



Université Frères Mentouri
Constantine 1

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



Université Frères Mentouri
Constantine 1

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

Identification *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase A par Autodock pour le traitement de la dépression nerveuse

Présenté et soutenu par :

Le 10/09/2020

ABDERREZZAK Oualid

HAMOULI Yousra

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr. CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Rapporteur : Mr. BENSEGUENI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Examineur : Mr. MOKRANI E. H (Maitre-Assistant A- UFM Constantine-1)

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices; bien que cette dernière année fut pleine d'émotions, elle nous a permis de nous développer tant sur le plan personnel que professionnel.

En tout premier lieu nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui par sa volonté nous a donné la force et la patience en cette période de pandémie et qui nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude et achever notre travail.

*Nos plus sincères remerciements vont à Mr **BENSEGUENI A.** Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 de nous avoir pris sous son aile afin de réaliser notre projet de fin d'études, nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.*

*C'est avec une grande gratitude qu'on remercie Mr **MOKRANI E.H.** Maître-assistant à l'université des Frères Mentouri Constantine 1 pour le temps qu'il nous a consacré et le partage de ses connaissances. Sachant que sans son aide ce mémoire n'aurait jamais vu le jour. On le remercie également d'avoir accepté d'évaluer notre travail et de nous faire l'honneur de siéger à notre jury.*

On ne les remerciera jamais assez de nous avoir donné l'occasion de travailler et d'intégrer le domaine de la bio-informatique et plus précisément, celui du docking moléculaire. Leurs dévouements et leurs passions pour leurs métiers nous ont et nous inspireront à jamais d'aller de l'avant et de persévérer dans nos projets professionnels.

*Nos vifs remerciements aussi à Mr **CHIKHI A.** Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1. C'est avec un grand honneur de l'avoir parmi les membres du jury.*

*On remercie tout le corps de l'université, nous citons Mr **Djoudi B.**, Mr **Beloued M.** et toute autre personne nous ayant accordé son soutien.*

Dédicaces

*Je tiens à dédier ce travail à **ma mère et mon père**, qui m'ont toujours poussé à aller de l'avant dans mes études, pour tous leurs sacrifices, leur patience, leurs prières, leur confiance, et pour leurs encouragements infaillibles tout le long de mon parcours scolaire, aucun hommage ne pourrait exprimer à sa juste valeur la gratitude que je leur porte, en espérant que ce modeste travail soit l'accomplissement de leurs vœux et le fruit de leur indéfectible soutien.*

Que Dieu vous procure longue vie et bonne santé.

*A mes deux petits frères **Raouf et Wassim**, pour leurs soutiens et encouragements, que Dieu les bénisse et les protège.*

*A la mémoire de mes grands-parents **Dalila et Mustafa** et mes grand-parents paternels **Akila et Ammar**, pour leur amour et affection qui resteront à jamais dans ma mémoire.*

*A mes tentes **Faiza, Khalida, Karima**, mon oncle **Larbi** et tous mes petits cousins et cousines.*

*A mon amie **Rania** qui a toujours été là durant ces cinq années, son écoute sa disponibilité, ses conseils, ses encouragements et son soutien ont été d'une aide plus que précieuse, je te souhaite un avenir plein de succès et de bonheur.*

*A mon binôme **Yousra** pour son optimisme sans égale, sa patience, sa persévérance, et son sérieux dans l'achèvement de ce travail.*

A toute personne m'ayant soutenu et que j'aurais pu oublier de citer sachez que même si vos noms n'apparaissent pas ma reconnaissance et ma gratitude resteront inchangées.

Walid

Dédicaces

Avec mes pensées les plus sincères, je dédie ce travail

*À mes très chers **parents**, qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me conseiller, de me soutenir et de m'épauler, leurs présences à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles que j'ai rencontré sur mon chemin, je leurs présente par le biais de ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et mon grand amour.*

*À la mémoire de mes grands-parents maternels **Taous** et **Ahcene** et mes grands-parents paternels **Akila** et **Mouloud** que je garde au plus profond de mon cœur.*

*À mes frères **Karim**, **Ilyes** et **Mehdi**, qui ont toujours été présent à chaque fois que j'avais besoin d'eux, ils sont le pilier de ma vie.*

*À mon neveu **Anes** et ma nièce **Safa**.*

*À mes tantes **Assia** et **Salima** et mes cousines **Sara Aida** et **Manel** avec qui j'ai partagé de supers bon moments, je ne les remercierais jamais assez pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral.*

*À mes amis **Batoul**, **Nourhane**, **Amira**, **Rania**, **Mehdi Aimen**, **Badis** et **Charaf** qui ont été ma source de motivation durant toute cette période, je les remercie pour leur présence, leur écoute et leur soutien constant. Je leur souhaite un avenir plein de succès et de bonheur.*

*À mon binôme **Walid** qui n'a cessé de me soutenir et de m'aider tout au long de ce travail, certes les conditions n'étaient pas favorables mais on l'a fait.*

*Au membres du club **Creative minds** que j'ai fondé avec mes amis.*

À tous ceux qui me sont chers.

Yousra

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre 1.....	3
1 La dépression :.....	3
2 Epidémiologie :	3
3 Diagnostique :.....	4
3.1 La sévérité de la dépression:.....	5
4 Les formes cliniques :.....	6
5 Etiologie :	7
5.1 Le cerveau et la dépression :	7
5.2 Génétiques :.....	9
5.3 Théorie de l'inflammation(cytokines) :	10
5.4 La Théorie monoaminergique :	10
5.5 Les Causes environnementales :.....	11
6 Traitement :.....	12
6.1 Les stratégies pharmacologiques :.....	12
6.2 Inhiber la recapture des monoamines :	13
6.3 Inhiber les monoamines oxydases :	13
6.4 Entre IMAO, ISRS et ISRN :	13
6.5 Les stratégies non pharmacologiques :	16
Chapitre 2.....	17
1 Généralités.....	17
2 Isoenzymes :	17
3 La monoamine oxydase A :.....	18
3.1 Structure de la MAO A :	18
3.2 Mode d'action de la MAO dans les fentes synaptiques :.....	20

3.3 Mécanisme d'action de la MAO-A :	21
4 Les Inhibiteurs de la MAO (Généralités) :	22
4.1 Les inhibiteurs non sélectifs irréversibles (de première génération) :	23
4.2 Inhibiteur sélectif et irréversible (2 ^{ème} génération) :	24
4.3 L'effet de fromage (Tyramine) :	25
4.4 Les inhibiteurs sélectifs et réversibles (Nouvelle génération) :	26
4.5 Mécanisme d'action des IMAO :	28
4.6 Base structurelle pour les spécificités de liaison aux inhibiteurs de la MAO-A :	28
.....	28
Chapitre 3.....	30
1 Introduction :	30
2 Les étapes du docking:	30
2.1 Le docking :	31
2.2 Le scoring :	31
3 Outils du docking :	31
3.1 Le récepteur.....	31
3.2 Le ligand :	32
4 Les interactions protéines-ligands :	32
4.1 La liaison hydrogène :	32
4.2 Interaction ionique :	32
4.3 Les interactions hydrophobes :	33
4.4 Interactions de Van der waals :	33
5 Le docking rigide et le docking flexible :	33
5.1 Le choix de la méthode de recherche :	34
6 Les programmes de docking :	36
6.1 Autodock :	37
Chapitre 4.....	39

1 Matériel :	38
1.1 Microordinateur :	38
1.2 Logiciels :	38
1.3 Banque de données :	42
2 Méthodes :	43
2.1 Choix de la protéine :	43
2.2 Les inhibiteurs :	43
2.3 Docking moléculaire avec Autodock (protocole) :	44
2.4 Les tests de fiabilité du programme de docking :	46
3 Suggestion de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A :	46
3.1 Criblage virtuel :	46
3.2 Substitution :	47
4 Les propriétés ADMET :	47
4.1 Propriétés physicochimiques :	48
4.2 Propriétés pharmacocinétiques :	49
5 Tests de toxicité :	51
Chapitre 5.....	53
1 Tests de fiabilité du programme AutoDock :	53
1.1 Test RMSD.....	53
1.2 Analyse Visuelle :	54
1.3 Coefficient de corrélation :	56
1.4 Conclusion :	62
2 Etude de l'interaction IMAO- MAO A :	62
3 Proposition de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A :	64
3.1 Criblage d'une collection de similaires chimiques :	64
3.2 Substitution.....	67
4 Evaluation des propriétés ADMET	78

4.1 Propriétés physico-chimiques :.....	78
4.2 Propriétés pharmacocinétiques :.....	79
4.3 Toxicité	81
Conclusion.....	83

Liste des figures

Figure 1: Régions cérébrales présentant une dérégulation d'un ou plusieurs neurotransmetteurs provoquant les symptômes de la dépression.....	8
Figure 2: Une hypothèse proposée du rôle des MAO-A et des pompes de recapture de la sérotonine dans la dépression.....	14
Figure 3: L'effet des ISRS / SNRI et des IMAO sur les niveaux de neurotransmetteurs dans la synapse.....	15
Figure 4: Localisation du gène de la Monoamine oxydase A.....	18
Figure 5: La structure de la Monoamine oxydase A.....	19
Figure 6: Structure du site actif de la MAOA humaine.....	20
Figure 7: Métabolisme de la sérotonine.....	21
Figure 8: Réaction catalysé par la MAO-A.....	22
Figure 9: Structure de l'inhibiteur Iproniazid.....	23
Figure 10: Structure de l'inhibiteur Tranylcypromine.....	24
Figure 11: Structure de l'inhibiteur Clorgyline.....	25
Figure 12: Structure de l'inhibiteur Moclobémide.....	27
Figure 13: Etapes du processus de découverte d'un médicament.....	30
Figure 14: Model de docking de type « clé-serrure ».....	34
Figure 15: Types de docking moléculaire.....	34
Figure 16: Digramme des programmes de docking les cités.....	36
Figure 17: représentation de l'évolution du nombre de citations de certains logiciel (2001-2011).....	37
Figure 18: Interface graphique de AUTODOCK.....	39
Figure 19: Interface graphique de PyMol.....	39
Figure 20: Interface Graphique de VMD.....	40
Figure 21: Interface Graphique de CHEM3D.....	40
Figure 22: Interface graphique de OPENBABEL.....	41
Figure 23: Interface graphique de BDS.....	41
Figure 24: Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de la MAO-A.....	45
Figure 25: Les groupements ajoutés au cours de la substitution.....	47
Figure 26: Les règles de Lipinski et Veber.....	49
Figure 27: Résultats en pourcentage du test RMSD.....	53

Figure 28: Superposition de la pose du ligand de refrence (Rouge) GW7 avec celle simulè par autodock(Bleu) du complexe 2R4B.	54
Figure 30: Superposition de la pose du ligand de refrence (Rouge) UN9 avec celle simulè par autodock(Bleu) du complexe 2HBU	55
Figure 29: Superposition de la pose du ligand de refrence (Rouge) GK0 avec celle simulè par autodock(Bleu) du complexe 5EGA	55
Figure 31: Superposition de la pose du ligand de refrence (Rouge) B0C avec celle simulè par autodock(Bleu) du complexe 6IWI	55
Figure 32: Corrèlation linèaire des logIC50 et les énergies d'interaction de 43 Inhibiteurs de la MAO-A.....	56
Figure 33: Les 43 inhibiteurs de la MAO-A.....	62
Figure 34: Mode d'interaction du composé N°10 dans le site actif de la MAO–A.	63
Figure 35: Représentations du positionnement du composé N°10 dans le site actif de la MAOA.	64
Figure 36: Mode d'interaction du composé S57 dans le site actif de la MAO–A.	66
Figure 37: Représentations du positionnement du composé S57 dans le site actif de la MAOA.	67
Figure 38: Les positions des radicaux R1, R2, R3 de la substitution.....	68
Figure 39: Mode d'interaction du composé M10 dans le site actif de la MAO–A.....	71
Figure 40: Représentations du positionnement du composé M10 dans le site actif de la MAOA.	72
Figure 41: Mode d'interaction du composé B24 dans le site actif de la MAO–A.....	74
Figure 42: Représentations du positionnement du composé B24 dans le site actif de la MAOA.	75
Figure 43: Mode d'interaction du composé T7 dans le site actif de la MAO–A.....	77
Figure 44: Représentations du positionnement du composé T7 dans le site actif de la MAOA.	78

Liste des tableaux

Tableau 1: Les critères du DSM V pour le diagnostic de la dépression.....	5
Tableau 2: Sites internet des logiciels utilisés.	42
Tableau 3: Les caractéristiques de différents complexes de la MAO-A trouvé dans la PDB.	43
Tableau 4: des types d'atomes et des états d'hybridation dans les paramètres par défaut de .	44
Tableau 5: Résultats du test de corrélation.	56
Tableau 6: Numéro d'accèsion et score des meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires du composé N° 10.	64
Tableau 7: Les résultats de la Mono-substitution.	68
Tableau 8: Les résultats de la Bi-substitution.	72
Tableau 9: Les résultats de la Tri-substitution.	76
Tableau 10: Propriétés physicochimiques	79
Tableau 11: Propriétés pharmacocinétiques	80
Tableau 12: Résultats des tests de la toxicité.....	81

Liste des abréviations

3D	Trois dimensions
5-HT	5-hydroxytryptamine
Å	Ångström
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
ADT	AutoDock Tools
AG	L'algorithme génétique
ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ATC	Inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
BBB	Blood-Brain Barrier (barrière hémato-encéphalique)
BDNF	Facteur neurotrophique issu du cerveau
CIM-10	Classification internationale des maladies
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CNS	Caisse nationale de santé
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DSM-V	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
DBS	Deep Brain Stimulation
DAT	Recapteur de la dopamine
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic acid
dlg	Digital Line Graph
DA	DAT pour la dopamine
ECT	Electroconvulsivothérapie
EC	Enzyme Commission
Enz	Enzyme
FAD	Flavine adénine nucléotide
GWAS	Étude d'association pangénomique
GABA	Acide γ -aminobutyrique
hERG	Le gène humain lié à l'éther-à-go-go
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ISRN	Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline
IRSNa	Inhibiteur mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IC50	Concentration inhibitrice 50
KDa	Kilo Dalton
Ki	Constante d'inhibition
Log P	Coefficients de partage
LGA	L'algorithme génétique Lamarckian
MAO	Monoamine oxydase
MAO-B	Monoamine oxydase de type B
MAOA	Monoamine oxydase de type A
MC	Monte Carlo
NE	Norépinephrine
NIMH	National Institute of Mental Health
NT	Neurotransmetteurs
NET	Recapteur de la noradrénaline
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des Nations unies
NIH	National Institutes of Health
PEA	Phényléthylamine
PDB	Protein data bank
RMSD	Root-mean-square deviation of atomic positions
RIMA	Inhibiteur réversible de MAO-A
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SERT	Transporteur et récapteur de la sérotonine
TD	Trouble dépressif
TCP	Tranlycypromine
VMD	Visual Molecular Dynamics

Partie théorique

Introduction générale

La bio-informatique ne cesse de prendre de l'ampleur depuis son émergence en 1970. C'est un domaine pluridisciplinaire qui utilise des techniques et des concepts de l'informatique associés à la génétique, la biochimie, la chimie, des mathématiques et des statistiques. La bio-informatique structurale est une des composantes de la bio-informatique qui a pour but de modéliser la structure et le comportement des molécules biologiques.

Dès lors ces méthodes se sont largement démocratisées. Elles ont donné lieu à un grand nombre de méthodes répondant à des objectifs variés parmi eux l'amarrage moléculaire (docking moléculaire). Il s'agit d'une méthode *in silico* basée sur une structure et est largement utilisée dans la découverte de médicaments. Elle permet d'identifier de nouveaux composés a intérêt thérapeutique, par prédiction des interactions ligand-protéine. [1] [2]

La santé mentale est une composante essentielle de la santé, c'est un état de bien-être, une aptitude de l'esprit à fonctionner correctement et à répondre de manière appropriée aux stimuli de l'environnement. Lorsque cet état de bien-être est perturbé par des affections psychiatriques, on parle alors de troubles mentaux ; l'individu est alors dans l'incapacité de s'adapter à la vie quotidienne à cause de certaines combinaisons de pensées, d'émotions, de comportements et de relations avec autrui considérés comme anormaux selon les croyances et les normes de la culture d'appartenance. Parmi ces troubles mentaux on cite la dépression. [3][4]

La dépression est un trouble mental lié à une altération du mécanisme des neurotransmetteurs. Caractérisée par divers symptômes, elle affecte presque toutes les tranches d'âge, et concerne environ 15 à 20% de la population générale, sur la vie entière. Le risque de suicide est particulièrement élevé de 10 à 20 %. Il existe différents types de dépression dépendant de la durée de la maladie, de la sévérité et de la récurrence des épisodes, dans la plupart des cas on parle de l'épisode dépressif majeur. [5][6]

La monoamine oxydase A (MAOA) est une enzyme impliquée dans la dépression. Celle-ci a été pendant longtemps mise de côté en raison du manque d'information sur l'enzyme, mais les nouvelles recherches remettent en cause ces idées et tentent de mettre en exergue l'importance de la MAOA dans cette pathologie mentale. [7]

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail de master en mettant en avant le développement de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A potentiellement plus puissants en faisant appel à la modélisation par docking moléculaire.

Notre travail consiste tout d'abord à évaluer la performance du programme AutoDock. Pour cela, trois tests ont été réalisés ; le test de l'écart quadratique (RMSD), l'analyse visuelle des résultats du test précédent et le test du coefficient de corrélation.

Par la suite, le meilleur composé issu de la corrélation linéaire a été pris comme structure de départ afin de chercher des composés similaires dans la Pubchem, nous avons réussi à obtenir depuis cette dernière une mini chimiothèque de 500 composés, ces derniers ont fait l'objet de calculs de docking moléculaire afin de faire ressortir le meilleur similaire présentant un effet inhibiteur potentiel envers la MAO-A. Ce composé a subi, par la suite, des modifications structurelles afin de proposer des inhibiteurs plus puissants. En outre, Le serveur ADMETsar2 nous a renseigné sur les propriétés ADME/tox des inhibiteurs proposés.

Le manuscrit est structuré en une partie théorique composée de trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la dépression majeure.

Le deuxième chapitre traite l'enzyme monoamine oxydase A et ses inhibiteurs.

Le troisième chapitre décrit le docking moléculaire et les outils nécessaires à son application.

La partie pratique, est composée de deux chapitres :

Le quatrième chapitre met en avant les différents matériels et méthodes utilisés dans notre étude

Le cinquième chapitre expose l'essentiel de nos résultats et discussions.

En fin ce travail sera clôturé par une conclusion et des perspectives.

Chapitre 1

1 La dépression :

Le terme dépression remonte aussi loin que possible dans l'histoire de l'humanité, Hippocrate mentionnait à son époque un syndrome de mélancolie. Elle représente l'un des maux les plus répandus de la fin du XXe siècle. Historiquement cette désignation s'est accommodée de divers emprunts à travers les âges, renvoyant souvent au même syndrome, et que, de cette complexité de lui soustraire une identité distincte, en résultait l'idée d'un concept difficilement définissable sur le plan de la pathologie étale. [8]

La dépression est un trouble mental qui serait d'après l'OMS la première cause d'incapacité dans le monde, elle se caractérise par une baisse de l'humeur, des pensées récurrentes à la mort, un ralentissement psychomoteur, des distorsions du sommeil et de la concentration, des perturbations du poids et une fatigue chronique, ces derniers sont directement liés à une altération du mécanisme des neurotransmetteurs notamment de type monoaminergique tel que la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. [9]

Le trouble dépressif affecte presque toutes les tranches d'âge et se classe d'après l'ONU au troisième rang des maladies mondiales et devrait occuper la première place d'ici 2030.

2 Epidémiologie :

Les troubles dépressifs (TD) constituent l'une des formes les plus répandues de pathologies psychiatriques. Selon l'Organisation mondiale de la santé, environ 350 millions de personnes sont touchées par un TD. La prévalence dans la plupart des pays varie de 8 à 12%.

Le risque de développer un trouble dépressif au cours d'une vie est considérablement plus élevé (15-18%), en moyenne une personne sur cinq a déjà vécu ou vivra un épisode à un moment de son existence, elle peut survenir à tout moment de la vie mais sa prévalence est au maximum chez les adolescents et les jeunes adultes (18-25 ans). [10] [11]

Selon une enquête du baromètre santé 2017 en France, la prévalence de la dépression au cours des douze derniers mois était comprise entre 11,2 et 11,4% pour les 15-44 ans, puis diminuait progressivement avec l'âge pour atteindre 8,4 % des personnes parmi les 55-64 ans et 5,5 % parmi celles âgées de 65-75 ans. La dépression présente un caractère récidivant, et le risque de chronicité est de 20%. [12]

Chaque année environ 800 000 personnes se suicident suite à une dépression, le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les 15-29 ans. [13]

La dépression concerne toutes les catégories de la population, avec un taux plus élevé chez les femmes selon la NIMH pas moins de 17.3 millions de personnes ont souffert de dépression en 2017 aux USA , parmi eux (8.7%) de femmes et (5.3%) d'hommes, en revanche le taux de suicide et les idées suicidaires sont plus élevés chez les hommes dépressifs d'après quelques données. [11]

En Algérie, la prévalence de la dépression est en augmentation (Pr.Messaoudi, EHS Oued Aissi) [14]. En 2015 une étude menée par l'OMS a estimée plus de 1.6 millions de cas confirmés soit 4.5% de la population[15], Sa prévalence en 2017 aurait été évaluée à 5% le taux de suicide au cours de la même année était de 15 cas pour 100 mille habitants[16], cependant ces chiffres restent vagues et des études plus détaillées sur la prévalence de cette pathologie en Algérie doivent être réalisées afin de développer l'évaluation de la charge de morbidité au sein de la population et d'améliorer les moyens de prise en charge.

3 Diagnostique :

La dépression majeure est la principale forme de dépression et ne doit pas être confondue avec un état d'âme ou une tristesse passagère. C'est une tristesse profonde qui s'inscrit dans la durée, au moins 2 semaines. [10]

Une des difficultés dans le diagnostic de la dépression tient à la diversité de ses formes cliniques : la nature des symptômes prédominants varie d'un patient à l'autre. [12]

L'anxiété est courante dans le contexte de la dépression, et près des deux tiers des personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur souffrent d'anxiété clinique. Les symptômes d'anxiété apparaissent souvent 1 an ou 2 ans avant le début de la dépression majeure et avec l'âge, deviennent une caractéristique plus prononcée d'épisodes dépressifs majeurs. Par conséquent, l'anxiété peut se manifester à la fois sous forme de comorbidité et de caractéristique du trouble dépressif majeur. [18] [19] [20]

La bipolarité est aussi associée au trouble dépressif, son diagnostic a été séparé de la dépression dans le DSM, en cause des épisodes maniaque uniquement présent en cas de trouble bipolaire (excitation psychique et motrice, exaltation de l'humeur, euphorie, désinhibition, mégalomanie) , cependant certains symptômes dépressifs, comme une diminution de la concentration et l'agitation psychomotrice, sont similaires à celles de la manie, et donc, lors de la formulation d'un diagnostic de dépression, la possibilité d'un trouble bipolaire émergent mérite d'être prise en considération. [21] [22] [23]

Actuellement, 2 classifications internationales des diagnostics psychiatriques sont principalement utilisées : le (DSM-V) et le (CIM-10), aucun des symptômes n'est pathognomonique de la dépression et ils peuvent être présent dans d'autres trouble mentaux, la dépression se définit donc comme un ensemble de symptômes. En se référant au DSM 5 voici ci-dessous un tableau présentant les critères pour le diagnostic de la dépression. [24]

Tableau 1: Les critères du DSM V pour le diagnostic de la dépression.[24]

A/ Sur une période d'au moins 2 semaines, 5 symptômes au minimum sur les 9 qui vont suivre sont retrouvés et marquent un changement par rapport au fonctionnement antérieur :

-Présence d'au moins 1 des 2 symptômes majeurs toute la journée presque tous les jours :

1-Humeur dépressive

2-Anhédonie (perte d'intérêt ou de plaisir)

-Présence de 4 symptômes sur les 7 restants :

3-Perte ou gain de poids significatif (Changement du poids de 5% sur un mois)

4-Insomnie ou hypersomnie

5-Agitation ou ralentissement psychomoteur

6-Fatigue ou perte d'énergie

7-Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante)

8-Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer

9-Pensées à la mort récurrentes, idée suicidaire récurrentes sans plan précis ou tentative pour se suicider

B/ Les symptômes causent une souffrance significative, et altèrent le fonctionnement social, occupationnel, ou autre domaine important du fonctionnement.

C/ Ces symptômes ne sont pas imputés aux effets d'une substance, ou d'une maladie.

D/ L'épisode ne répond pas aux critères de troubles socioaffectifs, schizophrénie, troubles schizophréniformes, ou tout autre trouble psychotique.

E/ Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

3.1 La sévérité de la dépression:

Une première évaluation de la sévérité peut être faites selon ces symptômes :

Légère : ≥ 1 essentiel et 4 autres

Modérer : ≥ 6 symptômes dont au moins 1 essentiel

Sévère : ≥ 7 symptômes dont au moins 1 essentiel

A noter que lorsque des symptômes dépressifs sont présents mais sont insuffisants en nombre ou en gravité pour être considérés comme un syndrome, ils sont parfois appelés symptômes dépressifs inférieurs au seuil. Celles-ci sont importantes car elles pourraient servir d'indicateurs précoces d'un épisode dépressif majeur.

Le degré de gravité de la dépression et son évolution au cours du temps peuvent être précisés par des échelles d'hétéro ou d'auto-évaluation, l'échelle d'Hamilton est à ce jour la plus couramment utilisée. [25]

4 Les formes cliniques :

- Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle.
- Trouble dépressif majeur.
- La dépression typique et la dépression atypique.
- Le trouble affectif saisonnier (dépression saisonnière).
- La dépression psychotique.
- Trouble dépressif persistant (Dysthymie).
- Dépression Induite par une substance ou un médicament.
- Dépression en cause d'une autre condition médicale.
- Trouble dysphorique prémenstruel.
- Dépression périnatale.
- Dépression péri-ménopausique.
- Dépression avec des traits mélancoliques.
- Dépression avec une détresse anxieuse. [24] [25] [26]

5 Etiologie :

La dépression ne résulte pas d'un simple déséquilibre chimique, la complexité de celle-ci est bien plus profonde, ceci dit un excès ou un manque de certains neurotransmetteurs ou autres produits chimiques dans le cerveau, n'explique pas tout le phénomène de ce trouble mental.

En effet, Les émotions et les attitudes négatives permanents serait précurseur du développement et de la persistance d'un trouble dépressif majeur. L'environnement social joue aussi un rôle très important, par exemple des événements indésirables de la vie et le faible soutien social sont des facteurs de risque qui sont susceptibles de développer une dépression.

Il existe des causes multiples possibles de dépression, notamment une mauvaise régulation de l'humeur par le cerveau, des événements stressants de la vie, la vulnérabilité génétique, des médicaments et des problèmes médicaux. Alors que les chercheurs en savent plus que jamais sur la façon dont le cerveau régule l'humeur, leur compréhension de la biologie de la dépression est loin d'être complète.

5.1 Le cerveau et la dépression :

5.1.1 Les régions limbiques :

Les principales régions affectées par le trouble dépressif sont l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus. Ces parties représentent le régulateur central du comportement et plus particulièrement des émotions comme le plaisir, la peur et l'agressivité, et joue également un rôle crucial dans les mécanismes mnésiques.

L'hippocampe situé dans le lobe temporal médian (figure 1), est impliqué dans la mémoire, la navigation spatiale et également dans l'inhibition du comportement.

Une recherche faite par la psychiatre Yvette Sheline montre que chez les femmes atteintes d'une dépression sévère, une diminution remarquable (jusqu'à 15 %) de l'hippocampe est observé, il y avait une corrélation positive entre la taille réduite de l'hippocampe et la durée pendant laquelle les femmes avaient souffert d'épisodes dépressifs.

L'amygdale, est une structure qui se situe dans le lobe temporal en avant de l'hippocampe et qui est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels. Des recherches montrent que l'amygdale élargie chez les personnes sujettes à la dépression. Le neuropeptide qui déclenche la libération de cortisol pendant le stress est

également produit par l'amygdale. Ainsi, l'élargissement et la suractivité de cette structure cérébrale pourraient être responsables de l'activation du cycle conduisant à des dommages à l'hippocampe. [27] [2]

5.1.1.1 Relation entre l'atrophie hippocampique et la prédisposition à la dépression :

Frodl et ses collaborateurs ont mené une étude sur des personnes atteintes de dépression majeure qui étaient de sexe et d'âge comparable. Ils ont pu conclure que leur étude est compatible avec la possibilité qu'un volume hippocampique plus petit prédispose à la dépression, et qu'il pouvait y avoir une corrélation entre le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs et l'étendue de la perte de volume hippocampique et qu'une telle perte est alors impliquée dans la récurrence du trouble dépressif. [28].

