe *enzyme-ligand.pdb* sur FlexX

✓ Sélectionner la chaîne respective de récepteur, les ions, et les cofacteurs ou les coenzymes. (Fig 21)

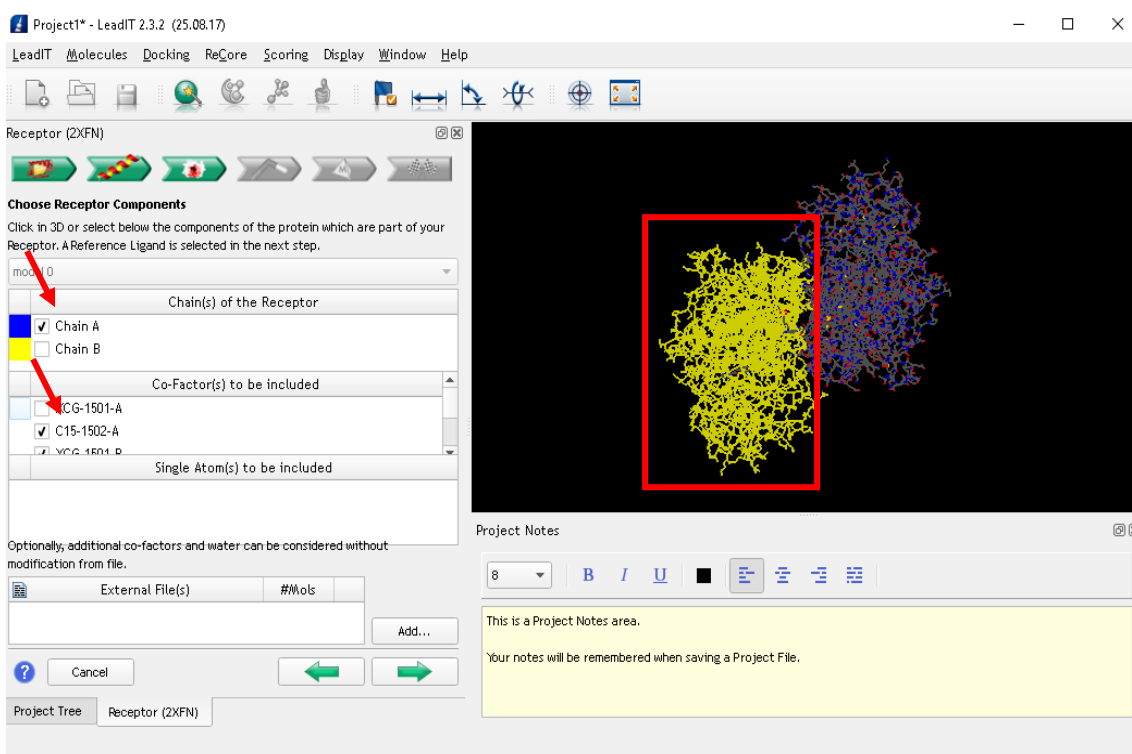


Figure 21 : la sélection des chaînes et molécules par FlexX.

- ✓ Déterminer le site actif à partir de ligand de référence.

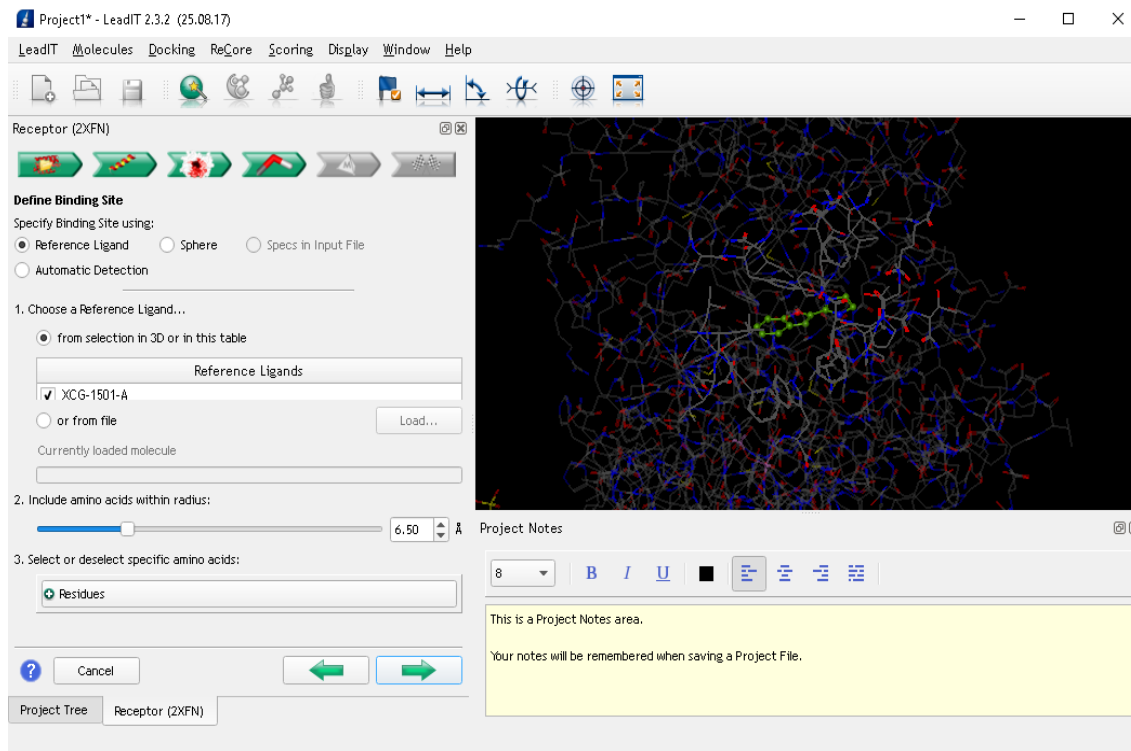


Figure 22 : détermination de site actif par FlexX.

- ✓ Sélectionner les molécules d'eau : FlexX laisse l'opportunité de simuler l'existence de molécules d'eau dans l'environnement du site actif. La présence d'eau est parfois

primordiale pour assurer un relai entre le ligand et le site actif.

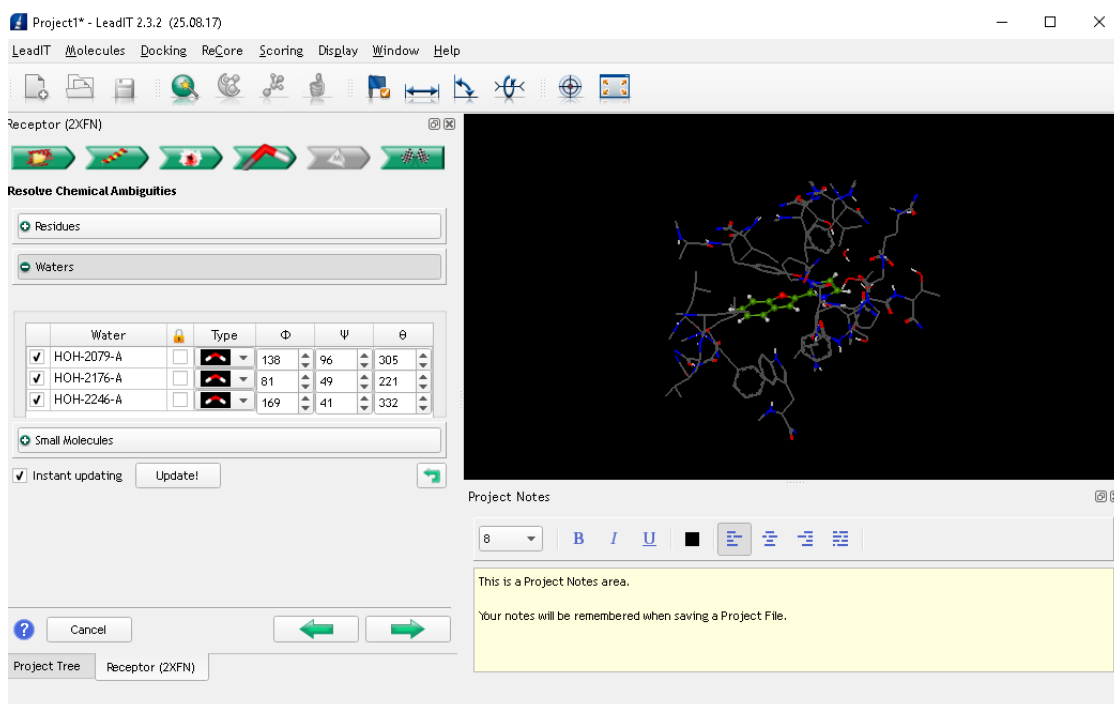


Figure 23 : la sélection des molécules d'eau par FlexX.

✓ Enregistrer le récepteur préparé.

- Arrimage d'un ligand dans le site actif

Le choix de l'option « docking » dans le menu permet de sélectionner l'inhibiteur docké et lancer le docking.

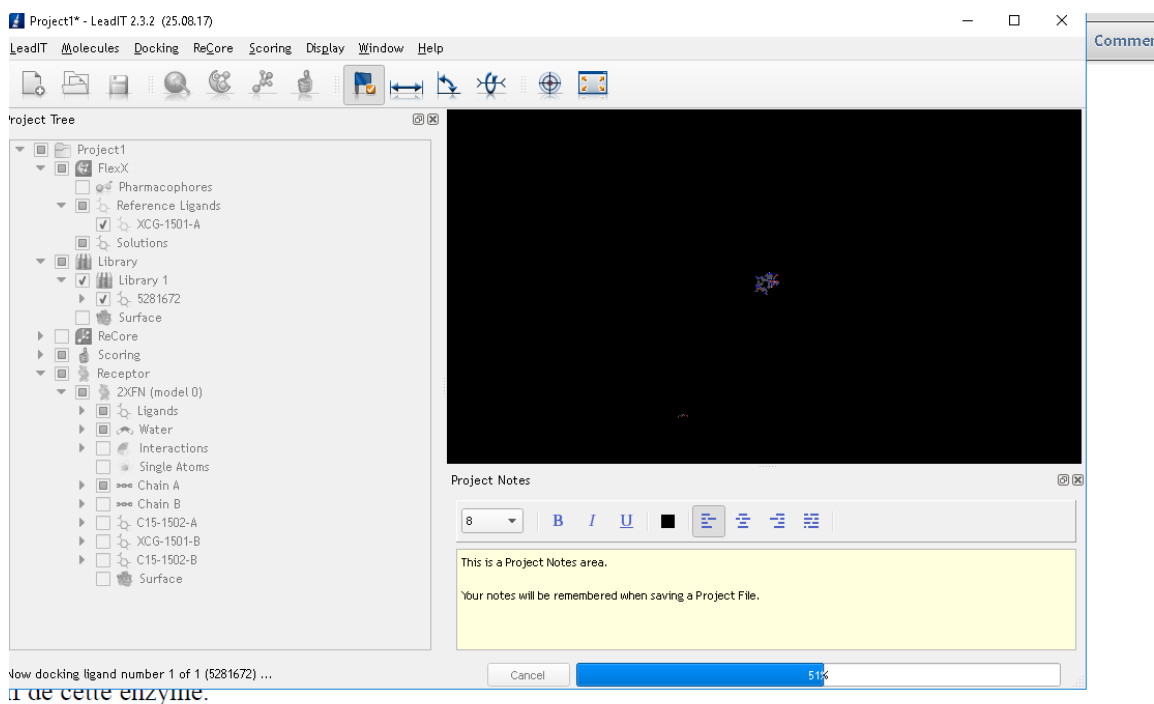


Figure 24 : lancement de docking par FlexX

- **Analyse des résultats**

Après quelques secondes à quelques minutes, selon la taille du ligand, nous pouvons observer sur l'écran (Fig 24) :

- ✓ Une image 3D de l'inhibiteur qui vient se placer dans le site actif de l'enzyme.
- ✓ Un tableau de solutions contenant tous les résultats obtenus (RMSD, score, ...etc).
- ✓ Une figure de l'interaction enzyme-inhibiteur pour chaque solution possible.

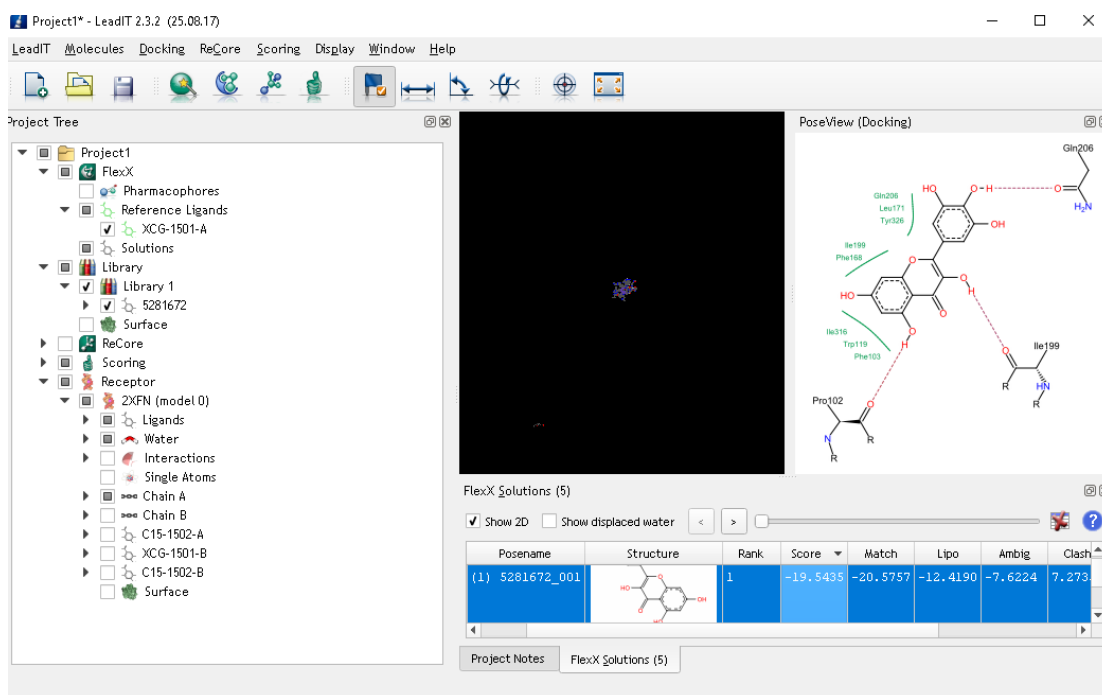


Figure 25 : Résultat de l'inhibiteur docker par FlexX.

- ✓ Les Résultats de docking effectués par le programme FlexX sont générés dans un fichier texte avec l'extension *.sdf*. Ce fichier fournit les meilleures positions de ligand (Top1 à Top200) dans le site actif de l'enzyme étudié, leur énergie d'interaction est donnée en Kj/mol. Chaque pose possède six scores représentés dans la figure suivante :

#	Posename	Structure	Rank	Score	Match	Lipo	Ambig	Clash	Rot	RMSD	Simil	#Match
1	(1) 4865108_001		1	-14.9530	-13.8345	-5.3689	-6.2150	2.2654	2.8000			6
2	(1) 4865108_002		2	-14.6251	-13.4773	-5.7907	-5.7505	2.1935	2.8000			7
3	(1) 4865108_003		3	-13.4784	-13.0965	-4.7142	-6.4176	2.5499	2.8000			4

Figure 26 : Résultats du docking de meilleures positions de ligand.

2.5. Règle de lipinski

Un contributeur majeur dans le domaine de la caractérisation de composés « drug-like » est Lipinski avec la « règle des 5 » [63]. Cette règle décrit un ensemble de critères, permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Selon cette règle un composé possède toutes les chances d'être disponible oralement s'il respecte au moins 3 des 5 critères suivantes :

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da).
- Le coefficient de partition octanol/eau (logP) ou une lipophile entre -2 et 5.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (OH et NH) doit être ≤ 5 .
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (O et N) doit être ≤ 10 .

Possède un nombre de liaisons rotatives inférieur à 15. [64]



Chapitre V :
Résultats
et
Discussion

1. Tests de fiabilité du programme de docking

Afin de réaliser le protocole de docking moléculaire développé dans la partie « méthode » de notre travail, nous avons jugé utile d'évaluer la fiabilité des deux programmes FlexX et Surfex-Dock via le test RMSD. Ce test a été conforté par une analyse visuelle afin de confirmer davantage les résultats

1.1. Test RMSD

Le RMSD entre deux poses est une mesure géométrique de la distance entre les positions atomiques de la structure expérimentale et celles de la structure prédite du complexe ligand site de liaison.

Pour réaliser un calcul de RMSD, le ligand co-cristallisé d'une cible donnée est extrait, et repositionné par docking dans le site actif. C'est ce qu'on appelle en anglais le « cognate redocking » ou encore « self docking ».

La prédiction est acceptable lorsque la valeur du RMSD obtenue est $\leq 2\text{\AA}$. Pour cela le test RMSD des deux logiciels a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligands qui ont été téléchargés à partir de la PDB « Protein Data Bank » au format pdb de manière arbitraire.

Les résultats de RMSD des 100 complexes seront retrouvés dans l'annexe N°1. La figure suivante représente le pourcentage (%) des résultats de 100 complexes à deux intervalles de RMSD pour les programmes Surfex et FlexX :

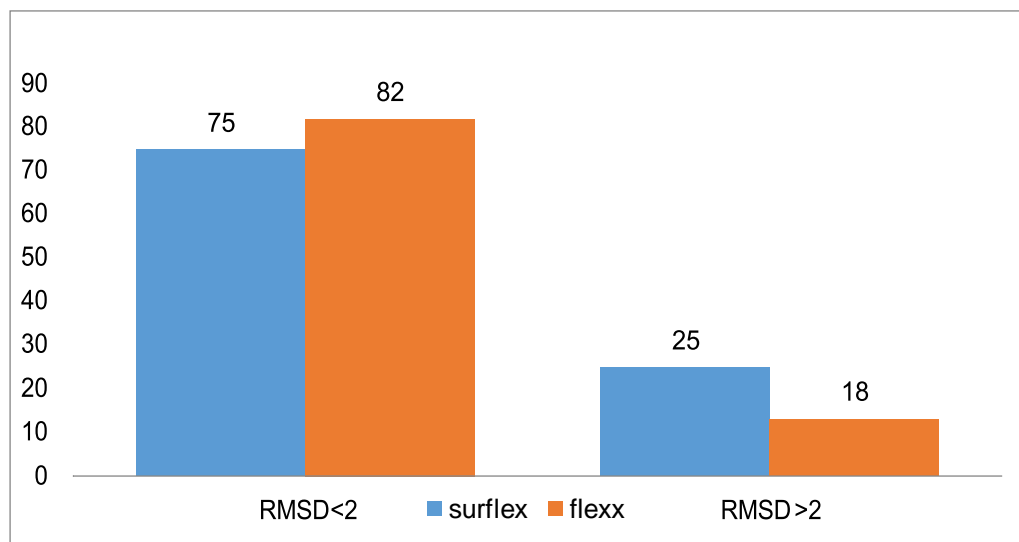


Figure 27 : Résultats en % obtenus par Surfex et FlexX à deux intervalles de RMSD (Å)

Les résultats montrent que 75% des complexes présentes des valeurs de RMSD inférieures à 2 Å et que 25% supérieures à 2 Å avec le programmes Surfex conformément aux travaux de Teniou. S (2012) ; Chikhi A ; Bensegueni A (2008) qui montrent que les pourcentages RMSD $\leq 2\text{Å}$ sont respectivement de 85.5% et 63% [65,66]. Le programme FlexX donne 82% des complexes dont le RMSD inférieures à 2 Å et 13% supérieures à 2 Å. Ces résultats sont identiques à celles obtenus par le travail de Merzoug A. (2018) [54]

1.2. L'analyse visuelle

L'analyse visuelle faisant suite au test RMSD est aussi une étape essentielle pour juger la performance des programmes Surfex et FlexX. Elle permet de visualiser les résultats décrits par la valeur numérique RMSD. La visualisation a été effectuée par la programme Discovery Studio Visualizer.