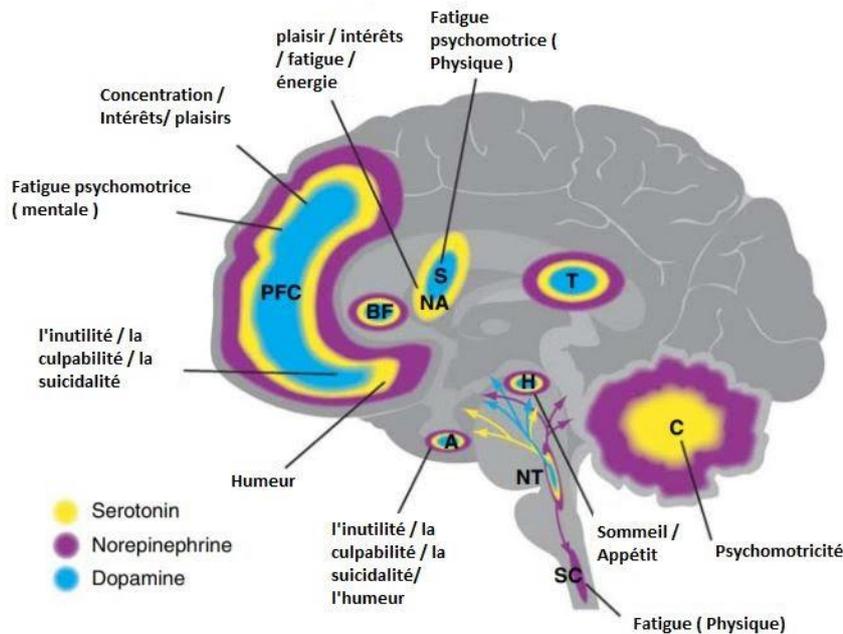


Figure 1: Régions cérébrales présentant une dérégulation d'un ou plusieurs neurotransmetteurs provoquant les symptômes de la dépression

A=amygdale, cerveau antérieur basal BF, cervelet=C, hypothalamus =H, noyau =NA, centres de neurotransmetteurs du tronc cérébral= NT, cortex préfrontal =PFC, striatum =S, striatum SC, moelle épinière= SC, T = thalamus.

5.1.2 Le cortex préfrontal :

Situé dans la partie antérieure du lobe frontal, excluant la région postérieure motrice. Le CPF fait partie d'un réseau neuronal étendu qui projette et intègre de nombreuses connexions avec d'autres régions, qui sont responsables du contrôle des neurotransmetteurs tel que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine qui sont importants dans la régulation de l'humeur. [27].

5.1.3 Le cortex cingulaire antérieur :

Possède également un rôle dominant dans la physiopathologie de la dépression. Chez les patients dépressifs, il apparaît une diminution du métabolisme glucidique dans le cortex cingulaire antérieur ventral mais également des anomalies dans la partie dorsale et ventrale du CCA. [27]

5.1.4 Neuroplasticité et neurogènes :

Le stress environnemental altère indirectement la neuroplasticité au niveau cellulaire à travers le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'inflammation.

Les protéines régulatrices contrôlent le processus de neurogenèse, parmi elles le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF), qui est diminué chez les patients souffrant d'un trouble dépressif majeur. Cette diminution peut être rétablie avec des thérapies antidépressives. Une théorie suggère que l'humeur ne s'améliore que lorsque les nerfs se développent et forment de nouvelles connexions et c'est un processus qui prend des semaines, ce qui expliquerait pourquoi les patients mettent des semaines voir plus pour pouvoir se sentir mieux [30] [31]

5.2 Génétiques :

Les proches au premier degré des patients souffrant de dépression majeure ont un risque trois fois plus élevé de développer un trouble dépressif. Malheureusement, l'identification fiable des gènes responsables s'est avérée difficile. Jusqu'à présent, les études d'association pangénomique (GWAS) ont identifiés plusieurs gènes, chacun avec un impact mineur. [10]

Il est probable que la prédisposition aux troubles dépressifs est déterminée par l'action coordonnée de nombreux gènes et leur interaction les uns avec les autres et avec divers facteurs environnementaux. Il est également probable que chaque gène à lui seul contribue relativement peu à la pathogenèse de la maladie. [33]

Cependant, le GWAS actuel a commencé à identifier avec succès les variantes de risque et a montré des résultats reproductibles qui pourraient commencer à éclairer la physiopathologie du trouble dépressif majeur. Compte tenu de la variabilité des résultats, en plus des investigations génomiques, les facteurs épigénétiques sont actuellement examinés. [10]

5.3 Théorie de l'inflammation(cytokines) :

Les concentrations de cytokines périphériques ont été liées au CNS, au bien-être et à la cognition [33]. Après avoir traverser la barrière hémato-encéphalique certaines cytokines périphériques peuvent agir directement sur les neurones et les cellules de soutien, telles que les astrocytes et la microglie, ou via des signaux médiés par des voies afférentes, telles que ceux du nerf vague. [34]

Ces mécanismes pourraient expliquer pourquoi les personnes atteintes de maladies auto-immunes et d'infections graves sont plus susceptibles de souffrir de dépression et pourquoi les cytokines administrées en thérapeutique, tels que l'interféron gamma et l'interleukine 2 déclenchent une dépression. [35]

Ces informations ont incité à examiner des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement des principales dépressions. [36]

5.4 La Théorie monoaminergique :

Peu de temps après que l'iproniazide agent antituberculeux ai été découvert comme ayant des propriétés antidépressives dans les années 1950, il s'est également avéré qu'il inhibait l'enzyme MAO Types A et B, qui sont impliquées dans le catabolisme de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. La théorie de la monoamine du trouble dépressif majeur a été étayée par des résultats selon lesquels les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) amélioraient la neurotransmission de la monoamine par différents mécanismes, suggérant que cette théorie expliquait le fonctionnement des antidépresseurs [37]

L'hypothèse monoaminergique de la dépression découle aussi d'une étude clinique qui a montré que dans un groupe de patients déprimés en rémission mais toujours sous traitement antidépresseur, une déplétion alimentaire en tryptophane précurseur de la sérotonine amenait à un retour des symptômes dépressifs, de plus, de faibles concentrations en 5-HT et un produit d'oxydation par la MAO, le 5-HIAA, ont été retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien de patients déprimés suicidés. [38]

L'hypothèse de la monoamine propose que la diminution de l'activité des voies de signal du 5-HT provoque une dépression. [37], l'association direct de la MAOA et de 5-HT avec l'altération significative de l'architecture cérébrale et du circuit neuronal a été indiquée.

5.5 Les Causes environnementales :

5.5.1 Stress (Dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien) :

Le stress peut être défini comme une réponse physique automatique à tout stimulus qui oblige à s'adapter au changement. Cela peut varier largement (un décès, une perte d'emploi, une séparation...) ou même une menace physique.

La réponse au stress commence par un signal provenant de la partie du cerveau connue sous le nom d'hypothalamus. L'hypothalamus rejoint la glande pituitaire et les glandes surrénales pour former un trio appelé hypothalamo-hypophysio-surrénalien.

Lorsqu'une menace physique ou émotionnelle se profile, l'hypothalamus sécrète l'hormone libérant de la corticotropine (CRH), qui a pour mission de réveiller le corps. La CRH suit une voie menant à votre glande pituitaire, où elle stimule la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH), qui se propage dans votre circulation sanguine. Lorsque l'ACTH atteint les glandes surrénales, elle provoque la libération de cortisol.

En temps normal, une boucle de rétroaction permet au corps de désactiver les défenses de "combat - fuite" lorsque la menace passe. Dans certains cas, cependant, les vannes ne se ferment jamais correctement et les niveaux de cortisol augmentent trop souvent ou restent simplement élevés. Cela peut contribuer à des problèmes tels que l'hypertension artérielle, la suppression immunitaire, l'asthme et dans un cas de stress constant la dépression. [31]

5.5.2 Régime :

Une étude de 2017 a révélé que les symptômes des personnes souffrant de dépression modérée à sévère se sont améliorés lorsqu'elles ont reçu des séances de conseil nutritionnel et ont suivi une alimentation plus saine pendant 12 semaines. Le régime amélioré s'est concentré sur les aliments frais et entiers riches en nutriments, Il a également limité les aliments raffinés transformés, les bonbons et les aliments frits.

Les symptômes dépressifs, y compris l'humeur et l'anxiété, se sont suffisamment améliorés pour atteindre les critères de rémission chez plus de 32% des participants. Les chercheurs ont conclu que les gens pouvaient aider à gérer ou à améliorer leurs symptômes de

dépression en abordant leur alimentation. Parmi les composés alimentaires qui ont prouvé leurs efficacité face à la dépression : (Sélénium, Vitamine D, les Vitamine B, Zinc, Protéines, Probiotiques). [39]

Les probiotiques ont montré des effets considérables contre la dépression en protégeant directement la barrière intestinale; limiter la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle; diminuer les cytokines systémiques, le stress oxydatif et les marqueurs inflammatoires et augmenter la production microbienne de GABA et d'autres neurotransmetteurs.

La teneur élevée en antioxydants (par exemple, vitamine C, vitamine E et d'autres composés caroténoïdes) dans les fruits et légumes peut aussi avoir un effet protecteur bénéfique contre la dépression. Certaines études antérieures ont indiqué que des niveaux d'antioxydants plus élevés sont associés à un niveau réduit de stress oxydatif, qui induit des dommages neuronaux, en particulier les neurones de l'hippocampe. De plus, certains aliments avec des propriétés anti-inflammatoires dans le régime alimentaire sain ont montré une influence sur les concentrations de monoamines. [40] [41]

6 Traitement :

6.1 Les stratégies pharmacologiques :

La stratégie de traitement pharmacologique de la dépression a été centrée sur la stratégie d'augmentation des niveaux des monoamines synaptiques dans le but de stimuler la signalisation dans les neurones associés. Étant donné que les symptômes de la dépression sont hypothétiquement liés à un dysfonctionnement de la signalisation des neurotransmetteurs dans divers circuits cérébraux, les antidépresseurs agissent hypothétiquement pour améliorer les symptômes en rétablissant l'efficacité du traitement de l'information dans ces circuits en augmentant la disponibilité d'un ou plusieurs neurotransmetteurs monoamines. [27]

Bien que cela ne soit pas prouvé, il semble plausible que certains patients répondent à la seule stimulation 5-HT, comme avec un ISRS; d'autres peuvent nécessiter une double action sur 5-HT et NE, comme avec un SNRI; enfin, d'autres patients peuvent nécessiter la triple action unique sur la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine uniquement possible avec un inhibiteur de la MAO. [28]

6.2 Inhiber la recapture des monoamines :

Une des cibles des antidépresseurs est le système de recapture des monoamines au niveau présynaptique. Le mode d'action vise directement les transporteurs qui permettent de recouvrer une partie des neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique.

D'une part, il y a les ATC, qui inhibent la recapture de manière compétitive en se fixant sur le site de liaison des transporteurs de la transmission sérotoninergique et noradrénergique. D'autre part, on retrouve les ISRS, les antidépresseurs les plus utilisés pour réduire les symptômes de la dépression, le plus connu étant Fluoxetine. A la différence des autres classes d'antidépresseurs, les ISRS inhibent de façon sélective le transport de la sérotonine, SERT, au niveau présynaptique, et permet ainsi d'augmenter le niveau de 5-HT. Mais aussi les inhibiteurs de recapture mixte de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN). [27]

6.3 Inhiber les monoamines oxydases :

La monoamine oxydase-A (MAO-A) l'une des isoformes des MAOs désamine préférentiellement la sérotonine, noradrénaline et adrénaline. De façon prédominante, ce sont les inhibiteurs de la MAO-A qui sont utilisés, de par leur action sur les neurotransmetteurs considérés comme essentiels dans la dépression, à savoir la noradrénaline et la sérotonine

Les IMAO découlent de la théorie monoaminergique et ont été utilisé comme antidépresseurs depuis, ils peuvent être classés en 3 types:

- Les inhibiteurs non sélectifs (de première génération) irréversibles plus anciens tels que la phénelzine, la tranylcypromine et l'isocarboxazide;
- Les inhibiteurs sélectifs irréversibles (deuxième génération) tels que la clorgyline.
- Les inhibiteurs sélectifs réversibles (nouvelle génération) de MAO-A tels que le moclobémide, la toloxatone et la brofaromine. Ils sont également connus sous le nom de RIMA (inhibiteurs réversibles de MAO-A).

6.4 Entre IMAO, ISRS et ISRN :

Une enquête approfondie sur les niveaux de MAO-A chez les patients traités par ISRS a montré que ces niveaux d'enzyme continuent d'être élevés même lorsque les symptômes disparaissent, ce qui suggère que l'épuisement des neurotransmetteurs par MAO-A est en amont

du mécanisme de recapture. Les ISRS et Les IRSN peuvent agir en augmentant le niveau de neurotransmetteurs dans la synapse. [28]

Cependant, parce que la MAO-A est toujours hyperactif dans cette circonstance, les niveaux globaux de neurotransmetteurs dans le neurone peuvent toujours être épuisés. Les IMAO, d'autre part, peuvent réduire l'effet d'une activité de la MAO-A élevée et augmenter les niveaux de neurotransmetteurs dans le neurone, ainsi que dans la synapse. [28]

Dans la plupart des contextes, et en particulier au début du traitement, ces médicaments ont été remplacés par des médicaments plus récents, avec moins d'effets secondaires.

Par conséquent, au cours du dernier quart de siècle, les ISRS sont devenus la classe d'antidépresseurs de première ligne, malgré une efficacité modérée qui peut prendre des semaines pour produire un bénéfice mesurable. De plus les ISRS peuvent également produire des effets secondaires importants que les patients ne tolèrent pas, notamment la dysfonction sexuelle, la prise de poids, des nausées et des maux de tête. [10]

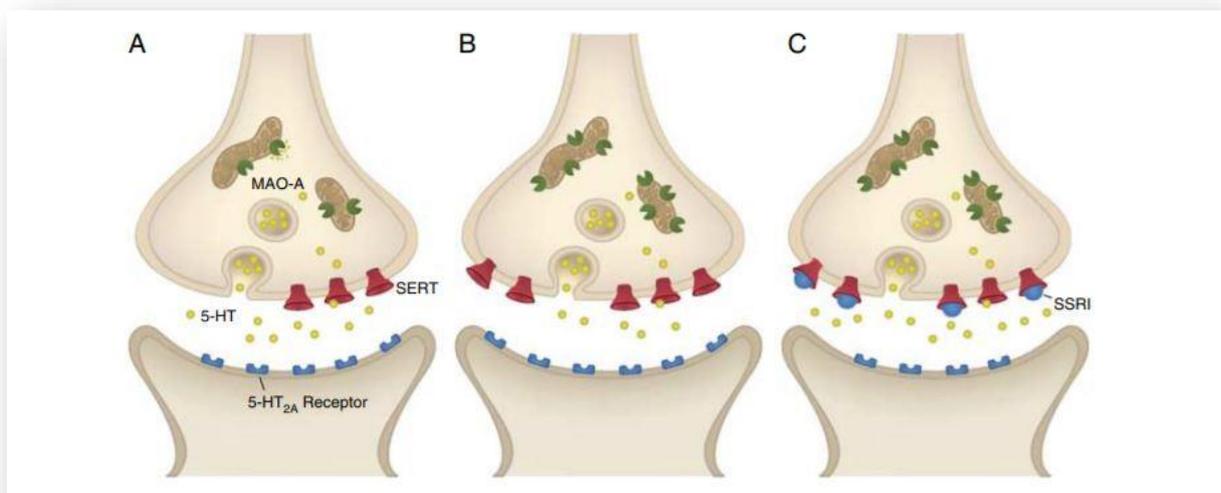


Figure 2: Une hypothèse proposée du rôle des MAO-A et des pompes de recapture de la sérotonine dans la dépression.

La figure 2 nous montre que : (A) Chez les sujets sains, MAO-A et le transporteur de recapture de la sérotonine (SERT) régulent correctement la neurotransmission. (B) Chez les patients déprimés, MAO-A et SERT peuvent être hyperactifs, conduisant à des niveaux inférieurs de 5-HT et, par conséquent, à la création de plus de récepteurs HT2A pour compenser. (C) Le traitement ISRS bloque les pompes de recapture, conduisant à des niveaux plus élevés de 5-HT dans la synapse, ce qui entraîne une régulation négative des récepteurs 5-HT_{2A} et un

soulagement des symptômes de la dépression. Cependant, le problème sous-jacent des niveaux élevés de MAO-A demeure. [28]

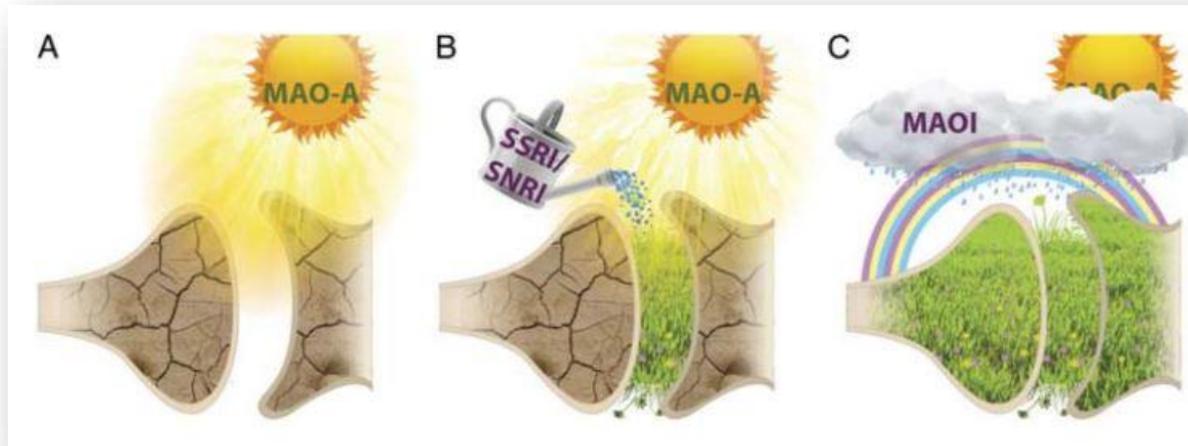


Figure 3: L'effet des ISRS / SNRI et des IMAO sur les niveaux de neurotransmetteurs dans la synapse.

Sur la figure 3 nous pouvons voir que : (A) Les niveaux de neurotransmetteurs dans le neurone peuvent être épuisés en raison d'une activité MAO-A élevée. (B) Les antidépresseurs SSRI / SNRI fonctionnent hypothétiquement en augmentant les niveaux synaptiques des neurotransmetteurs, représentés ici par un arrosoir. Cependant, comme la MAO n'est pas affectée, les niveaux de neurotransmetteurs dans le neurone peuvent rester épuisés. (C) En réduisant l'activité de MAO-A avec un IMAO, les niveaux de neurotransmetteurs peuvent être augmentés plus largement, dans le neurone ainsi que dans la synapse. [28]

Comme il n'y a pas de grandes sociétés pharmaceutiques faisant la promotion des IMAO et en raison de leur "mauvaise réputation", toute une génération de psychiatres n'a pratiquement aucune expérience ou connaissance de l'utilisation des IMAO, privant ainsi un sous-groupe de patients dépressifs gravement malades d'un traitement potentiellement utile. [37]

Dans un rapport d'opinion personnel, Fawcett, un expert en psychopharmacologie respecté, note qu'en raison du nombre limité disponible pour les essais cliniques, l'orientation envers cette classe de médicaments dépend vraiment de l'expérience personnelle des leaders d'opinion.

Il plaide fortement en faveur du maintien de cette classe de médicaments dans l'arsenal thérapeutique pour les dépressions réfractaires et de ce fait ne privant pas les patients d'un traitement potentiellement utile et même salvateur. [37]

Raison pour laquelle nous avons entrepris ce travail dont l'objectif est de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs de la MAOA en faisant appel aux méthodes de modélisation par docking moléculaire.

6.5 Les stratégies non pharmacologiques :

Ce sont des méthodes de stimulation cérébrale, qui sont généralement employées en complément d'antidépresseurs ou lorsque ces derniers sont inefficaces. La psychothérapie permet de faire un travail psychologique avec le patient afin d'identifier les causes et d'améliorer le comportement de la pensée.

Les stimulations cérébrales consistent à appliquer une stimulation électrique soit générale sur le crâne du patient (électroconvulsivothérapie, **ECT**), soit de manière plus invasive mais ciblée (stimulation cérébrale profonde, *Deep Brain Stimulation*, **DBS**), en insérant une électrode directement sur des zones spécifiques du cerveau par stéréotaxie. L'ECT et le DBS sont des méthodes particulièrement efficaces pour traiter les troubles de la dépression, et sont surtout utilisées pour les cas les plus sévères. [27]

Chapitre 2

1 Généralités

La MAO a été découverte pour la première fois en 1928 dans le foie par Mary lias Christian Hare et a été nommée tyramine oxydase pour sa capacité à catalyser la désamination oxydative de la tyramine. Plus tard elle fut nommée monoamine oxydase car elle est responsable de la désamination oxydative des monoamine neurotransmetteurs, tels que la dopamine, la sérotonine et la norépinephrine et autres amines alimentaires. Elle est parfois aussi appelée flavine amine oxydase car c'est une enzyme dépendante du FAD, ce qui lui permet de faire partie des flavoenzymes. [42] [43] [44] [45]

Selon la nomenclature (EC) de la société internationale de biochimie, La MAO est classée comme suit, EC 1.4.3.4. Elle est principalement localisée sur la membrane mitochondriale externe du cerveau et des tissus périphériques des mammifères. Elle est impliquée dans plusieurs processus physiologiques notamment dans le maintien de l'homéostasie des neurotransmetteurs en contrôlant leur concentration au niveau du SNC. [46]

2 Isoenzymes :

Il existe deux types de MAO chez les mammifères, la MAO-A et la MAO-B. Malgré l'identité de 70% dans leurs séquences, les deux isoenzymes présentent encore des différences significatives dans leurs structures tridimensionnelles, des spécificités de substrat, des sensibilités aux inhibiteurs et des distributions dans les tissus et les cellules. [43]

Il existe une spécificité au substrat pour chaque isoforme. La MAO-A métabolise préférentiellement la sérotonine (5-HT) et la MAO-B possède une grande affinité pour la phényléthylamine (PEA) et la benzylamine. Certains substrats sont communs aux deux isoformes comme la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline et la tyramine qui sont métabolisés avec la même efficacité par les deux enzymes. Cependant, il y a parfois quelques exceptions. En effet la spécificité des MAO pour un substrat donné dépend de la concentration, de l'affinité et du turn-over du substrat. Par exemple 10 μ M de PEA sont oxydés par la MAO-B mais 1 mM de PEA devient un substrat commun aux deux isoformes. [45]

Une étude a indiqué que chez l'homme, les spécificités d'inhibiteur et de substrat de la MAO A et B sont finement régulées par des détails subtils de leurs sites actifs respectifs. [47]

3 La monoamine oxydase A :

La MAO-A est codée par un gène situé sur le chromosome X. Chez l'homme, une cartographie du chromosome X a mis en évidence une localisation du gène sur le bras p de la région 11.3 (figure 4). [45] [48]

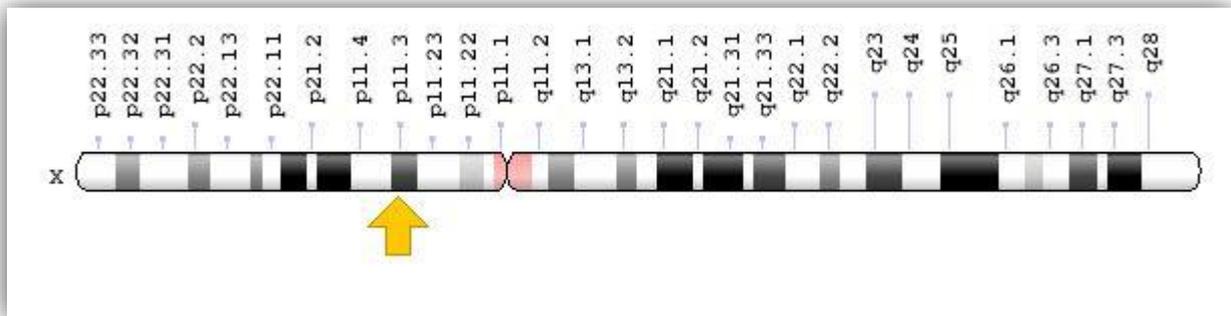


Figure 4: Localisation du gène de la Monoamine oxydase A [48]

La polarité de la MAO-A est basée sur les amines aromatiques, telles que la 5-hydroxytryptamine (5-HT) et la norépinephrine (NE), qui sont principalement distribuées dans le tractus gastro-intestinal, le foie, les reins et les poumons. Elle est principalement distribuée dans le cerveau, dans les neurones adrénergiques. [46]

3.1 Structure de la MAO A :

En 2005, la structure de la MAO A humaine dans le complexe avec la clorgyline a été signalée à 3,0 Å et quelques années plus tard, un autre groupe a réussi à améliorer la résolution jusqu'à 2,2 Å avec l'enzyme inhibée par l'harmine dans une cristallisation différente. Dans les deux cas, l'arrangement moléculaire dans les cristaux a révélé une structure monomère, cependant, il a été démontré que, de manière similaire à la MAO B humaine, l'isoenzyme A est également liée à la membrane sous une forme dimérique. Très probablement, le dimère de la MAOA humain est moins stable que celui de MAOB humain et les deux monomères se dissocient lors de l'extraction à l'aide d'un détergent de la membrane. [47]

Après extraction la MAOA se retrouve sous une forme monomère contenant 520 acides aminés [46] avec un poids moléculaire de 59.97 kDa [49]. Elle peut être subdivisée en trois domaines :

-Le premier est le domaine de liaison au FAD (cofacteur se liant par une liaison covalente à l'enzyme au niveau du résidu Cys406). [43] Représenté en jaune sur la figure 5.

-Le deuxième est un domaine hydrophobe de liaison au substrat. Représenté en rouge sur la figure 5

-Le dernier est un domaine transmembranaire attaché à la membrane externe des mitochondries. Il est constitué de la séquence des résidus d'acides aminés de 498 jusqu'à 521 formant une longue hélice α hydrophobe, cette hélice α comprend l'acide aminé Lys503, qui est correctement positionné pour interagir avec les têtes de phospholipides chargées négativement sur la membrane mitochondriale. Le domaine est représenté en bleu sur la figure 5. [47]

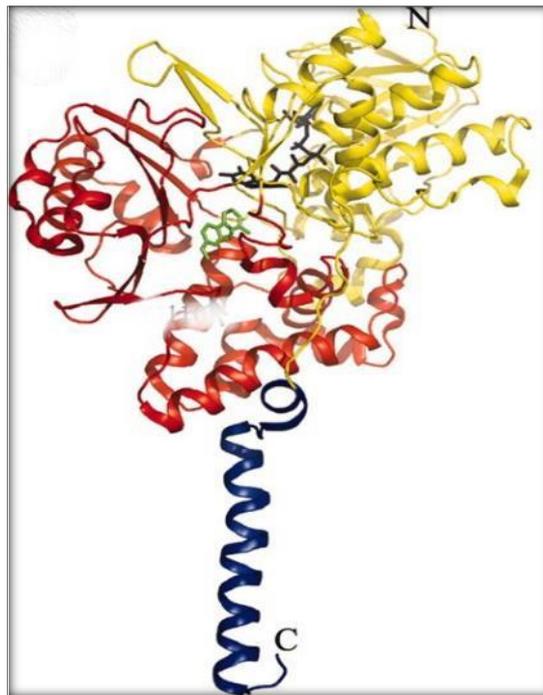


Figure 5: La structure de la Monoamine oxydase A[49]

L'inspection de la structure humaine de la MAOA a révélé une cavité d'environ 400 Å, cette dernière peut héberger des inhibiteurs tels que l'harmine et la clorgyline et d'autres bien plus petit que ces derniers. La cavité est censée être moins rigide que celle de la MAO B humaine, comme le suggère l'observation selon laquelle certains gros inhibiteurs peuvent inhiber la MAO A humaine mais pas la MAO B.

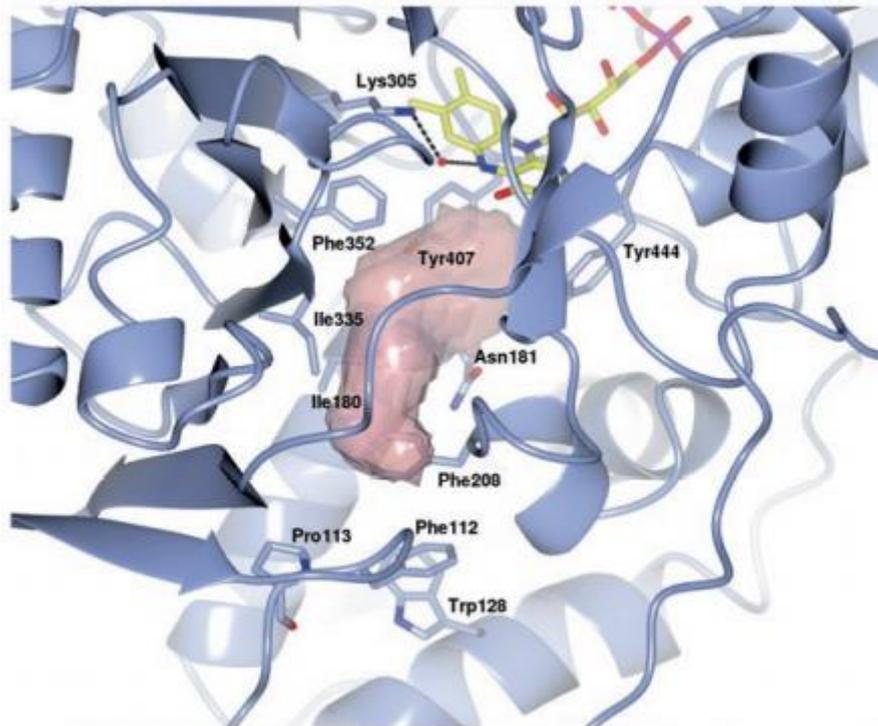


Figure 6: Structure du site actif de la MAOA humaine [47]

Ce plus grand degré de plasticité peut également expliquer la flexibilité structurelle plus élevée de l'isoenzyme A et sa tendance à perdre l'état dimérique lorsqu'elle est extraite de la membrane. Néanmoins, dans la conformation observée dans la structure cristalline, la cavité du site actif de la MAO A humaine a une forme plus compacte qui est déterminée par un nombre assez limité de détails structurels différents de la MAO B humaine.

La plupart des résidus sont conservés, y compris le résidu de lysine au sommet de la flavine (Lys305), le sandwich aromatique devant lui (Tyr407 et Tyr444) et la boucle de surface à l'entrée de la cavité. Les différences sont Asn181, Phe208 et Ile335 (Cys172, Ile199 et Tyr326 dans MAO B, respectivement). En particulier, les deux derniers contribuent principalement à façonner le site actif et la plus grande chaîne latérale de Phe208 empêche le changement de conformation impliquant Ile199 de MAO B de donner à la cavité un caractère bipartite. [47]

3.2 Mode d'action de la MAO dans les fentes synaptiques :

Quand l'influx nerveux arrive à la terminaison nerveuse, les neurotransmetteurs (NT) seront libérés au niveau de la fente synaptique. Ils seront par la suite recaptés par des pompes de recapture qui sont spécifique pour chaque neurotransmetteur : SERT pour la sérotonine (5-HT), DAT pour la dopamine (DA) et NET pour la noradrénaline, ainsi leurs effets est stoppés et une dégradation commence par l'intervention des MAO dont MAO-A qui est spécifique de

la dégradation de (5-HT, NE) à des faibles concentrations alors qu'une MAO-B intervient à des concentrations élevées. La DA par contre est dégradée par les MAO-A et B en synergie quelque soit la concentration de la DA. [50]

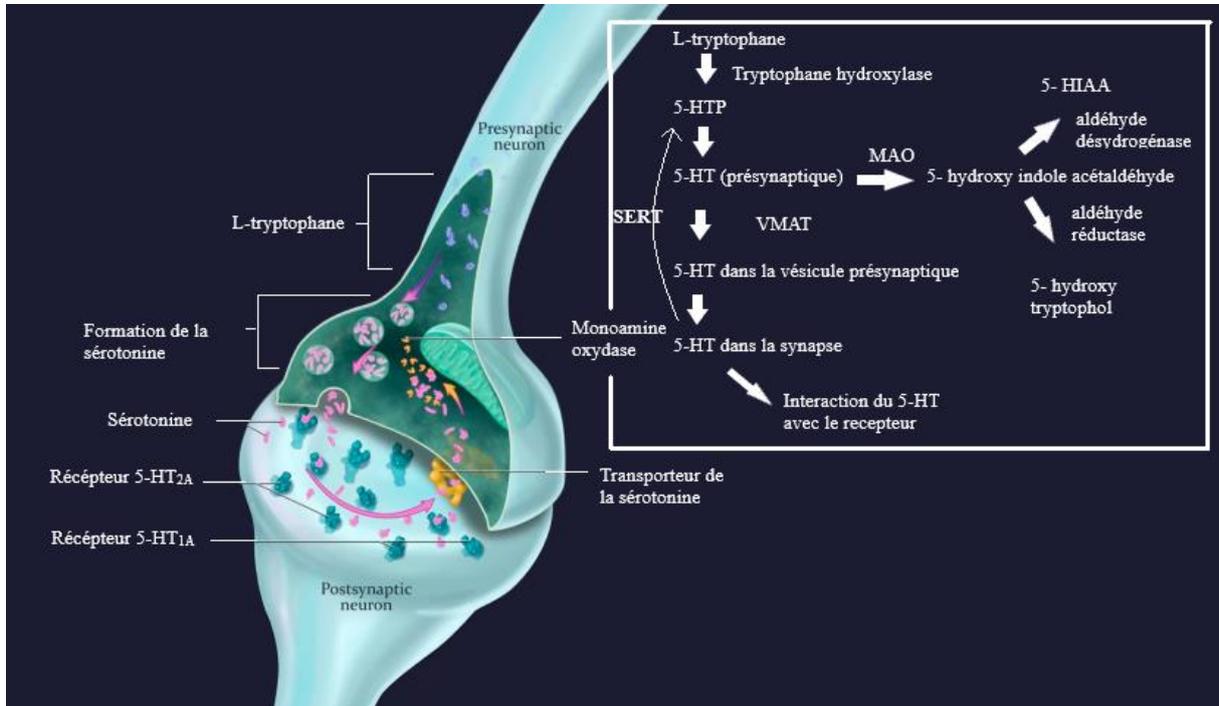


Figure 7: Métabolisme de la sérotonine [51]

5-HTP = 5-hydroxytryptophane; 5-HT = 5-hydroxytryptamine (sérotonine); VMAT = Le transporteur de monoamine vésiculaire; SERT = transporteur et recapteur de la sérotonine; 5-HIAA = L'acide 5-hydroxyindolacétique

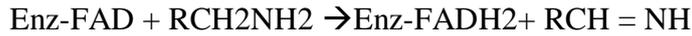
3.3 Mécanisme d'action de la MAO-A :

La Monoamine oxydases de type A fait partie d'une famille des flavoprotéines liées aux mitochondries catalysant la désamination oxydative des neurotransmetteurs monoamines, des neuromodulateurs et des hormones en aldéhydes correspondants:

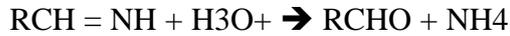


Cette réaction nécessite la flavine adénine dinucléotide (FAD) comme cofacteur redox lié par covalence et se compose de trois étapes principales :

1- Après la formation d'un adduit entre le substrat et le FAD, le cofacteur est réduit à sa forme hydroquinone (FADH₂), tandis que l'amine est convertie en l'imine correspondante :



2- Une fois dissocié de l'enzyme, l'imine est hydrolysée spontanément, avec production d'aldéhyde et d'ammonium:



3- Le FADH₂ est réoxydé en FAD, avec formation de peroxyde d'hydrogène à partir de l'oxygène moléculaire. Cette réaction est l'étape de limitation de vitesse de l'ensemble du processus enzymatique:

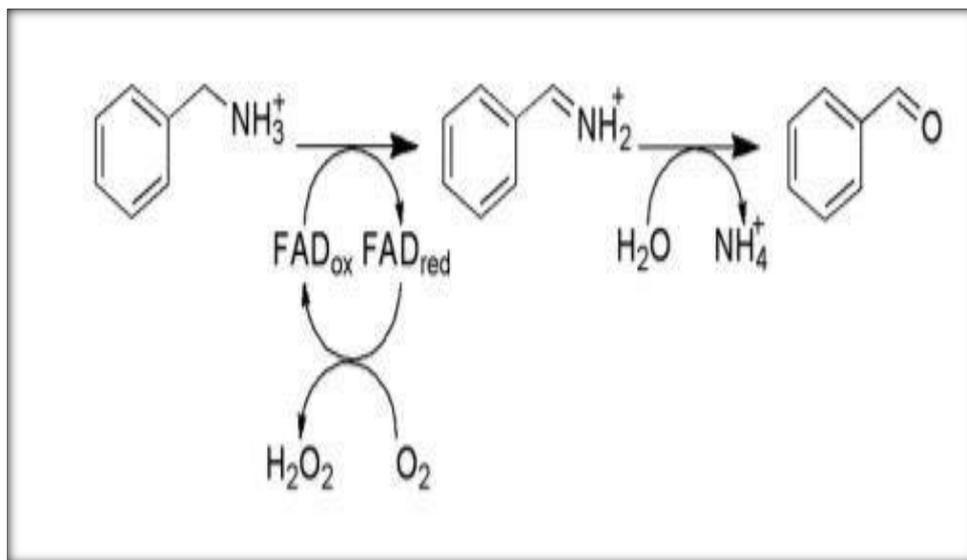


Figure 8: Réaction catalysée par la MAO-A

4 Les Inhibiteurs de la MAO (Généralités) :

Les IMAO inhibent la désamination ou le métabolisme des neurotransmetteurs. Comme dans de nombreuses découvertes en psychiatrie, l'utilisation d'inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (MAOI) a commencé par sérendipité.

À la suite de la découverte des effets antidépresseurs de l'Iproniazid chez les patients tuberculeux souffrant de dépression, comme décrit précédemment.

Les IMAO ont été utilisés comme premiers antidépresseurs efficaces et, en 1957, Nathan Kline a publié le premier rapport sur les expériences neuropsychiatriques avec l'iproniazide le qualifiant de « énergisant psychique ». Dans l'année suivant la publication de ce rapport, plus

de 400 000 patients déprimés ont été traités avec ce médicament commercialisé sous le nom de Marsilid. [37].

4.1 Les inhibiteurs non sélectifs irréversibles (de première génération) :

Les premiers IMAO ont inhibé irréversiblement la MAO. Lorsqu'ils interagissent avec MAO, ils le désactivent définitivement et la fonction enzymatique n'est pas restaurée tant que l'enzyme n'est pas remplacée.

Les inhibiteurs irréversibles de la MAO sont appelés inhibiteurs du suicide, dépendants du temps, activés par les enzymes, covalents et basés sur des mécanismes

L'iproniazide (Marsilid®) est du point de vue historique, le premier antidépresseur utilisé chez l'homme.

L'iproniazide a été retiré du marché pharmaceutique en 1961 en raison d'un grand nombre de cas de jaunisse. En raison de son hépatotoxicité, il a été remplacé par le nouveau dérivé isocarboxazide.

Cependant, l'iproniazide a ouvert la voie au développement d'autres antidépresseurs MAOI moins hépatotoxiques. Ainsi, d'autres dérivés de l'hydrazine tels que la phénelzine (analogue structurel de l'amine phényléthylamine endogène), les hydrazides comme l'isocarboxazide, les -phényléthylamines comme tranlycypromine ou propargylamines comme la pargyline étaient introduit progressivement pour un usage clinique. [53]

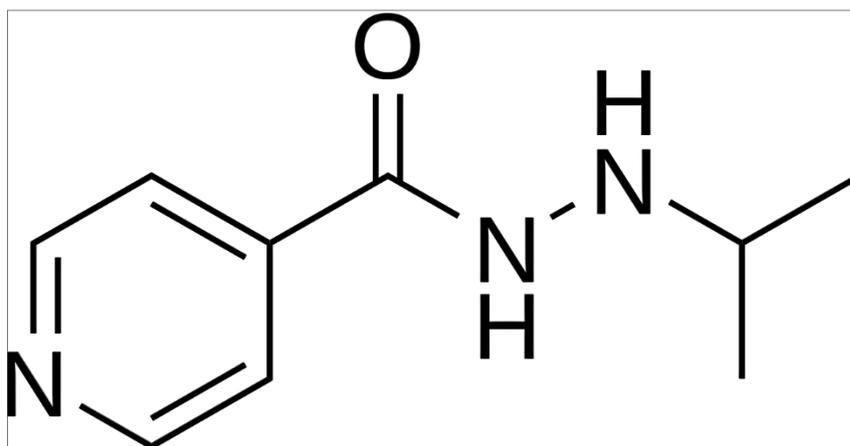


Figure 9: Structure de l'inhibiteur Iproniazid

4.1.1 Tranlycypromine :

La tranlycypromine, structurellement similaire à l'amphétamine, a été la première IMAO synthétisée et distribuée sur le marché sans rapport avec la structure de l'hydrazine.

Elle a été synthétisée en 1948 par le Dr Burger des laboratoires Smith, Kline & French comme analogue de l'amphétamine. Son activité MAOI a été découverte dix ans plus tard, et a été commercialisée avec beaucoup d'enthousiasme sous le nom de Parnate® médicinal.

Le fait qu'il s'agissait d'un dérivé non hydrazine a créé de nombreuses attentes pour résoudre les effets secondaires associés aux inhibiteurs de première génération. [53]

TCP désactive la MAO-A avec une constante d'inhibition à 50% (IC50) de 0.076 nM (MAO-A). [54]

Une dose unique de 20 mg de TCP a induit une inhibition de 85% après 24 h. L'inhibition moyenne de la MAO-A cérébrale était de 58% chez quatre volontaires sains traités avec 10 mg / jour de TCP pendant trois jours. [54]

Cependant, il a également été retiré sur le marché pharmaceutique américain en 1964 en raison de la survenue d'une crise hypertensive. Peu de temps après, il a été réintroduit à nouveau à la demande des cliniciens, qui considéraient que ses avantages l'emportaient sur ses risques. Au milieu des années 80, la tranylcypromine et la phénelzine ont atteint ensemble plus de 90% des IMAO prescrits. [53]

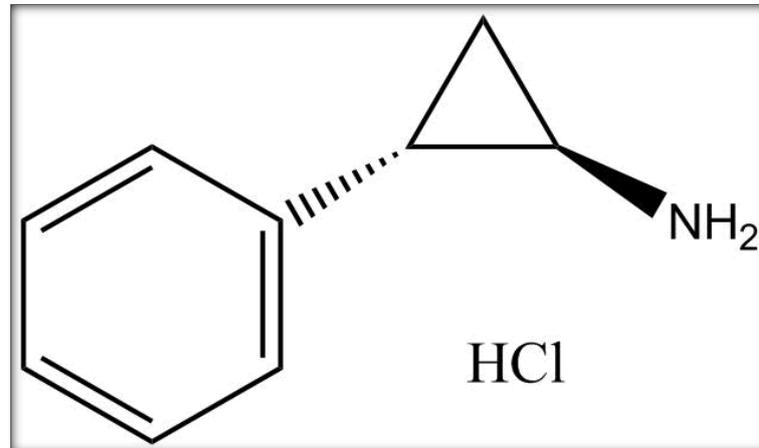


Figure 10: Structure de l'inhibiteur Tranylcypromine.

4.2 Inhibiteur sélectif et irréversible (2^{ème} génération) :

4.2.1 Clorgyline :

La Clorgyline est un inhibiteur irréversible, puissant et sélectif de la MAO-A, avec un IC50 de 0,0012. [55] [56]

Chez les souris de type sauvage, la clorgyline inhibe significativement l'activité enzymatique de la MAO-A d'environ 80%. La clorgyline augmente également de manière significative les niveaux striataux de 5-HT et de NE, et diminue de manière significative les niveaux de DOPAC, ce qui suggère que l'inhibition de l'activité de MAO-A a diminué le métabolisme de la DA.

Chez les souris YAC128 HD, la clorgyline (1,5 mg /kg pendant 21 jours) a inhibé l'activité enzymatique MAO-A dans le tissu cortical d'environ 90% et a augmenté de manière significative les niveaux striataux 5-HT et NE. Le traitement par la clorgyline a également amélioré les phénotypes anxieux et réduit le comportement dépressif. [57]

Cet inhibiteur n'a jamais été commercialisée, mais il a trouvé une utilisation dans la recherche scientifique.

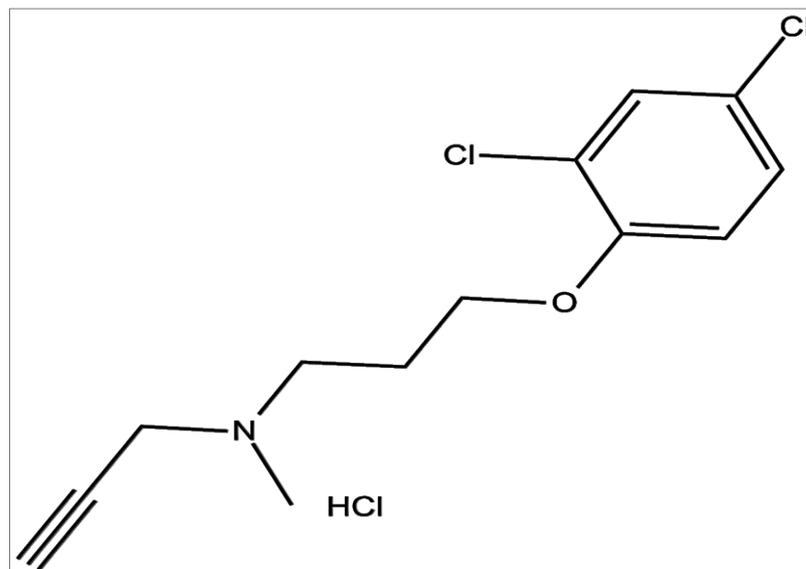


Figure 11: Structure de l'inhibiteur Clorgyline

4.3 L'effet de fromage (Tyramine) :

L'une des principales causes de la mauvaise réputation des IMAO est appelé l'effet de Tyramine, La tyramine est une monoamine alimentaire étroitement liée à la DA et est également un puissant relâcheur de NE.

Normalement, la tyramine est facilement décomposée par la MAO dans l'intestin et le foie. Cependant, lorsque la MAO est inhibée, un repas riche en tyramine peut provoquer une crise hypertensive en augmentant les niveaux de NE dans le système nerveux sympathique, ceci est dû à une inhibition non sélectif et irréversible des deux MAO, Cette combinaison d'effets

garantit que les deux formes de MAO sont incapables de métaboliser la tyramine dans l'intestin jusqu'à ce que le nouveau MAO soit synthétisé.

Cependant, en développant des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A, la MAO-B dans l'intestin peut rester active en présence de ces médicaments et continuer à métaboliser la tyramine. Ainsi, les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A ont un risque plus faible de crise hypertensive induite par la tyramine. [28]

Les IMAO non réversible tel que la phénelzine, la tranlycypromine et l'isocarboxazide continuent d'être répertoriés comme options de deuxième ou de troisième ligne pour la dépression résistante au traitement, la dépression atypique ou la dépression bipolaire dans la plupart des grandes lignes directrices consensuelles, notamment l'American Psychiatric Association et le Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) [36.].

L'American Psychiatric Association, CANMAT, le Texas Algorithm Project et la British Association for Psychopharmacology recommandent également des IMAO pour le traitement de la dépression bipolaire.

Malgré les problèmes importants, y compris l'effet de tyramine et les interactions médicamenteuses, et le manque de promotion de l'industrie, les IMAO irréversibles continuent d'être une recommandation de traitement par des cliniciens experts pour la dépression résistante au traitement, la dépression atypique et bipolaire. [37]

4.4 Les inhibiteurs sélectifs et réversibles (Nouvelle génération) :

Afin de tirer parti de l'efficacité perçue des IMAO irréversibles traditionnels pour la dépression réfractaire atypique et thérapeutique, le développement de médicaments a commencé à se concentrer sur les IMAO sélectifs et réversibles, afin d'améliorer la sécurité et la commodité.

De ce fait des inhibiteurs sélectifs réversibles de la MAO-A ont été développés. Parce que ces médicaments ne se lient pas de manière irréversible au MAO dans l'intestin, la tyramine est capable de déplacer ces médicaments, diminuant considérablement sa capacité à augmenter la tension artérielle.

Les inhibiteurs réversibles de MAO-A sont des dérivés de la morpholine (par exemple, le moclobémide), de la benzofuranyl pipéridine (par exemple, la brofaromine), et de l'oxazolidinone (par exemple, la toloxatone, la cimoxatone). [37]

4.4.1 Moclobémide :

Le moclobémide, p-chloro-N- [morpholinoéthyl] benzamide, est un RIMA (inhibiteur réversible de MAO-A) avec un ic_{50} de 6 μ M. Le composé possède une efficacité antidépressive comparable à celle des antidépresseurs tricycliques et polycycliques, il est actuellement commercialisé sous le nom de *Moclamine*. [54]

Chez l'homme, le moclobémide est rapidement absorbé après une administration orale unique et la concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure. Il est lié de façon modérée à marquer aux protéines plasmatiques. L'inhibition de la MAO-A atteint 80% en deux heures; la durée de l'inhibition de la MAO est généralement comprise entre huit et dix heures. L'activité de la MAO est complètement rétablie dans les 24 heures suivant la dernière dose, de sorte qu'un passage rapide à un autre antidépresseur peut être entrepris en toute sécurité si les circonstances cliniques l'exigent. [58]

Le moclobémide est le premier inhibiteur réversible de la MAO-A approuvé pour le traitement de la dépression sans manifester l'effet de fromage et est efficace comme ISRS. Le moclobémide avec une courte durée d'inhibition de la MAO est bien toléré chez les patients âgés souffrant de dépression en raison de l'absence d'effets anticholinergiques indésirables et d'effets négatifs sur les fonctions psychomotrices et cognitives. [59]

CANMAT est l'une des lignes directrices à inclure le moclobémide comme antidépresseur de première intention. [37]

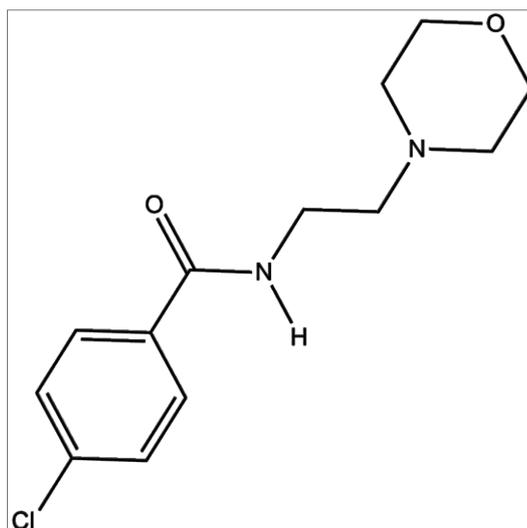


Figure 12: Structure de l'inhibiteur Moclobémide.

4.5 Mécanisme d'action des IMAO :

La connaissance des mécanismes d'inhibition de la MAO A humaine est limitée car cette protéine s'est avérée beaucoup moins traitable expérimentalement, ce qui peut s'expliquer en partie par une homogénéité plus faible des préparations détergentes de l'enzyme recombinante.

Deux structures cristallines sont disponibles pour la MAO A humaine en complexe avec des inhibiteurs. L'un d'eux est la structure de l'enzyme inactivée par la clorgyline, le composé propargylique sélectif à la MAO A classique qui forme une liaison covalente stable avec le cofacteur de la flavine. L'autre est la structure avec l'Harminine qui, bien que réversiblement, se lie très étroitement au site actif de la MAO A.

Dans les deux cas, les inhibiteurs interagissent avec le site actif de l'enzyme par des contacts hydrophobes et van der Waals. Néanmoins, il est connu que la MAO A humaine peut être inhibée par des inhibiteurs volumineux qui ne s'adaptent pas à sa petite cavité de site actif. Remarquablement, certains de ces inhibiteurs ne peuvent même pas se lier à MAO B, ce qui suggère que la cavité humaine de MAO A a une structure moins rigide en accord avec la plus grande flexibilité de cette isoenzyme. [60] [47]

4.6 Base structurelle pour les spécificités de liaison aux inhibiteurs de la MAO-A :

Les données cristallographiques disponibles sur les deux isoenzymes humaines (MAO-A et MAO-B) montrent que les sites catalytiques présentent des similitudes et des différences.

Les environnements structuraux autour des sites de flavines covalentes sont assez similaires. Les deux cofacteurs de FAD sont liés aux anneaux d'adénine dans des conformations étendues par rapport aux anneaux d'isoalloxazine comme on le trouve dans de nombreuses structures enzymatiques de flavine adénine dinucléotide (FAD).

Il existe des interactions ioniques entre les pyrophosphates et les résidus Arg, tout comme une liaison H étendue entre les chaînes latérales ribityle et ribose et l'enzyme. Dans les deux enzymes, le cycle isoalloxazine lié de manière covalente est dans une conformation « courbée » autour de l'axe N (5) - N (10) 30 par rapport à la planarité.

Le site de fixation covalente est une liaison thioéther avec Cys398 dans MAO-B et Cys406 dans MAO-A. Dans les deux isoenzymes, la souche est introduite via des liaisons peptidiques cis entre ces résidus Cys et les résidus Tyr adjacents.

La présence d'une « cage aromatique » située à la surface du cycle isoalloxazine où le substrat devrait réagir avec la flavine est également courante dans les deux isoenzymes.

Dans la MAO-B, cette structure de cage comprend Tyr398 et Tyr435 et dans la MAO-A, Tyr406 et Tyr444. Des études de mutagenèse montrent que cette structure de cage est importante en catalyse.

Les travaux structurels sur d'autres amines oxydases dépendantes des flavines démontrent également que des résidus aromatiques forment une structure en cage sur la face de la flavine réagissant avec le substrat et sont donc considérés comme une caractéristique structurelle générale contribuant à la fonction catalytique des enzymes oxydantes des amines dépendantes des flavines importantes dans leurs demi-réactions réductrices.

Des différences existent cependant en comparant les caractéristiques structurelles de la MAO-A et la MAO-B dans des régions de leurs sites actifs éloignées de la flavine.

Dans les deux cas, les résidus tapissant les sites actifs conduisent à un environnement hydrophobe avec des résidus de liaison hydrogènes placés dans différentes positions des sites actifs.

Les données structurelles actuelles sur la MAO-A ne sont pas aussi complètes que celles de la MAO-B. Une cavité monopartite se trouve à la fois avec la MAO-A humaine et de rat, avec des volumes respectifs de 400 Å³ (MAO-A humain) et 490 Å³ (MAO-A de rat). [47]

Ainsi, une caractéristique commune de la sélectivité MAO-A pour des substrats tels que la sérotonine et la liaison aux inhibiteurs est la présence d'une cavité de substrat monopartite qui facilite la liaison des ligands qui contiennent des cycles aromatiques hydrophobes. [61]

Chapitre 3

1 Introduction :

Le développement d'un nouveau médicament est une tâche longue, difficile et ardue, sans parler de la surcharge financière qu'elle exige [62]. En effet, le temps nécessaire pour la mise sur le marché d'un médicament est estimé en moyenne entre 12 et 15 ans pour un coût total de près d'un milliard de dollars. [63]

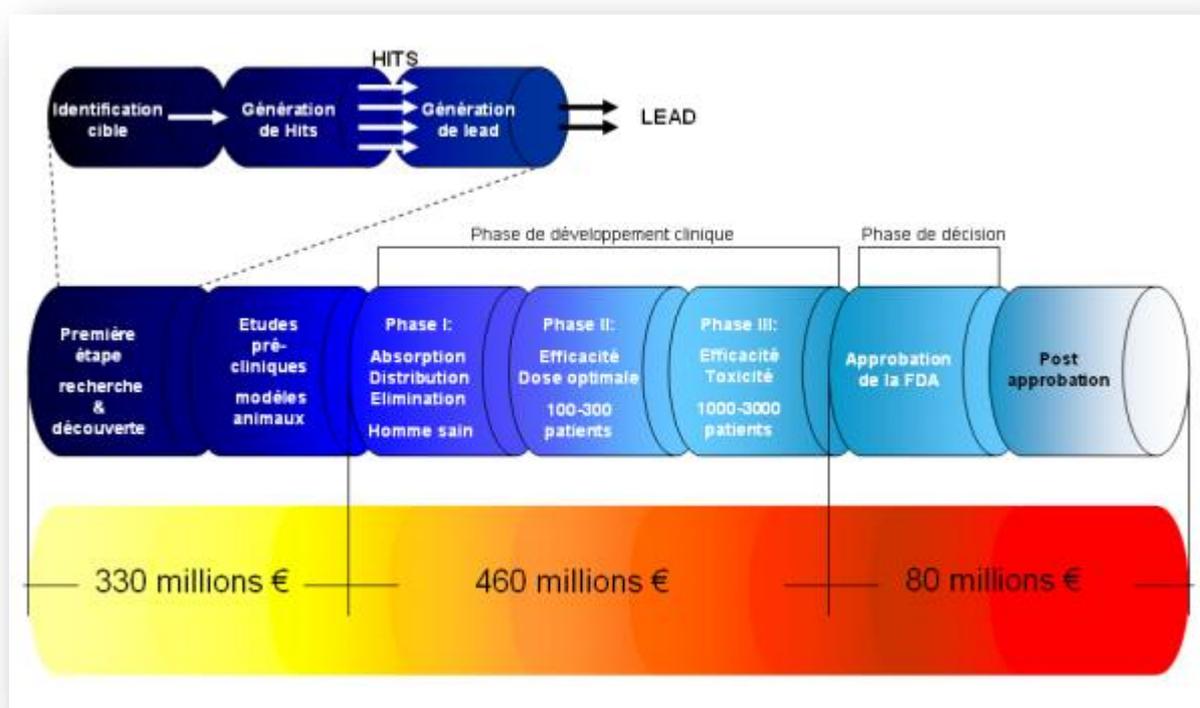


Figure 13: Etapes du processus de découverte d'un médicament [63]

C'est dans ce contexte que les techniques de docking *in silico* ont été développées. Il s'agit des approches théoriques permettant de prédire l'affinité d'un ligand au sein de son récepteur, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que les méthodes expérimentales *in vitro* [64]. Le docking s'est développé pour devenir de nos jours un outil incontournable dans la recherche de nouvelles molécules bioactives [65] [66]. Notre travail de mémoire se termine d'ailleurs par des applications du docking pour la conception de nouvelles molécules actives.

2 Les étapes du docking:

Le terme docking est tiré de l'anglo-saxon signifiant ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français. Lorsqu'il est utilisé seul le terme est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand », il est attribué aux simulations moléculaire dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interactions entre un

récepteur macromoléculaire (cible) dont la structure tridimensionnelle est connue (le plus souvent c'est une protéine) et d'une petite molécule (ligand). Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes :

2.1 Le docking :

Est l'étape dite de sélection, elle consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interaction les plus favorables.

2.2 Le scoring :

Est l'étape dite de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine dans chacun des complexes sélectionnés lors de l'étape précédente et de donner un score aux poses obtenues pour ne retenir que la meilleure. [67] [68]

3 Outils du docking :

Pour mener à bien des études d'arrimage, il est indispensable d'avoir deux structures, un récepteur et un ligand [62]

3.1 Le récepteur

La majorité des structures sont extraites de la banque de données des protéines (PDB) c'est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle de macromolécules biologiques, elle contient principalement des protéines mais aussi des acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN. Actuellement elle compte 165422 structures biologiques et est accessible facilement et gratuitement via le site : <https://www.rcsb.org/> [69]

Cependant, lorsqu'une structure fait défaut, il est parfois possible d'en construire un modèle, grâce aux techniques de construction par homologie. La construction d'une protéine par homologie est un processus que l'on peut décomposer en 7 étapes majeures :

- Recherche et identification de protéines de structure connue et de séquences homologues à celle qui nous intéresse (le modèle).
- Identification des régions conservées, communes aux structures de référence sélectionnées.
- Alignement des structures par les régions conservées et alignement de la séquence cible.