1.2.1. Programme Surfex :

L'analyse visuelle a été réalisée sur trois complexes disponibles dans la PDB. Le RMSD obtenu avec le premier et le deuxième complexe (3ISN, 2XFN) étaient inférieur à 2 Å alors que le troisième (4KQ8) était supérieur à cette valeur seuil (voir tableau N°3) :

Tableau N° 3 : Valeurs de RMSD des trois complexes étudiés

	Codes PDB	Codes des ligands	RMSD (Å)
Complexe 1	3ISN	EFZ	0,053
Complexe 2	2XFN	M14	1.193
Complexe 3	1NVT	ASD	14.254

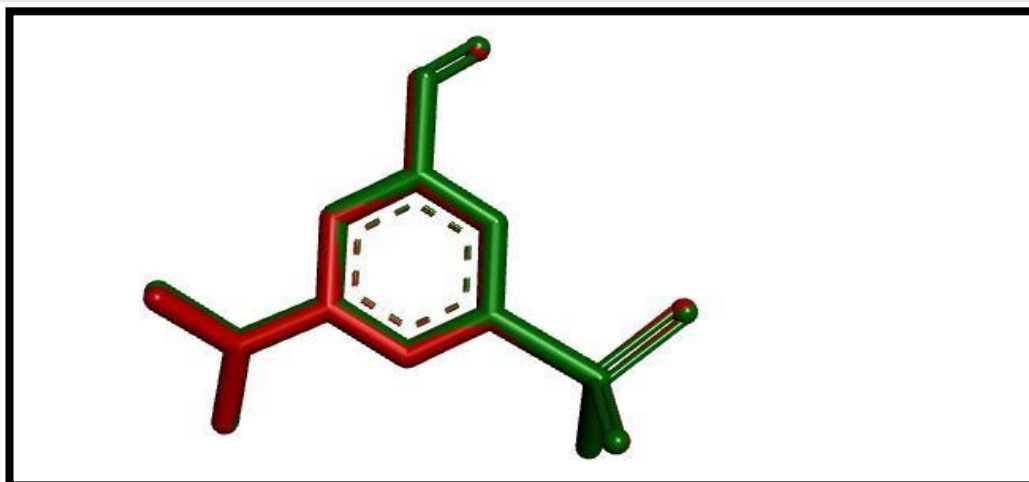


Figure 28 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rouge) et du final-0 calculé par Surfex (coloré en vert) du complexe 3ISN (RMSD=0.053Å)

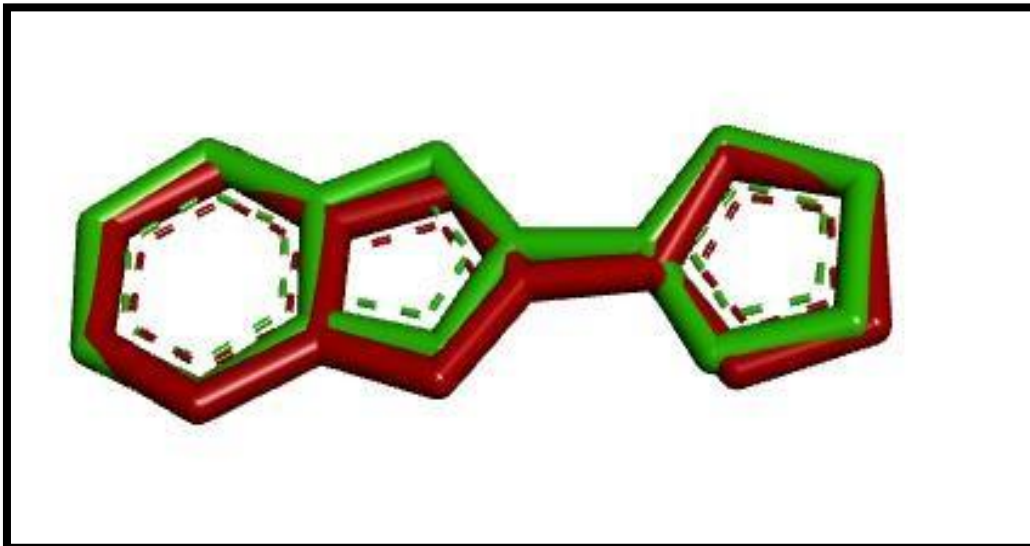


Figure 29 : Superposition de l'inhibiteur (coloré en rouge) et du final-0 calculé par Surflex (Coloré en vert) du complexe 2XFN (RMSD=1.193Å).

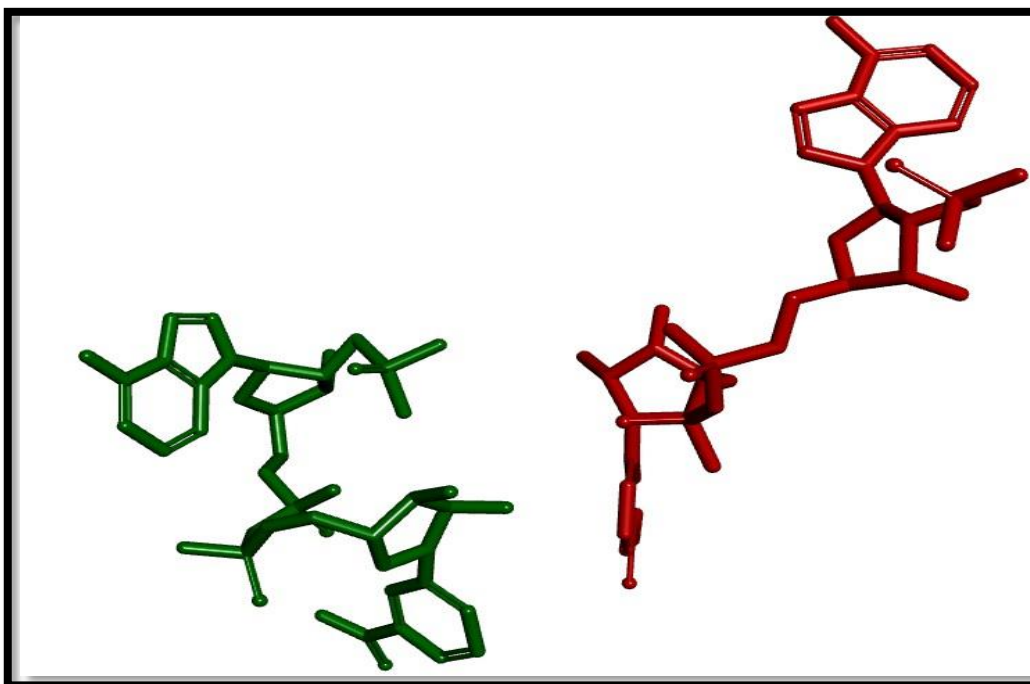


Figure 30 : mauvaise position de l'inhibiteur (coloré en rouge) et du final-0 calculé par Surflex (coloré en vert) du complexe 1NVT (RMSD=14.254Å)

1.2.2. Programme FlexX :

L'analyse visuelle a été réalisée sur trois complexes : 4IVA, 2XFN et 1H07 avec des valeurs de RMSD : 0.2823 ; 0.4081 et 9.2794 respectivement (voir figure 26,27 et 28) :

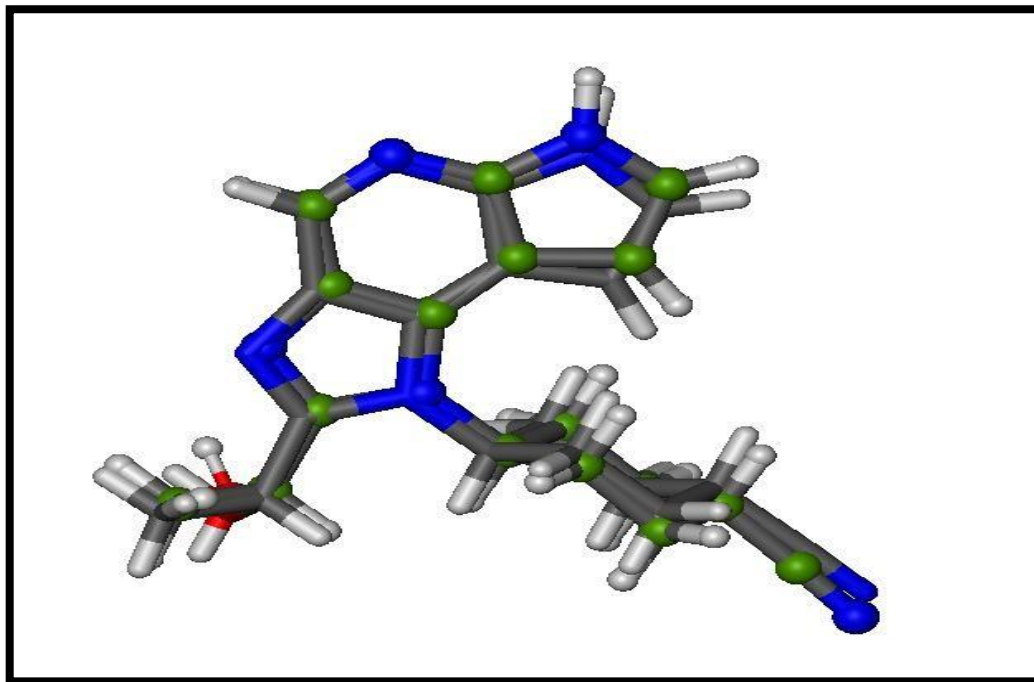


Figure 31 : Superposition de l'inhibiteur (bâton carbone en gris) et sa conformation prédite par FlexX (boule et bâton carbone en vert) du complexe 4IVA (RMSD=0.2823Å).

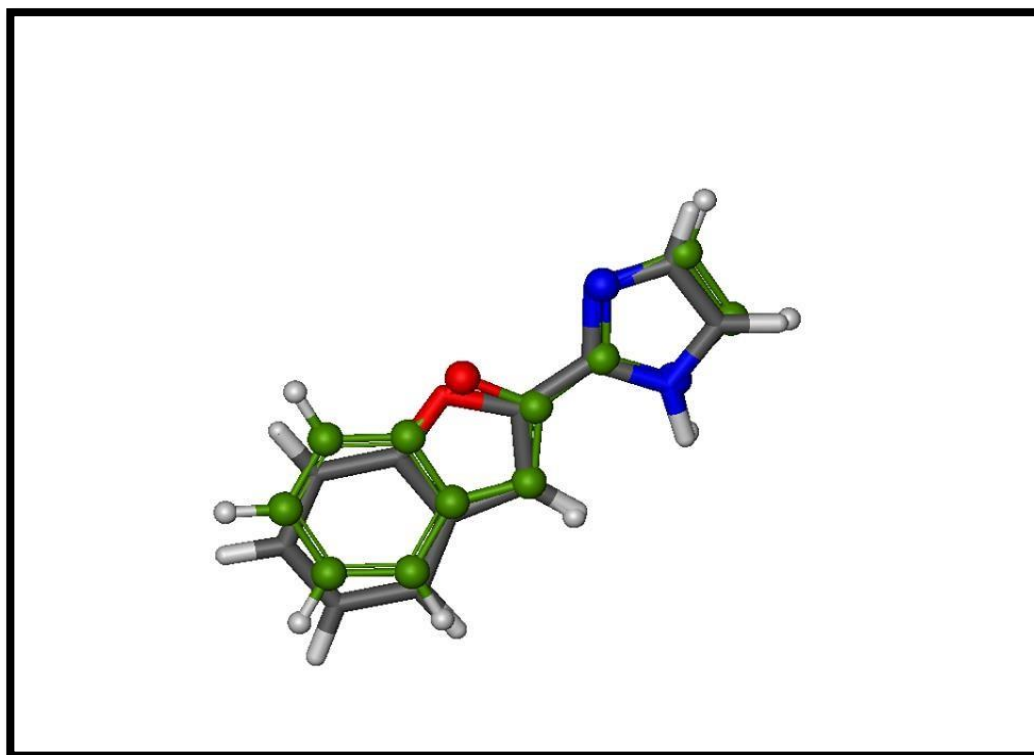


Figure 32 : Superposition de l'inhibiteur (bâton carbone en gris) et sa conformation prédite par FlexX (boule et bâton carbone en vert) du complexe 2XFN (RMSD=1.0213Å).

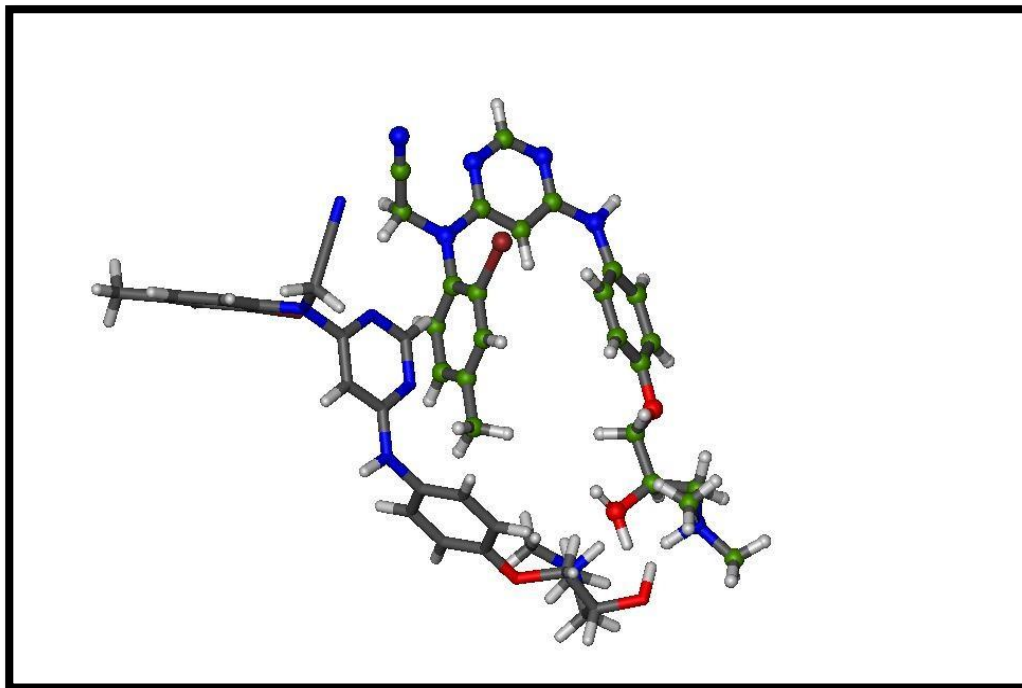


Figure 33 : Superposition de l'inhibiteur (bâton carbone en gris) et sa conformation prédite par FlexX (boule et bâton carbone en vert) du complexe 1H07 (RMSD=9.2794 Å).

1.2.3 Conclusion :

Le test RMSD et l'analyse visuelle apportent la preuve de la performance des programmes surflex et FlexX. Ils peuvent être utilisés sans trop risque d'erreurs pour étudier les mécanismes d'inhibition de MAOB.

2. Conception des nouveaux inhibiteurs de MAOB :

Les inhibiteurs naturels de la monoamine oxydase sont des médicaments candidats prometteurs pour le traitement de plusieurs troubles neurodégénératifs et neuropsychologiques, notamment la dépression, l'anxiété, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Nous avons testé par docking moléculaire en utilisant les deux programmes Surfex et FlexX l'activité inhibitrice d'une collection de similaires chimiques à base d'eugénol, dans le but de développer des nouveaux inhibiteurs plus efficaces d'eugénol qui est utilisé dans le traitement des troubles neurologiques. La banque des données *PubChem* propose 253 molécules avec un taux de similarité allant jusqu'à 96%.

2.1. Le complexe MAOB-Eugéno

L'eugéno a montré une valeur d' $IC_{50} = 13.30 \pm 0.037 \mu M$ pour MAO-B [44]. La simulation réalisée par Surflex et FlexX nous a permis d'évaluer le score d'affinité et d'énergie entre le composé eugéno et la MAOB.

Pour Surflex un score de $2.59 M^{-1}$ se traduit par la formation d'une liaison hydrogène entre l'oxygène 2 de l'inhibiteur et l'oxygène de la fonction carboxylique du résidu ILE199 (C₈-O---O -ILE199) séparés par une distance de 1.99 Å. De nombreuses interactions de type hydrophobe assurent également la stabilité du complexe MAOB-eugéno. Ces interactions sont formées entre l'inhibiteur et les résidus : LEU171 ; GLN206 ; TYR326 ; CYS172 ; TYR435 ; PHE168 de site actif de l'enzyme 2XFN. (Figures 29 et 30)

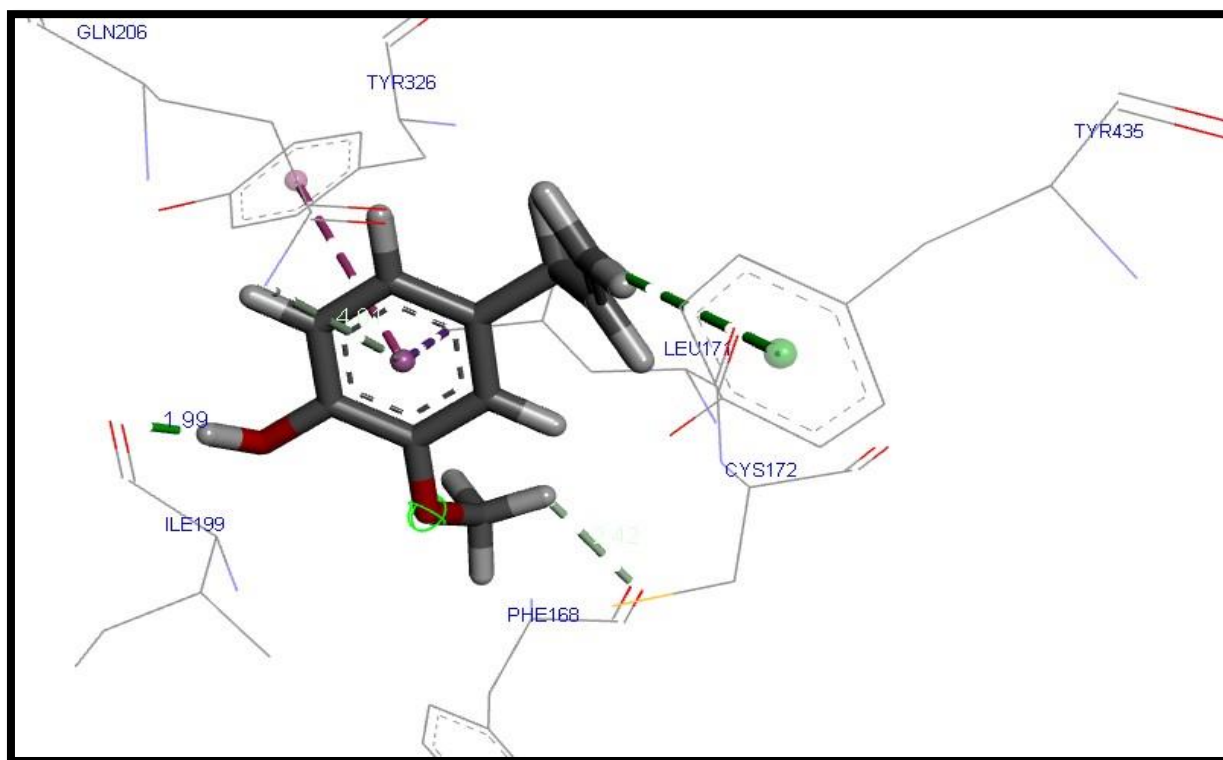


Figure 34 : Mode d'interaction de l'eugéno dans le site actif de la MAOB par Surflex

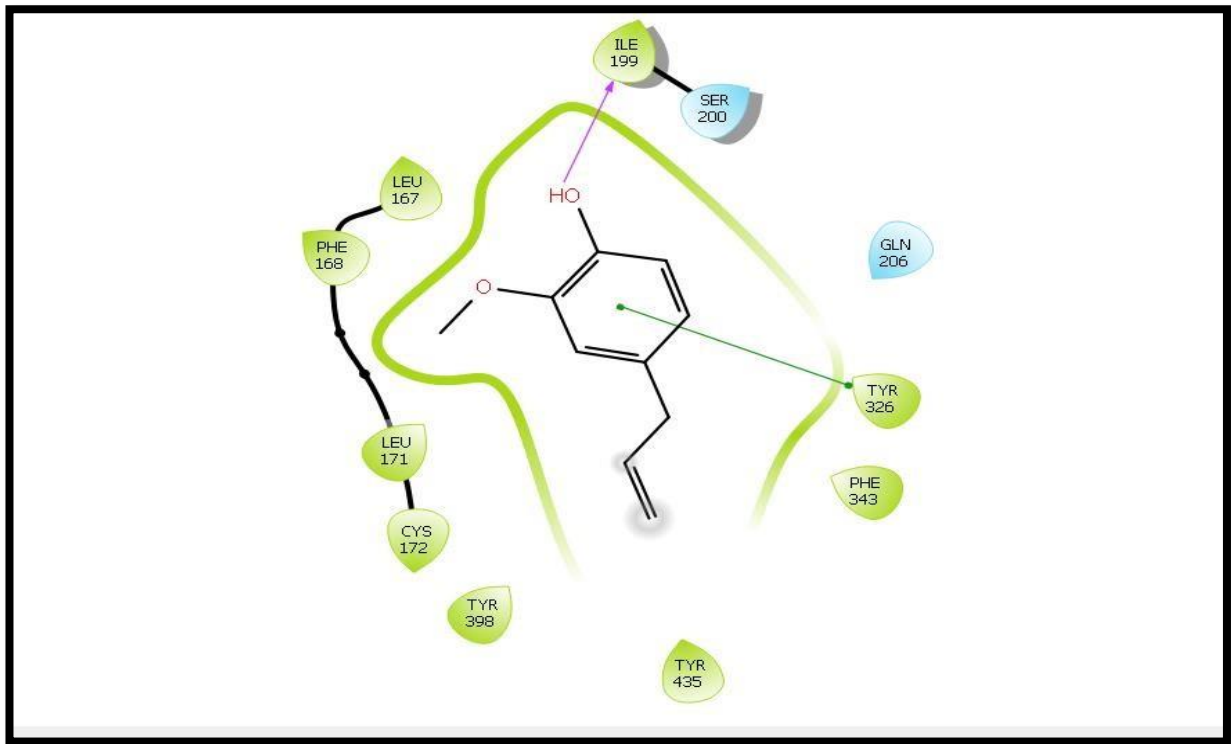


Figure 35 : Mode d'interaction de l'eugénol dans le site actif en 2D par Maestro

Pour FlexX un score de -10.47 Kj/mol se traduit par la formation des deux liaisons hydrogène la première entre l'oxygène 2 de l'inhibiteur et l'oxygène de la fonction carboxylique du résidu ILE199 ($C_8-O_2 \cdots O-ILE199$) séparés par une distance de 1.90 Å ; la deuxième entre l'oxygène 1 de l'inhibiteur et l'oxygène de la fonction carboxylique du résidu TYR326 ($C_6-O_1 \cdots O-TYR326$) séparé par une distance de 1.95 Å. De nombreuses interactions de type hydrophobe assurent également la stabilité du complexe MAOB-eugénol. Ces interactions sont formées entre l'inhibiteur et les résidus : LEU171 ; TYR326 ; PHE103 ; LEU 164 ; ILE316 ; ILE199 de site actif de l'enzyme 2XFN. (Figures 31et 32)

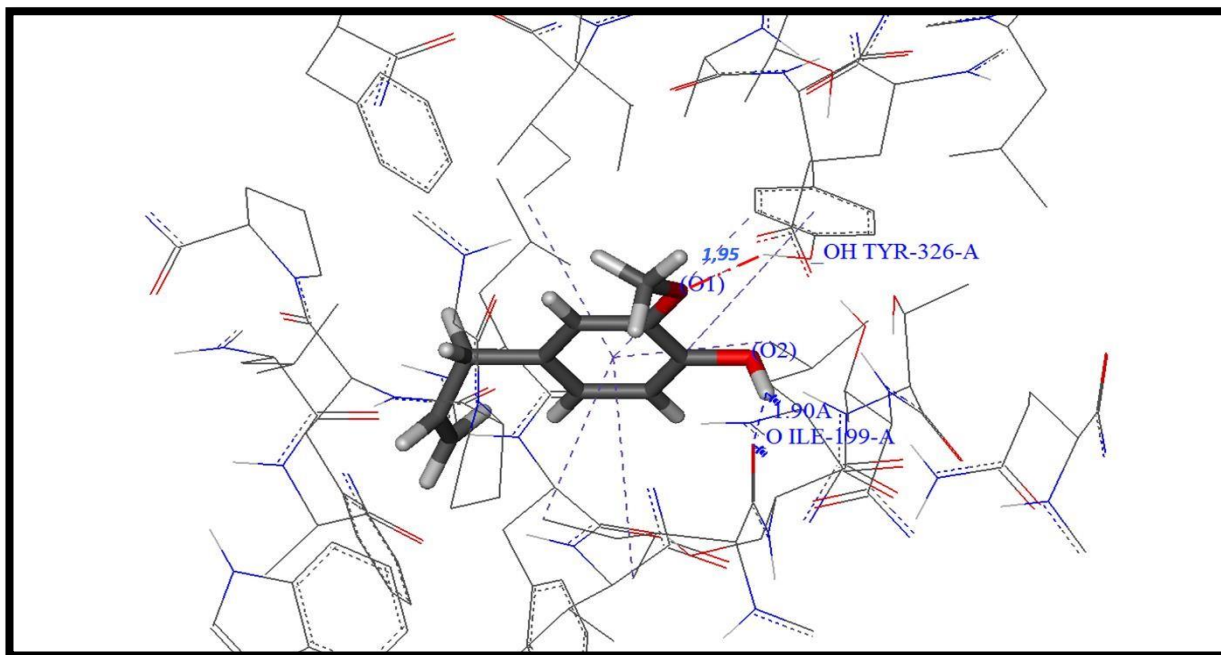


Figure 36 : Mode d'interaction de l'eugénol avec le site actif de l'enzyme réalisé par FlexX

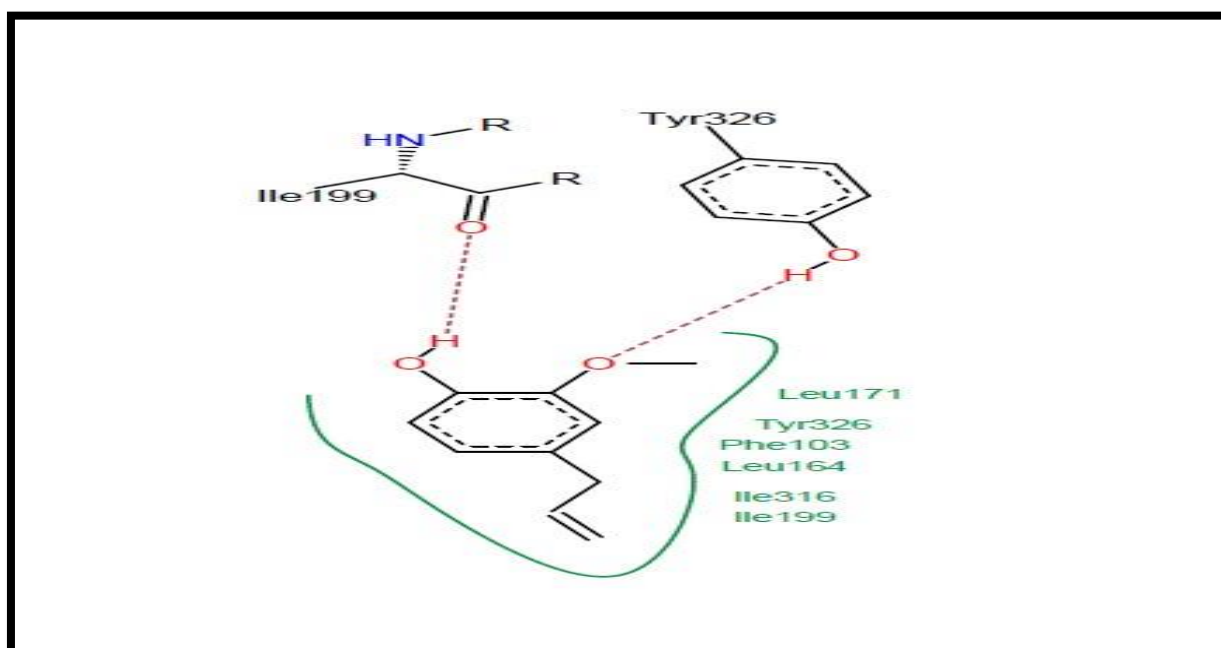


Figure 37 : Mode d'interaction de l'eugénol avec le site actif en 2D par FlexX

Nous remarquons que le programme FlexX a bien simulé l'eugénol dans le site actif de MAOB par comparaison avec le programme Surflex. Cela est expliqué par l'apparition de deux liaisons établies avec l'eugénol envers le site actif avec des petites distances 1.90 Å et 1.95 Å données par le programme FlexX, alors que Surflex nous a donné seulement une liaison hydrogène avec la distance 1.99 Å.

2.2. Recherche de nouveaux inhibiteurs de la MAOB :

Dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs plus efficaces de la MAOB, nous avons testé par docking moléculaire l'activité inhibitrice d'une collection de similaires chimiques de l'eugénol. La banque de données *PubChem*. Propose 253 molécules similaires de l'eugénol avec un taux de similarité allant jusqu'à 96 % rappelons que l'eugénol a la capacité d'inhiber la MAOB avec un $IC_{50} = 13.30 \pm 0.037$ [44]

D'après les résultats du docking moléculaire, nous remarquons une amélioration dans le score d'affinité allant du $2.59 M^{-1}$ (score pour l'eugénol) jusqu'à $4.6 M^{-1}$ avec Surflex et une amélioration importante avec le programme FlexX, dont le score d'énergie est passé de -10.47 à -19.4535 KJ/mol.

Les deux tableaux suivants montrent les résultats des meilleurs similaires pour les deux programmes.

Tableau N° 4 : Les scores des 17 meilleurs similaires obtenus suite au docking moléculaire avec Surflex

Composé	Numéro d'accèsion (CID)	Score M^{-1}
1	CID : 69738217	4.6
2	CID : 129886753	4.23
3	CID : 87233700	4.12
4	CID : 88222957	3.91
5	CID : 68528565	3.90
6	CID : 28297117	3.78
7	CID : 23093416	3.77
8	CID : 75041507	3.76
9	CID : 23093396	3.73
10	CID : 59125912	3.73
11	CID : 12641158	3.71
12	CID : 15593817	3.64
13	CID : 28297118	3.63
14	CID : 57164275	3.63
15	CID : 91217144	3.63

16	CID : 129830140	3.63
17	CID : 71527392	3.60

Tableau N° 5: Les scores des 18 meilleurs similaires obtenus suite au docking moléculaire avec FlexX pour la 2XFN

Composé	Numéro d'accésion (CID)	Score Kj/mol
1	Conformer3D_CID_5281672	-19.5435
2	Conformer3D_CID_57103802	-17.0727
3	Conformer3D_CID_91217144	-16.3588
4	Conformer3D_CID_13879729	-15.9869
5	Conformer3D_CID_28297117	-15.9771
6	Conformer3D_CID_91753526	-15.4712
7	Conformer3D_CID_129062515	-15.4664
8	Conformer3D_CID_129886753	-15.1745
9	Conformer3D_CID_2723653	-14.9761
10	Conformer3D_CID_130033451	-14.9453
11	Conformer3D_CID_130033454	-14.7010
12	Conformer3D_CID_11159507	-14.5277
13	Conformer3D_CID_89160378	-14.4803
14	Conformer3D_CID_73427323	-14.3566
15	Conformer3D_CID_45266887	14.3563
16	Conformer3D_CID_3016830	-14.3305
17	Conformer3D_CID_131490537	-14.1194
18	Conformer3D_CID_129674757	-14.0163

3. Application de la règle de lipinski sur les meilleurs composés flexx et surflex

3.1. Application de la règle de lipinski sur les meilleurs composés simulés par surflex

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la règle de 5 de Lipinski sur les 17 composés présentant une affinité supérieure à celle d'eugénoï par le programme surflex.

Tableau N° 6 Application de la règle de Lipinski sur les 17 composés présentant une affinité supérieure à celle d'eugénoï par le programme surflex.

CID	SCORE	PM	LogP	Donneur d'H	Accepteur d'H	Nb de liaisons retables
Eugenol	2.59	164.20	2.10	1	2	3
69738217	4.6	292.46	7.18	1	2	12
129886753	4.23	242.27	2.82	2	3	3
87233700	4.12	180.20	1	2	3	3
88222957	3.91	192.21	3.31	2	3	3
68528565	3.90	224.30	2.62	2	3	7
28297117	3.78	197.23	1.34	3	4	5
23093416	3.77	264.41	6.17	1	2	10
75041507	3.76	262.39	6.20	1	2	9
59125912	3.73	264.41	5.62	1	2	9
23093396	3.73	222.33	4.66	1	2	7
12641158	3.71	180.20	1.37	2	3	3
15593817	3.64	230.26	2.76	2	3	3
91217144	3.63	212.20	0.14	4	5	3
28297118	3.63	197.29	1.34	3	4	5
57164275	3.63	196.25	1.61	2	3	5
129830140	3.63	212.20	0.14	4	5	3
71527392	3.60	234.29	2.72	2	3	5

3.2 Application de la règle de lipinski sur les meilleures composées de Flexx

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la règle de 5 de Lipinski sur les 18 composés présentant une affinité supérieure à celle d'eugénoï par le programme Flexx.

Tableau N° 7: Application de la règle de Lipinski sur les 18 composés présentant une affinité supérieure à celle d'eugénoï par le programme Flexx.

CID	Score	PM	LogP	Donneur d'H	Accepteur d'H	Nb de liaisons retables
Eugenol	10.4764	164.20	2.10	1	2	3
Conformer3D_CID_5281672	-19.5435	318.24	1.39	6	8	1
Conformer3D_CID_57103802	-17.0727	226.28	3.23	1	2	3
Conformer3D_CID_91217144	-16.3588	212.20	0.14	4	5	3
Conformer3D_CID_13879729	-15.9869	166.18	1.03	2	3	2
Conformer3D_CID_28297117	-15.9771	197.23	1.34	3	4	5
Conformer3D_CID_91753526	-15.4712	180.20	2.64	2	3	2
Conformer3D_CID_129062515	-15.4664	166.18	2.39	2	3	2

Conformer3D_CID_129886753	-15.1745	242.27	2.82	2	3	3
Conformer3D_CID_2723653	-14.9761	164.20	2.01	1	2	2
Conformer3D_CID_130033451	-14.9453	190.24	2.46	1	2	1
Conformer3D_CID_130033454	-14.7010	190.24	2.46	1	2	1
Conformer3D_CID_11159507	-14.5277	164.20	2.21	1	2	2
Conformer3D_CID_89160378	-14.4803	206.24	1.95	2	3	4
Conformer3D_CID_73427323	-14.3566	178.23	2.58	1	2	2
Conformer3D_CID_45266887	14.3563	178.23	2.58	1	2	2
Conformer3D_CID_3016830	-14.3305	166.22	2.79	1	2	2
Conformer3D_CID_131490537	-14.1194	194.23	1.92	2	3	3
Conformer3D_CID_129674757	-14.0163	180.20	2.64	2	3	2

Les résultats du deux tableaux montrent que les composés s'inscrivent dans la marge des critères de la règle de Lipinski. Nous pouvons conclure que ces composés sont capables d'inhiber la monoamine oxydase sans poser des problèmes d'absorption par voie orale.

4. Etude des interactions des trois meilleurs similaires pour Surfex :

Afin d'élucider les mécanismes d'interaction mis en jeu entre la monoamine oxydase B et son ligand (inhibiteur) nous nous sommes limitées dans ce travail, à l'étude des trois meilleures similaires (voir tableau N°5). Le mode d'interaction de ces similaires avec la MAOB (2XFN) a été étudié avec le programme de visualisation « Discovery Studio Visualizer ».

4.1. Etude des interactions du composé 1 (CID-69738217)

La simulation réalisée par Surfex, du composé 1 se caractérise par la valeur la plus élevée de score 4.6 M^{-1} . Ce score se traduit par la formation une seule liaison hydrogène entre le composé 1 et le site actif de la 2XFN. Cette liaison est formée entre l'oxygène 2 de l'inhibiteur et l'oxygène de la fonction carboxylique du résidu LEU 164 avec une distance de 2.08 \AA . Le composé 1 est également stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobiques avec les résidus : PHE103, PRO104, ILE316, ILE198, TRP119, LEU167, ILE199, ILE316, TYR398, VAL173, CYS172, LEU171, PHE168, GLN206 et TYR435 de l'enzyme (Voir Figure 33).