- Construction des régions structurellement conservées.
- Construction des régions variables.
- Affinement du modèle (optimisation de la géométrie).
- Contrôle de la conformation des liaisons de la chaîne principale. [68]

3.2 Le ligand :

En arrimage moléculaire, le ligand doit également être sous forme 3D. A ce titre, il existe deux moyens. Le premier consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer sous différents formats (pdb, mol2 etc.) grâce à des programmes de construction moléculaire 3D tels que ChemDraw, Chemskech etc, tandis que le second consiste à consulter des bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques, telles que Pubchem, Zinc, la chimiothèque Nationale Française etc. [65]

4 Les interactions protéines-ligands :

Au niveau du site actif, les interactions entre la protéine et le ligand engendrent la formation de liaisons faibles [70].

4.1 La liaison hydrogène :

La liaison hydrogène est une force attractive qui s'opère entre deux groupes d'atomes accepteur et donneur impliquant un atome d'hydrogène. Le donneur est l'atome d'hydrogène lié de manière covalente à un atome électronégatif ; typiquement azote, oxygène, fluor. Tandis que l'accepteur est un autre atome électronégatif ; uniquement azote, oxygène ou fluor. Les valeurs des angles et des distances varient respectivement de 90 à 180 degrés et de 1.2 à 4.0 Å. Pour que la liaison hydrogène puisse s'établir il faut que les conditions citées avant soient réalisés. [71] [72]

4.2 Interaction ionique :

Les liaisons ioniques aussi connu sous le nom de ponts salins, concernent les fortes interactions électrostatiques attractives entre charges de signe opposé. La distance entre les centres chargés doit être inférieure à 4,0-4,5 Å environ pour que l'on considère l'interaction électrostatique comme une liaison ionique en tant que telle. Sa force est de l'ordre de 10 kcal.mol⁻¹. [73]

4.3 Les interactions hydrophobes :

Les molécules ou groupes d'atomes apolaires sont incapables de former des liaisons hydrogènes et ne peuvent donc pas s'hydrater, pour cela, on les nomme substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance qu'ont ces groupes à se rassembler par coalescence de façon à minimiser les contacts avec l'eau. La liaison possède une énergie de l'ordre de 7 kcal/mol. [74] [71]

4.4 Interactions de Van der waals :

L'interaction de van der waals est une faible force d'attraction entre des molécules électriquement neutres qui entrent en collision ou passent très près les unes des autres. La force de van der Waals est causée par des attractions temporaires entre les régions riches en électrons d'une molécule et les régions pauvres en électrons d'une autre. Ces attractions sont très courantes mais sont beaucoup plus faibles que les liaisons chimiques. [75]

5 Le docking rigide et le docking flexible :

Dans le processus de docking moléculaire le système ligand -récepteur possède un nombre de degrés de liberté computationnellement intraitable, et par conséquent, la dimensionnalité du problème doit être réduite par l'application de différentes approximations, permettant à l'espace de recherche d'être échantillonné plus efficacement. [76]

Il existe différents niveaux d'approximation. La plus fondamentale et sans aucun doute la catégorie la plus simple et rapide de docking est l'approximation du corps rigide utilisée par les premiers logiciels de docking développés au début des années 80, qui traite à la fois le ligand et le récepteur comme rigide, les algorithmes du docking rigide constituent l'approche la plus élémentaire pour échantillonner l'espace conformationnel résultant d'une association ligand-cible. Ces méthodes traitent à la fois le ligand et la cible comme rigides et n'explorent que les six degrés de liberté de translation et de rotation, excluant ainsi toute forme de flexibilité. [76] [65]

Elle se base sur le principe « clé-serrure » figure 14, qui se réfère à l'ancrage rigide des récepteurs et des ligands pour trouver l'orientation correcte de la « clé » pour ouvrir la « serrure ». Ce modèle souligne l'importance de la complémentarité géométrique [77]. Un exemple très cité d'un programme utilisant cet algorithme est DOCK.

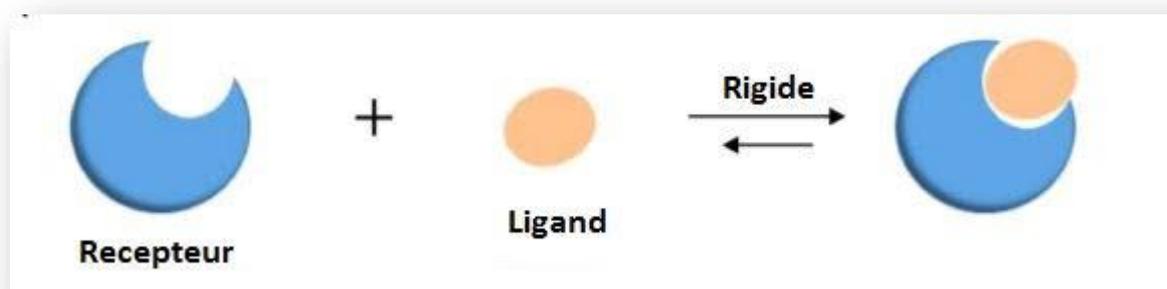


Figure 14: Model de docking de type « clé-serrure » [77]

Une approche plus courante de nos jours consiste à modéliser la flexibilité du ligand tout en supposant un récepteur protéique rigide, ne considérant donc que l'espace conformationnel du ligand.

La quasi-totalité des programmes de docking utilisés actuellement proposent cette approche. L'utilisation de tels programmes mènent à de bon résultats, principalement quand la protéine a une flexibilité limitée. [65]

Idéalement, la flexibilité des protéines devrait également être prise en compte, et certaines approches à cet égard ont été développées (Soft docking). [76]

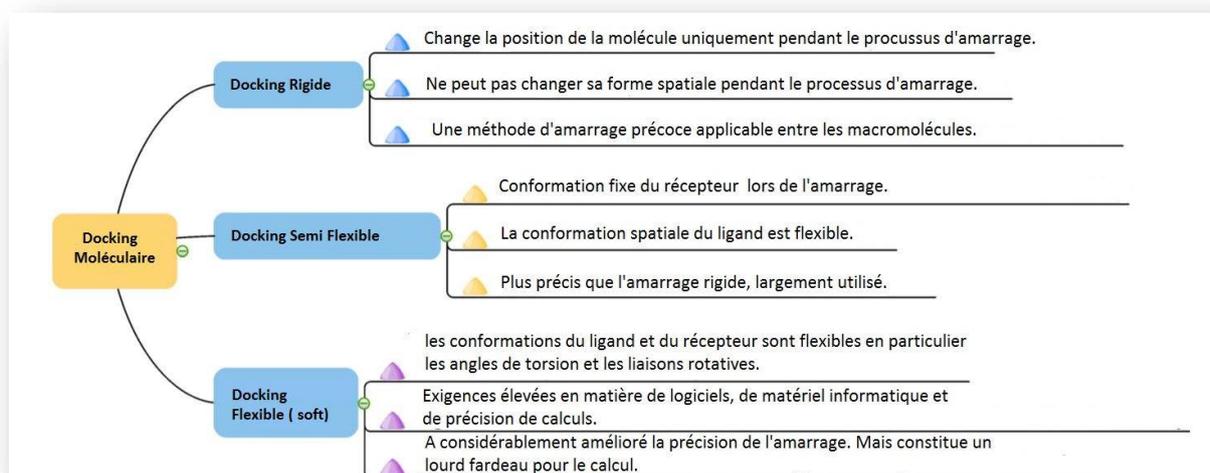


Figure 15: Types de docking moléculaire [77]

5.1 Le choix de la méthode de recherche :

L'utilisation des programmes de docking a conduit à de nombreux succès dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives [89]; néanmoins, leurs algorithmes sont toujours en maturation. [65]

Il existe deux catégories majeurs générales d'algorithmes conçus pour traiter la flexibilité des ligands:

- Les méthodes systématiques
- Les méthodes aléatoires ou stochastiques. [78]

5.1.1 Les algorithmes de recherches systématique :

Ces algorithmes génèrent toutes les conformations de liaison de ligand possibles en explorant tous les degrés de liberté du ligand, Ces algorithmes sont dits aussi de fragmentation / reconstruction. En effet, dans un premier temps la molécule est découpée en parties rigides et en liaisons flexibles. Les parties rigides sont positionnées en premier et le ligand est reconstruit de proche en proche, explorant diverses conformations lors de la mise en place des liaisons flexibles, DOCK et FlexX fonctionnent sur ce principe. [79]

5.1.2 Les algorithmes de recherches Stochastiques (aléatoires) :

Le ligand est considéré dans son entier. Les mouvements de rotation et de translation et les variations des angles de torsion se font au hasard. Le changement aléatoire sera accepté ou rejeté selon un critère probabiliste. Monte Carlo (MC) et les algorithmes génétiques sont deux algorithmes typiques qui appartiennent à la classe des méthodes stochastiques. [80]

Les méthodes de recherche peuvent également être classées selon la manière dont elles explorent l'espace de recherche, localement ou globalement. Les méthodes de recherche locales ont tendance à trouver l'énergie minimale la plus proche de la conformation actuelle, tandis que les méthodes globales recherchent la meilleure ou l'énergie globale minimale dans l'espace de recherche défini. Il a été démontré que les méthodes de recherche hybrides globales-locales fonctionnent encore mieux que les méthodes globales seules, étant plus efficaces et capables de trouver des énergies plus faibles.

Dans AutoDock 4, par exemple, il y a le choix entre deux méthodes de recherche locale (Solis et Wets et Pattern Search); deux méthodes de recherche globale: Monte Carlo (MC) et l'algorithme génétique (AG); et une méthode hybride de recherche globale-locale, l'AG Lamarckian (LGA).

5.1.2.1 L'algorithme génétique :

Les algorithmes génétiques (GA) forment une classe de méthodes stochastiques bien connues. L'idée de l'AG découle de la théorie de l'évolution de Darwin.

Les degrés de liberté du ligand sont codés sous forme de chaînes binaires appelées gènes. Ces gènes constituent le « chromosome » qui représente en fait la pose du ligand. La mutation et le croisement sont deux types d'opérateurs génétiques en GA.

La mutation apporte des changements aléatoires aux gènes, échange des gènes entre deux chromosomes (crossing-over). Lorsque les opérateurs génétiques affectent les gènes, il en résulte une nouvelle structure de ligand. Les nouvelles structures seront évaluées par la fonction de notation (scoring), et celles qui ont survécu (c'est-à-dire dépassé un seuil) peuvent être utilisées pour la prochaine génération. Parmi les logiciels utilisant ce type d'algorithme nous citons AutoDock et GOLD. [81]

6 Les programmes de docking :

Le nombre de programmes de docking actuellement disponibles est élevé et ne cesse d'augmenter au cours des dernières décennies.

La figure 16 illustre le nombre de citations des programmes de docking les plus courants (durant la période de 2001-2011), avec AutoDock, GOLD, DOCK, FlexX, Glide étant respectivement les plus cités. [82]

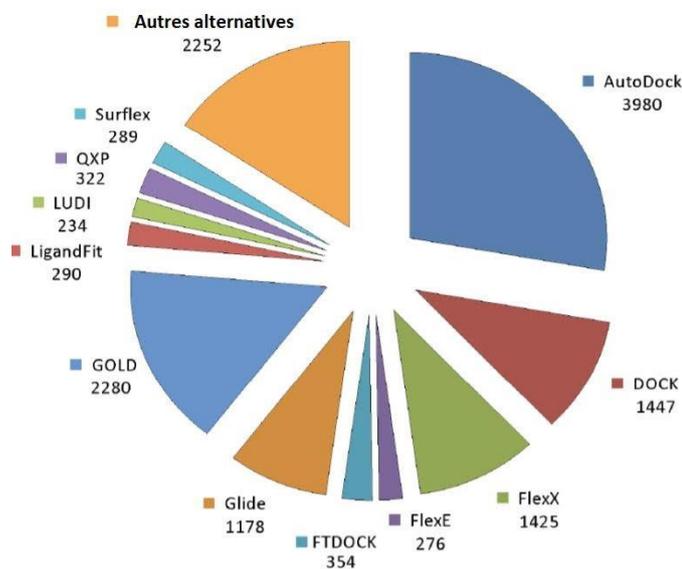


Figure 16: Digramme des programmes de docking les cités [82].

Le présent travail consistant en l'identification de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A a été réalisé avec le logiciel Autodock. [82]

6.1 Autodock :

AutoDock est un programme docking développé par Morris et ses collègues du Scripps Research Institute.

Sa disponibilité gratuite pour l'utilisation académique, ainsi que la bonne précision et la grande polyvalence montrées, en ont fait un premier choix très populaire pour les nouveaux utilisateurs. Ces raisons ont contribué à son utilisation généralisée, bien illustrée par le nombre impressionnant de citations au cours des 10 dernières années.

La version la plus récente AutoDock 4 inclut déjà la flexibilité de la chaîne latérale sur les résidus d'acides aminés sélectionnés. AutoDock offre une variété d'algorithmes de recherche, comme l'algorithme de Monte Carlo, un algorithme génétique (AG) et un AG de recherche locale hybride, également connu sous le nom d'algorithme génétique lamarckien (LGA). Le programme peut être utilisé avec une interface visuelle appelée AutoDock Tools (ADT) qui assure une analyse efficace des résultats du docking. [82] [83]

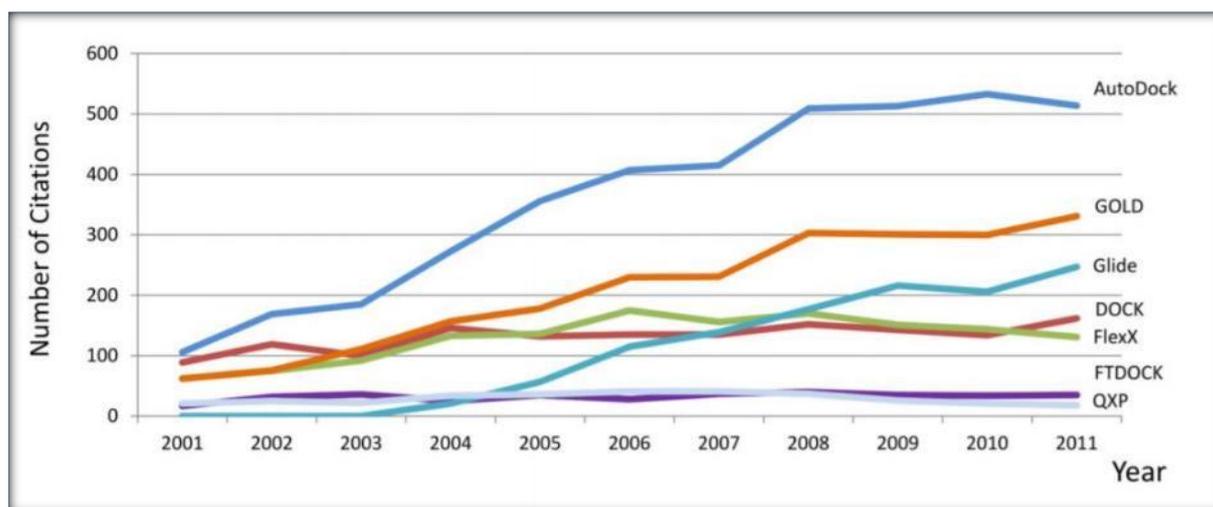


Figure 17: représentation de l'évolution du nombre de citations de certains logiciel (2001-2011).

Partie pratique

Chapitre 4

Le présent travail a été réalisé dans le but de nous familiariser avec les approches d'identification et de modélisation par docking moléculaires afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A. Pour ce faire le matériel suivant a été utilisé :

1 Matériel :

1.1 Microordinateur :

Le travail a été effectué sur 3 ordinateurs avec les caractéristiques suivantes :

-Un Ordinateurs de bureau avec un processeur i3-3210 3.2GHz muni de carte graphique Nvidia 9400GT et une mémoire vive de 4GO sous Windows 8 professionnel.

-Un ordinateur portable avec un processeur i3-5005U 2.00GHz sous Windows 10 avec une RAM de 4 Go.

-Un Ordinateur portable avec un processeur de intel celeron N3060 1.6GHz muni d'une carte graphique Nvidia 810M et une mémoire vive de 4Go sous Windows 10.

1.2 Logiciels :

La version la plus récente de Autodock 4.2.6 a été utilisé dans notre travail afin de réaliser les calculs de docking. AutoDock4 analyse les interactions du ligand avec le site actif spécifié de l'enzyme. Ce site actif est défini grâce à l'utilisation de la GridBox. AutoDock 4 a deux programmes clés à exécuter, Autogrid 4 et AutoDock4. Autogrid 4 prépare une carte quadrillée des acides aminés présents dans la GridBox définie par l'utilisateur. AutoDock 4 analyse ensuite les interactions de ces acides aminés avec la molécule de ligand.

L'accès à Autodock et Autogrid s'est fait à travers l'interface graphique ADT (Autodock Tools) v 1.5.6, ce dernier a également été utilisé pour visualiser la localisation précise de l'espace à l'intérieur duquel vont se faire les calculs.

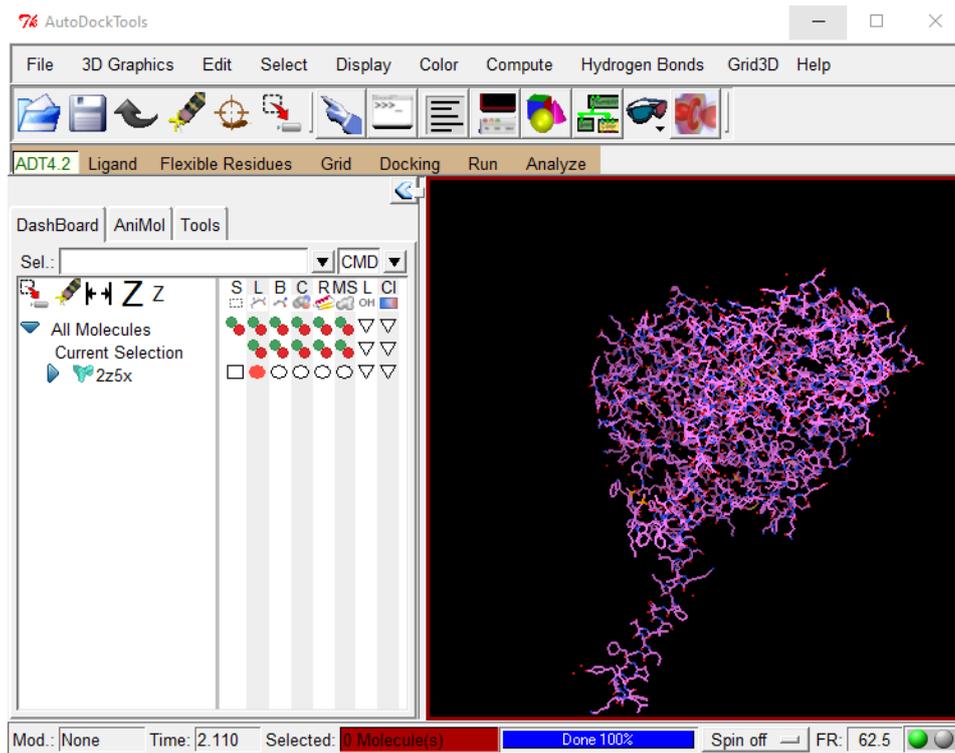


Figure 18: Interface graphique de AUTODOCK

Le logiciel **PyMol** nous a permis non seulement de préparer les complexes protéiques mais aussi la visualisation du positionnement des différents ligands au sein du site actif cible.

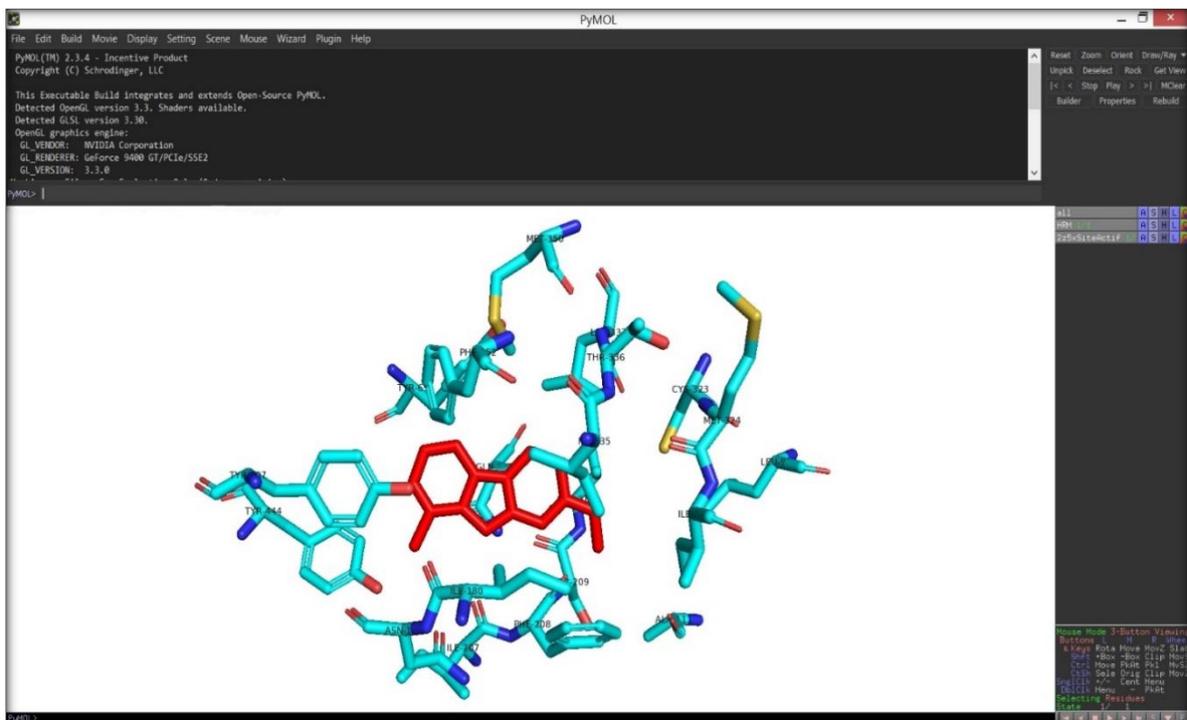


Figure 19: Interface graphique de PyMol.

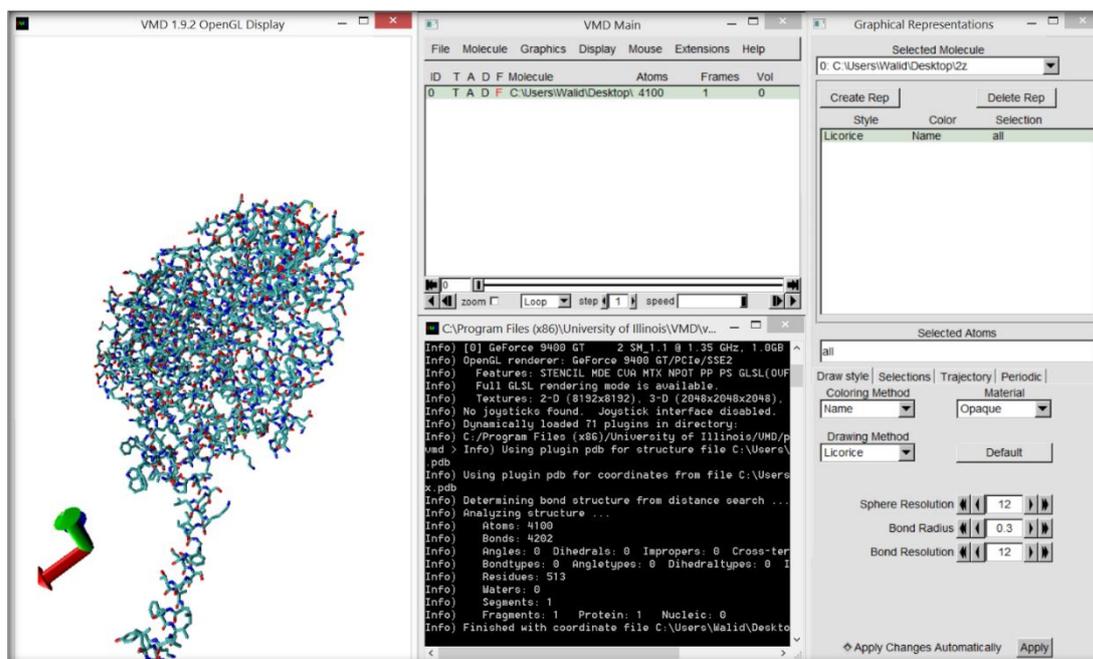


Figure 20: Interface Graphique de VMD.

Nous avons également utilisé le logiciel **VMD** (Visual molecular dynamics) dans le même but afin d'établir une comparaison et avoir les meilleurs résultats possibles.

La construction moléculaire des ligands ainsi que l'optimisation géométrique et la minimisation de l'énergie en utilisant le champ de force MM2 a été réalisé avec Chem3D. Ce dernier fait partie de la suite ChemOffice et permet de créer, visualiser et analyser des modèles 3D de structures chimiques.

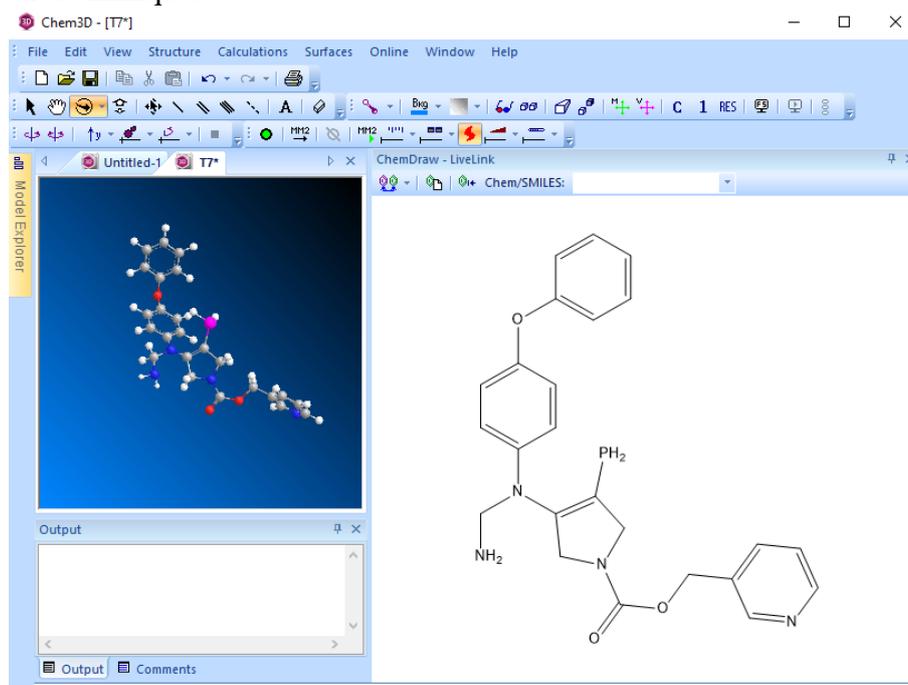


Figure 21: Interface Graphique de CHEM3D.

La conversion des structures chimiques sous différents format (MOL2, PDB, sdf) a été réalisé avec le logiciel libre OpenBabel.

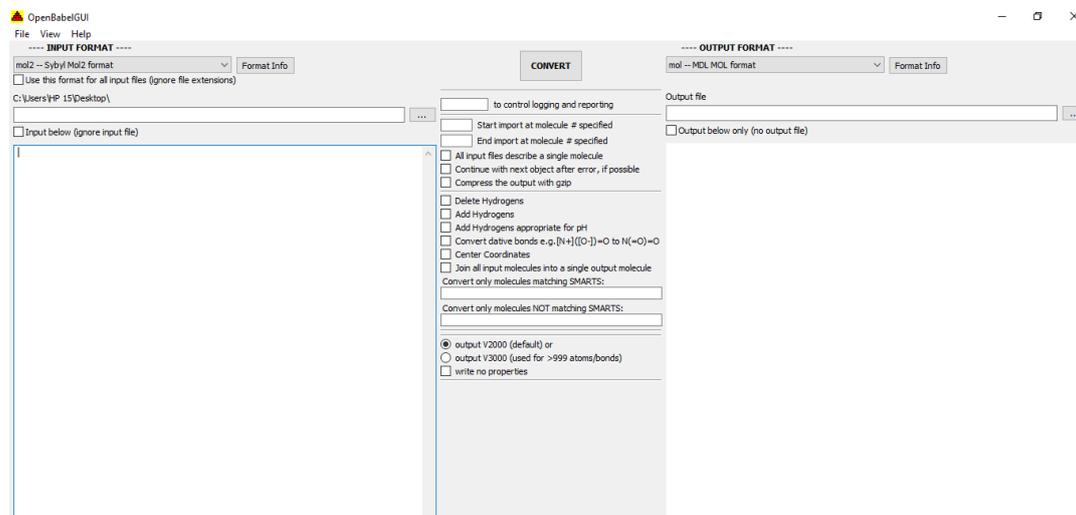


Figure 22: Interface graphique de OPENBABEL.

Discovery Studio est une suite de logiciels permettant de simuler des systèmes à petites molécules et macromolécules. Il est développé et distribué par Dassault Systèmes BIOVIA, Le logiciel Biovia Discovery Studio comprend des fonctionnalités de visualisation et de modification des données, ainsi que des outils pour effectuer une analyse de base des données, ce programme nous a aidé dans la visualisation des résultats de docking à côté de l'interface ADT.