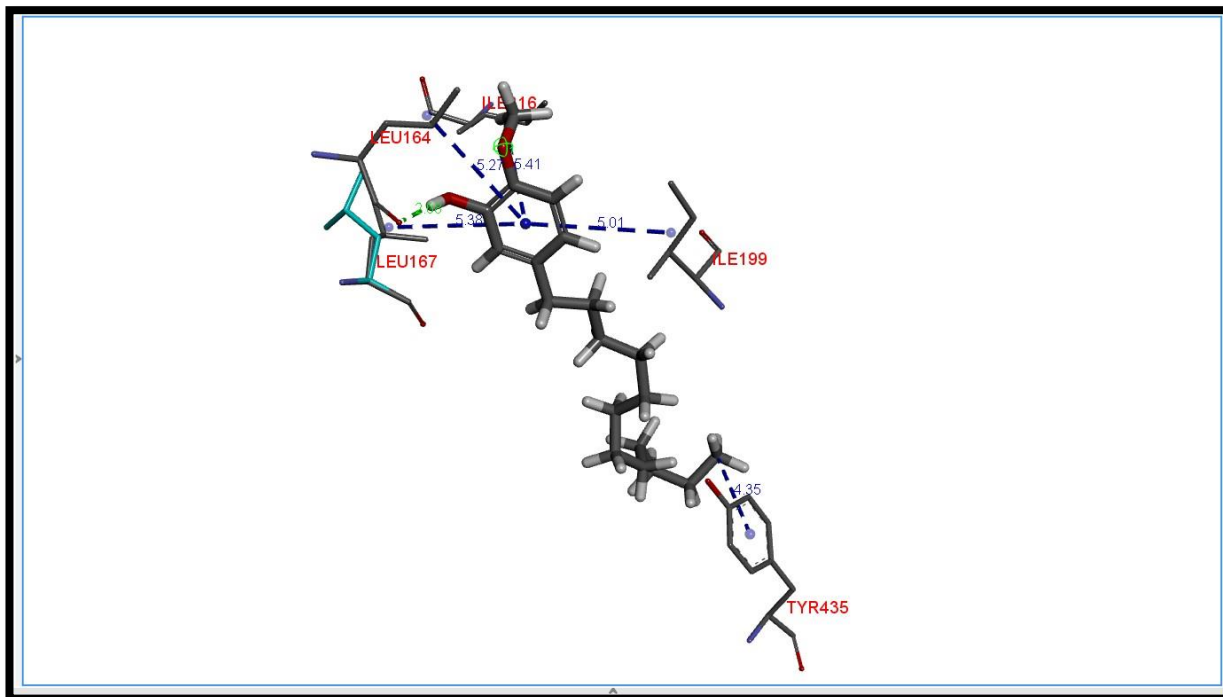


Figure 38 : Mode d'interaction du composé 1 (CID-69738217) avec le site actif de la MAOB par Surfex

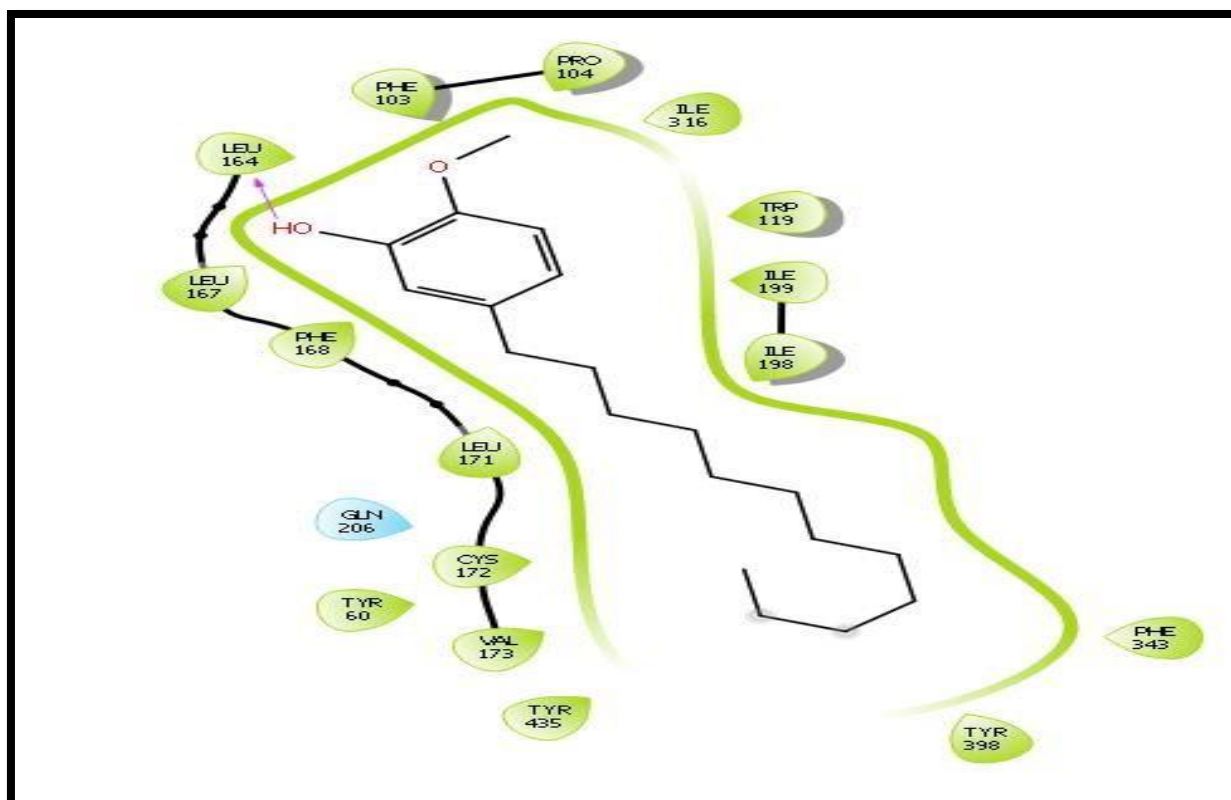


Figure 39 : Mode d'interaction du composé 1 (CID-69738217) avec le site actif de la MAOB en 2D par Maestro

4.2. Etude des interactions du composé 2 (CID-129886753)

Le docking moléculaire avec Surflex du composé 2 dans le site actif de la 2XFN donne un score $4.23M^{-1}$. Ce score se traduit par la présence de deux liaisons hydrogène dont la première est formée entre l'oxygène 3 de l'inhibiteur et l'oxygène du résidu TYR326 avec une distance de 1.92\AA , et la deuxième est formée entre l'oxygène 2 de l'inhibiteur et l'oxygène du résidu LEU164 séparés par une distance de 1.97\AA .

De plus, on observe des interactions hydrophobiques assurant la stabilité du complexe 2XFN - Composé 16 avec les résidus : THR202, GLU84, THR314, LEU171, LEU167, PHE168, ALA165, TRP119, PHE103, PRO104, PRO102

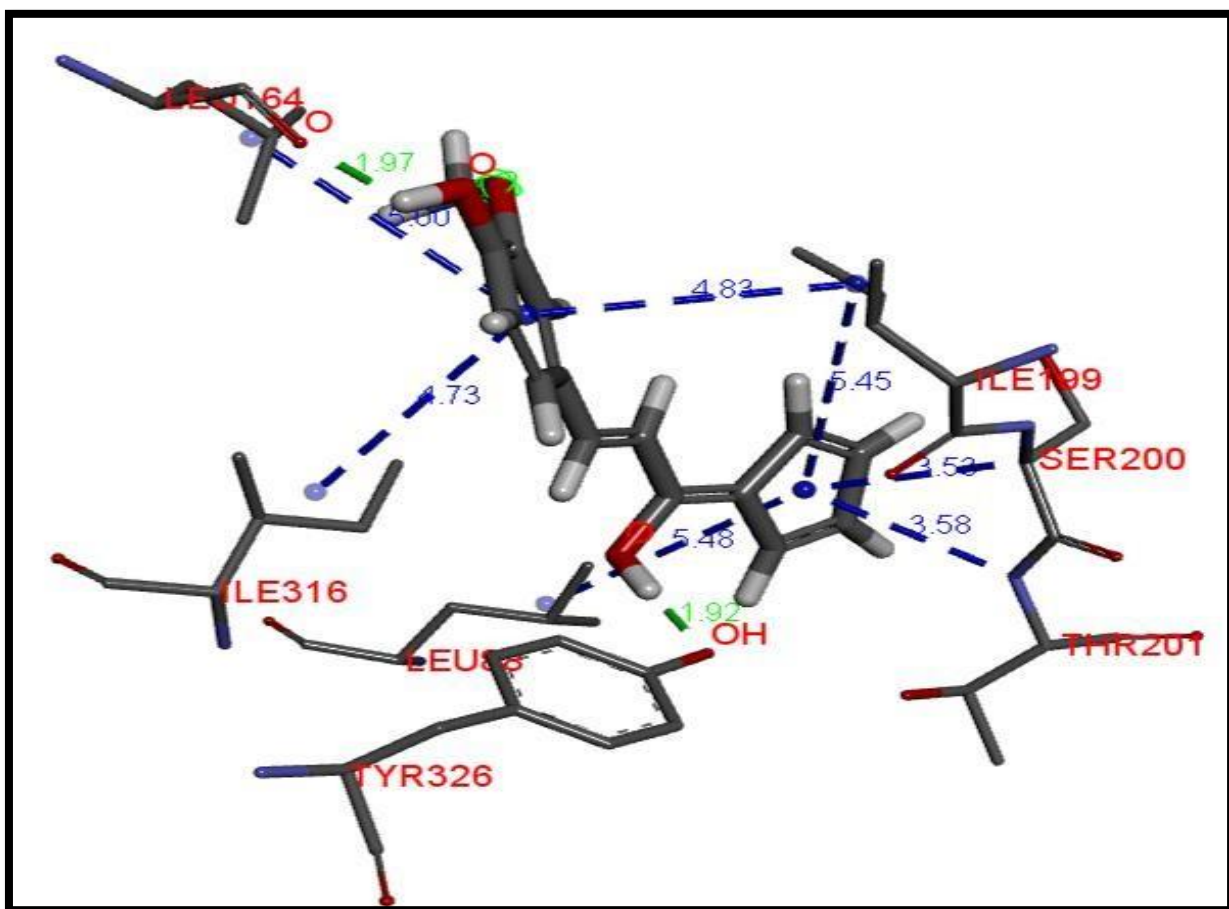


Figure 40 : Mode d'interaction du composé 2 (CID-129886753) avec le site actif de la MAOB par Surflex

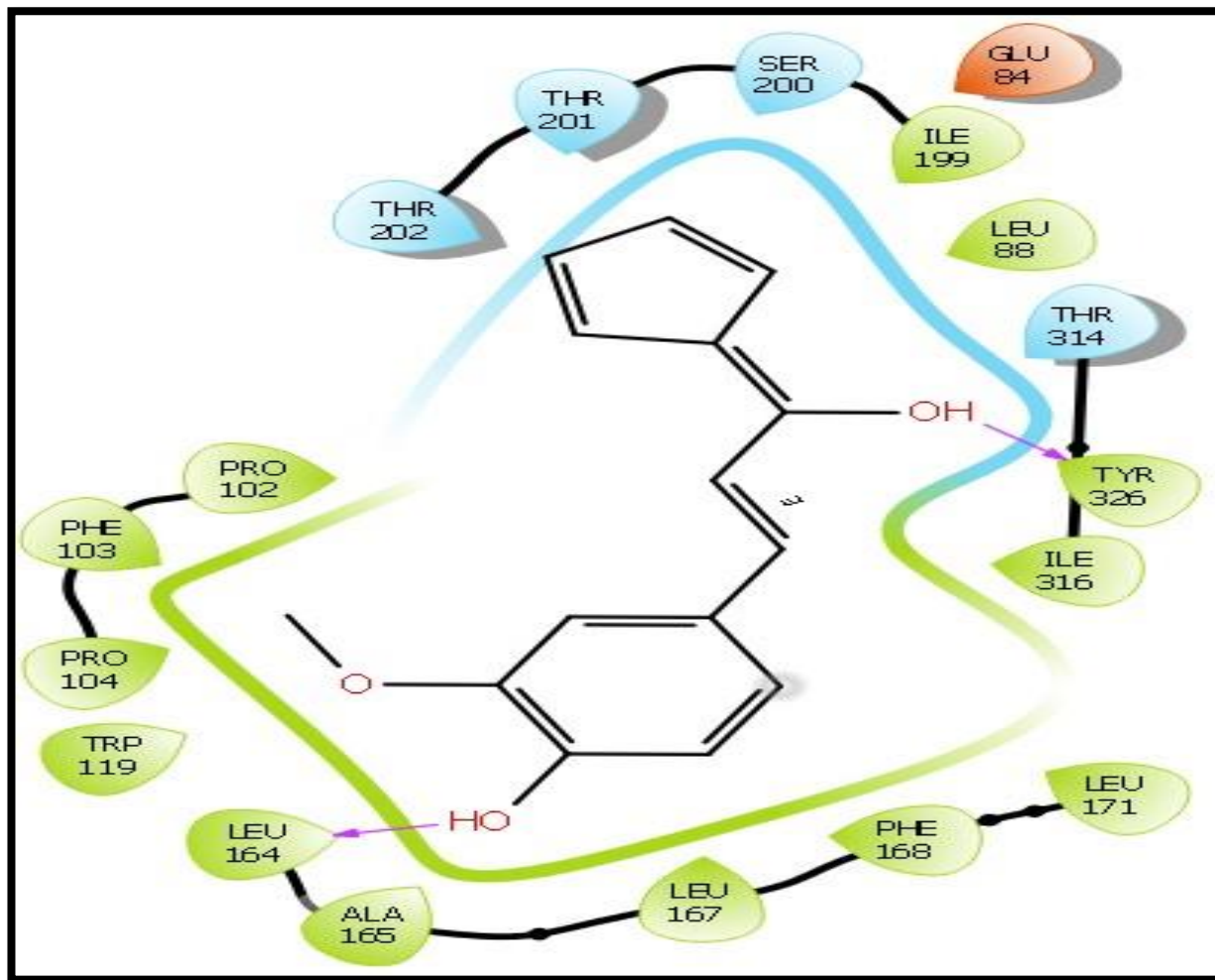


Figure 41 : Mode d'interaction du composé 2 (CID-129886753) avec le site actif de la MAOB en 2D par Maestro

4.3. Etude des interactions du Composé 3 (CID-87233700)

Le docking moléculaire avec Surfex du composé 3 au sein du site actif de l'enzyme MAOB (2XFN) donne l'un des meilleurs scores soit 4.12. Néanmoins, ce composé forme deux liaisons hydrogène lors de son interaction avec le site actif de la MAOB (Figure N°35) : la première entre l'oxygène 2 de l'inhibiteur et le résidu THR201 avec une distance de 1.99Å, la deuxième entre l'oxygène 3 de l'inhibiteur et le résidu GLY101 avec une distance de 2.19Å, au profit des nombreuses interactions hydrophobiques avec les résidus suivants qui stabilisent le complexe : THR314, ILE316, GLN206, PHE99, PRO102, ARG100, THR202, GLU84 et LEU328.

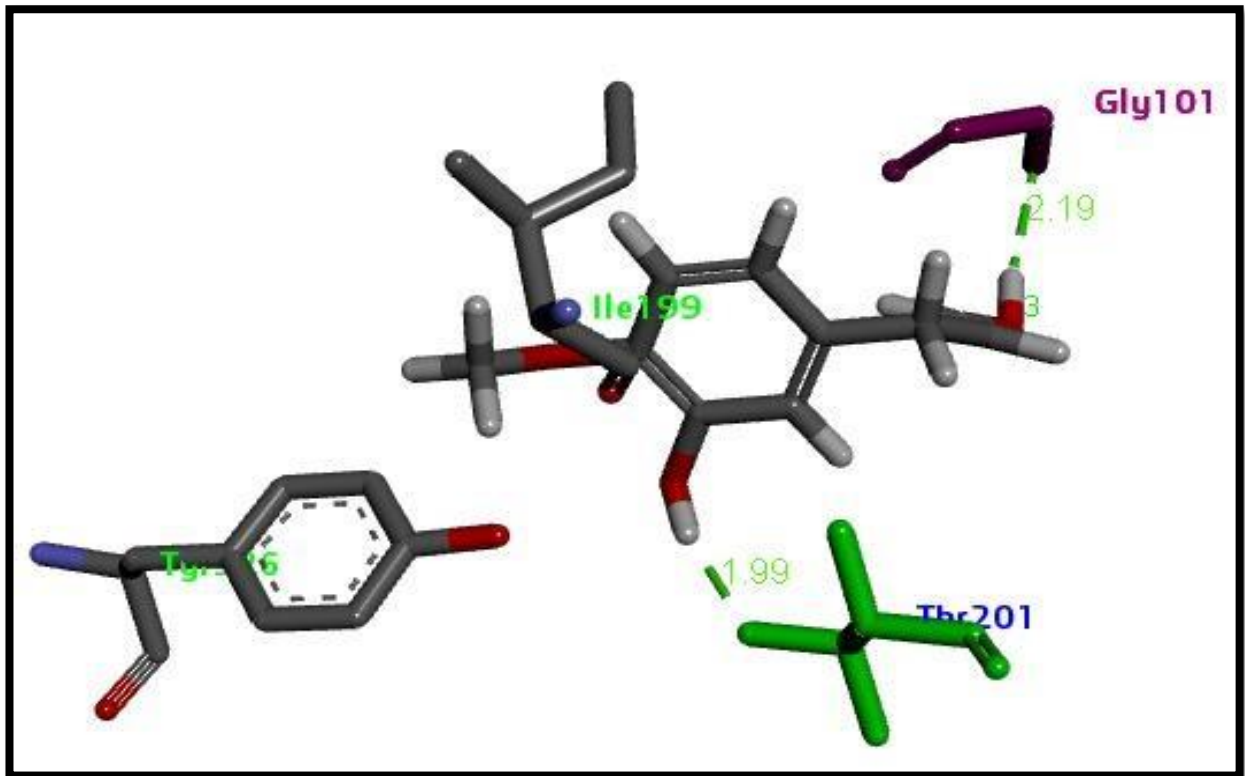


Figure 42 : Mode d'interaction du composé 3(CID-87233700) avec le site actif de la MAOBpar Surfex

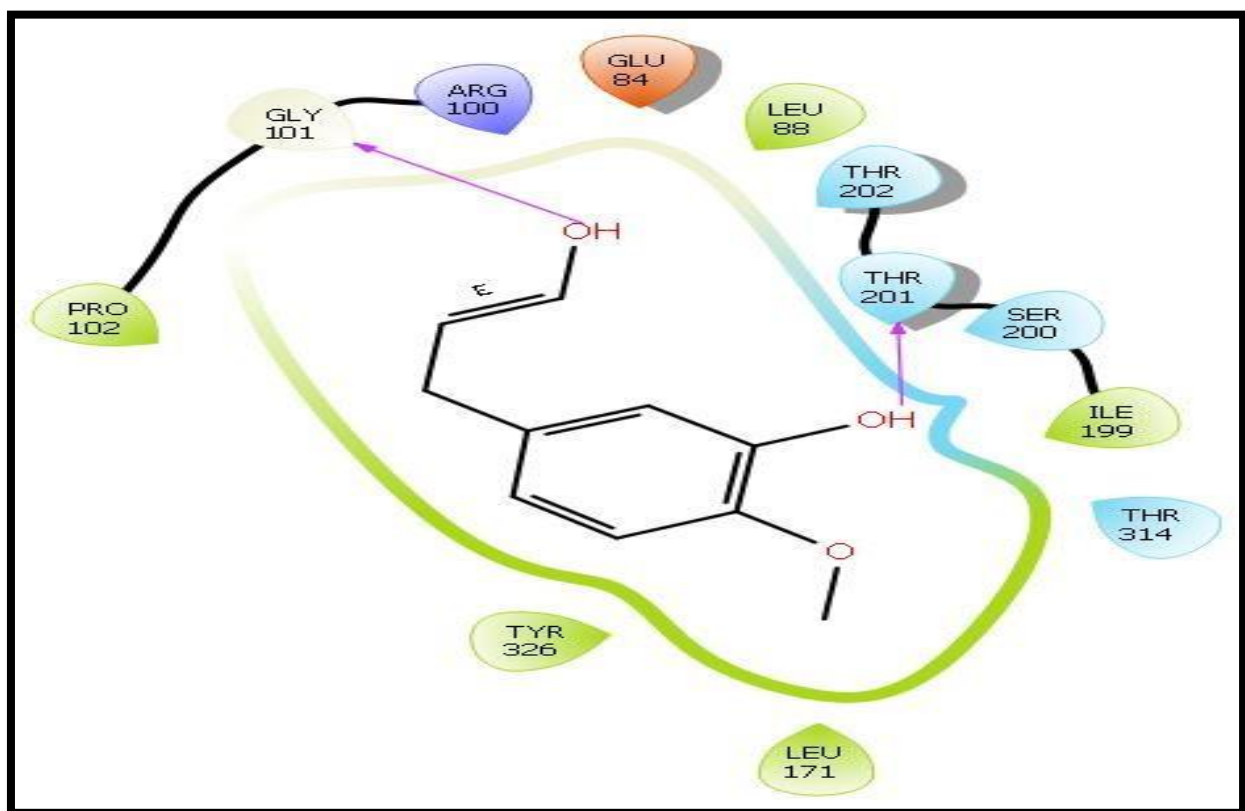


Figure 43 : Mode d'interaction du composé 3 (CID-87233700) avec le site actif de la MAOB en 2D par Maestro

5. Etude des interactions des trois meilleurs similaires pour FlexX :

Des interactions intéressantes ont été détectées entre le complexe MAOB et les trois meilleurs composés avec un grand nombre de liaisons et des valeurs des énergies d'interaction faibles. Nos résultats ont été représentés dans les figures et les tableaux suivants :

5.1. Le composé 1(CID_5281672)

Tableau N° 8. Score d'énergies ; nombre d'interactions ; distances-en Å et Numéro de la fragmentation pour le composé 1 (CID_5281672)

Liaisons Hydrogène	Atomes du ligand CID_5281672	Atomes et résidus du site actif	Distance (Å)	L'énergie du liaison K/mol
1	O3-H29	O-PRO-A	1.98	-4.7
2	O8-H33	OE1 GLN-206-A	2.25	-4
3	O2-H28	O ILE-199-A	1.69	-3.9

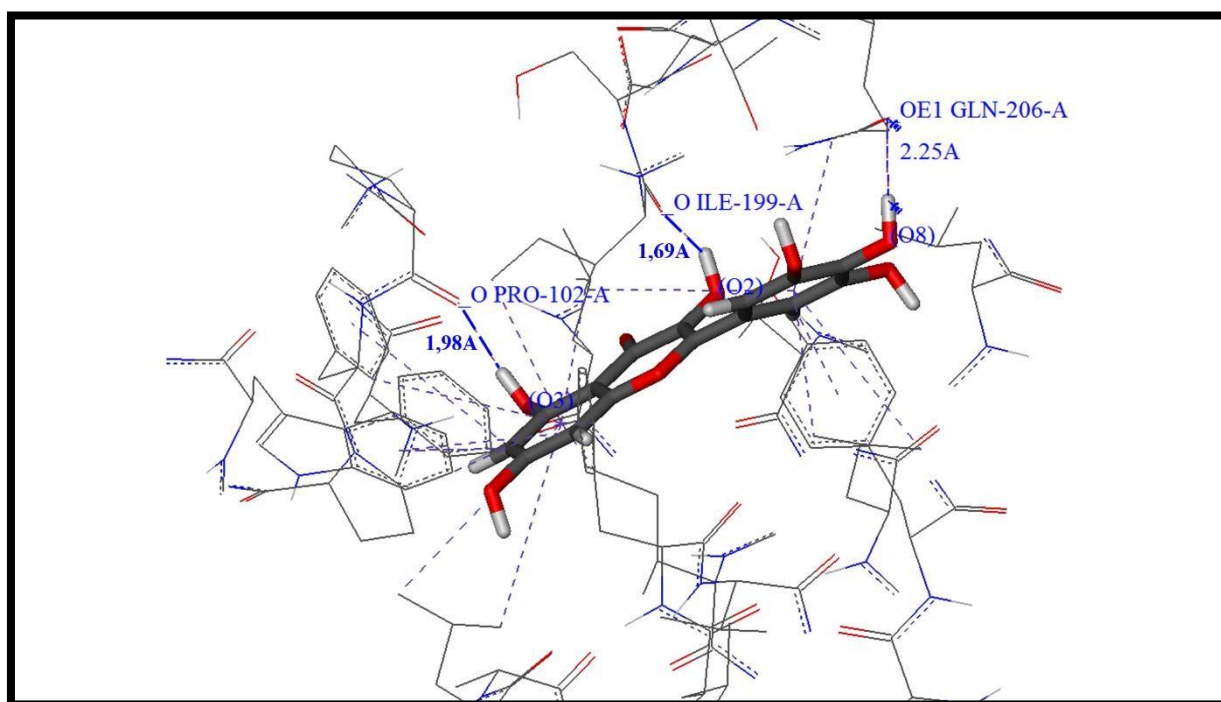


Figure 44 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_5281672) au site actif de MAOB par FlexX

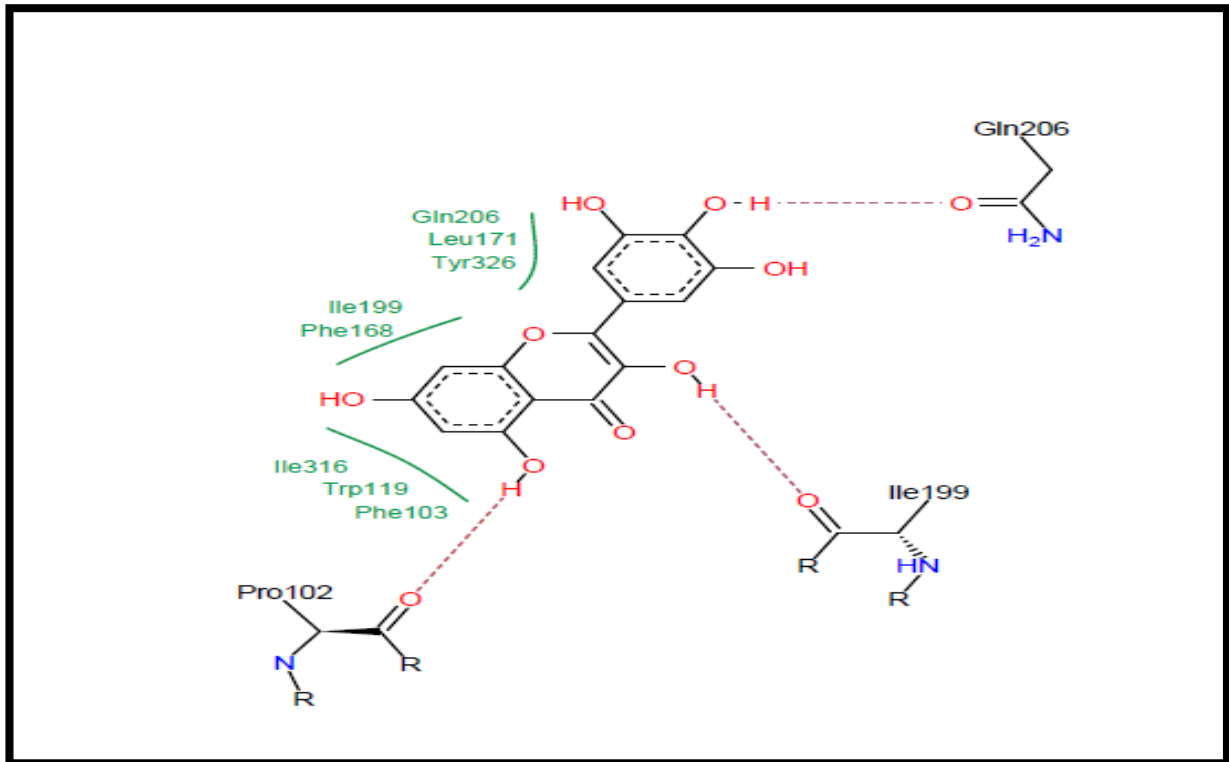


Figure 45: Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_5281672) au site actif de MAOB en 2D par FlexX

5.2. Le composé 2(CID_57103802)

Tableau N° 9. Score énergies ; nombre d'interactions ; distances en Å et Numéro de la fragmentation pour le composé 2 (CID_57103802)

Liaisons Hydrogène	Atomes du ligand CID_57103802	Atomes et résidus du site actif	Distance (Å)	l'énergie du liaisonKj/mol
1	O2-H	O LEU-171-A	2.16	-3.6

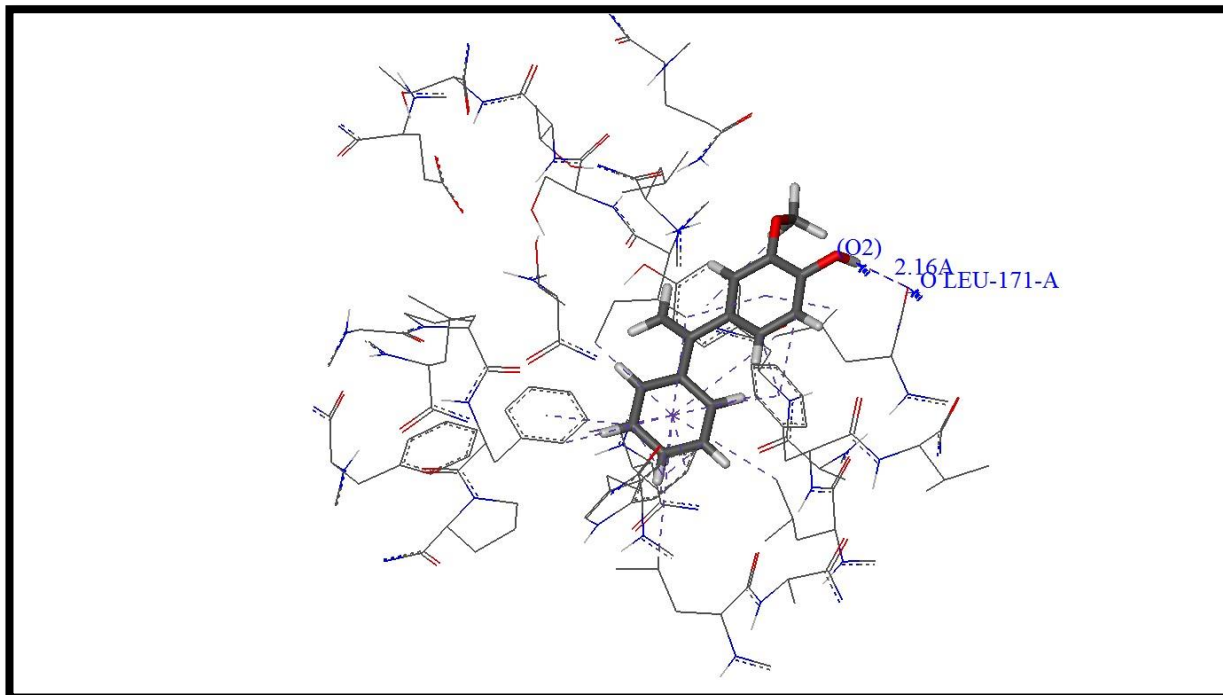


Figure 46 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_57103802) au site actif de MAOB par FlexX

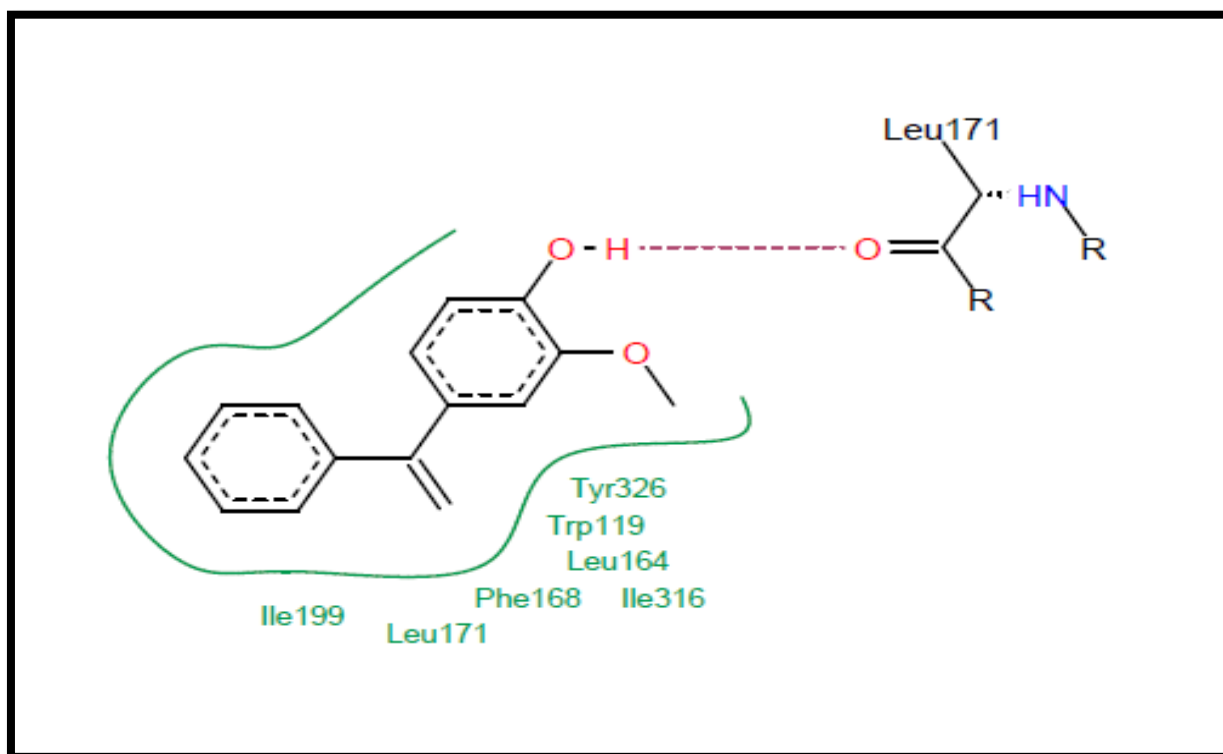


Figure 47 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_57103802) au site actif de MAOB en 2D par FlexX

5.3. Le composé 3(CID_91217144)

Tableau N° 10: Différentes énergies ; nombre d'interactions ; distances en Å et Numéro de la fragmentation pour le composé 3 (CID_91217144)

Liaisons Hydrogène	Atomes du ligand CID_91217144	Atomes et résidus du site actif	Distance (Å)	l'énergie du liaisonKj/mol
1	O3-H	O PRO-102-A	1.81	-4.5
2	O4-H	O PRO-102-A	2.03	-3.6
3	O5-H	O ILE-199-A	2.01	-4.7
4	O5-H	HH TYR-326-A	2.57	-0.2
5	O2-H	O LEU-164-A	2.22	-4.4

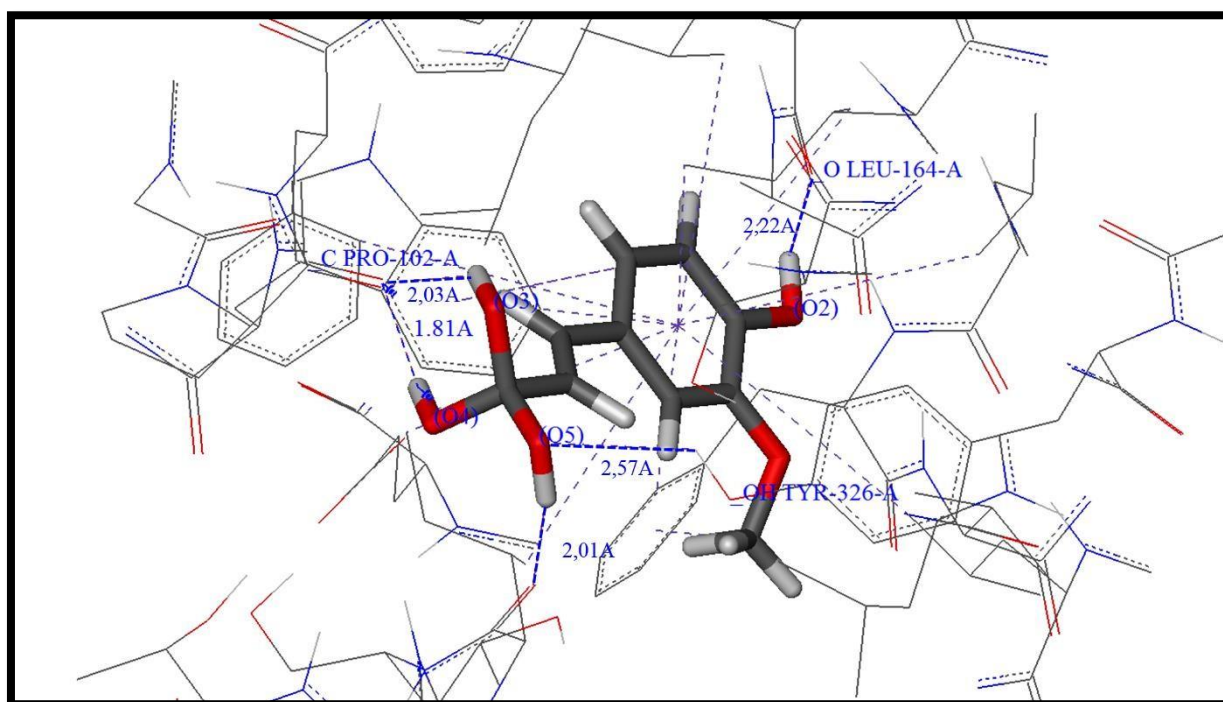


Figure 48: Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_91217144) au site actif de MAOB par FlexX

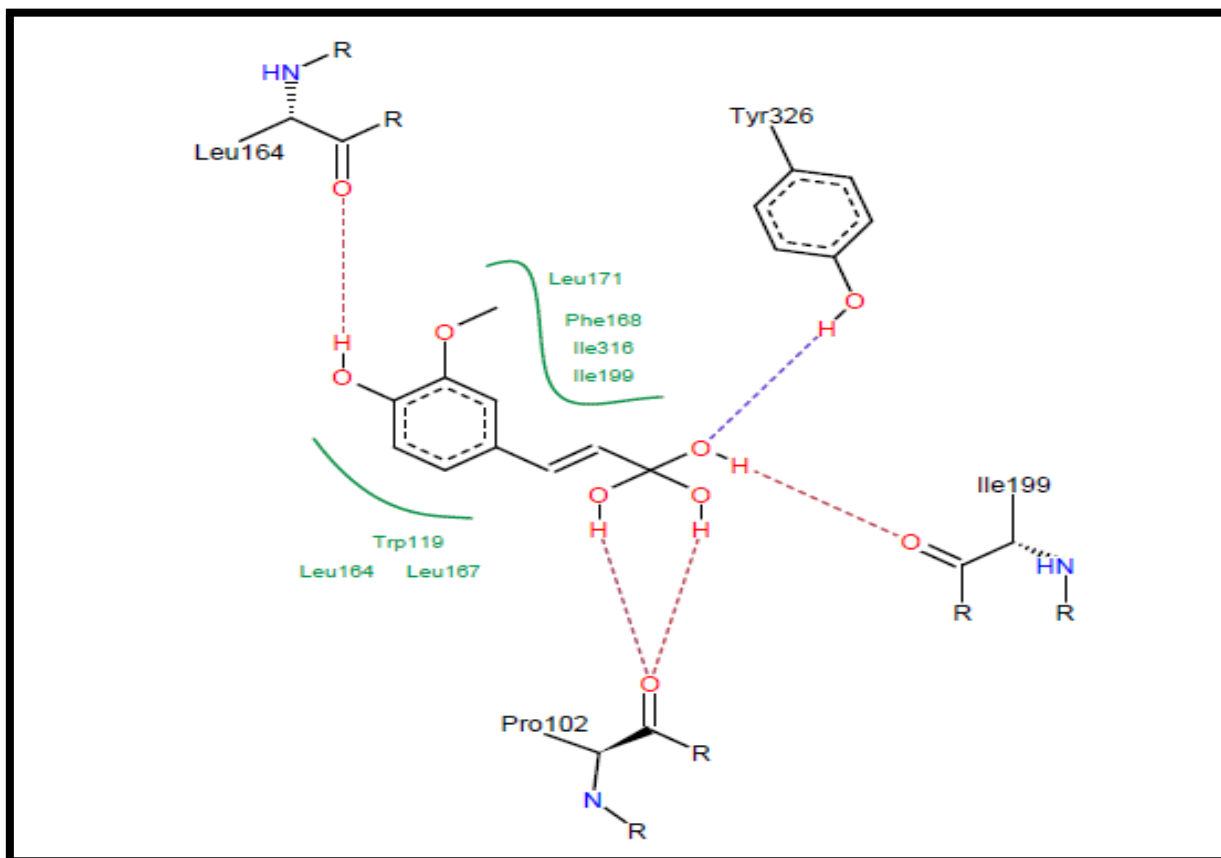


Figure 49 : Mode de liaison de l'inhibiteur (CID_91217144) au site actif de MAOB en2D par FlexX

Conclusion

Au test RMSD, sur 100 Complexes pris de manière arbitraire de la PDB, 82% ont une valeur de RMSD inférieure à 2Å avec le programme FlexX, et que 75% ont présentés une valeur inférieure à 2Å.