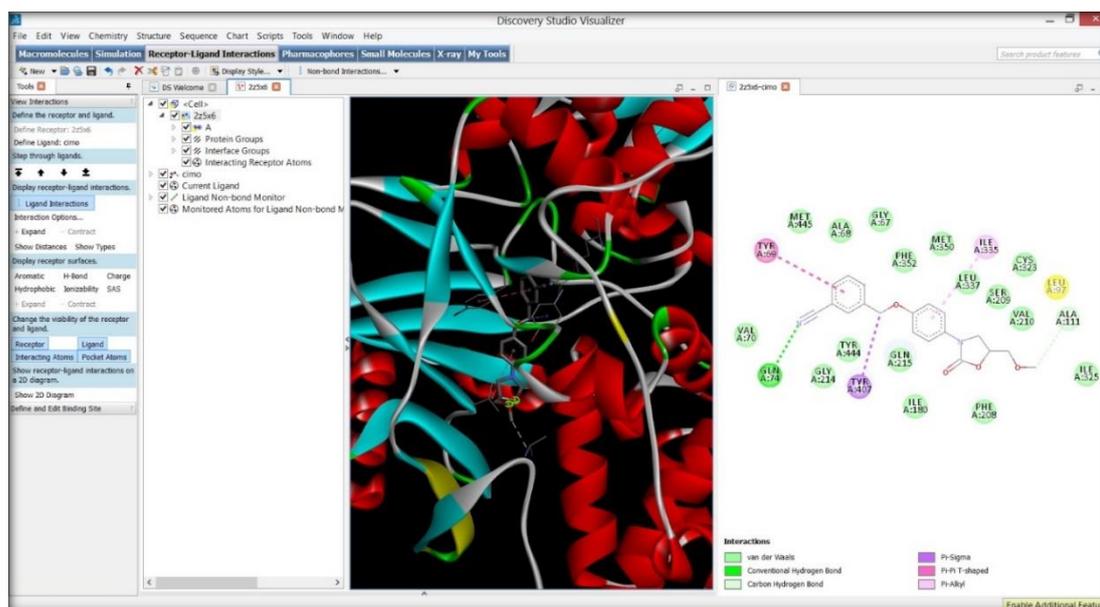


Figure 23: Interface graphique de BDS

Le dernier logiciel fait partie de la suite bureautique Microsoft Office, Excel est un tableur qui nous a servis non seulement à la classification des données mais essentiellement au calcul du coefficient de corrélation linéaire et au traçage de sa courbe.

Nous avons utilisé Le serveur *ADMETsar2* dans la prédiction *in silico* des propriétés chimiques ADMET des inhibiteurs proposer. Plus de 40 modèles prédictifs ont été mis en œuvre dans *ADMETsar2* pour le filtrage *in silico* de nouvelles propriétés chimiques ADMET. Ces modèles sont testés par des méthodes de machine learning de pointe.

Tableau 2: Sites internet des logiciels utilisés.

Logiciels	Sites Web
<i>Autodock</i>	http://autodock.scripps.edu/
<i>PyMol</i>	https://pymol.org/2/
<i>Chem3D</i>	http://www.cambridgesoft.com/
<i>OpenBabel</i>	http://openbabel.org/wiki/Main_Page
<i>DiscoveryStudio</i>	https://www.3dsbiovia.com/

1.3 Banque de données :

1.3.1 PDB

Les archives de la protéine Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) sont le seul référentiel mondial d'informations sur les structures 3D de grandes molécules biologiques, y compris les protéines et les acides nucléiques. Nous avons téléchargé notre complexe enzymatique de cette banque de données.

1.3.2 PubChem :

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) est un référentiel public d'informations sur les substances chimiques et leurs activités biologiques, lancé en 2004 en tant que composante des initiatives de la création des bibliothèques moléculaires de la NIH « National Institutes of Health » des États-Unis. PubChem contient l'un des plus grands corpus d'informations chimiques accessibles au public. En septembre 2015, il comptait plus de 157 millions de descriptions de substances chimiques fournies par les déposants, 60 millions de structures chimiques uniques et 1 million de descriptions d'analyses biologiques.

2 Méthodes :

2.1 Choix de la protéine :

La structure tridimensionnelle de l'enzyme ciblé dans notre étude, la MAO-A est disponible dans la pdb en 2 complexes différents cristallisés sous 4 formes. Parmi eux nous avons choisi le complexe 2Z5X à cause de sa faible résolution mais aussi car contrairement au complexe 2Z5Y présentant une résolution légèrement inférieure, et qui est de type « G110-mutant » avec le résidu 110 de l'enzyme remplacé par l'alanine, le complexe 2Z5X lui reste de type naturel « Wild-Type ».

Le complexe téléchargé sous format pdb, a dû subir plusieurs modifications avant de pouvoir entamer le processus de docking moléculaire, en effet l'enzyme a été séparée de son ligand co-cristallisé, ainsi que de tout autre ligand étranger. Les molécules d'eau ont également été éliminées, et la protéine a été enregistrée, sous format pdb.

Tableau 3: Les caractéristiques de différents complexes de la MAO-A trouvés dans la PDB.

Code	Nbre de chaînes	Code du ligand	Longueur de la séquence	Résolution
2Z5X	1(A)	HRM	513	2.2 Å
2Z5Y	1(A)	HRM	513	2.17 Å
2BXR	2 (A, B)	MLG	527	3.00 Å
2BXS	2 (A, B)	MLG	527	3.15 Å

2.2 Les inhibiteurs :

Les inhibiteurs ont été construits à l'aide du programme Chem3D cité précédemment. Lors de la construction de ces ligands nous avons tenu compte de l'état d'hybridation de chaque atome en appliquant les paramètres par défaut de chem3D décrits dans le tableau 4. La minimisation d'énergie afin de trouver la conformation d'énergie la plus basse des molécules pour éviter les chocs stériques et l'instabilité a été réalisée avec le champ de force MM2 présent dans chem3D, la structure est ensuite enregistrée sous format « Mol2 ».

Tableau 4: des types d'atomes et des états d'hybridation dans les paramètres par défaut de chem3D.

C _{sp³}	N _{sp²}	O _{sp²}	S _{sulfone}
C _{sp²}	N _{amide}	P _{sp³}	F
C _{aromatic}	N _{aromatic}	S _{sp³}	Cl
C _{sp}	N _{sp}	S _{sp²}	Br
N _{sp³}	O _{sp³}	S _{sulfoxide}	I

2.3 Docking moléculaire avec Autodock (protocole) :

2.3.1 Préparation de l'enzyme :

La préparation de l'enzyme **2Z5X** dépourvue de son inhibiteur s'est fait, en deux étapes par le logiciel Autodock :

- En ajoutant les hydrogènes (uniquement polaires) manquant.
- En ajoutant les charges dites de « Kollman ».
- La structure est enfin sauvegardée sous le format PDBQT propre à Autodock.

2.3.2 Préparation des ligands :

Lors de la préparation des ligands pour le processus de docking plusieurs paramètres sont pris en compte :

- S'assurer que les atomes des ligands sont affectés aux bons types d'atomes AutoDock 4.
- Ajouter les hydrogènes polaires comme dans le cas du récepteur.
- Assigner des charges si nécessaires.
- Fusionner les hydrogènes non polaires.
- Tenir compte des liaisons flexibles du ligand et les détecter automatiquement à l'aide du sous logiciel AutoTors.
- Sauvegarde du ligand sous format PDBQT.

2.3.3 Calcul des grilles de potentiel

Pour augmenter la vitesse d'évaluation de l'énergie du système, le complexe (ligand – MAO-A) est positionné dans une boîte 3D centrée sur le ligand au niveau du site actif de la protéine. Dans la présente étude, le centre de la boîte est déterminé par les coordonnées $X = 41.126$, $Y = 26.795$, $Z = -15.023$ avec les dimensions $40*40*40$ qui sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés. Par la suite, l'ensemble de ces instructions sont sauvegardées dans un fichier texte de paramétrage avec l'extension *gpf* (Grid Parameters File). En outre, le sous-programme AutoGrid calcule l'affinité entre les différents types d'atomes de la MAO-A (C, H, O, N et S) et le ligand. Les résultats sont générés dans un fichier texte avec l'extension *glg*, nécessaire pour les calculs de docking moléculaire.

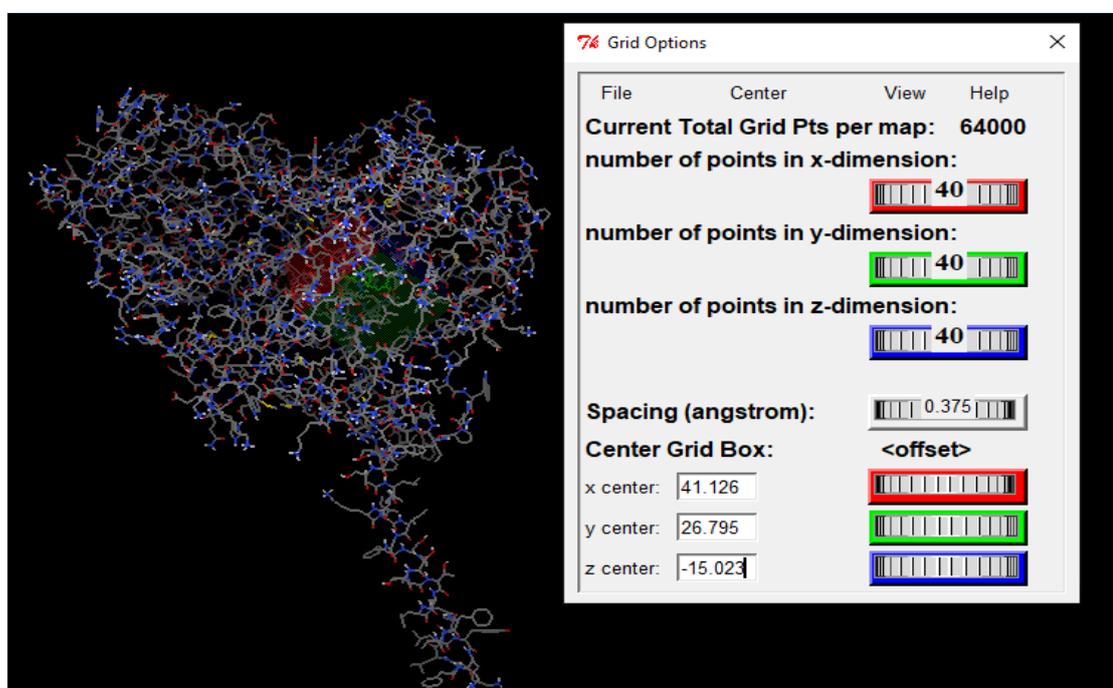


Figure 24: Position de la boîte d'amarrage dans le site actif de la MAO-A.

2.3.4 Analyse des résultats :

Les résultats de docking effectués par AutoDock4 sont générés dans un fichier texte avec l'extension *dlg* (Digital Line Graph). Ce fichier fournit les coordonnées atomiques des dix meilleures positions du ligand dans le site actif de l'enzyme, leurs scores et K_i correspondants mais aussi les différentes valeurs du RMSD. La lecture du fichier *dlg* par l'interface graphique AutoDock permet non seulement la visualisation du mode d'interaction entre la meilleure conformation du ligand et le site actif mais aussi d'afficher les différents types de liaisons formées.

2.4 Les tests de fiabilité du programme de docking

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

Selon la littérature, un programme de docking est performant s'il est capable de reproduire le mieux possible des complexes expérimentaux c'est-à-dire de trouver l'emplacement correct du ligand par rapport à son récepteur. Dans ce cadre, la valeur du RMSD qui représente la moyenne des différences de positions du ligand simulée par le programme vis-à-vis de celle déterminée expérimentalement doit être inférieure à 2 Å. Dans le présent travail, ce test a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligand pris de manière arbitraire de la PDB. [84] [85] [90]

2.4.2 L'analyse visuelle.

L'analyse visuelle est une étape qui suit le test par RMSD. Elle nous permet de vérifier la superposition du modèle de chaque ligand simulé par rapport à sa pose de référence et donc elle est complémentaire pour vérifier la fiabilité des simulations. Dans le présent travail nous avons fait appel au logiciel PyMol.

2.4.3 Le coefficient de corrélation (r).

Ce test permet d'évaluer le degré de corrélation entre les scores des 43 inhibiteurs simulés par AutoDock et les valeurs des IC₅₀ déterminées expérimentalement. Plus le coefficient de corrélation est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus les deux variables sont corrélées, plus le programme est fiable. [86]

3 Suggestion de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A :

3.1 Criblage virtuel

Le criblage virtuel permet de tester de nombreuses molécules avec comme objectif de discriminer les agents actifs des inactifs, permettant la découverte de molécules nouvelles. [63]

À l'issue de l'étude de la corrélation linéaire, nous avons choisi, parmi les 43 inhibiteurs étudiés, celui présentant la meilleure activité à l'égard de l'enzyme tant sur le plan théorique (le score le plus faible) que sur le plan expérimental (l'IC₅₀ la plus faible). Afin d'améliorer davantage son affinité envers la MAO-A, ce composé a été utilisé comme structure de départ pour rechercher via la PubChem des composés similaires. Avec un pourcentage de similarité de 86%, cette banque de données nous a proposé 500 composés similaires à notre structure de

départ. Ces derniers ont été fournis sous le format .sdf puis minimisé à l'aide du logiciel Chem3D et enregistré sous format mol2, qui est requis par AutoDock.

3.2 Substitution :

Par la suite, le composé similaire le plus prometteur a été sélectionné pour mener une étude de substitution afin d'améliorer davantage son score. La structure de base a subi trois sortes de modifications une mono, bi et tri-substitution. Les groupements ajoutés sont présentés dans la figure 25, ces groupements ont été ajoutés à l'aide du logiciel Chem3D.

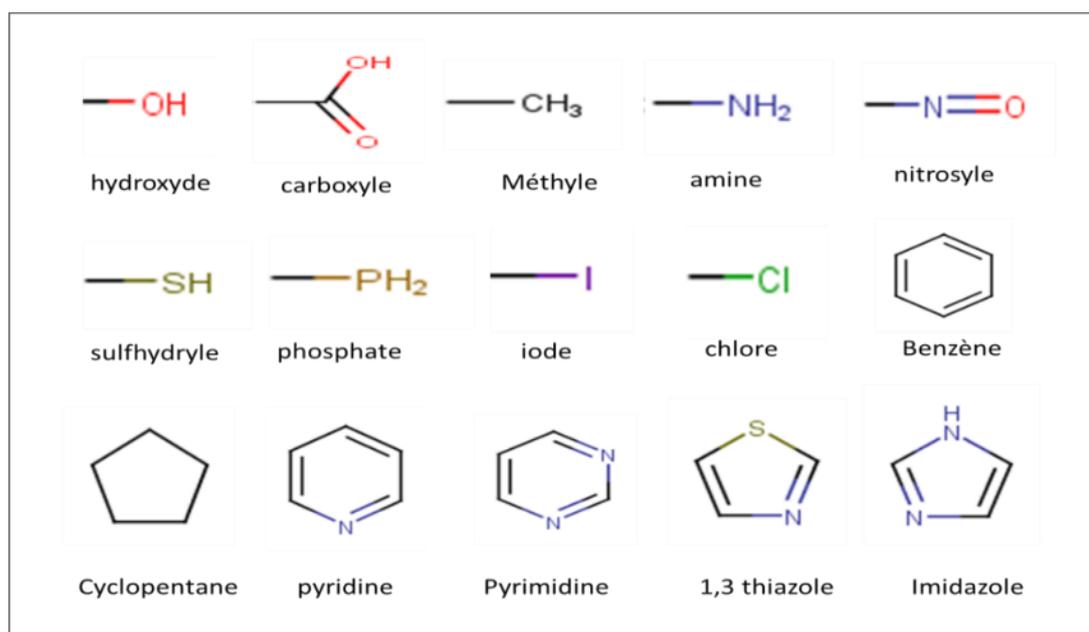


Figure 25: Les groupements ajoutés au cours de la substitution.

4 Les propriétés ADMET :

La conception d'un nouveau médicament est un processus qui nécessite une mesure des propriétés ADME, afin d'estimer la capacité d'une molécule à traverser l'ensemble des barrières du corps, tout en limitant les effets nuisibles pour la santé (Toxicité). Pour cela des méthodes informatiques ont été mises en œuvre pour minimiser le temps et le coût de ce processus. [87]

Dans le présent travail, nous avons fait appel au serveur ADMETsar2 afin de simuler les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques régissant les paramètres ADME du meilleur inhibiteur obtenu, ainsi que plusieurs critères de toxicité.

4.1 Propriétés physicochimiques :

◆ La règle de Lipinski (règle des 5) :

En 1997 Christopher Lipinski et ses collaborateurs ont proposés « la règle de 5 » également appelée « règle de LIPINSKI », cette dernière permet de vérifier la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure 2D. Selon cette règle, les composés qui ne respectent pas au moins trois des cinq critères suivants sont susceptibles de poser des problèmes d'administration par voie orale :

1. Possède une masse moléculaire inférieure à 500 daltons.
2. Un coefficient de partition (logP) ou une lipophilie entre -2 et 5.
3. Ne possède pas plus de 5 donneurs de ponts hydrogène (OH et NH).
4. Ne possède pas plus de 10 accepteurs de ponts hydrogène (O et N).
5. Le nombre de fonctions rotatives (flexibles et linéaires) inférieur à 15. [87] [89]

◆ La règle de Veber :

Des recherches supplémentaires effectués par Veber et ses collaborateurs en 2002, suggèrent que les composés qui répondent uniquement aux deux critères suivants, favoriseraient une bonne biodisponibilité orale

- La surface polaire de la molécule (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$
- Nombre de liaisons à libre rotation (Rot B) ≤ 10 . [91]

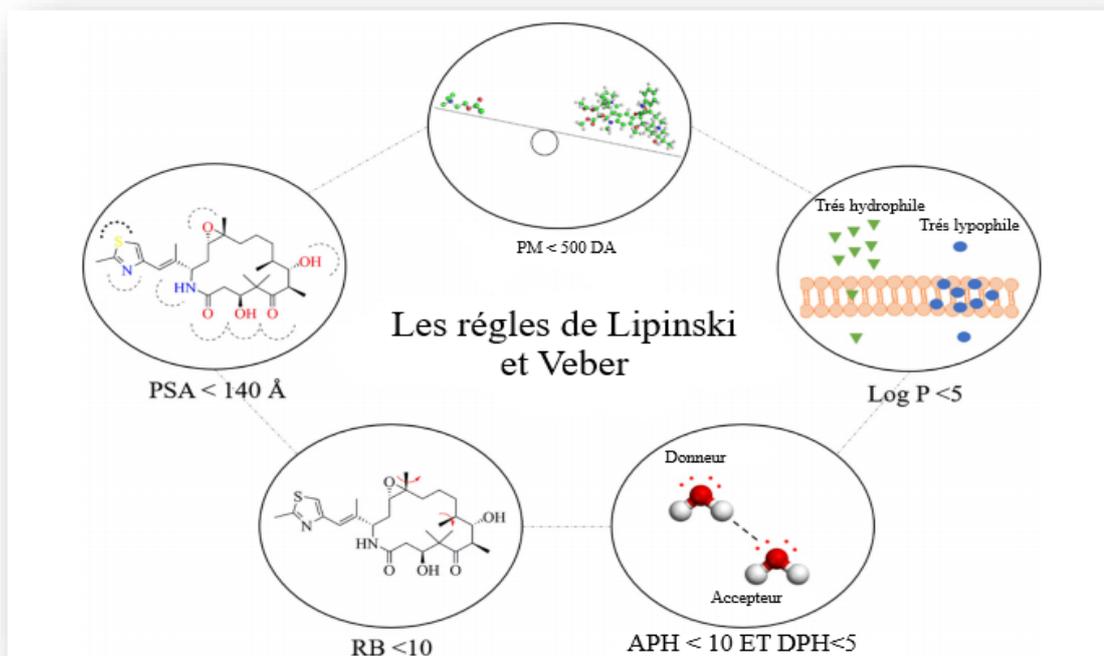


Figure 26: Les règles de Lipinski et Veber. [89]

APH : Accepteur de ponts hydrogène, DPH : donneurs de ponts hydrogène, PM : poids moléculaire, PSA : surface polaire de la molécule, Rt B : Nombre de liaisons à libre rotation

◆ La solubilité dans l'eau :

Il est bien établi que la solubilité en tant que propriété physicochimique et biopharmaceutique a acquis un rôle essentiel dans la découverte et le développement de médicaments. Ce paramètre sert d'approche prédictive pour corréliser la dissolution in vitro du médicament avec la biodisponibilité in vivo. Parmi toutes les propriétés biopharmaceutiquement défavorables des composés, la mauvaise solubilité figure en tête de liste. [92] [93]

4.2 Propriétés pharmacocinétiques :

◆ Absorption:

Avant d'ingérer un médicament, la présence de plusieurs barrières biologiques dans le corps humain doit être prise en compte. Ces dernières incluent la barrière essentiellement gastro-intestinale et hématoencéphalique (BBB). La molécule doit être absorbé au niveau

gastro-intestinale pour se retrouver dans la circulation systémique et être distribuée dans les tissus et les organes pour atteindre sa cible. [87] [94] [95]

◆ **Inhibition des CYP 450 :**

Les cytochromes P450 sont une famille d'hémoprotéines qui joue le rôle d'enzymes clés en intervenant dans le métabolisme de différentes molécules. Ils existent sous plusieurs isoenzymes. [96] [87] l'inhibition de ces derniers est certainement l'une des causes majeures des interactions pharmacocinétiques liées aux médicaments conduisant à des effets toxiques ou à d'autres effets indésirables [97][98]. En clinique, les conséquences de l'inhibition des cytochromes P450 provoquent des symptômes graves chez les patients, mais il y a des cas où l'inhibition de ces isoenzymes peut être considérée comme utile quand elle permet d'obtenir une augmentation de la biodisponibilité du médicament, et d'améliorer son efficacité. [99]

◆ **Inhibition des OATP :**

Les OATP1B1, 1B3 et 2B1 sont principalement situés au niveau des membranes sinusoïdales des hépatocytes humains et assurent la médiation de l'afflux de leurs substrats du sang vers les hépatocytes, et peuvent ainsi représenter une étape importante précédant l'élimination des médicaments par métabolisme ou excrétion biliaire. L'inhibition nette des OATP hépatiques entraîne des changements significatifs de l'exposition systémique et des toxicités. [100]

◆ **La Glycoprotéine-P :**

La Glycoprotéine-P est présente dans différentes structures de l'organisme. Au niveau du tractus digestif, elle est exprimée à la surface des entérocytes d'où elle diminue l'absorption des médicaments pris par voie orale, son inhibition pourrait donc augmenter la biodisponibilité orale de la molécule, mais aussi être la cause de plusieurs interactions médicamenteuses. [101]

◆ **Transporteurs OCT2 et MATE1 :**

Les cations endogènes ou xénobiotiques sont extraits de la circulation par le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) exprimé sur le domaine basolatéral des cellules tubulaires rénales. Ce transporteur a été étudié de manière approfondie tant pour sa variabilité génétique que pour le rôle potentiel de ce transporteur dans certaines interactions médicamenteuses.

MATE1 est un transporteur poly-spécifique principalement spécialisé dans les cations, mais il a également une affinité pour certaines molécules zwitterioniques et anioniques. Il

partage bon nombre de ses substrats avec des transporteurs de cations organiques (OCT) et d'autres MATE.

5 Tests de toxicité :

La toxicité potentielle de nos inhibiteurs a été évaluée à l'aide du serveur ADMETSAR2, ce dernier nous a permis de simuler, à partir de la structure 3D d'un inhibiteur, la toxicité potentielle des inhibiteurs proposés selon plusieurs tests à savoir :

◆ Mutagénicité par test d'Ames :

Le test d'Ames est une méthode pour tester la mutagénicité d'un composé, Il a été développé dans les années 1970 par Ames et ses collaborateurs. On y utilise des souches de bactéries, *Salmonella typhimurium* qui ont perdu par mutation la capacité de synthétiser l'histidine, ces bactéries sont cultivées sur des milieux sans cet acide aminé, en présence de substance à tester. Si la substance n'est pas mutagène, le développement des bactéries n'a pas lieu mais dans le cas contraire, la substance provoque une mutation "réverse", qui redonne aux bactéries la capacité à synthétiser l'histidine et donc de se développer. [102] [103] [104]

◆ Cancérogénicité :

Les études de cancérogénicité se font sur des rongeurs (rats et souris), ces derniers ont joué un rôle essentiel dans l'identification de produits chimiques potentiellement dangereux pour l'homme [105]

◆ Inhibition de hERG :

Le gène humain lié à l'éther-à-go-go (hERG) code pour la sous-unité formatrice de pores du canal qui conduit le courant de potassium du redresseur retardé (IKr) à activation rapide dans le cœur. L'IKr est crucial pour la repolarisation cardiaque et participe à la détermination de la durée du potentiel d'action. La perte de fonction dans les canaux hERG attribuable à des mutations génétiques ou à des médicaments entraîne un syndrome du QT long, qui prédispose les individus affectés à des arythmies cardiaques potentiellement mortelles. [106]

◆ Toxicité aigüe :

Les tests de toxicité aigüe identifient le potentiel d'un produit chimique à provoquer des effets indésirables dans un organisme. Ces tests se font habituellement sur différents organismes

aquatiques telle que les algues (algae), les crustacés (daphnia) et les poissons (medaka et minnow). Les paramètres généralement mesurés lors de ces essais sur les différentes espèces sont : la mobilité, croissance et reproductibilité etc. [107] [108]

Chapitre 5

1 Tests de fiabilité du programme AutoDock :

Afin de concevoir *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A, nous avons jugé utile d'évaluer d'abord la performance du programme AutoDock par trois tests différents :

- L'écart quadratique moyen ou le RMSD.
- L'analyse visuelle.
- Le coefficient de corrélation (r).

1.1 Test RMSD :

Le premier test de la fiabilité du logiciel Autodock consiste à évaluer le pouvoir de ce dernier à prédire le mieux possible des complexes expérimentaux, la prédiction est acceptable si les valeurs du RMSD ne dépassent pas la valeur norme qui est de 2Å. [90]

Dans le présent travail, ce test a été réalisé sur 100 complexes protéine-ligand pris de manière arbitraire de la PDB. Les résultats sont représentés dans l'annexe N°1. Il ressort de la figure 27 que 72% des valeurs du RMSD sont inférieures à 2 Å et uniquement 28% dépassent cette valeur. Les résultats obtenus sont conformes aux travaux de Chikhi A. et Bensegueni A. [110]. De ces résultats on peut conclure que AutoDock stimule de façon correcte les interactions protéine-ligand.

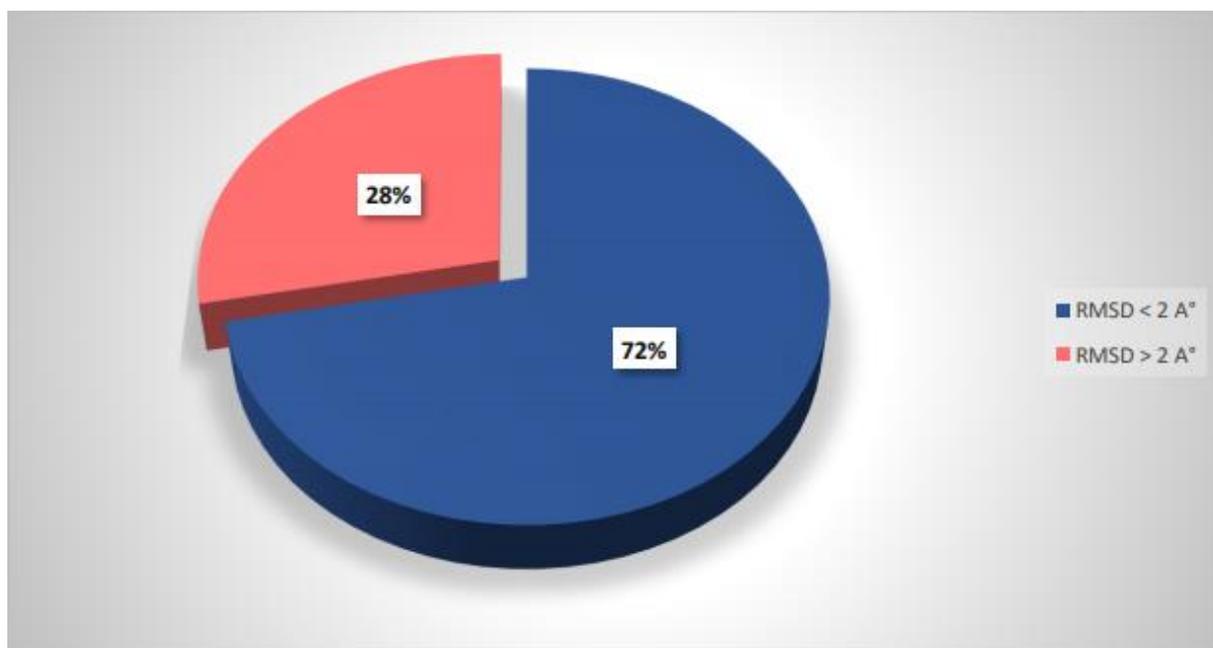


Figure 27: Résultats en pourcentage du test RMSD.

1.2 Analyse Visuelle :

La confirmation des résultats du test RMSD s'effectue à l'aide d'une analyse visuelle, cette étape sert à vérifier davantage la performance du logiciel Autodock. La visualisation des résultats nous a permis de voir si les ligands simulés par Autodock de quatre complexes issus de la PDB se superposent aux ligands de références co-cristallisés.