L'étude d'interaction d'eugénol notre molécule de référence envers le site actif de l'enzyme MAOB avec le programme FlexX a montré deux liaisons hydrogènes avec les distances de 1.90 Å et 1.95Å et une seule liaison est observé avec Surflex dont la distance est égale à 1.99Å

D'après le docking moléculaire des 253 similaires d'eugénol par les deux programmes, les résultats montrent que FlexX a bien amélioré le score d'énergie qui passe de -10.47 à -19.54 KJ/mol par comparaison avec Surflex dont la meilleure affinité est le 4.6 M⁻¹ sachant que le score d'affinité de départ été 2.59 M⁻¹.

Pour toutes ces raisons on peut conclure que le programme FlexX (LeadIT 2.3.2,2017) est plus fiable que le programme Surflex (v 1.3, 2005) concernant notre travail sur la conception *in silico* des similaires d'eugénol vis-à-vis l'enzyme MAOB.

Conclusion générale

Ce travail avait pour but essentiel de nous initier aux outils de la simulation informatique, en particulier le docking moléculaire par Surflex et FlexX et aussi faire une étude comparative entre eux afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B. Pour atteindre cet objectif nous avons réalisé plusieurs étapes :

Dans un premier temps nous avons testé la fiabilité des programmes Surflex et FlexX utilisés dans ce travail. Pour cela nous avons fait appel au test RMSD (root-mean-square derivation), permettant de comparer la déviation entre la structure simulée par les programmes Surflex et FlexX et celle obtenue par cristallographie. Le test RMSD des deux logiciels a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligands qui ont été téléchargés à partir de la PDB au format pdb de manière arbitraire. Les pourcentages obtenus ont été les suivants : 82% pour FlexX et 75% pour Surflex. D'après ces résultats le programme FlexX reproduit bien les données expérimentales, et à un degré moindre programme Surflex.

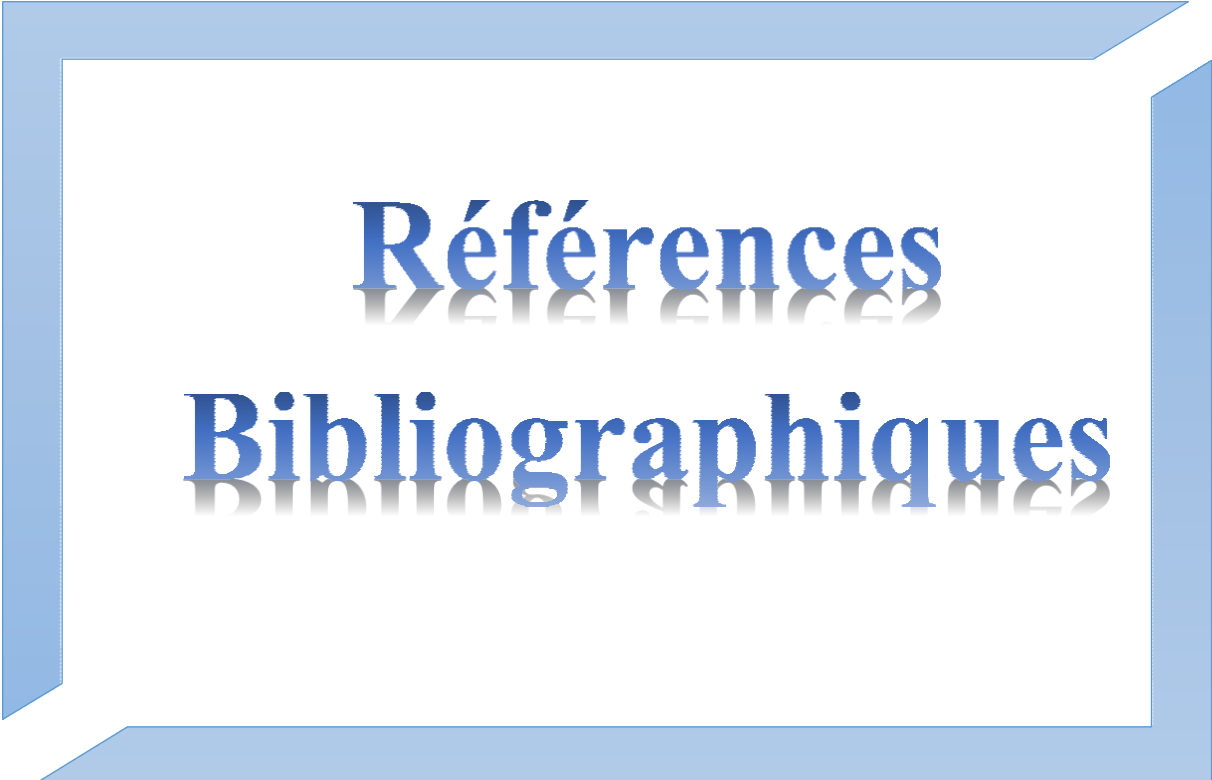
Pour confirmation, ce test est suivi d'une analyse visuelle de la superposition de trois complexes pour chaque programme dont à chaque fois une bonne superposition est observée entre la géométrie des ligands colorés par les deux programmes et celle obtenue expérimentalement. Ces tests prouvent la fiabilité des programmes Surflex et sur flexX qui peuvent être utilisés sans trop de risques d'erreurs dans l'étude des mécanismes d'inhibition de la MAOB.

Dans un deuxième temps, nous avons tenté de développer avec les deux logiciels Surflex et FlexX des nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase présentant une activité inhibitrice plus élevée que notre inhibiteur de référence (Eugénol). Pour cela nous avons téléchargé à partir de la chimiothèque " PUBCHEM" 253 structures avec un taux de similarité de 96% à notre ligand de référence. Les résultats du docking moléculaire ont permis de conclure que le programme FlexX (leadIT v 2.3.2 ,2017) est plus performant que le programme Surflex (v 1.3, 2005) dans ce travail, cela a été observé par l'amélioration significative du score d'énergie obtenu par FlexX (de -10.47 à -19.54 KJ/mol) et pour le programme Surflex dont le score d'affinité est passé de 2.59 jusqu'à 4.6 M⁻¹.

Dans le troisième temps, nous avons pu élucider les mécanismes d'interactions entre les trois meilleurs inhibiteurs proposés pour chaque programme et l'enzyme MAOB par visualisations

des liaisons hydrogènes et hydrophobiques.

Enfin, l'application de la règle de Lipinski nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADME des composés proposés qui se présentent comme nouveaux inhibiteurs théoriquement plus affinés et plus sélectifs envers la monoamine oxydase B. Ces résultats restent théoriques et initiaux. Il convient dans les perspectives d'avenir de vérifier ces résultats en réalisant des études expérimentales complémentaires *in vitro* et/ou *in vivo*.



Références

Bibliographiques

Bibliographie

- [1] Bastard K. Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques. Thèse Doctorat d'université de Paris 7. 2005
- [2] Liotta D., 1988. *Advances in Molecular Modeling, Ed, JAI Press, P1.*
- [3] A. Grosdidier. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de Nouvelles molécules actives, thèse de doctorat, université Joseph Fourier, Grenoble, 2007.
- [4] Benarab Rafik et Khenoussi Mourad. Les inhibiteurs de la Monoamine oxydase en psychopharmacologie. Thèse de magister en biochimie. Bejaia : Université Abderrahmane Mira de Bejaia. Algérie. 2012. 3 p.
- [5] Kurt A. Jellinger. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010; **14**: 457-487.
- [6] Parker E. Ludwig; Matthew Varacallo. Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS). 2019. *StatPearls - Bibliothèque NCBI*, 2019, p1.
- [7] DIB Ouadiaa. Recherche Préliminaire des Biomarqueurs des Maladies « Alzheimer et Parkinson » dans la salive humaine. Thèse de master en Biochimie moléculaire et santé. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2016. 55 p.
- [8] Schéma bilan : La moelle épinière [En ligne]. <https://www.schoolmouv.fr/schemas-bilan/la-moelle-epiniere/schema-bilan>. Consulté le [14-07-2019]
- [9] L'organisation du système nerveux humain [En ligne]. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-neurologie-13729/> .Consulté le [14-07-2019]
- [10] Alex France M. Monteiro, et al Computational Studies Applied to Flavonoids against Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* .2018; **2018**:1- 21 pages.

- [11] N. L. Diaz and C. H. Waters, "Current strategies in the treatment of Parkinson's disease and a personalized approach to management," *Expert Review of Neurotherapeutics*.2009 ; **9**: 1781– 1789.
- [12] Borroni, E., Bohrmann, B. et al : A Novel, Selective Monoamine Oxidase Type B Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2017 ; 362(3), 413–423.
- [13] Priyanka Dhiman, Neelam Malik, Eduardo Sobarzo-Sánchez, Eugenio Uriarte et Anurag Khatkar. Quercetin and Related Chromenone Derivatives as Monoamine Oxidase Inhibitors: Targeting Neurological and Mental Disorders. *Molecules* 2019, **24**, 418.
- [14] Alzheimer : ou syndrome de démence [En ligne]. <https://pluton-magazine.com/2017/05/29/alzheimer-ou-syndrome-de-demence/> .Consulté le [22-07-2019]
- [15] Chao Huang, Juan Xiong, et al. Discovery, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of (R)-5-methylmellein and its analogs as selective monoamine oxidase A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.2019; **27**: 2027-2040.
- [16] Kai Cheng, Shiyu Li, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel human monoamine oxidase B inhibitors based on a fragment in an X-ray crystal structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.2019; **29**: 1012-1018.
- [17] Anton Shetnev, Angelina Osipyan, et al. Novel monoamine oxidase inhibitors based on the privileged 2-imidazoline molecular framework. . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.2019; **29**:40-46.
- [18] Désamination oxydative des amines par les MAOs [En ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/CNbioch/POLY.Chp.1.5.html> .Consulté le [12-07-2019]
- [19] Shakeel Ahmad, Sumera Zaib, et al Synthesis, characterization, monoamine oxidase inhibition, molecular docking and dynamic simulations of novel 2,1-benzothiazine-2,2-dioxide derivatives. *Bioorganic Chemistry* .2018; **80**: 498–510.
- [20] Hye Ri Park , Jiyeon Kim , Taekeun et al Oxazolopyridines and thiazolopyridines

- as monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.2013;**21**: 5480-5487.
- [21] Moussa B.H. Youdim ET Y.S. Bakhle. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British Journal of Pharmacology*.2006 ; *147* : 287– 296.
- [22] Monoamine oxydase B. [En ligne] https://proteopedia.org/wiki/index.php/Monoamine_oxidase_b Consulté le : [27-06-2019].
- [23] Jenner P. Mitochondria, Monoamine oxidase B and Parkinson's disease. *Basal ganglia*.2012 ;*2* :S3-S7.
- [24] Markošová K., Dolejš I. et al. Immobilization and kinetics of monoamine oxidase (MAO- N-D5) enzyme in polyvinyl alcohol gels. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*.2016; **129**: 69-74.
- [25] Valley M. P., Zhou W., Hawkins E. M., Shultz J., Cali J. J., Worzella T et al. (2006). A bioluminescent assay for monoamine oxidase activity. *Analytical biochemistry*. 2006; **359**: 238-246.
- [26] Ramsay R. R. Molecular aspects of monoamine oxidase B. *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016 ; **69** :81-89.
- [27]Christelle C Monoamine oxydase et athérosclérose : signalisation mitogène et études in vivo. Thèse de doctorat d'université : innovation pharmacologique Toulouse : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2007. 147 p.
- [28] Nel M.S., Petzer A., Petzer, J. P., Legoabe, L. J. 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic Chemistry*. 2016; **69**:20-28.
- [29]
- [30] Youdim M.B., Bakhle Y.S. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British Journal of Pharmacology*. 2006; **147**: 287-296.
- [31] Riederer, P., & Müller, T. Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2017 *13*(2), 233–240.
- [32] Zhiyou Cai. Monoamine oxidase inhibitors: Promising therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Molecular Medicine Reports* .2014; **9**: 1533-1541,
- [33] Michael Entzeroth, Anil K. Ratty., Monoamine Oxidase Inhibitors—Revisiting

a Therapeutic Principle. *Open Journal of Depression*, 2017; **6**, 31-68.

[34] Sagari Bette, Danielle S Spinner, Carlos Singer, et Henry Moore. Safinamide in the management of patients with Parkinson's disease not stabilized on levodopa: a review of the current *clinical evidence*. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018; **14**: 1737–1745.

[35] Nikolay T., Sonja H., Petra K., Marcus G., Christa E.M. Indazole- and Indole-5-carboxamides: Selective and Reversible Monoamine Oxidase B Inhibitors with Subnanomolar Potency. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014; **57**: 6679-6703.

[36] Structure du safinamide [en ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Safinamide> consulté le [20/07/2019]

[37] LAZABEMIDE. [en ligne] <https://drugs.ncats.io/drug/420HD787N9#general>.

[38] GHARDAOUI Meriem.MERRAD Chadia. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B pour le traitement de la maladie de Parkinson. Thèse de master en biochimie moléculaire et santé. Constantine : Université des Frères Mentouri. Algérie. 2017. 15 p.

[39] Structure du Sélégiline [en ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26757#section=2D-Structure> consulté le [20/07/2019]

[40] Zhimin W., Jiajia W. et *al.* Neuroprotective effects of benzyloxy substituted small molecule monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016; **24**:5929-5940.

[41] Structure du Rasagiline [en ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26757#section=2D-Structure> consulté le [20/07/2019].

[42] Guoxin Tao, Yoshifumi Irie, Dian-Jun Li, et Wing Ming Keung. Eugenol and its structural analogs inhibit monoamine oxidase A and exhibit antidepressant-like activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005 ; **13** Pages 4777-4788.

[43]

[44] Priyanka Dhiman, Neelam Malik and Anurag Khatkar. Lead optimization for promising monoamine oxidase inhibitor from eugenol for the treatment of neurological disorder: synthesis and in silico based study. *BMC Chemistry*. 2019 ; **13**:1-20.

- [45] Trouillas P. Chapitre 4 - Modélisation Moléculaire et Biologie. Thèse de doctorat en biophysique. Université de Lille. France. 2009. 17p
- [46] Gabb J., Jackson R.M., Sternberg M.J.E. Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *J. Mol.Biol.*1997 ; 272: 106-120
- [47] Mokrani E.H. contribution a l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de les dipeptidyl- peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique thèse de magister biochimique.Technologie des explorations biochimique Constantine Université Mantouri Constantine Algérie . 2012 p30
- [48] Judith. k, Drug desing in silico criblage virtuel de protéines a visee therapeutique . thèse de doctorat Université de Bordeaux faculté des sciences chimiques . 2011, p43.
- [49] Laouar Iman. Etude des interactions Enzyme-Ligand. Cas des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.Master academique En CHIMIE. Chimie Organique Analytique. Université d'EL-Oued. Algérie.2015. 51p
- [50] Comparaison des programmes de docking les plus cités
- [51] BOUCHERIT H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Thèse de magister en biochimie. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 7 p.
- [52] Chikhi A. W. Calculs et modelisations des interactions peptide deformylase – substances antibacteriennes a l'aide de techniques de ‘‘docking’’(arrimage) moleculaire. Thèse Doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie.2007. 126p.
- [53] User & Technical Reference as Part of LeadIT 2.3. [en ligne]. https://www.biosolveit.de/LeadIT/download/leadit_flexx_ug.pdf [consulté le : 22/06/2019]
- [54] MERZOUG. A Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition du peptide déformylase Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie.2018. 22p.
- [55] Jay A., Jain N. Surflex-Dock 2.1 : Robust performance from ligand energetic modeling,ring flexibility, and knowledge-based search. *J Comput Aided Mol Des.* 2007 ; **21**:281–306.
- [56] Hutchison G. R., Morley C., James C et al 2011. Open Babel Documentation. [En ligne]. <http://openbabel.sourceforge.net>. Consulté le : [10/07/2019].

- [57] Theoretical and computational biophysics group. VMD v 1.9.1.
[Enligne] <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/vmd-1.9.1/>. Consulté le [28-06-2019].
- [58] Introduction to the Discovery Studio Visualizer.[enligne]
http://www.adrianomartinelli.it/Fondamenti/Tutorial_0.pdf (consulté le 12-06-2019).
- [59] Maestro [en ligne] <https://www.schrodinger.com/maestro> consulté le [20-06-2019].1
- [60] le Centre National des Informations Biotechnologiques (NCBI).
PubChem. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [61] Laboratoire national de Brookhaven. 1971. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb>.
- [62] Calculation of molecular properties. Molinspiration. [En ligne]. <http://www.Molinspiration.com>. Consulté le [10-07-2019].
- [63] Lipinski, C.A. ; Lombardo, F. ; Dominy, B.W. ; Feeney, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, 46, 3-26.
- [64] Bensegueni A. Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxygénase et la cyclooxygénase. Thèse de doctorat en Biochimie Appliquée. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2007. 76p.
- [65] Teniou Soumia. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses thèse de magister biochimique. Technologie des explorations biochimique Constantine Université Mantouri Constantine Algérie.