Code	Code du ligand	RMSD
2R4B	GW7	0.45
2HBU	UN9	0.40
5EGA	GK0	4.70
6IWI	B0C	5.21

Les résultats de notre analyse représentés ci-dessous ont montré que les ligands des deux complexes **2HBU** et **2R4B** qui montrent un excellent résultat RMSD se superposent parfaitement aux ligands de références, cependant les ligands des deux complexes **5EGA** et **6IWI** présentant des score RMSD supérieurs à 2Å se placent très mal dans la cavité du site actif en comparaison avec le ligand de référence.

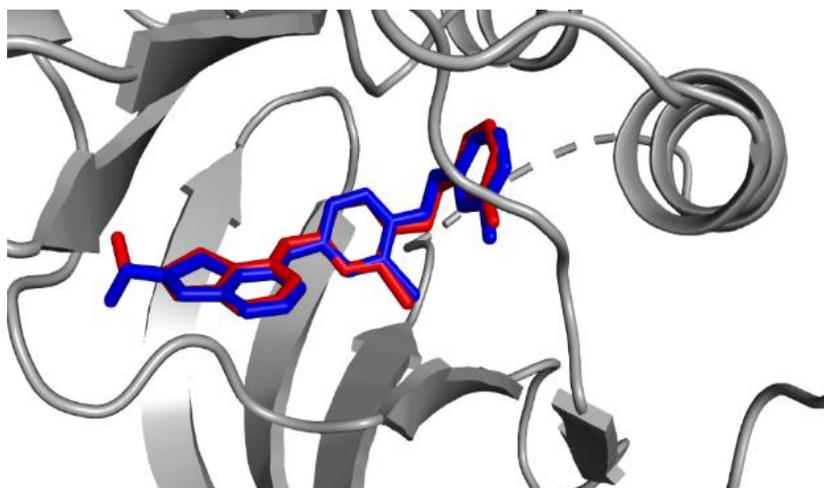


Figure 28: Superposition de la pose du ligand de référence (Rouge) GW7 avec celle simulée par autodock (Bleu) du complexe 2R4B.

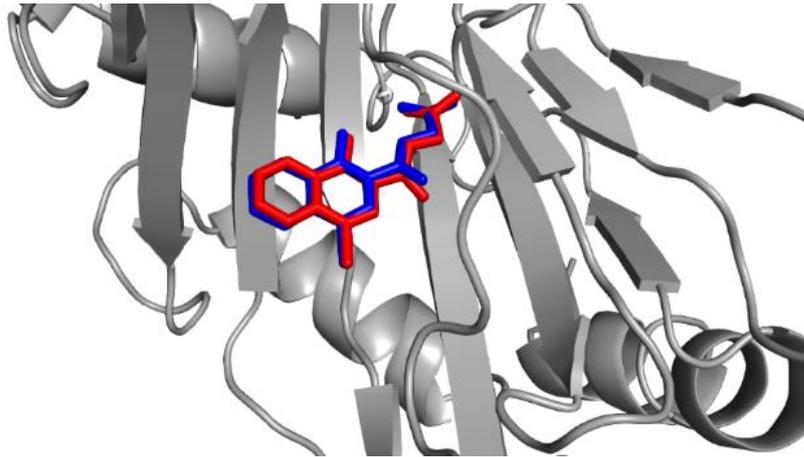


Figure 30: Superposition de la pose du ligand de référence (Rouge) UN9 avec celle simulée par autodock (Bleu) du complexe 2HBU

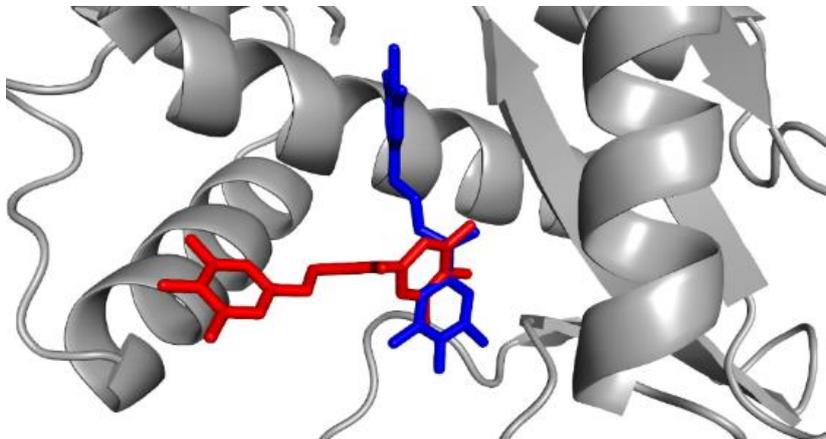


Figure 29: Superposition de la pose du ligand de référence (Rouge) GK0 avec celle simulée par autodock (Bleu) du complexe 5EGA

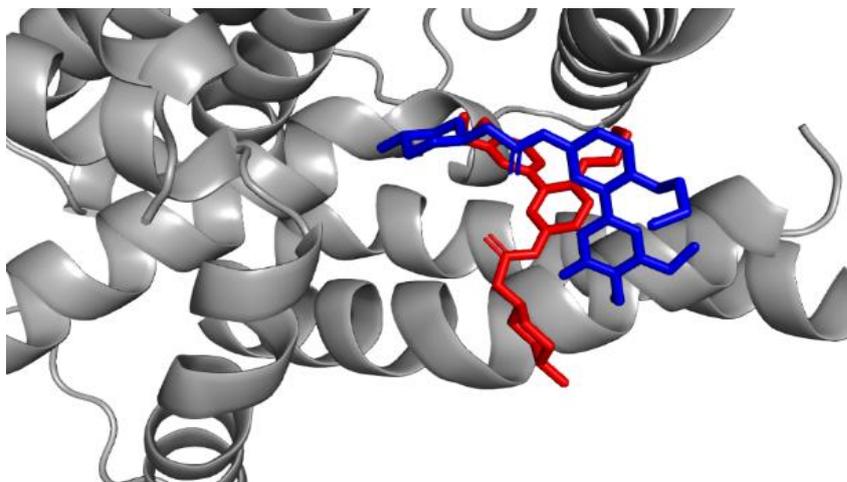


Figure 31: Superposition de la pose du ligand de référence (Rouge) B0C avec celle simulée par autodock (Bleu) du complexe 6IWI

1.3 Coefficient de corrélation :

La mesure du degré de la relation entre les énergies des interactions des 43 inhibiteurs de la MAO-A retenus dans cette étude tableau 5 et le logarithme décimal de leurs IC₅₀ (LogIC₅₀) déterminé expérimentalement, est une autre étape nécessaire à l'évaluation de la performance de Autodock. Le nuage de points obtenu suite au calcul de la corrélation entre ces deux variables (figure 32) nous a permis d'obtenir un coefficient R= 0,72. Ceci indique qu'il existe une forte corrélation entre ces deux paramètres témoignant de la haute performance du logiciel Autodock, et ce conformément aux travaux de Bensegueni.A et de Mokrani.E. [109] [65]

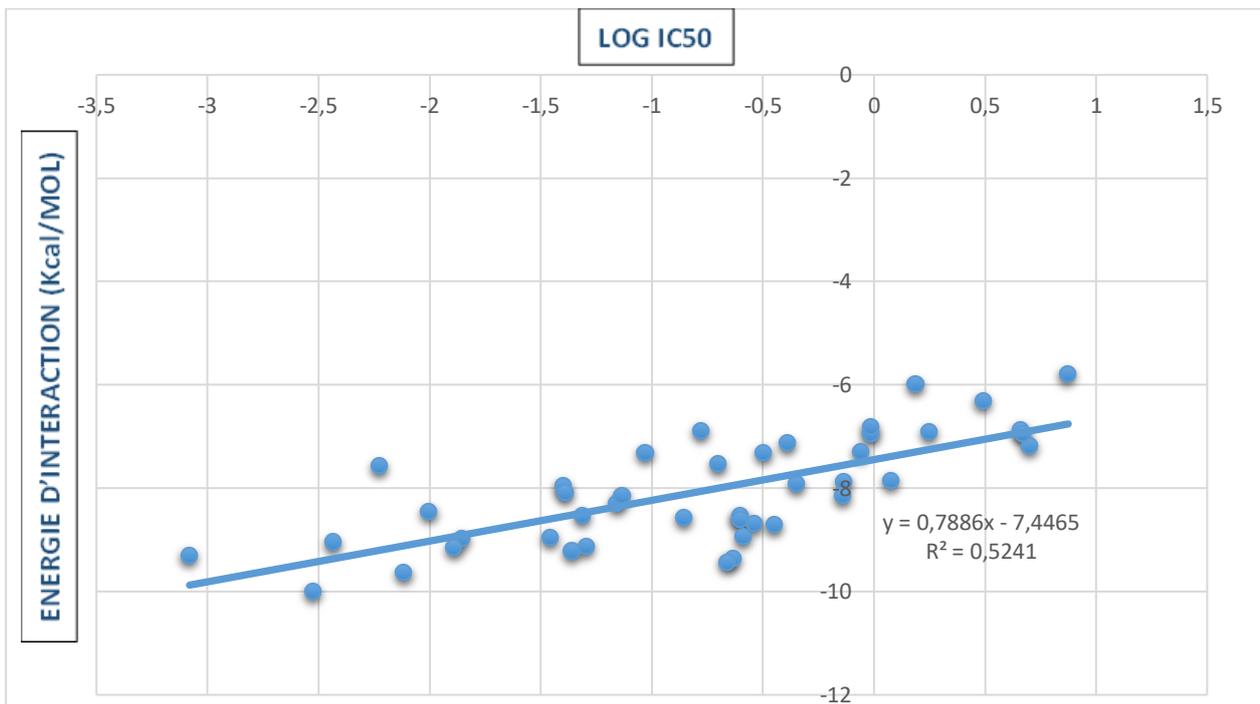


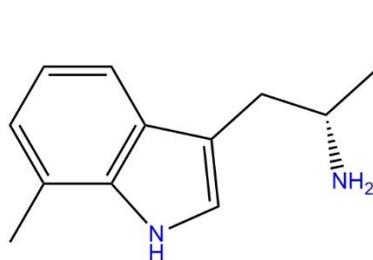
Figure 32: Corrélation linéaire des logIC₅₀ et les énergies d'interaction de 43 Inhibiteurs de la MAO-A.

Tableau 5: Résultats du test de corrélation.

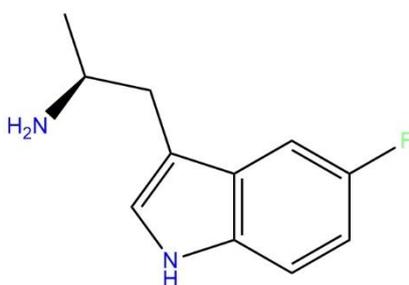
Composé N°	IC50 (umole)	LOGIC50	Score (Kcal/Mole)
L1	0,049	-1,3098039	-8,53
L2	0,45	-0,3467875	-7,93
L3	1,2	0,07918125	-7,87
L4	0,25	-0,60206	-8,54
L5	0,2	-0,69897	-7,55

L6	0,36	-0,4436975	-8,72
L7	0,14	-0,853872	-8,58
L8	0,051	-1,2924298	-9,14
L9	0,07	-1,154902	-8,31
L10	0,003	-2,5228787	-10
L11	1,78	0,25042	-6,92
L12	0,88	-0,0555173	-7,3
L13	0,74	-0,1307683	-7,88
L14	0,26	-0,5850267	-8,95
L15	0,168	-0,7746907	-6,9
L16	0,094	-1,0268721	-7,32
L17	7,49	0,87448182	-5,8
L18	3,12	0,49415459	-6,32
L19	0,01	-2	-8,46
L20	0,73	-0,1366771	-8,16
L21	0,25	-0,60206	-8,62
L22	5,03	0,70156799	-7,19
L23	4,6	0,66275783	-6,88
L24	0,0037	-2,4317983	-9,06
L25	0,0077	-2,1135093	-9,65
L26	1,55	0,1903317	-6
L27	0,98	-0,0087739	-6,96
L28	0,074	-1,1307683	-8,16

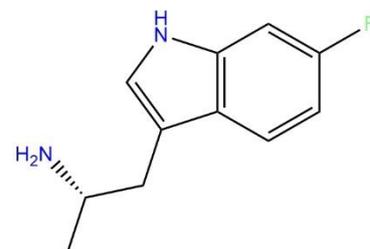
L29	0,04	-1,39794	-7,96
L30	0,041	-1,3872161	-8,1
L31	0,412	-0,3851028	-7,14
L32	0,97	-0,0132283	-6,83
L33	4,7	0,67209786	-6,95
L34	0,32	-0,49485	-7,32
L35	0,29	-0,537602	-8,7
L36	0,014	-1,853872	-8,98
L37	0,044	-1,3565473	-9,23
L38	0,00083	-3,0809219	-9,31
L39	0,035	-1,455932	-8,97
L40	0,013	-1,8860566	-9,16
L41	0,006	-2,2218487	-7,58
L42	0,233	-0,6326441	-9,36
L43	0,22	-0,6575773	-9,45



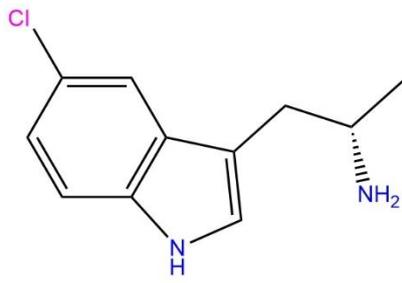
Composé n°1



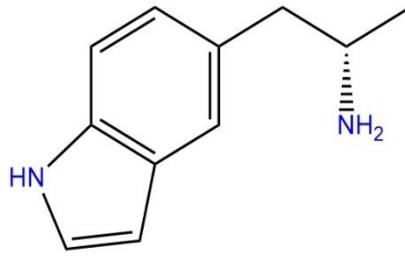
Composé n°2



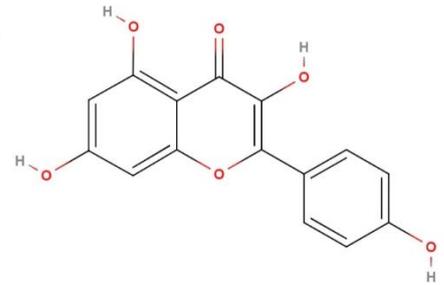
Composé n°3



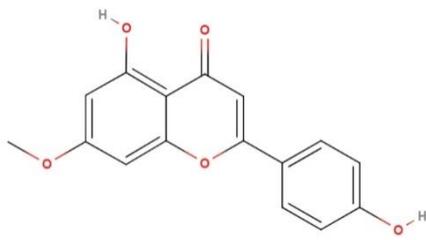
Composé n°4



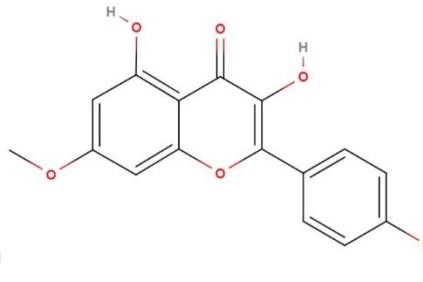
Composé n°5



Composé n°6



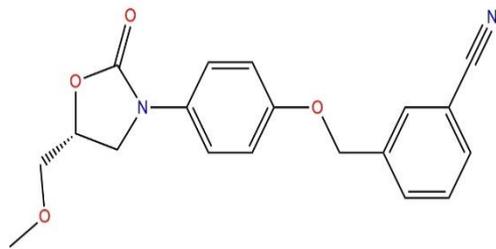
Composé n°7



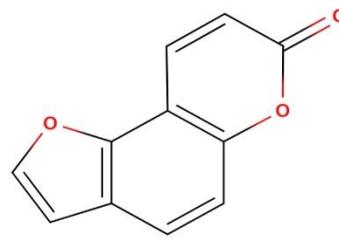
Composé n°8



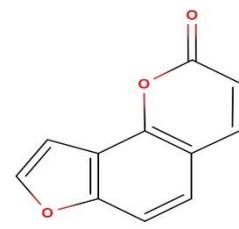
Composé n°9



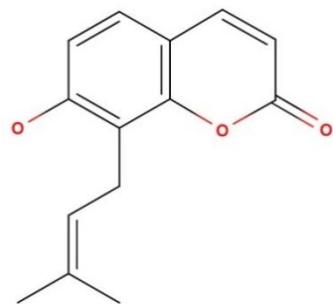
Composé n°10



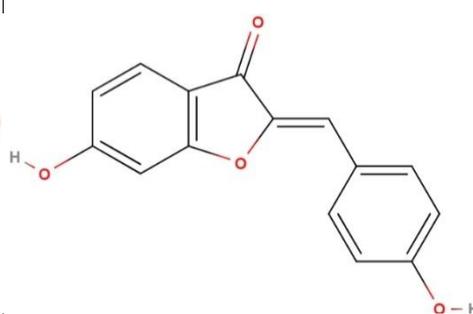
Composé n°11



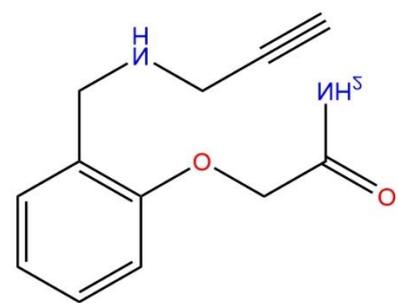
Composé n°12



Composé n°13



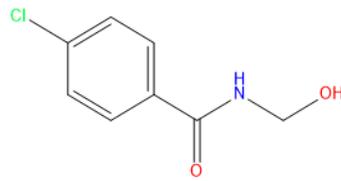
Composé n°14



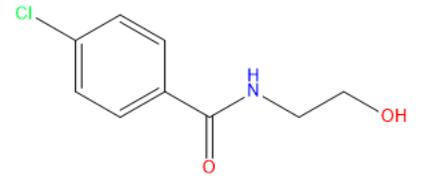
Composé n°15



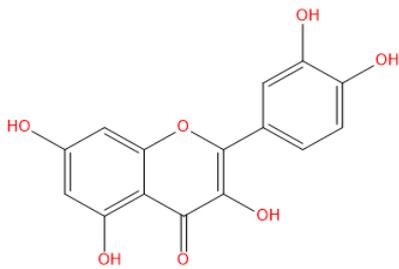
Composé n°16



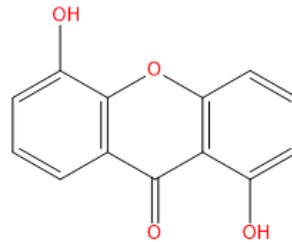
Composé n°17



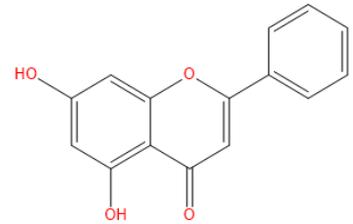
Composé n°18



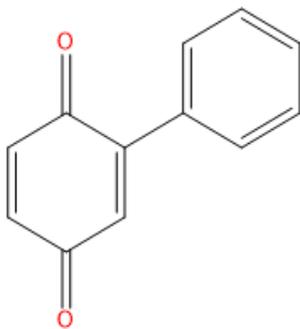
Composé n°19



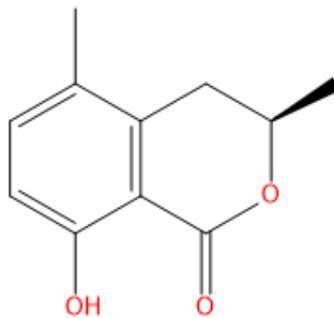
Composé n°20



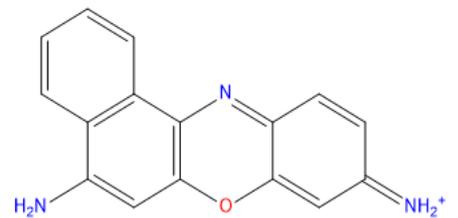
Composé n°21



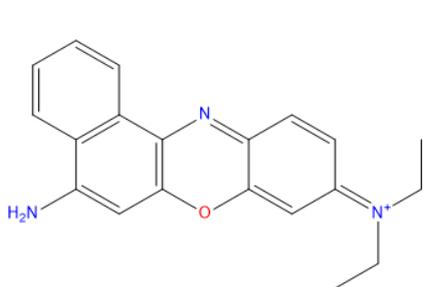
Composé n°22



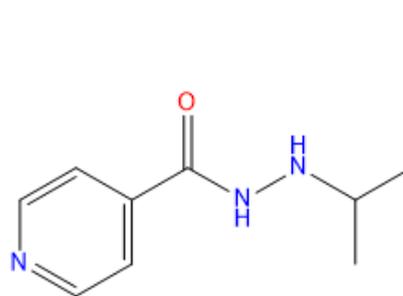
Composé n°23



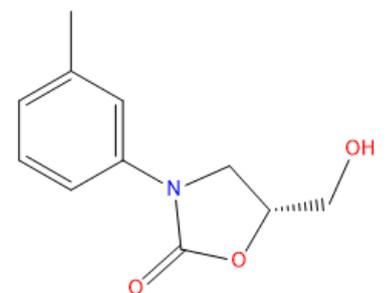
Composé n°24



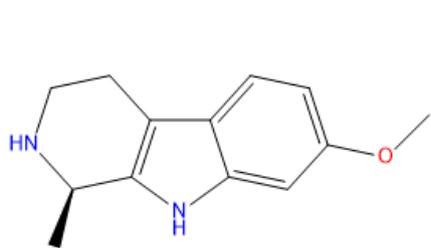
Composé n°25



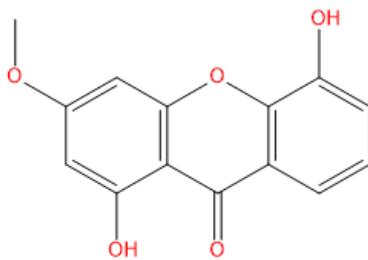
Composé n°26



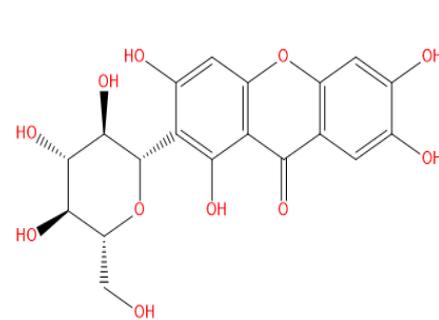
Composé n°27



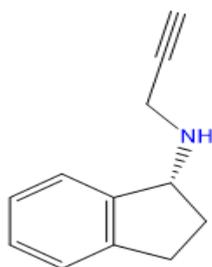
Composé n°28



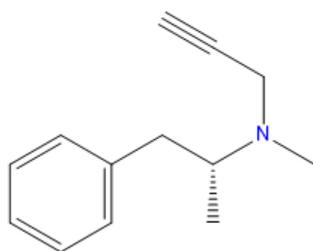
Composé n°29



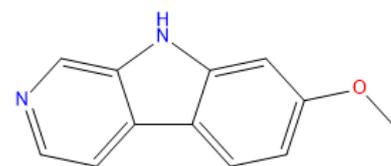
Composé n°30



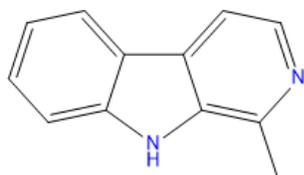
Composé n°31



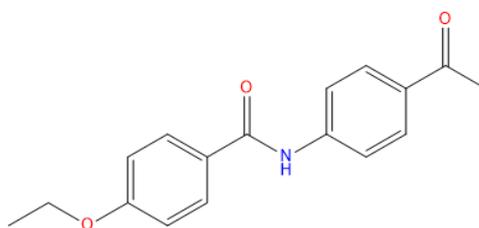
Composé n°32



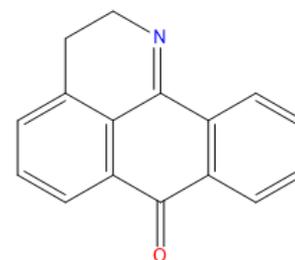
Composé n°33



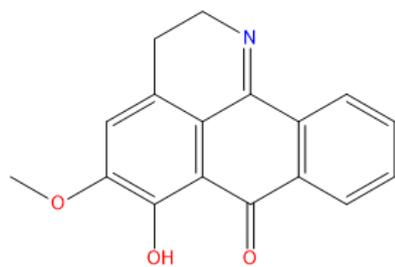
Composé n°34



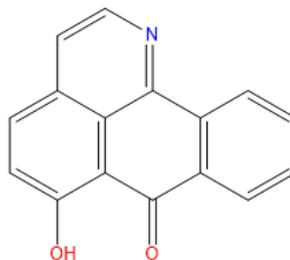
Composé n°35



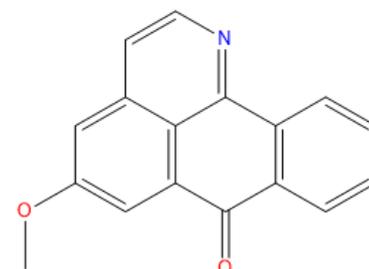
Composé n°36



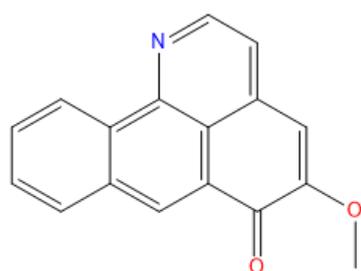
Composé n°37



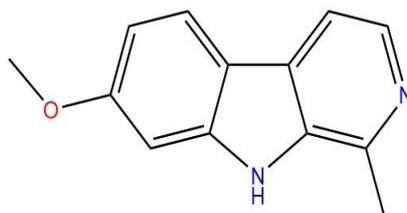
Composé n°38



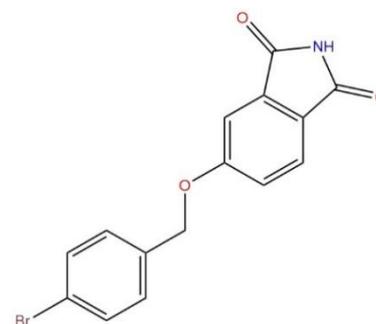
Composé n°39



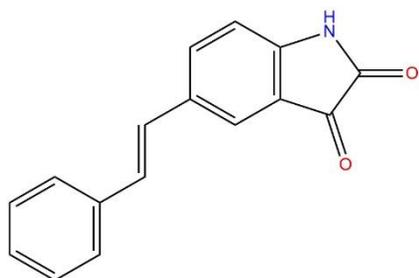
Composé n°40



Composé n°41



Composé n°42



Composé n°43

Figure 33: Les 43 inhibiteurs de la MAO-A

1.4 Conclusion :

Nous pouvons conclure à partir des résultats obtenus par les trois tests de fiabilité : RMSD, analyse visuelle et régression linéaire que le programme AutoDock est hautement performant qu'on peut utiliser sans risque d'erreurs dans nos travaux de docking moléculaire, afin de générer par simulation, d'autres inhibiteurs de la MAO-A.

2 Etude de l'interaction IMAO- MAO A :

A partir des 43 inhibiteurs utilisés pour réaliser le test de corrélation, un composé a attiré le plus notre attention, il s'agit du composé N°10 (figure 33), qui a montré la meilleure énergie d'interaction (-10Kcal/mole) mais aussi l'une des meilleures activité inhibitrice (IC₅₀=0.003 umole) parmi les 43 composés.

L'analyse visuelle 2D et 3D des résultats du docking du composé N°10 avec la MAO-A montre que ce dernier forme différentes liaisons de type Pi avec les résidus Tyr69 ,Tyr407,Ile 335 (figure 34) .Une liaison hydrogène est formé entre l'azote(N) du benzonitrile de l'inhibiteur et le résidu Gln74 séparés par une distance de 3.01 Å , et une autre liaison carbone hydrogène est formé entre le carbone (C) du groupement méthoxyle (OCH₃) résidu de l'inhibiteur et le Ala111 séparer par une distance de 2.90Å (figure 35).