Annexes

Annexe 1 : Tableau RMSD de 100 complexes pour FlexX

PDB CODE	RMSD
1BQN	1.0365
1K1J	4.2562
1KI2	1.0471
1WUT	3.20
1ZXC	1.1293
2I6B	1.4959
2RGU	1.9483
2VAQ	1.2008
2VG5	0.4033
2VG6	0.5155
2VG7	0.3378
2WOM	6.1528
2WON	0.8859
2XFN	0.4081
2XFP	0.6238
2Z5X	5.2429
2ZD1	0.5111
2ZE2	1.0080
3B50	0.4065
3BGR	0.4578
3C6T	0.7852
3C6U	1.0617
3DI6	0.33
3DLE	0.5032
3DLG	0.7877
3DM2	1.1271
3DOK	0.9141
3DOL	1.4138
3DRP	0.7287
3E01	0.6260
3EXO	0.5216
3FFI	0.5751
3FTU	0.3478
3HVT	3.8976
3IRX	0.8196
3IS9	0.8172

3ISN	0.9302
3ITH	1.7648
3K54	1.0213
3LAK	0.6631
3LAL	0.5781
3M8P	0.5635
3OKI	0.7610
3PO7	0.3587
4GID	0.8996
6FW0	1.0559
4A6L	1.4887
1NVT	1.14
5ECV	0.3976
2BAN	0.7672
1AQ1	2.0248
1CKP	0.5429
1DI8	0.5191
1DM2	0.6544
1E1V	0.6181
1E1X	0.6887
1E9H	0.5885
1FVT	0.7083
1FVV	0.8856
1G5S	0.7884
1GIH	1.7383
1GZ8	0.4566
1H00	8.5383
1H0V	0.3220
1H1P	0.5399
1H1Q	1.2617
1H1R	0.6957
1H1S	0.4856
1H07	9.2794
1H08	7.9532
1JSV	0.5778
1JVP	1.9080
1KE5	0.5877

Annexe 2 : Tableau RMSD de 100 complexes pour Surflex

Code	RMSD
1AQ1	1.404
1CKP	4.110
1DI8	1.226
1DM2	1.028
1E1V	1.127
1E1X	3.306
1E9H	1.147
1FVT	1.181
1FVV	2.789
1G5S	1.267
1GIH	1.034
1GZ8	1.032
1H00	10.434
1H0V	1.197
1H1P	0.745
1H1Q	0.759
1H1R	6.458
1H1S	6.582
1H07	1.028
1H08	1.077
1JSV	0.831
1JVP	0.859
1KE5	1.230
1KE6	9.425
1KE7	1.92
1KE8	1.132
1KE9	1.401
1OGU	2.296
1OI9	1.702
1OIQ	0.960
1OIR	1.764
1OIT	2.691
1OIY	1.148
1P2A	8.158
1P5E	0.487
1PKD	0.931
1bp4	1.224
1ia2	1.743
1ia3	1.263
1kyn	3.350
3o0u	1.650
3ox3	4.470
3N8Z	2.668
1W5W	2.248
4IVA	1.285
1NSD	1.304
5TLN	1.015
4cib	1.904
4dmx	0.999

4dmy	4.275
------	-------

1BQN	2.577
1K1J	1.918
1KI2	1.622
1WUT	2.596
1ZXC	0.162
2I6B	1.635
2RGU	1.026
2VAQ	1.337
2VG5	0.367
2VG6	1.806
2VG7	0.596
2WOM	1.167
2WON	1.379
2XFN	0.649
2XFP	4.491
2Z5X	0.078
2ZD1	2.153
2ZE2	0.584
3B50	1.412
3BGR	1.904
3C6T	1.113
3C6U	1.839
3DI6	1.739
3DLE	1.794
3DLG	0.342
3DM2	0.868
3DOK	2.069
3DOL	0.923
3DRP	1.628
3E01	1.469
3EXO	1.658
3FFI	0.252
3FTU	1.412
3HVT	1.709
3IRX	1.989
3IS9	2.268
3ISN	0.053
3ITH	1.628
3K54	1.760
3LAK	0.526
3LAL	1.539
3M8P	0.492
3OKI	1.607
3PO7	0.062
4GID	2.264
6FW0	1.339
4A6L	2.588
1NVT	14.254
5ECV	6.573

Annexe 3 : Les scores des 253 similaires obtenus suite au docking moléculaire par FlexX

CID	Score
Eugenol	-10.4764
Conformer3D_CID_67054849	-12.8805
Conformer3D_CID_67132263	-6.7855
Conformer3D_CID_67742910	-9.7091
Conformer3D_CID_68077199	-3.4462
Conformer3D_CID_68122670	-10.8428
Conformer3D_CID_68183676	-9.1443
Conformer3D_CID_68216562	-11.2984
Conformer3D_CID_68251914	-12.8157
Conformer3D_CID_68448704	-9.4848
Conformer3D_CID_68528565	-7.3816
Conformer3D_CID_69738217	-0.8097
Conformer3D_CID_69850850	-6.2303
Conformer3D_CID_69938665	0.327
Conformer3D_CID_70149753	-12.6103
Conformer3D_CID_70363324	-7.3325
Conformer3D_CID_71353802	-6.4881
Conformer3D_CID_71357187	-6.0621
Conformer3D_CID_71404328	-10.3282
Conformer3D_CID_71527392	-7.0033
Conformer3D_CID_71764450	-10.2577
Conformer3D_CID_73014205	-11.7493
Conformer3D_CID_73427323	-14.3566
Conformer3D_CID_75041507	-4.7369
Conformer3D_CID_79334336	-12.6347
Conformer3D_CID_79334673	-11.3465
Conformer3D_CID_79335249	-13.8009
Conformer3D_CID_83930650	-9.458
Conformer3D_CID_84650345	-11.3572
Conformer3D_CID_84650348	-12.1267
Conformer3D_CID_84653744	-11.4728
Conformer3D_CID_84653751	-12.6224
Conformer3D_CID_84653755	-13.5451
Conformer3D_CID_84659602	-12.4550
Conformer3D_CID_84661316	-12.9605
Conformer3D_CID_84665604	-8.3775
Conformer3D_CID_84819489	-13.0366
Conformer3D_CID_85751456	-7.8807
Conformer3D_CID_85813705	-6.9808
Conformer3D_CID_85957739	-7.2684
Conformer3D_CID_86078093	-13.4996
Conformer3D_CID_87233700	-12.7186
Conformer3D_CID_87457342	-13.6527
Conformer3D_CID_88049724	-11.1572
Conformer3D_CID_88222957	-9.2683

Conformer3D_CID_88394741	-11.7086
Conformer3D_CID_88876241	-10.4994
Conformer3D_CID_88906721	-2.451
Conformer3D_CID_88958556	-1.1586
Conformer3D_CID_89013522	-13.8009
Conformer3D_CID_89013524	-12.0683
Conformer3D_CID_89040525	-11.6207
Conformer3D_CID_89102541	-9.0440
Conformer3D_CID_89111818	-6.9403
Conformer3D_CID_89160098	3.3560
Conformer3D_CID_89160378	-14.4803
Conformer3D_CID_89379992	-6.7555
Conformer3D_CID_89575535	-2.0567
Conformer3D_CID_89575558	0.0013
Conformer3D_CID_89906791	-8.8999
Conformer3D_CID_91217144	-16.3588
Conformer3D_CID_91266499	-11.5939
Conformer3D_CID_91487148	-12.7785
Conformer3D_CID_91753526	-15.4712
Conformer3D_CID_91758082	-10.3886
Conformer3D_CID_101001818	-8.2904
Conformer3D_CID_101268020	-10.1152
Conformer3D_CID_101268024	-8.2904
Conformer3D_CID_101756370	-12.6103
Conformer3D_CID_115015182	-10.2402
Conformer3D_CID_115019898	-6.4972
Conformer3D_CID_115024400	-11.4125
Conformer3D_CID_117792696	-13.6401
Conformer3D_CID_117900468	-13.3137
Conformer3D_CID_118123278	-7.2255
Conformer3D_CID_118357426	-9.6910
Conformer3D_CID_121010181	-7.3961
Conformer3D_CID_121216343	-9.1884
Conformer3D_CID_121218600	-9.5866
Conformer3D_CID_121493655	-12.7779
Conformer3D_CID_121494022	-10.4757
Conformer3D_CID_122236596	-12.4953
Conformer3D_CID_122518948	-7.5420
Conformer3D_CID_123152910	-9.5610
Conformer3D_CID_123322324	-2.0321
Conformer3D_CID_123444875	-9.5866
Conformer3D_CID_123571383	-10.4755
Conformer3D_CID_123622637	-4.4128
Conformer3D_CID_123654669	-10.4757
Conformer3D_CID_123730269	-11.1372
Conformer3D_CID_123813780	-1.1586

Conformer3D_CID_123983678	-11.2907
Conformer3D_CID_124018295	-10.9182
Conformer3D_CID_125476463	-10.0134
Conformer3D_CID_126619520	2.0696
Conformer3D_CID_129062515	-15.4664
Conformer3D_CID_129156224	4.7375
Conformer3D_CID_129410099	-2.3377
Conformer3D_CID_129668440	-9.9532
Conformer3D_CID_129674757	-14.0163
Conformer3D_CID_129717360	-4.7646
Conformer3D_CID_129717669	-11.3161
Conformer3D_CID_129717679	-6.6880
Conformer3D_CID_129722918	-8.2883
Conformer3D_CID_129830140	-17.8551
Conformer3D_CID_129848596	-12.0404
Conformer3D_CID_129850368	-10.4744
Conformer3D_CID_129850794	-10.8314
Conformer3D_CID_129866301	-11.4080
Conformer3D_CID_129866305	-11.5852
Conformer3D_CID_129882675	-13.5606
Conformer3D_CID_129886753	-15.1745
Conformer3D_CID_130033451	-14.9453
Conformer3D_CID_130033454	-14.7010
Conformer3D_CID_130034060	-6.7271
Conformer3D_CID_130034400	-11.9458
Conformer3D_CID_130034593	-10.7067
Conformer3D_CID_130035075	-10.1009
Conformer3D_CID_130137225	-11.4645
Conformer3D_CID_130283564	-9.6135
Conformer3D_CID_130357140	-9.7031
Conformer3D_CID_130388528	-7.7588
Conformer3D_CID_130562999	-11.0684
Conformer3D_CID_130704675	-11.7478
Conformer3D_CID_131232813	-12.7299
Conformer3D_CID_131234801	-11.5105
Conformer3D_CID_131237046	-10.6104
Conformer3D_CID_131240596	-10.94
Conformer3D_CID_131242405	-6.3750
Conformer3D_CID_131436029	-12.97
Conformer3D_CID_131490537	-14.1194
Conformer3D_CID_134173037	-7.4017
Conformer3D_CID_134179045	-11.8106
Conformer3D_CID_134716131	-11.2545
Conformer3D_CID_135300096	-5.0773
Conformer3D_CID_135563809	-10.8919
Conformer3D_CID_332	-13.2372

Conformer3D_CID_7144	-12.4936
Conformer3D_CID_7338	-12.0913
Conformer3D_CID_9983	-8.3465
Conformer3D_CID_14519	-11.8693
Conformer3D_CID_16822	-10.1934
Conformer3D_CID_17739	-10.9842
Conformer3D_CID_62465	-12.7783
Conformer3D_CID_94585	-11.0826
Conformer3D_CID_180594	-13.6330
Conformer3D_CID_183541	-12.6867
Conformer3D_CID_347577	-10.9632
Conformer3D_CID_596370	-10.8865
Conformer3D_CID_596373	-10.3517
Conformer3D_CID_596375	-4.3057
Conformer3D_CID_601250	-8.7995
Conformer3D_CID_641651	-10.6533
Conformer3D_CID_853433	-12.0877
Conformer3D_CID_1549041	-13.8565
Conformer3D_CID_1549094	-13.9578
Conformer3D_CID_1549095	-11.3805
Conformer3D_CID_1781945	-13.7349
Conformer3D_CID_1781947	-10.3751
Conformer3D_CID_2723653	-14.9761
Conformer3D_CID_3016110	-10.2579
Conformer3D_CID_3016830	-14.3305
Conformer3D_CID_3017158	-9.0971
Conformer3D_CID_3083782	-6.9134
Conformer3D_CID_5281672	-19.5435
Conformer3D_CID_5319469	-11.2016
Conformer3D_CID_9989840	-9.9326
Conformer3D_CID_10034991	-12.3254
Conformer3D_CID_10125113	-9.0566
Conformer3D_CID_10149060	-8.0305
Conformer3D_CID_10149061	-7.6402
Conformer3D_CID_10149170	-4.2926
Conformer3D_CID_10171315	-7.6985
Conformer3D_CID_10171316	-9.9744
Conformer3D_CID_10171317	-10.0832
Conformer3D_CID_10171339	-4.8814
Conformer3D_CID_10171373	-5.5153
Conformer3D_CID_10214474	-5.5221
Conformer3D_CID_10285833	-10.9906
Conformer3D_CID_10285881	-7.5511
Conformer3D_CID_10307902	-12.5180
Conformer3D_CID_10307952	-6.1641
Conformer3D_CID_10307982	-5.4494

Conformer3D_CID_10307984	-6.9324
Conformer3D_CID_10333754	-9.4591
Conformer3D_CID_10441857	-12.2459
Conformer3D_CID_10607519	-8.3449
Conformer3D_CID_11148093	-12.0127
Conformer3D_CID_11159507	-14.5277
Conformer3D_CID_11241017	-8.1165
Conformer3D_CID_11389941	-8.2862
Conformer3D_CID_12268896	-6.0889
Conformer3D_CID_12302840	11.1473
Conformer3D_CID_12303851	-11.3805
Conformer3D_CID_12441746	-12.0879
Conformer3D_CID_12579178	-5.0324
Conformer3D_CID_12641158	-11.4013
Conformer3D_CID_13493585	-11.0021
Conformer3D_CID_13879729	-15.9869
Conformer3D_CID_13989987	-8.9657
Conformer3D_CID_14009683	-11.2711
Conformer3D_CID_14123547	-10.9870
Conformer3D_CID_14123548	-9.9284
Conformer3D_CID_14592067	-8.4132
Conformer3D_CID_14592074	-8.2728
Conformer3D_CID_15068602	-11.006
Conformer3D_CID_15576503	-10.6848
Conformer3D_CID_15576504	-10.3062
Conformer3D_CID_15687968	-10.1925
Conformer3D_CID_17842076	-10.1919
Conformer3D_CID_18008626	-4.1554
Conformer3D_CID_18620079	-11.1402
Conformer3D_CID_19860577	-13.1692
Conformer3D_CID_20212628	-9.5982
Conformer3D_CID_20372203	-8.5897
Conformer3D_CID_20811734	-11.0762
Conformer3D_CID_21063871	-6.8546
Conformer3D_CID_21647961	-13.1214
Conformer3D_CID_22343772	-9.7560
Conformer3D_CID_22974628	-11.6609
Conformer3D_CID_23093270	-5.0726
Conformer3D_CID_23093385	-5.6021
Conformer3D_CID_23093396	-4.5529
Conformer3D_CID_23093404	-5.2537
Conformer3D_CID_23093407	-2.7563
Conformer3D_CID_23093416	-3.1309
Conformer3D_CID_23093448	-7.0473
Conformer3D_CID_23318486	-6.1693
Conformer3D_CID_28297117	-15.9771

Conformer3D_CID_28297118	-9.9715
Conformer3D_CID_44316311	-0.8962
Conformer3D_CID_44521478	-4.7375
Conformer3D_CID_45266887	14.3563
Conformer3D_CID_45266915	-7.3330
Conformer3D_CID_45933640	-13.5839
Conformer3D_CID_53682327	-10.7483
Conformer3D_CID_53722893	-10.6842
Conformer3D_CID_53864471	-9.0809
Conformer3D_CID_53879953	-13.9999
Conformer3D_CID_53888510	-7.3333
Conformer3D_CID_56612212	-10.5539
Conformer3D_CID_56959754	-8.6458
Conformer3D_CID_57103802	-17.0727
Conformer3D_CID_57164275	-8.6428
Conformer3D_CID_58252712	-13.2402
Conformer3D_CID_59039605	-5.9158
Conformer3D_CID_59125894	-3.6954
Conformer3D_CID_59125912	-0.2397
Conformer3D_CID_59708745	-9.1884
Conformer3D_CID_66734149	-9.1305
Conformer3D_CID_67004927	-11.7493

Annexe 4 : Les scores des 253 similaires obtenus suite au docking moléculaire par Surflex

CID	score
eugenol	2.59
Conformer3D_CID_67054849	2.46
Conformer3D_CID_67132263	2.85
Conformer3D_CID_67742910	2.50
Conformer3D_CID_68077199	1.7
Conformer3D_CID_68122670	3.04
Conformer3D_CID_68183676	2.01
Conformer3D_CID_68216562	2.55
Conformer3D_CID_68251914	2.66
Conformer3D_CID_68448704	2.39
Conformer3D_CID_68528565	3.90
Conformer3D_CID_69738217	4.6
Conformer3D_CID_69850850	0.83
Conformer3D_CID_69938665	3.32
Conformer3D_CID_70149753	2.79
Conformer3D_CID_70363324	2.58
Conformer3D_CID_71353802	0.01
Conformer3D_CID_71357187	2.57
Conformer3D_CID_71404328	3.32
Conformer3D_CID_71527392	3.60

Conformer3D_CID_71764450	2.89
Conformer3D_CID_73014205	3.58
Conformer3D_CID_73427323	2.16
Conformer3D_CID_75041507	3.76
Conformer3D_CID_79334336	2.97
Conformer3D_CID_79334673	3.10
Conformer3D_CID_79335249	2.72
Conformer3D_CID_83930650	2.40
Conformer3D_CID_84650345	2.82
Conformer3D_CID_84650348	2.16
Conformer3D_CID_84653744	2.58
Conformer3D_CID_84653751	1.74
Conformer3D_CID_84653755	2.14
Conformer3D_CID_84659602	2.23
Conformer3D_CID_84661316	2.22
Conformer3D_CID_84665604	2.68
Conformer3D_CID_84819489	2.14
Conformer3D_CID_85751456	2.25
Conformer3D_CID_85813705	3.39
Conformer3D_CID_85957739	2.77
Conformer3D_CID_86078093	2.36
Conformer3D_CID_87233700	4.12
Conformer3D_CID_87457342	2.34
Conformer3D_CID_88049724	3.38
Conformer3D_CID_88222957	3.91

Conformer3D_CID_88394741	2.30
Conformer3D_CID_88876241	2.33
Conformer3D_CID_88906721	3.15
Conformer3D_CID_88958556	3.07
Conformer3D_CID_89013522	2.72
Conformer3D_CID_89013524	3.21
Conformer3D_CID_89040525	2.77
Conformer3D_CID_89102541	2.38
Conformer3D_CID_89111818	2.35
Conformer3D_CID_89160098	3.29
Conformer3D_CID_89160378	3.24
Conformer3D_CID_89379992	3.31
Conformer3D_CID_89575535	3.50
Conformer3D_CID_89575558	2.10
Conformer3D_CID_89906791	3.10
Conformer3D_CID_91217144	3.63
Conformer3D_CID_91266499	2.7
Conformer3D_CID_91487148	2.53
Conformer3D_CID_91753526	2.56
Conformer3D_CID_91758082	2.44
Conformer3D_CID_101001818	2.66
Conformer3D_CID_101268020	3.01
Conformer3D_CID_101268024	2.66
Conformer3D_CID_101756370	2.79
Conformer3D_CID_115015182	2.46
Conformer3D_CID_115019898	3.20
Conformer3D_CID_115024400	2.92
Conformer3D_CID_117792696	2.59
Conformer3D_CID_117900468	2.03
Conformer3D_CID_118123278	3.23
Conformer3D_CID_118357426	2.81
Conformer3D_CID_121010181	2.93
Conformer3D_CID_121216343	2.76
Conformer3D_CID_121218600	2.12
Conformer3D_CID_121493655	2.52
Conformer3D_CID_121494022	2.50
Conformer3D_CID_122236596	2.14
Conformer3D_CID_122518948	2.52
Conformer3D_CID_123152910	2.70
Conformer3D_CID_123322324	2.11
Conformer3D_CID_123444875	2.12
Conformer3D_CID_123571383	2.49
Conformer3D_CID_123622637	1.94
Conformer3D_CID_123654669	2.50
Conformer3D_CID_123730269	2.12
Conformer3D_CID_123813780	3.07

Conformer3D_CID_123983678	3.03
Conformer3D_CID_124018295	2.42
Conformer3D_CID_125476463	2.91
Conformer3D_CID_126619520	3.55
Conformer3D_CID_129062515	2.86
Conformer3D_CID_129156224	3.27
Conformer3D_CID_129410099	2.59
Conformer3D_CID_129668440	2.71
Conformer3D_CID_129674757	2.81
Conformer3D_CID_129717360	2.45
Conformer3D_CID_129717669	2.31
Conformer3D_CID_129717679	2.03
Conformer3D_CID_129722918	2.69
Conformer3D_CID_129830140	3.63
Conformer3D_CID_129848596	2.50
Conformer3D_CID_129850368	2.49
Conformer3D_CID_129850794	2.59
Conformer3D_CID_129866301	2.03
Conformer3D_CID_129866305	2.07
Conformer3D_CID_129882675	2.92
Conformer3D_CID_129886753	4.23
Conformer3D_CID_130033451	3.14
Conformer3D_CID_130033454	2.39
Conformer3D_CID_130034060	3.15
Conformer3D_CID_130034400	2.34
Conformer3D_CID_130034593	2.63
Conformer3D_CID_130035075	2.53
Conformer3D_CID_130137225	2.31
Conformer3D_CID_130283564	2.94
Conformer3D_CID_130357140	1.03
Conformer3D_CID_130388528	3.49
Conformer3D_CID_130562999	3.30
Conformer3D_CID_130704675	2.15
Conformer3D_CID_131232813	2.04
Conformer3D_CID_131234801	2.68
Conformer3D_CID_131237046	2.49
Conformer3D_CID_131240596	1.89
Conformer3D_CID_131242405	2.77
Conformer3D_CID_131436029	3.05
Conformer3D_CID_131490537	2.98
Conformer3D_CID_134173037	2.70
Conformer3D_CID_134179045	3.45
Conformer3D_CID_134716131	2.71
Conformer3D_CID_135300096	1.87
Conformer3D_CID_135563809	2.27

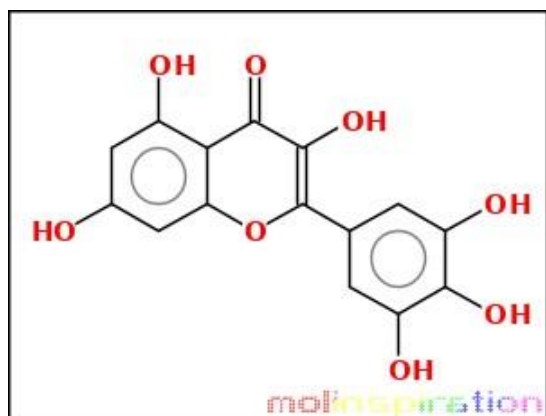
Conformer3D_CID_332	2.49
Conformer3D_CID_7144	2.03
Conformer3D_CID_7338	2.28
Conformer3D_CID_9983	3.21
Conformer3D_CID_14519	1.92
Conformer3D_CID_16822	2.82
Conformer3D_CID_17739	2.54
Conformer3D_CID_62465	1.76
Conformer3D_CID_94585	2.37
Conformer3D_CID_180594	2.43
Conformer3D_CID_183541	2.46
Conformer3D_CID_347577	2.12
Conformer3D_CID_596370	0.327
Conformer3D_CID_596373	2.72
Conformer3D_CID_596375	1.84
Conformer3D_CID_601250	2.60
Conformer3D_CID_641651	3.27
Conformer3D_CID_853433	2.28
Conformer3D_CID_1549041	2.45
Conformer3D_CID_1549094	2.96
Conformer3D_CID_1549095	3.22
Conformer3D_CID_1781945	2.64
Conformer3D_CID_1781947	2.57
Conformer3D_CID_2723653	2.40
Conformer3D_CID_3016110	3.17
Conformer3D_CID_3016830	2.94
Conformer3D_CID_3017158	2.78
Conformer3D_CID_3083782	2.75
Conformer3D_CID_5319469	2.19
Conformer3D_CID_9989840	2.16
Conformer3D_CID_10034991	2.50
Conformer3D_CID_10125113	2.40
Conformer3D_CID_10149060	2.17
Conformer3D_CID_10149061	2.83
Conformer3D_CID_10149170	2.72
Conformer3D_CID_10171315	2.30
Conformer3D_CID_10171316	2.96
Conformer3D_CID_10171317	2.81
Conformer3D_CID_10171339	2.56
Conformer3D_CID_10171373	3.17
Conformer3D_CID_10214474	2.66
Conformer3D_CID_10285833	3.45
Conformer3D_CID_10285881	3.36
Conformer3D_CID_10307902	3.15

Conformer3D_CID_10307952	3.45
Conformer3D_CID_10307982	3.35
Conformer3D_CID_10307984	3.57
Conformer3D_CID_10333754	1.58
Conformer3D_CID_10441857	2.38
Conformer3D_CID_10607519	2.89
Conformer3D_CID_11148093	2.71
Conformer3D_CID_11159507	2.33
Conformer3D_CID_11241017	2.43
Conformer3D_CID_11389941	2.99
Conformer3D_CID_12268896	3.35
Conformer3D_CID_12302840	2.11
Conformer3D_CID_12303851	2.70
Conformer3D_CID_12441746	3.22
Conformer3D_CID_12579178	2.65
Conformer3D_CID_12641158	3.71
Conformer3D_CID_13493585	3.71
Conformer3D_CID_13879729	2.54
Conformer3D_CID_13989987	2.17
Conformer3D_CID_14009683	3.24
Conformer3D_CID_14123547	2.99
Conformer3D_CID_14123548	1.98
Conformer3D_CID_14592067	1.79
Conformer3D_CID_14592074	2.59
Conformer3D_CID_15068602	2.87
Conformer3D_CID_15576503	2.27
Conformer3D_CID_15576504	2.35
Conformer3D_CID_15593817	3.64
Conformer3D_CID_15687968	2.88
Conformer3D_CID_17842076	2.86
Conformer3D_CID_18008626	2.67
Conformer3D_CID_18620079	3.12
Conformer3D_CID_19860577	2.56
Conformer3D_CID_20212628	2.77
Conformer3D_CID_20372203	3.55
Conformer3D_CID_20811734	2.86
Conformer3D_CID_21063871	3.02
Conformer3D_CID_21647961	2.78
Conformer3D_CID_22343772	1.96
Conformer3D_CID_22974628	2.85
Conformer3D_CID_22978399	3.54
Conformer3D_CID_23093270	2.73
Conformer3D_CID_23093385	3.22
Conformer3D_CID_23093396	3.73
Conformer3D_CID_23093407	3.22
Conformer3D_CID_90	2.80

Conformer3D_CID_23093416	3.77
Conformer3D_CID_23093448	3.50
Conformer3D_CID_23318486	3.30
Conformer3D_CID_28297117	3.78
Conformer3D_CID_28297118	3.63
Conformer3D_CID_44316311	3.44
Conformer3D_CID_44521478	3.52
Conformer3D_CID_45266887	3.37
Conformer3D_CID_45266915	2.42
Conformer3D_CID_45933640	2.39
Conformer3D_CID_53682327	2.67
Conformer3D_CID_53722893	1.98
Conformer3D_CID_53864471	1.96
Conformer3D_CID_53879953	2.76
Conformer3D_CID_53888510	2.53
Conformer3D_CID_56612212	2.40
Conformer3D_CID_56959754	2.45
Conformer3D_CID_57103802	3.47
Conformer3D_CID_57164275	3.63
Conformer3D_CID_58063209	2.63
Conformer3D_CID_58252712	2.83
Conformer3D_CID_59039605	2.78
Conformer3D_CID_59125894	3.20
Conformer3D_CID_59125912	3.73
Conformer3D_CID_59708745	3.00
Conformer3D_CID_66734149	3.43
Conformer3D_CID_53722890	1.92
Conformer3D_CID_67004927	3.58
Conformer3D_CID_5281672	3.06

Annexe 5 : les propriétés physicochimiques des 3 meilleurs composés pour FlexX

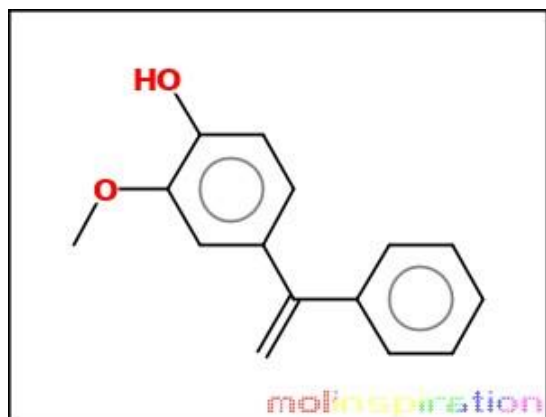
- CID_5281672



[Molinspiration property engine v2018.10](#)

miLogP	1.39
TPSA	151.58
natoms	23
MW	318.24
nON	8
nOHNH	6
nviolations	1
nrotb	1
volume	248.10

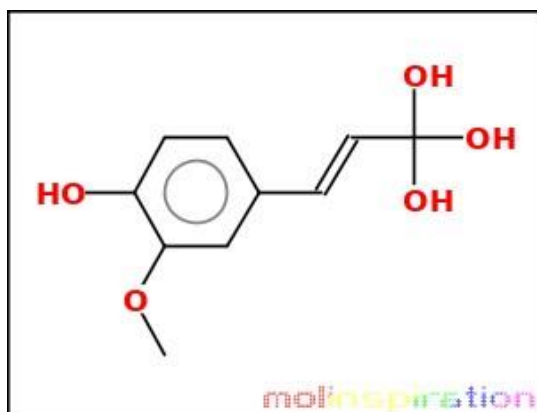
- CID_57103802



[Molinspiration property engine v2018.10](#)

miLogP	3.23
TPSA	29.46
natoms	17
MW	226.28
nON	2
nOHNH	1
nviolations	0
nrotb	3
volume	216.75

- CID_91217144



[Molinspiration property engine v2018.10](#)

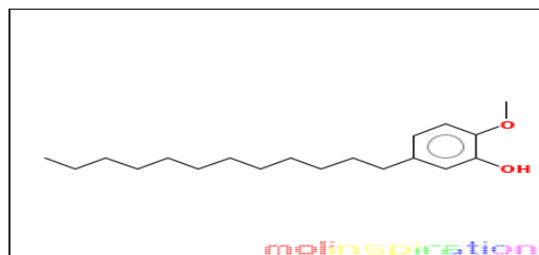
miLogP	0.14
TPSA	90.15
natoms	15
MW	212.20
nON	5
nOHNH	4
nviolations	0
nrotb	3
volume	185.58

Annexe 6 : les propriétés physicochimiques des 3 meilleurs composés pour Surlex

- **CID-69738217**

molinspiration

originalSMILES: O(c1c(O)cc(CCCCCCCCCCCC)cc1)C
miSMILES: O(c1c(O)cc(CCCCCCCCCCCC)cc1)C
5-Dodecyl-2-methoxyphenol



[Molinspiration_property_engine](#) v2018.10

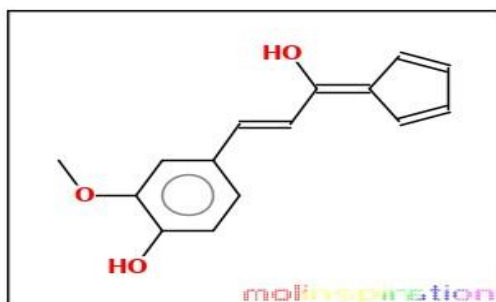
miLogP	7.18
TPSA	29.46
natoms	21
Mw	292.46
nON	2
nOHNH	1
nviolations	1
nrotb	12
volume	318.99

[Get data as text](#) (for copy / paste).

[Get 3D geometry](#) BETA

- **CID 129886753**

originalSMILES: COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=C2C=CC=C2)O)O
miSMILES: COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=C2C=CC=C2)O)O
4-(3-Cyclopenta-2,4-dien-1-ylidene-3-hydroxyprop-1-enyl)-2-methoxyphenol



[Molinspiration_property_engine](#) v2018.10

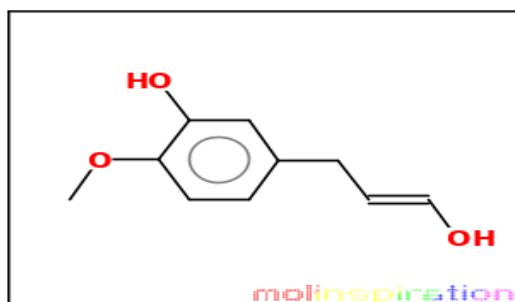
miLogP	2.82
TPSA	49.69
natoms	18
Mw	242.27
nON	3
nOHNH	2
nviolations	0
nrotb	3
volume	224.45

[Get data as text](#) (for copy / paste).

- **CID : 87233700**

molinspiration

originalSMILES: O(c1c(O)cc(C/C=C/O)cc1)C
miSMILES: O(c1c(O)cc(C/C=C/O)cc1)C



[Molinspiration_property_engine](#) v2018.10

miLogP	1.00
TPSA	49.69
natoms	13
Mw	180.20
nON	3
nOHNH	2
nviolations	0
nrotb	3
volume	169.84

[Get data as text](#) (for copy / paste).

Résumés

Résumé

Actuellement il y a un grand intérêt à comparer les programmes d'amarrage protéine-ligand. Une revue des comparaisons récentes montre qu'il est difficile de tirer des conclusions pour une application générale. FlexX et Surflex, ont été développés pour aider à la mise au point de molécules à activité thérapeutique, ils se sont avérés assez performants pour reproduire les tests expérimentaux puisque 82% des valeurs de RMSD sont inférieures à 2Å pour le premier et 75 % pour le deuxième programme, et d'après l'analyse visuelle des ligands nous avons pu tester les performances du programme et dire qu'ils sont fiables. Grâce aux deux programmes FlexX et Surflex, nous avons criblé virtuellement 253 similaires d'eugénol issues de la PubChem envers le site actif de l'enzyme étudiée. D'après le docking moléculaire de ces derniers par les deux programmes, les résultats montrent que FlexX a bien amélioré le score d'énergie qui passe de -10.47 à -19.54 Kj/mol par comparaison avec Surflex dont la meilleure affinité est le 4.6 M⁻¹ sachant que le score d'affinité de départ été de 2.59 M⁻¹. Enfin, l'application de la règle de Lipinski nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADME de ces nouveaux composés.

Mots clés : docking moléculaire, FlexX, Surflex, Eugénol, Lipinski.

Abstract

Currently there is a great interest in comparing protein-ligand docking programs. A review of recent comparisons shows that it is difficult to draw conclusions for general application. FlexX and Surflex have been developed to assist in the development of therapeutically active molecules, which have been shown to perform well enough to reproduce the experimental tests since 82% of the RMSD values are less than 2Å for the first and 75% for the second program, and from the visual analysis of ligands we could test program performance and that they are reliable. With two FlexX programs and Surflex, we screened virtually 253 eugenol from PubChem to the active site of the studied enzyme. Based on the molecular docking of these two programs, the results show that FlexX has improved the energy score from -10.47 to -19.54 KJ / mol compared to Surflex, whose best affinity is 4.6 M⁻¹ knowing that the initial affinity score was 2.59 M⁻¹. Finally, the application of the Lipinski rule gives us a positive indication of the ADME properties of these new compounds.

Keywords : Molecular docking, FlexX, Surflex, Eugenol, Lipinski.

ملخص

يوجد حاليًا اهتمام كبير بمقارنة برامج الإرساء بروتين-رابط. توضح مراجعة المقارنات الحديثة أنه من الصعب استخلاص استنتاجات للتطبيق العام. لقد تم تطوير FlexX وSurflex للمساعدة في تطوير الجزيئات ذات النشاط العلاجي، حيث أثبتت أنها قوية بما يكفي لإعادة إنتاج الاختبارات التجريبية حيث أن 82% من قيم RMSD أقل من 2 Å بالنسبة للأول و75% بالنسبة للبرنامج الثاني. ومن الفحص الظاهري للمركبات يمكننا اختبار فعالية أداء البرنامج ونقول إنها موثوقة. من خلال كل من برنامجي FlexX وSurflex، فحصنا تقريبًا 253 نظيرًا من eugenol من PubChem لمعرفة الموقع النشط للإنزيم الجاري دراسته. استنادًا إلى الإرساء الجزيئي لهذين البرنامجين، أظهرت النتائج أن FlexX قد حسن درجة الطاقة من 10.47 إلى 19.54 كيلوجول / مول مقارنةً بـ Surflex، الذي تقارب أفضل 4.6 مول⁻¹ مع العلم أن درجة التقارب الأولية كانت 2.59 مول⁻¹. أخيرًا، فإن تطبيق قاعدة Lipinski يعطينا إشارة إيجابية لخصائص ADME لهذه المركبات الجديدة.

الكلمات المفتاحية: قاعدة Lipinski ، الإرساء الجزيئي، RMSD ، برنامج Surflex ، برنامج FlexX ،

ADME ، PubChem

**Présenté et soutenu par : BOUDJIZZA Moncef
REGAD Akram**

Date de soutenance : 29/07/2019

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

**Thème :
Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application
à l'inhibition de la MAOB**

Résumé

Actuellement il y a un grand intérêt à comparer les programmes d'amarrage protéine- ligand. Une revue des comparaisons récentes montre qu'il est difficile de tirer des conclusions pour une application générale. FlexX et Surflex, ont été développés pour aider à la mise au point de molécules à activité thérapeutique, ils se sont avérés assez performants pour reproduire les tests expérimentaux puisque 82% des valeurs de RMSD sont inférieures à 2Å pour le premier et 75 % pour le deuxième programme, et d'après l'analyse visuelle des ligands nous avons pu tester les performances du programme et dire qu'ils sont fiables. Grâce aux deux programmes FlexX et Surflex, nous avons criblé virtuellement 253 similaires d'eugénol issues de la PubChem envers le site actif de l'enzyme étudiée. D'après le docking moléculaire de ces derniers par les deux programmes, les résultats montrent que FlexX a bien amélioré le score d'énergie qui passe de -10.47 à -19.54 KJ/mol par comparaison avec Surflex dont la meilleure affinité est le 4.6 M^{-1} sachant que le score d'affinité de départ été de 2.59 M^{-1} . Enfin, l'application de la règle de Lipinski nous renseigne de manière positive sur les propriétés ADME de ces nouveaux composés.

Mots clés : docking moléculaire, FlexX, Surflex, Eugénol, Lipinski.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée.

Jury d'évaluation :

Président : Mr. BENSEGUENI .A

Encadreur : Mme TENIOUS

Examinatrice : Mme GUENDOUZE.A

Pr. Université Frères Mentouri Constantine 1.

M.A.«A ».Université Frères Mentouri Constantine1.

M.A.«B ».Université Frères Mentouri Constantine 1.

Année Universitaire : 2018-2019