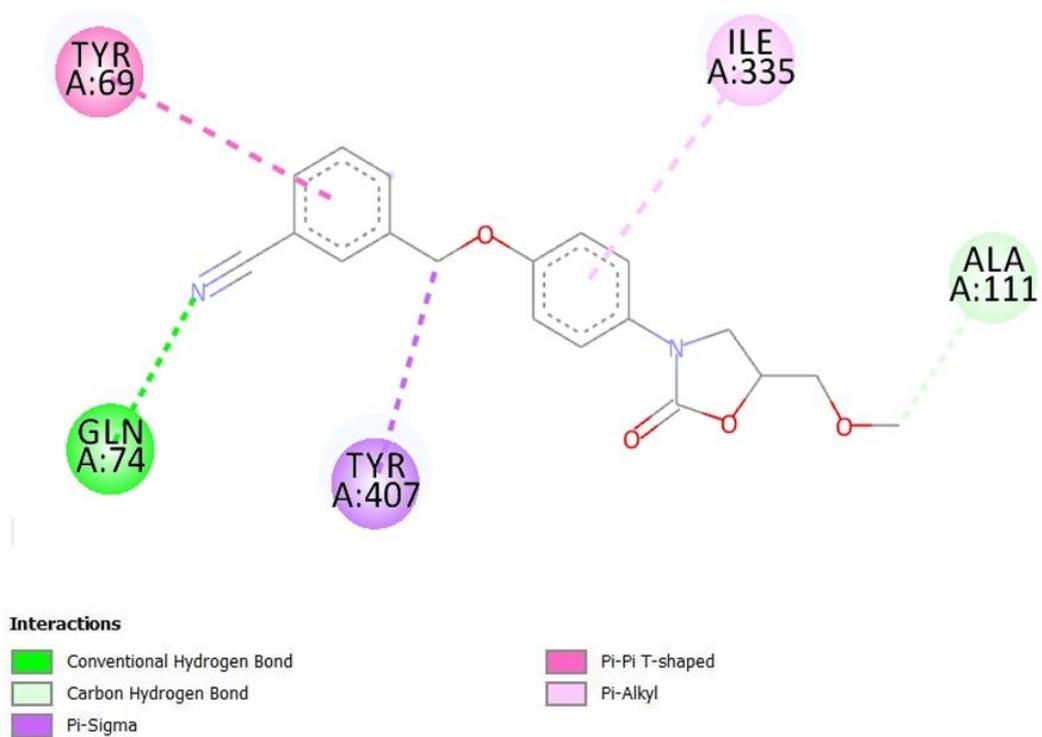
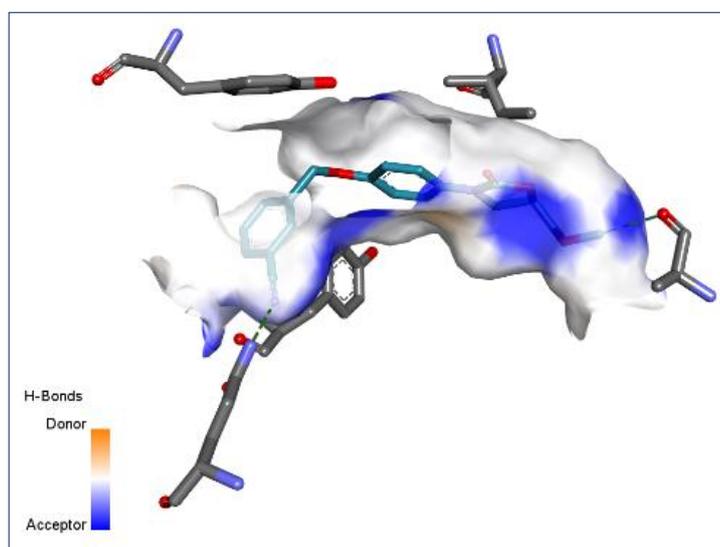


Figure 34: Mode d'interaction du composé N°10 dans le site actif de la MAO-A.



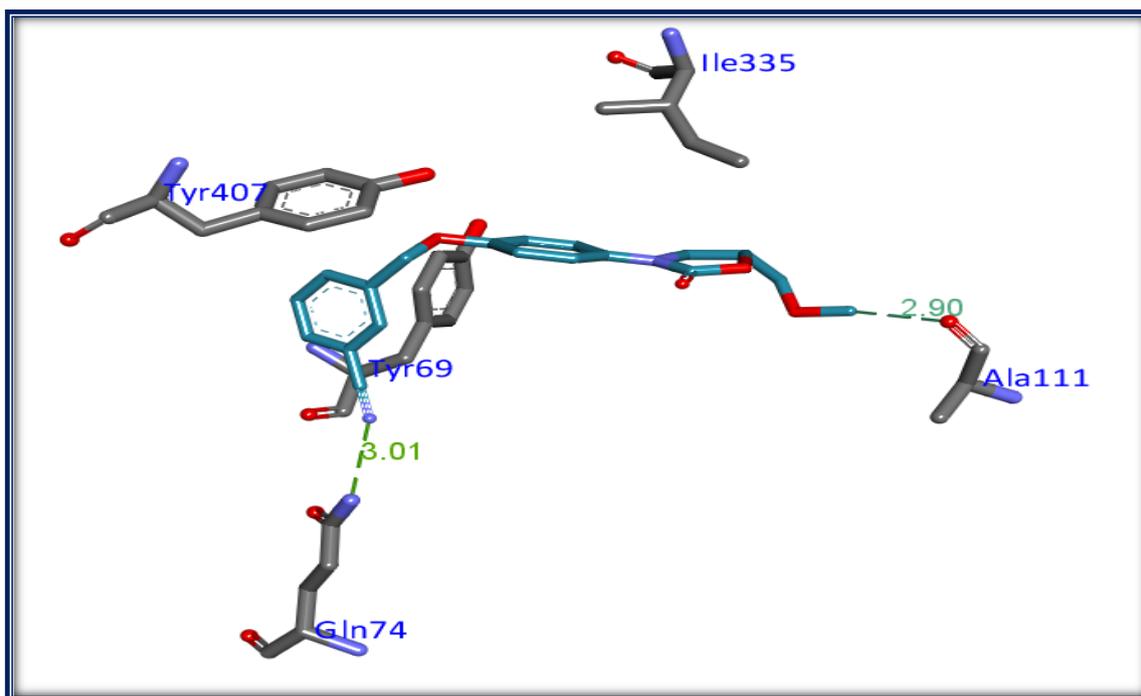


Figure 35: Représentations du positionnement du composé N°10 dans le site actif de la MAOA.

3 Proposition de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A :

3.1 Criblage d'une collection de similaires chimiques :

Le composé N°10 ayant montré de très bon résultats, a été pris comme structure de départ afin de chercher des composés similaires dans la Pubchem. Cette dernière nous a proposé 500 composés avec un taux de similarité allant jusqu'à 86%.

Dans le but d'améliorer l'activité de ce composé envers la MAO-A, dans un premier temps un criblage de ces 500 similaires a été réalisé à l'aide d'Autodock. A l'issue de ce criblage 175 composés ont donné une énergie d'interaction inférieure au composé N°10 (-10Kcal/mole) dont les 20 meilleurs composés sont représentés par ordre décroissant dans le tableau 6 suivant :

Tableau 6: Numéro d'accession et score des meilleurs inhibiteurs obtenus suite au docking moléculaire de la collection de similaires du composé N° 10.

Composé	Numéro d'accession	Score (Kcal/Mole)
S_57	89036163	-12,74
S_252	141676128	-12,37
S_213	15392248	-12,32

S_58	89036164	-12,08
S_225	14368951	-12,07
S_291	89265334	-11,89
S_295	68798984	-11,89
S_224	14368949	-11,67
S_253	141676138	-11,63
S_403	24835271	-11,54
S_254	142072166	-11,52
S_150	46887494	-11,47
S_228	15117129	-11,47
S_81	67940453	-11,39
S_494	134023398	-11,36
S_257	142854889	-11,35
S_198	19356334	-11,33
S_108	67157951	-11,32
S_44	91426490	-11,3
S_3	46830123	-11,29

En prenant en considération la marge d'erreur de Autodock qui est de 2Kcal/mole, les résultats du criblage se sont montrés assez satisfaisants, des améliorations peuvent être remarquées chez les 5 premiers similaires. En effet ces derniers présentent des scores bien inférieurs au composé de départ. La meilleure énergie d'interaction est représentée par le composé **S_57** (-12,74Kcal/mole).

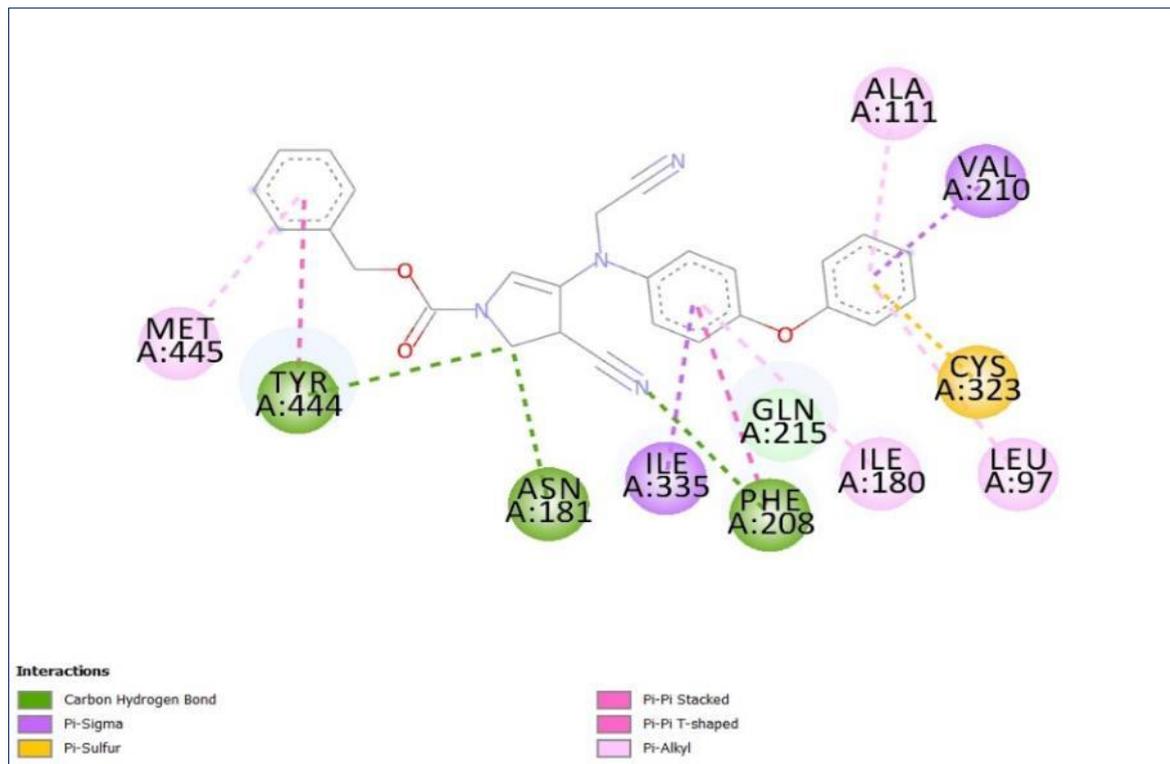


Figure 36: Mode d'interaction du composé S57 dans le site actif de la MAO-A.

Le composé S₅₇ montre une bonne affinité envers le site actif de l'enzyme en effet ce dernier se positionne correctement dans la poche du site actif de l'enzyme où il est stabilisé, par des liaisons hydrophobes et de type Pi avec les résidus Met445, Ala111 Val210, Cys323, Leu97, Ile180, Ile335 (figure 36).

Trois liaisons carbone-hydrogène sont observé, dont les deux premières sont établis entre la pyrroline de l'inhibiteur et les deux résidus Tyr444 et Asn181 séparés par des distances respectives de 3.49 Å et 3.34 Å, la troisième liaison s'effectue entre l'azote (N) de la fonction nitrile de l'inhibiteur et le résidu Phe208 avec une distance de 3.22 Å (figure 37).

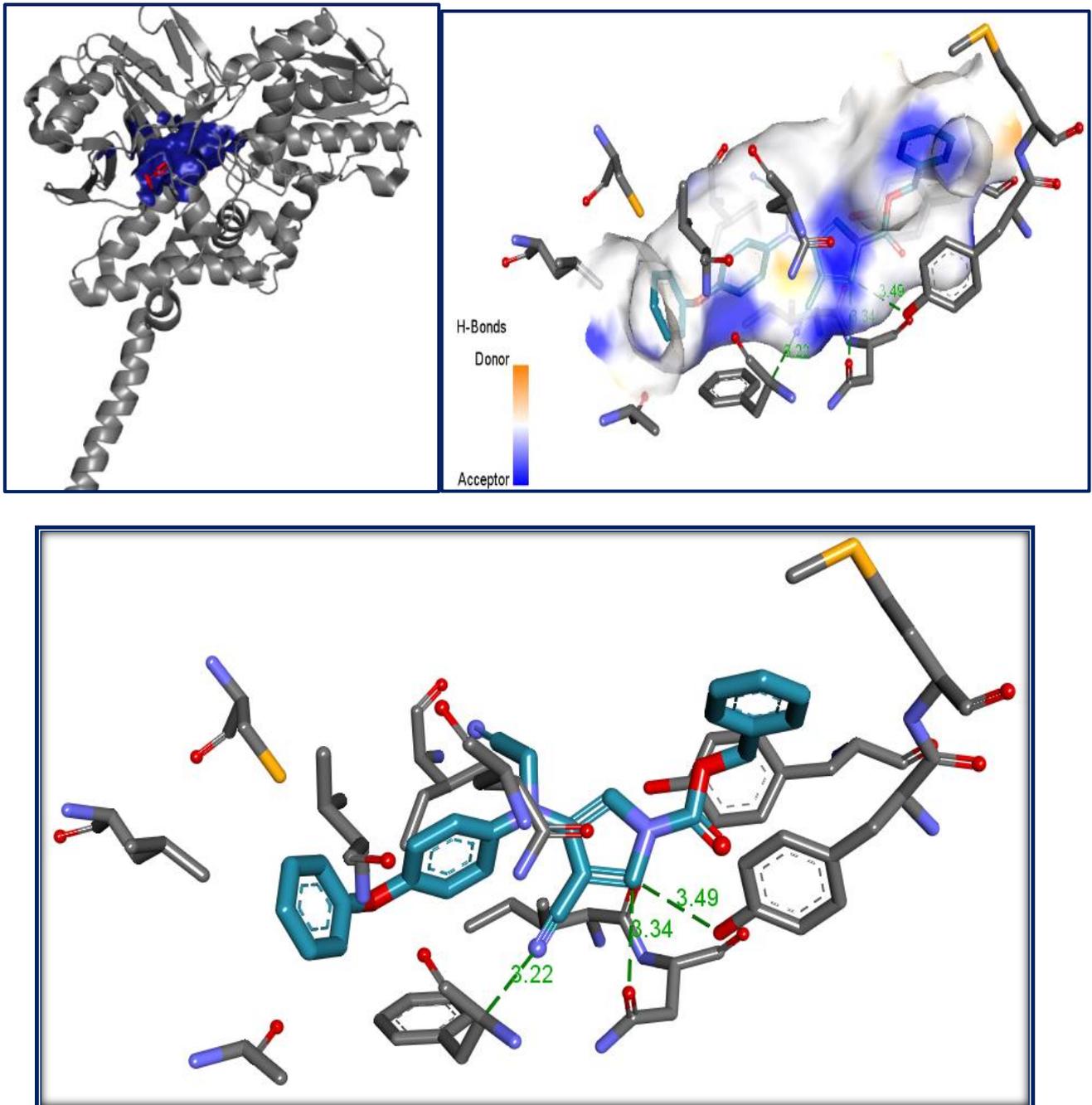


Figure 37: Représentations du positionnement du composé S57 dans le site actif de la MAOA.

3.2 Substitution

Dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la MAO A, nous avons essayé d'améliorer le score du similaire S57. La structure de base de ce dernier a subi trois sortes de modifications structurales, une mono, une bi et une tri-substitution.

3.2.1 Mono-substitution

En premier lieu, nous avons ajouté un seul groupement dans une seule des trois positions R1, R2 et R3 (figure 38). Dans les deux autres positions, nous avons conservé les groupements d'origine tels qu'ils existent dans la structure de départ. Nous avons obtenu 45 composés monosubstitués parmi lesquels l'un d'eux a présenté une amélioration considérable de l'énergie d'interaction avec l'enzyme. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 7.

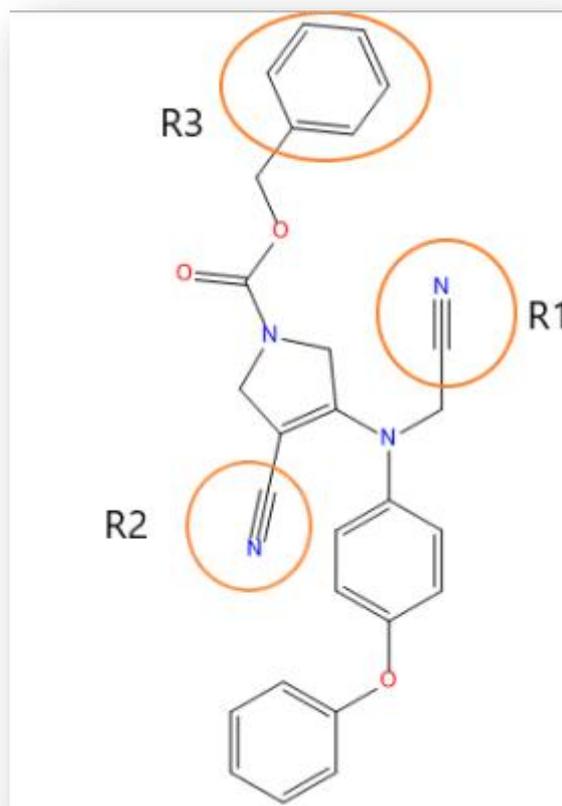


Figure 38: Les positions des radicaux R1, R2, R3 de la substitution

Tableau 7: Les résultats de la Mono-substitution.

Composé Monosubstitué	R1	R2	R3	Score (Kcal/Mole)
M1	OH			-12,03
M2		OH		-11,66
M3			OH	-10,05
M4	COOH			-10,55
M5		COOH		-10,35
M6			COOH	-10,56
M7	CH3			-12,19
M8		CH3		-11,51
M9			CH3	-11,1
M10	NH2			-13,54
M11		NH2		-11,57
M12			NH2	-10,5
M13	NO			-12,38
M14		NO		-12
M15			NO	-11,76
M16	SH			-12,01
M17		SH		-12,22
M18			SH	-10,68
M19	PH2			-12,55
M20		PH2		11,8
M21			PH2	-10,26
M22	I			-10,98
M23		I		-11,32
M24			I	-10,69
M25	Cl			-12,00
M26		Cl		-11,77
M27			Cl	-11,06
M28	Benzène			-8,03

M29		Benzène		-11.75
M30			Benzène	-12.38
M31	Cyclopentane			-11.66
M32		Cyclopentane		-12.73
M33			Cyclopentane	-11.42
M34	Pyridine			-9.78
M35		Pyridine		-10.70
M36			Pyridine	-11.57
M37	Pyrimidine			-9.31
M38		Pyrimidine		-11.90
M39			Pyrimidine	-12.09
M40	1,3 thiazole			-10.29
M41		1,3 thiazole		-11.41
M42			1,3 thiazole	-11.83
M43	Imidazole			-11.33
M44		Imidazole		-11.94
M45			Imidazole	-11.27

A partir des résultats du tableau 7 on peut en tirer que le remplacement du groupement NH₂ dans la position R1 améliore nettement l'énergie d'interaction du composé S57 qui passe de -12.74 Kcal/mole à -13.54 Kcal/mole, classant le composé M10 comme étant le meilleur inhibiteur issu de la mono-substitution. Comme le montre la figure 38 le groupement (NH₂) du composé M10 s'engage par trois liaisons hydrogène avec le site actif de l'enzyme ; précisément avec les résidus Ile 207, Gln 215 et Tyr 444, séparés par les distances respectives de 1.78Å, 1.68Å et 2.06Å, et une autre liaison hydrogène est remarquée entre le nitrile et le Tyr 444.

De plus, de nombreuses interactions hydrophobiques et de type Pi (pi-sulfure, pi-pi T-shaped, pi-Alkyl, Pi-Sigma) participent à la stabilité du complexe MAOA-M10. Ces interactions font intervenir les résidus Met 445, Phe 208, Ile 335, Ile 180, Asn 181 et Tyr 407 du site actif de l'enzyme (figure 39).

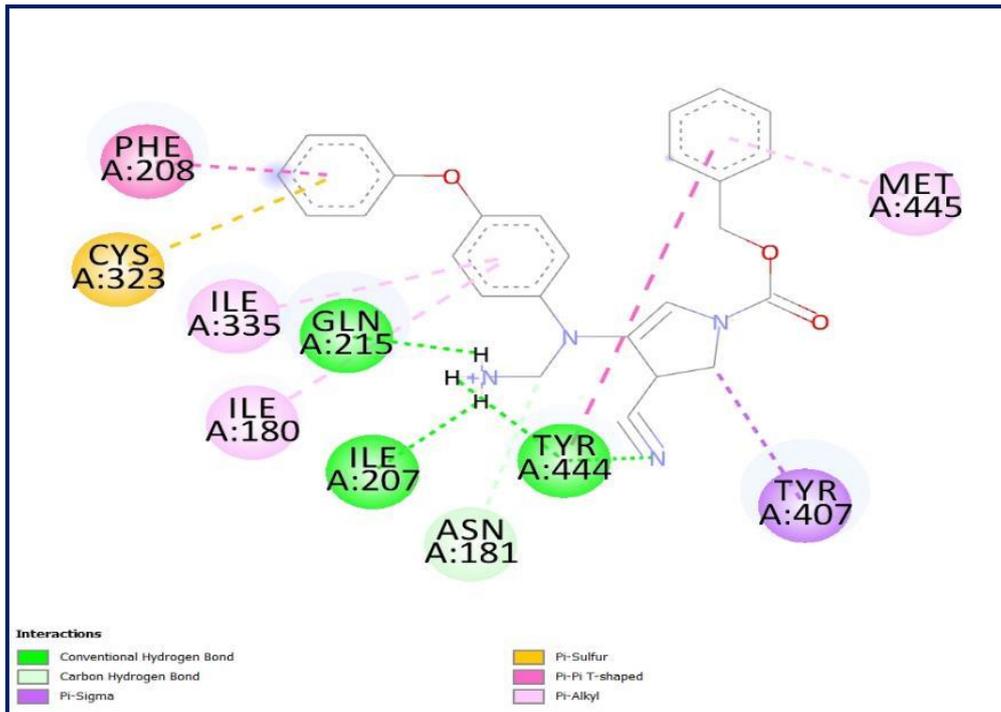
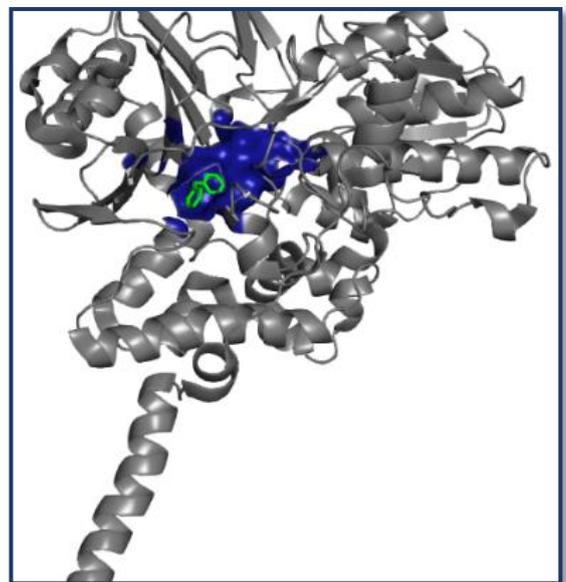
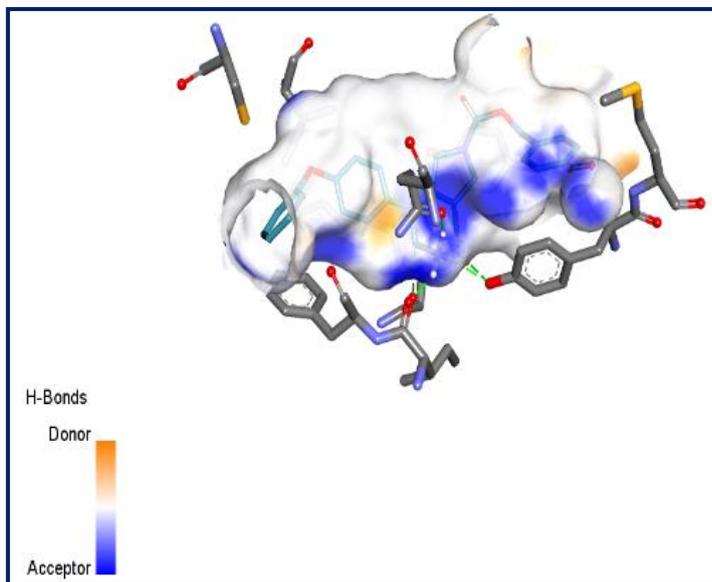


Figure 39: Mode d'interaction du composé M10 dans le site actif de la MAO-A



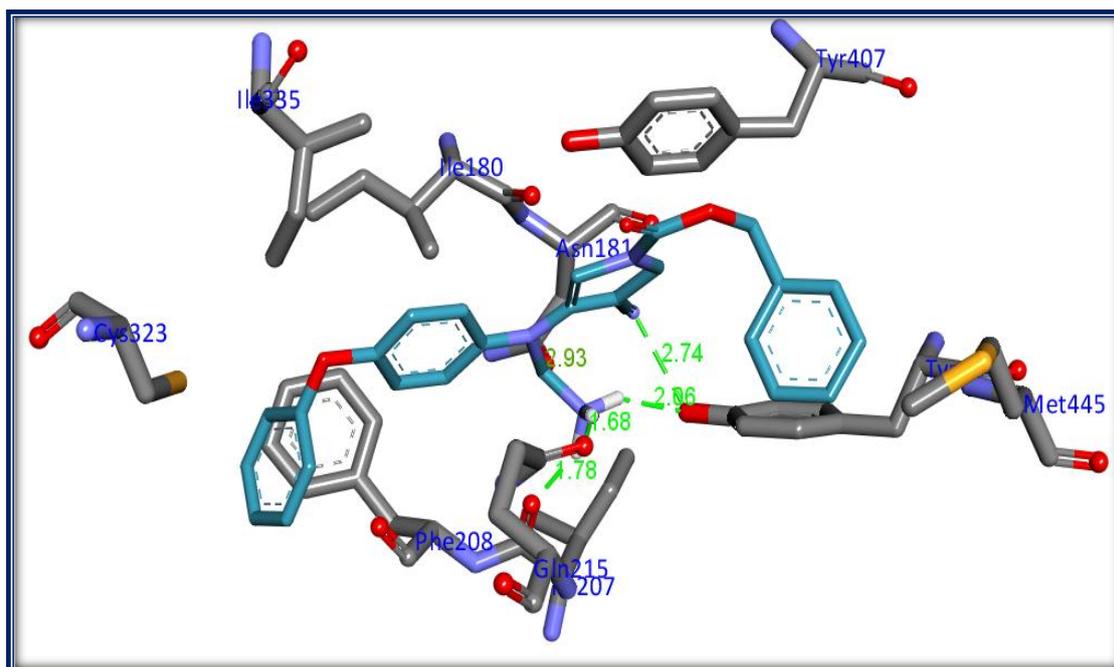


Figure 40: Représentations du positionnement du composé M10 dans le site actif de la MAOA.

3.2.2 Bi-substitution :

En deuxième lieu, le composé **M10** présentant le meilleur score de l'étape précédente a subi une bi-substitution et cela en maintenant le groupement amine primaire en position R1 durant toute l'opération (car c'est le meilleur groupement dans cette position) mais aussi en ajoutant dans l'une des positions R2 ou R3 les mêmes groupements fonctionnels qui précèdent cette étape.

Au total, 30 composés issus de la bi-substitution ont fait l'objet d'une campagne de docking moléculaire à l'égard de la MAO A (tableau 8). Le **B24** est le composé ayant présenté l'énergie la plus faible soit -13.63 Kcal/mole et c'est l'emplacement du groupement pyridine dans la position R3 qui a donné un meilleur score. Le B24 cumule un totale de 6 liaisons hydrogènes, 5 liaisons hydrogène conventionnel (simple), et une liaison carbone-hydrogène (figure 41, 42).

Tableau 8: Les résultats de la Bi-substitution.

Composé Bisubstitué	R2	R3	Score (Kcal/Mole)
B1	OH		-12.35
B2		OH	-11.93

B3	COOH		-11.59
B4		COOH	-11.44
B5	CH3		-12.95
B6		CH3	-12.19
B7	NH2		-12.63
B8		NH2	-11.09
B9	NO		-12.99
B10		NO	-13.14
B11	SH		-13.30
B12		SH	-11.97
B13	PH2		-13.16
B14		PH2	-11.61
B15	I		-12.26
B16		I	-12.38
B17	Cl		-12.95
B18		Cl	-11.71
B19	BENZENE		-10.83
B20		BENZENE	-13.24
B21	CYCLOPENTANE		-10.41
B22		CYCLOPENTANE	-13.17
B23	PYRIDINE		-12.37
B24		PYRIDINE	-13.63
B25	PYRIMIDINE		-11.83
B26		PYRIMIDINE	-12.90
B27	1.3THIAZOLE		-12.34
B28		1.3THIAZOLE	-13.48

B29	IMIDAZOLE		-12.56
B30		IMIDAZOLE	-12.55

Trois des cinq liaisons hydrogènes conventionnelle se fond entre l'azote (N) de la fonction amine primaire de la chaîne latérale et les résidus Gln215, Ile207, Tyr444 séparé par des distances de 1.85 Å, 1.82 Å, 2.00 Å respectivement. Les quatrième et cinquième liaisons sont constatées entre le résidu Tyr444 et l'azote (N) de la fonction nitrile de l'inhibiteur avec une distance de 2.83 Å pour la 4ème, et entre le résidu Met445 et l'azote du cycle pyridine de l'inhibiteur avec une distance de 3.03 Å, pour la 5ème. Une seule liaison carbone- hydrogène peut être constatée lors de cette interaction entre le résidu Asn181 et le carbone (C) de l'amine tertiaire séparé par 3.15 Å.

Le complexe est aussi stabilisé par une multitude de liaisons hydrophobes et de type Pi qui font intervenir les résidus Met445, Tyr444, Cln215, Ile207, Phe208, Asn181, Ile335, Val210, Phe208, Cys323.

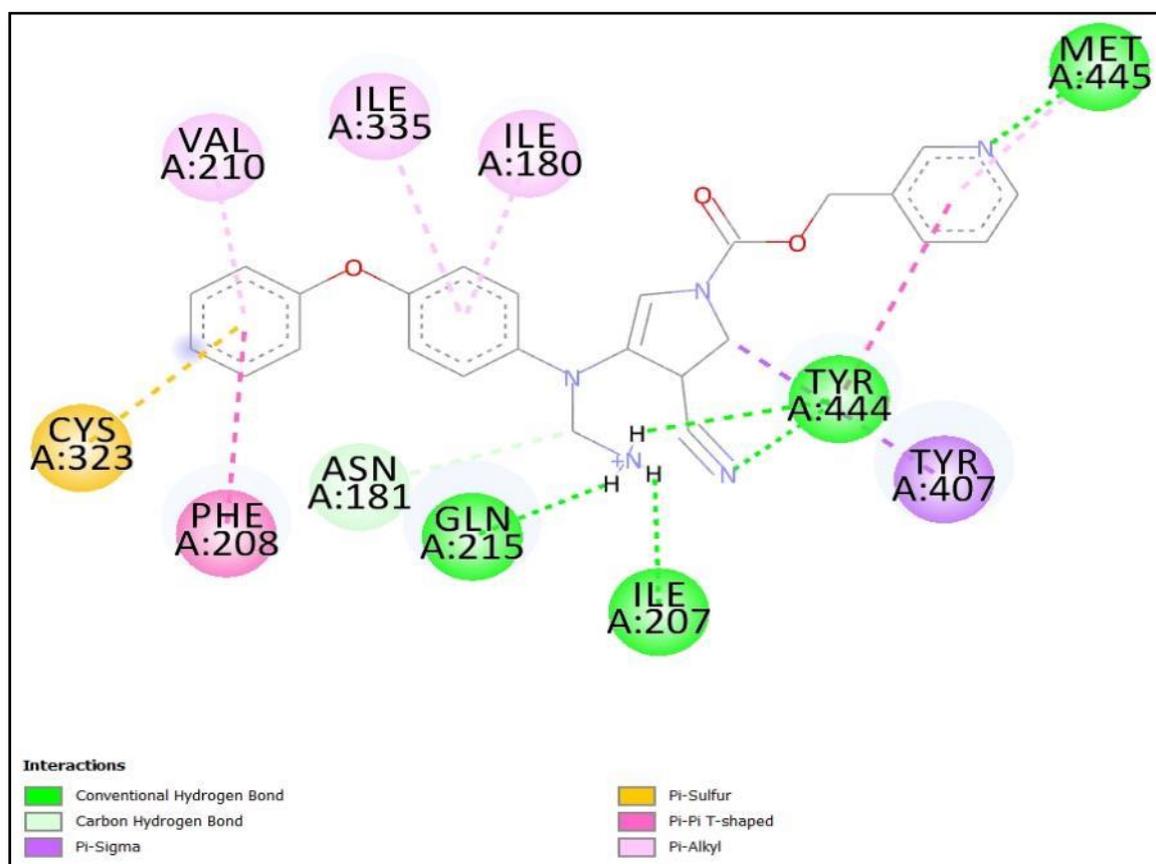


Figure 41: Mode d'interaction du composé B24 dans le site actif de la MAO-A.

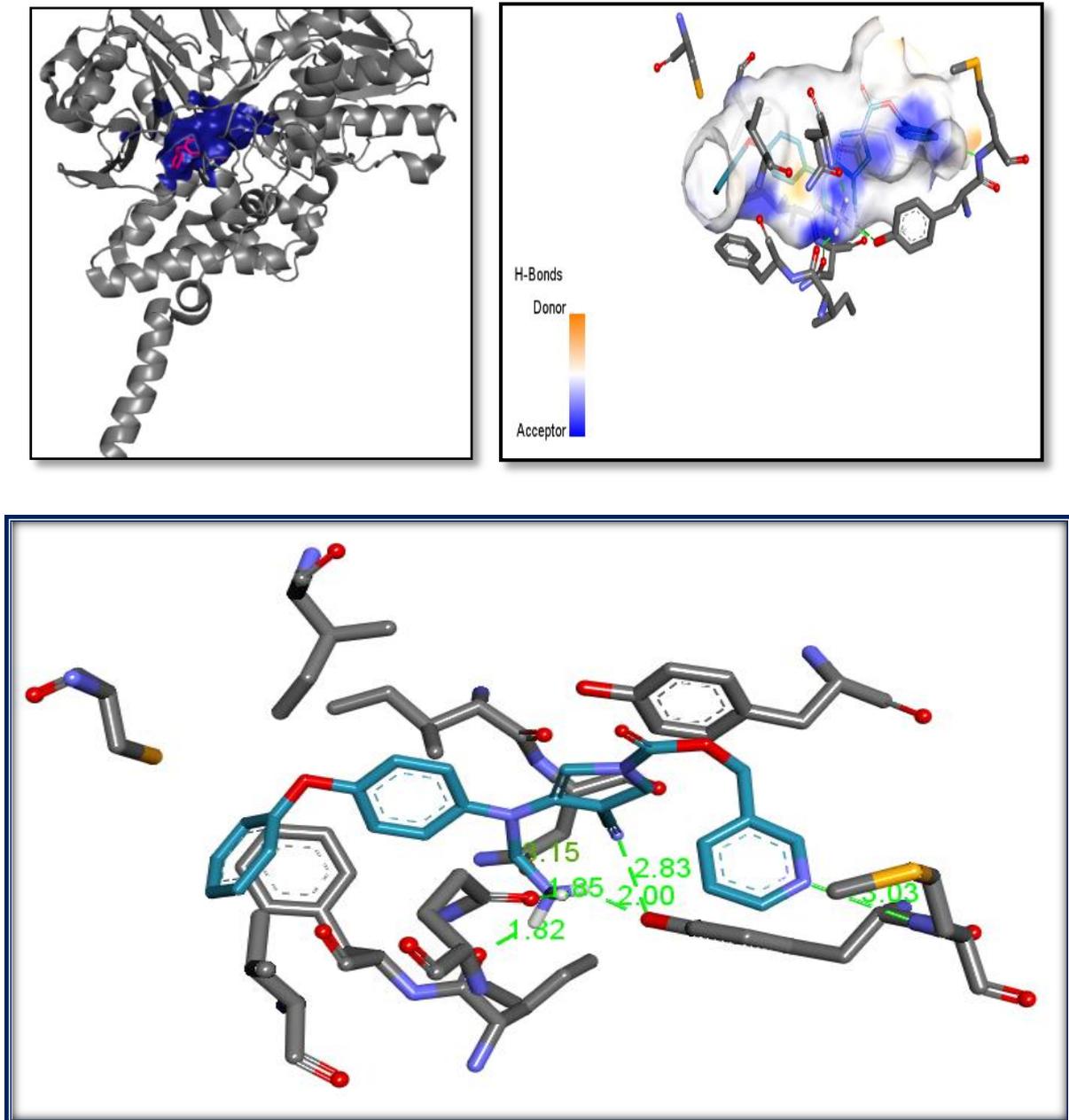


Figure 42: Représentations du positionnement du composé B24 dans le site actif de la MAOA.

3.2.3 Tri-substitution :

Et en un dernier temps, nous avons procédé à une Tri-substitution en prenant comme structure de départ le composé **B24** issu de la Bi-substitution auquel nous avons introduit les mêmes groupements fonctionnels des étapes précédentes en position R2 et en maintenant les deux autres positions du composé **B24**.

Le docking moléculaire des 15 composés issus de la Tri-substitution fait ressortir le composé **T7** comme meilleur inhibiteur de la MAOA obtenu dans cette étude avec une énergie d'interaction égale à -14.04 kcal/mole (tableau 9).

Tableau 9: Les résultats de la Tri-substitution.

Composé Tri-substitué	R2	Score (kcal/mole)
T1	OH	-11.83
T2	COOH	-10.77
T3	CH3	-13.02
T4	NH2	-12.90
T5	NO	-13.30
T6	SH	-12.59
T7	PH2	-14.04
T8	I	-12.13
T9	CL	-12.68
T10	BENZENE	-11.81
T11	CYCLOPENTANE	-10.59
T12	PYRIDINE	-12.24
T13	PYRIMIDINE	-11.88
T14	1,3 THIAZOLE	-12.25
T15	IMIDAZOLE	-10.74

L'analyse visuelle du complexe T7/MAO-A permet une compréhension plus détaillée vis-à-vis du score obtenu, en effet ce dernier résulte de la formation de 6 liaisons hydrogènes plus une liaison carbone-hydrogène avec les trois groupements introduits (Pyridine, NH₂ et PH₂) (figure 43,44).

Trois des six liaisons hydrogènes se font entre l'azote (N) de la fonction amine primaire de la chaîne latérale et les résidus Gln215, Ile207, Tyr44 séparés par des distances de 1.72 Å, 1.77 Å, 2.08 Å respectivement. Les quatrième et cinquième liaisons sont constatées entre les résidus Tyr444 et Asn181 et le phosphore (P) de l'inhibiteur et ce avec une distance de 1.80 Å et 2.00 Å respectivement. La dernière liaison hydrogène s'effectue entre la Met445 et l'azote

(N) du cycle pyridine de l'inhibiteur avec 3.04 Å de distance. Une seule liaison carbone-hydrogène peut être constatée entre le résidu Tyr444 et le carbone (C) de l'amine tertiaire séparé par 3.10 Å.

Le complexe est aussi stabilisé par une multitude de liaisons de type Pi qui font intervenir les résidus suivant Met445, Tyr444, Tyr407, Gln215, Ile207, Phe208, Asn181, Ile180, Ile335, Phe208, Cys323.

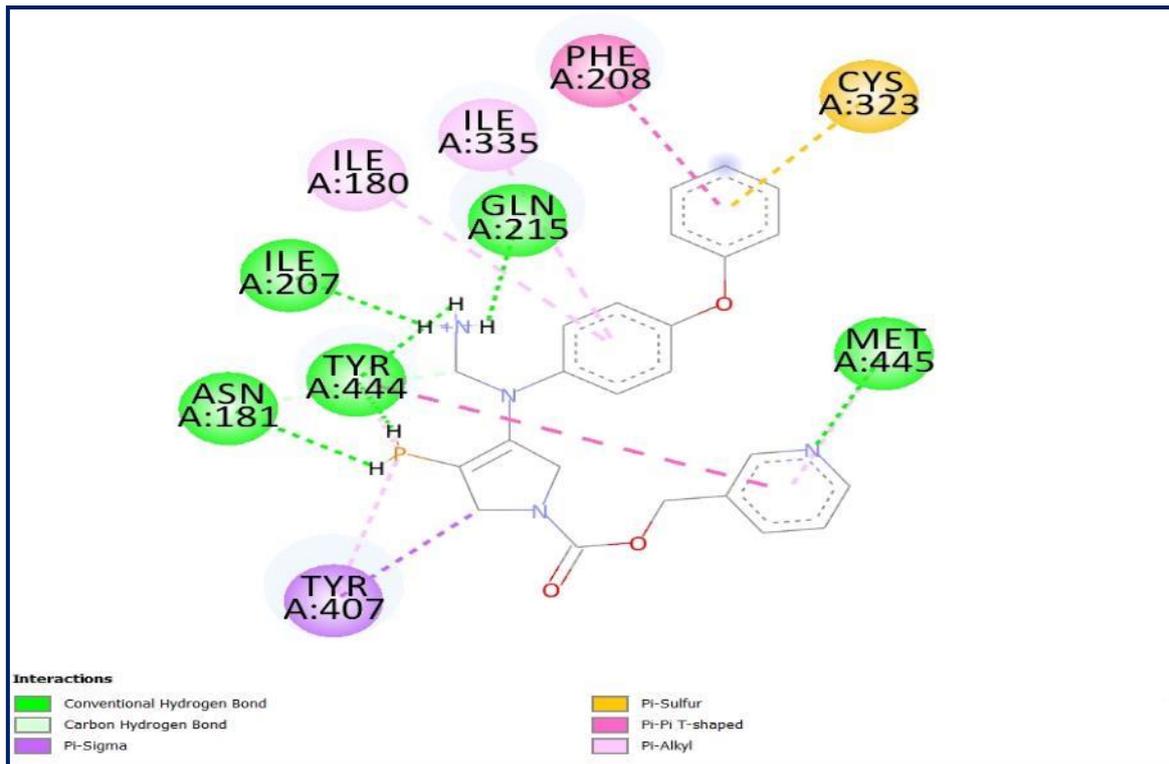
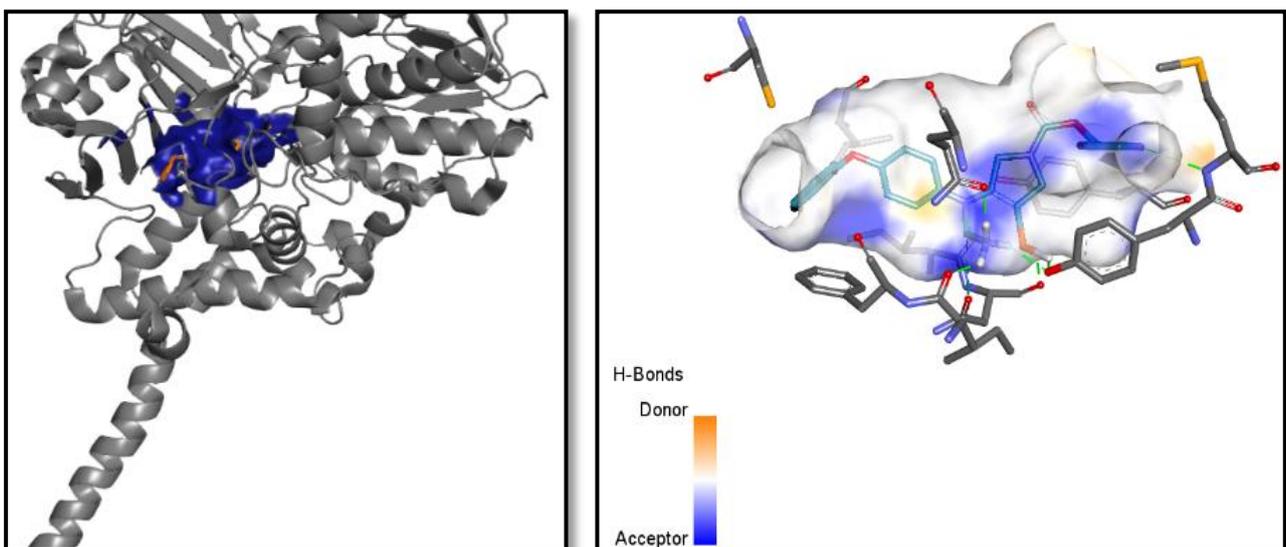


Figure 43: Mode d'interaction du composé T7 dans le site actif de la MAO-A.



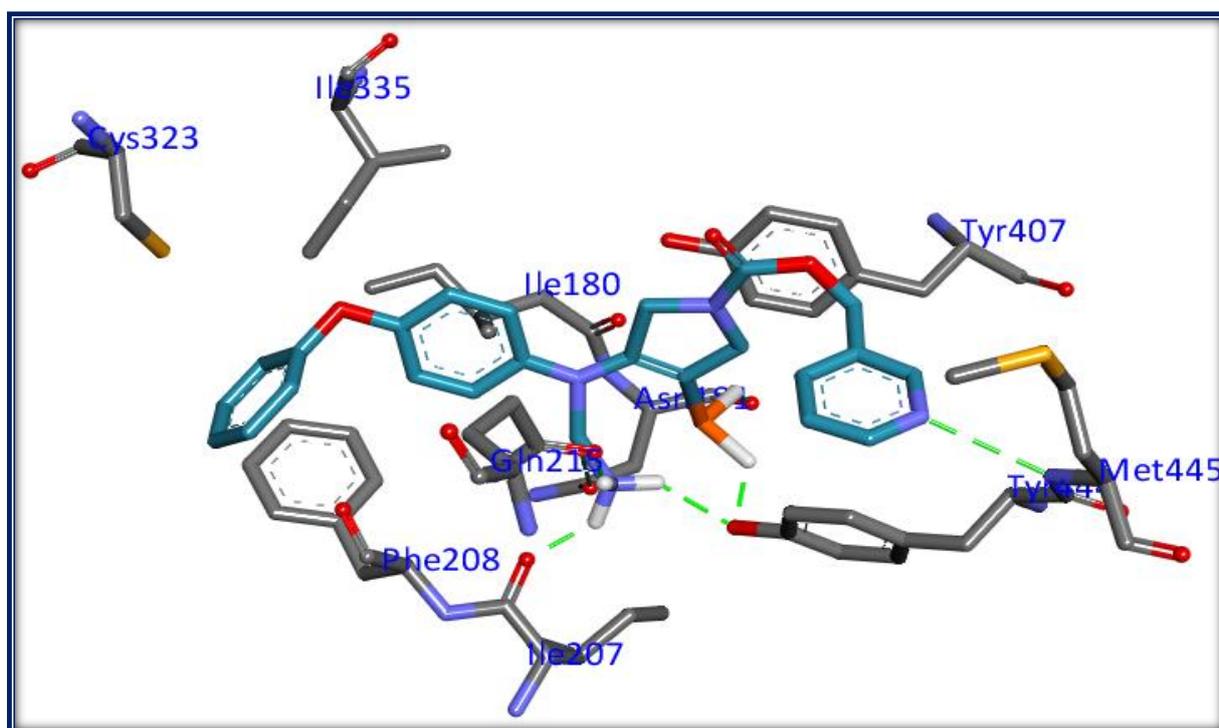


Figure 44: Représentations du positionnement du composé T7 dans le site actif de la MAOA.

4 Evaluation des propriétés ADMET

Il était indispensable de compléter notre travail en déterminant les propriétés ADMET des différentes molécules que nous avons obtenus par modifications structurales. Pour cela nous avons utilisé le serveur en ligne ADMETsar2. Ces propriétés ont été déterminées pour les meilleurs composés issus de la mono-substitution, de la bi-substitution et de la tri-substitution, à savoir les composés **M10**, **B24** et **T7**. Leurs résultats ont été comparés à ceux du *Moclamine*, médicament mis sur le marché pour le traitement symptomatique de la dépression majeure. Il a été utilisé comme molécule de référence.

4.1 Propriétés physico-chimiques :

Le tableau 10 montre que les composés **M10**, **B24** et **T7** répondent parfaitement à la règle de Lipinski qui préconise que les composés qui ne valident pas au moins trois des cinq critères sont susceptibles de poser des problèmes d'administration par voie orale. Ses 3 composés peuvent être administrés par voie per os sans poser de problèmes.

Ces composés, ont également respecté l'un des critères de la règle de Veber, qui est le nombre de liaisons rotatives, ces derniers n'ont pas dépassé 10. Malheureusement le serveur ne

dispose pas du module de calcul la surface polaire cependant il est utile de rappeler que nos composés ont respecté tous les critères cités précédemment de Lipinski et une règle de Veber ce qui nous permet de conclure que nos molécules possèdent une bonne biodisponibilité orale.

Tableau 10: Propriétés physicochimiques

Propriétés	Moclamine	T7	B24	M10
Formule	C ₁₃ H ₁₇ CIN ₂ O ₂	C ₂₄ H ₂₅ N ₄ O ₃ P	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₃
PM (g/mol) Poids moléculaire	268.74	448.46	441.49	440.50
nLF nombre de liaisons flexibles	4	7	7	7
nON nombre d'accepteur d'hydrogène	3	6	7	6
nOHNH nombre de donneurs d'hydrogène	1	1	1	1
Règle de Lipinski	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
Log P	1.40	4.34	4.03	4.63
Solubilité dans l'eau	-3.267 Moyenne	-3.115 Moyenne	-3.132 Moyenne	-3.23 Moyenne

Nous constatons également une moyenne solubilité de ces composés dans l'eau, ce qui laisse suggérer qu'ils peuvent se dissoudre dans les milieux aqueux comme le sang pour parvenir jusqu'au SNC avec la concentration souhaitée.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques :

L'évaluation *in silico* des propriétés pharmacocinétiques est une étape nécessaire pour compléter l'évaluation du potentiel de nos composés à être de bons candidats médicaments. Les résultats sont représentés dans le tableau 11 suivant :

Tableau 11: Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés	Moclamine	T7	B24	M10
Formule	C13H17ClN2O2	C24H25N4O3P	C25H23N5O3	C26H24N4O3
Absorption intestinale	Positive	Positive	Positive	Positive
BBB perméabilité	Positive	Positive	Positive	Positive
OATP2B1 inhibiteur	Négative	Négative	Négative	Négative
OATP1B1 inhibiteur	Positive	Positive	Positive	Positive
OATP1B3 inhibiteur	Positive	Positive	Positive	Positive
MATE1 inhibiteur	Négative	Négative	Négative	Positive
OCT2 inhibiteur	Négative	Négative	Négative	Négative
Inhibiteur de la Glycoprotéine P	Négative	Positive	Positive	Positive
CYP3A4 inhibiteur	Négative	Positive	Négative	Positive
CYP2C9 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative
CYP2C19 inhibition	Positive	Négative	Positive	Positive
CYP2D6 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative
CYP1A2 inhibition	Négative	Négative	Négative	Négative

Il ressort de ce tableau que nos trois meilleurs composés **M10 B24** et **T7** peuvent traverser facilement la barrière gastro intestinale et atteindre la circulation sanguine efficacement, les trois composés **M10, B24** et **T7** présentent également une forte capacité à traverser la barrière hématoencéphalique, ce critère est très important notamment pour les composés dont la cible se trouve dans le SNC.

Concernant l'inhibition de la famille des OATP les 3 molécules ont montré un effet inhibiteur envers les OATP1B1 et OATP1B3, mais pas envers le OATP2B1.

Concernant l'inhibition de la glycoprotéine P les trois composés **M10**, **B24**, et **T7** ont montré une activité inhibitrice envers ce transporteur, contrairement au *Moclamine* .

Notons que l'inhibition des deux transporteurs OCT2 et MATE1 peut être la source d'interactions médicamenteuse. Les résultats ont montré que les molécules **B24** et **T7** ne montrent aucune activité inhibitrice des deux transporteurs, cependant le M10 présente une activité inhibitrice pour le MATE1.

Les résultats montrent que dans le cas du *Moclamine* sur les 5 isoformes des Cyp ce dernier présente un résultat positif uniquement à l'égard d'un seul cytochrome P à savoir le Cyp2P19. Les trois composés **M10** **B24** et **T7** présentent des résultats similaires en inhibant dans chaque cas un seul CYP sauf dans le cas du M10 qui inhibent deux, le Cyp3A4 et le Cyp2C19. Ceci nous permet de conclure que les trois composés **M10** **B24** et **T7** ont de fortes chances de devenir des candidats médicaments.

4.3 Toxicité

Par le biais du serveur ADMETSar2, nous avons évalué la toxicité potentielle des composés **M10**, **B24** et **T7**. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 12. Nous rappelons que nous avons utilisé le *Moclamine* comme molécule de référence.

Tableau 12: Résultats des tests de la toxicité.

Propriétés	Moclamine	T7	B24	M10
Cancérogénicité	Négative	Négative	Négative	Négative
corrosion oculaire	Négative	Négative	Négative	Négative
Irritation oculaire	Négative	Négative	Négative	Négative
Test d'Ames	Négative	Négative	Négative	Positive
hERG inhibition	Risque faible	Risque moyen	Risque moyen	Risque moyen
Hépto-toxicité	Risque faible	Risque moyen	Risque faible	Risque moyen
Biodégradation	oui	oui	oui	oui
Toxicité des poissons	0.8057	0.54	0.9665	0.9913

Toxicité des crustacés	0.55	0.54	0.62	0.64
------------------------	------	------	------	------

Comme le montre le tableau 12, nos trois composés n'ont aucun effet cancérigène, ni corrosif ou irritant pour l'œil, ce qui est un atout majeur pour devenir candidat-médicament.

Pour le test qui suit, seul le composé M10 possède un effet mutagène pouvant induire des modifications au niveau de l'ADN. Par contre les autres composés révèlent un effet non mutagène.

Concernant le test d'inhibition du gène hERG, un risque d'inhibition faible ou moyen a été démontré pour la totalité des composés, témoignant ainsi un risque minime vis-à-vis de l'arythmie cardiaque.

Le foie est le siège du métabolisme et pour cela le test de l'hépatotoxicité est d'une grande importance, en comparant les résultats du *Moclamine* avec les autres composés on a noté un risque moyen pour les deux composés M10 et T7 tandis que le composé B24 a révélé un risque faible tout comme le composé de référence.

Les résultats obtenus des tests de toxicité aiguë sur certaines espèces aquatiques étaient prometteurs pour les deux composés M10 et B24 mais un peu moins pour le composé T7. Rappelons que ces tests permettent d'évaluer le degré auquel une molécule peut nuire à un organisme.

En bref, les composés M10, B24 et T7, ont présenté un bon profil ADMET et un pouvoir inhibiteur potentiellement élevé envers la cible, et peuvent être donc proposés comme nouveaux inhibiteurs de la MAO-A. Toutes les informations fournies seront utiles lors de leur optimisation pour devenir des candidats médicaments.

Conclusion et perspectives

Le présent travail, a été effectué avec l'objectif principal de développer une bonne maîtrise de l'outil bio-informatique, plus précisément dans le domaine du docking (amarrage moléculaire), dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs potentiellement actifs et efficaces de la MAO-A qui est la première cible thérapeutique historiquement pour le traitement de la dépression. Dans un premier temps un test de fiabilité du programme utilisé « Autodock » a été effectué par le biais de trois tests ; le calcul de l'écart quadratique moyen de 100 complexes choisies aléatoirement de la PDB dans le but d'évaluer la pose du ligand simulé par Autodock et celle déterminée expérimentalement, 72% des 100 complexes ont présentés de faibles valeurs RMSD ($< 2 \text{ \AA}$) ce qui est parfaitement conforme aux normes. Ensuite une analyse visuelle sur 4 complexes a été réalisé afin de confirmer la superposition des ligands dans les résultats précédents.

Finalement le test de corrélation a permis d'évaluer le degré de corrélation existant entre l'énergie d'interaction calculer théoriquement par Autodock (ΔG) et les valeurs de IC_{50} déterminées expérimentalement des 43 inhibiteurs de la MAO-A issus de la littérature. Un coefficient de corrélation de $r = 0.72$ a été obtenu. Suite à ces résultats, le programme Autodock peut être utilisé en toute fiabilité sans trop de risques pour étudier la simulation de l'inhibition de la MAO-A.

Afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la MAO-A, le meilleur composé résultant du docking moléculaires des 43 inhibiteurs issus de la littérature, avec un IC_{50} de $0.003 \mu M$ et un ($\Delta G = -10 \text{ Kcal/mole}$) a été choisi comme composé de départ. La Pubchem nous a proposé une collection de 500 molécules similaires. Suite au docking de ces derniers ressort le composé S_57 se présentant comme étant le meilleur des similaires avec une énergie de ($\Delta G = -12.74 \text{ Kcal/mole}$). Afin d'améliorer davantage son énergie d'interaction le squelette de la structure de base de ce composé a été pris comme modèle de départ et a subi plusieurs modifications dont une mono, bi et tri substitution de ces radicaux R1, R2, et R3. Les trois composés M10, B24 et T7 ont montré après docking moléculaire des énergies d'interactions égales respectivement à $\Delta G = -13,54 \text{ Kcal/mole}$, $\Delta G = -13,63 \text{ Kcal/mole}$, $\Delta G = -14.04 \text{ Kcal/mole}$.

En dernier lieu la prédiction *in silico* des propriétés ADMET par le serveur ADMETSar2, a permis une évaluation positive de ces derniers, cependant en terme de perspectives futur ce travail n'est qu'initial et nécessite une vérification sur le plan expérimental *in-vitro/in-vivo* pour connaître l'avenir de ces composés en tant qu'inhibiteurs efficaces MAO-A.

Références bibliographiques

- [1] Hugo Schweke. Développement d'une méthode in silico pour caractériser le potentiel d'interaction des surfaces protéiques dans un environnement encombré. Thèse de doctorat à l'université de Paris Saclay, spécialité biochimie et biologie structurale. France. 2018
- [2] L. Pinzi and G. Rastelli. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4331
- [3] <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-maladies-psychiatriques-et-les-troubles-du-comportement/?fbclid=IwAR0bEjxoYoup3NNzOP4hKQO8mueOzioFdHcVluGFhzCT84zLu4dmgk7scaY#:~:text=La%20sant%C3%A9%20mentale%2C%20composante%20essentielle,perturb%C3%A9%20par%20des%20affections%20psychiatriques> consulté le 17/05/2020.
- [4] https://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/en/?fbclid=IwAR3QJgo4yKkeXQgH83nDCCAtCfp4dt_rhQdwn0W6mhZpcZXZkpTjvlsTAng consulté le 05/05/2020.
- [5] https://www.wivisp.be/epidemiologie/epiffr/crospfr/depression_fr.pdf?fbclid=IwAR1t_0t7GpJiHvAJGU51unHZu4w_JEnEsJngDOhCf_AtyBhUtyCFko1wJcI consulté le 05/05/2020.
- [6] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression?fbclid=IwAR2TZ0EArev-7DjTIBvNl6L-3UtmXBghRlvs5E4SALCOpVCnzXNe1AjGQZo> 07/05/2020.
- [7] Moussa B. H. Youdim et al. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *nature reviews neuroscience* volume 7 .april 2006 .
- [8] <https://www.etat-depressif.com/depression/histoire-epidemiologie/> consulté le 09/05/2020.
- [9] Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* (2014) 81:484–503.
- [10] : Gin S Malhi, J John Mann. ‘Depression ’, *Lancet* 2018; 392: 2299–312.
- [11] <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml> consulté le 09/05/2020.
- [12] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> consulté le 09/05/2020.
- [13] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> consulté le 09/05/2020.
- [14] <http://www.aps.dz/sante-science-technologie/55865-la-pr%C3%A9valence-de-la-d%C3%A9pression-en-augmentation-en-alg%C3%A9rie> consulté le 09/05/2020.

- [15] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> consulté le 09/05/2020.
- [16] <http://www.elmoudjahid.com/fr/actualites/116773> consulté le 15/05/2020.
- [17] http://www.chikhineuropsychiatrie.com/depression-nerveuse/?fbclid=IwAR2rMqdRbGCjJEBZuLujlkmLP_1IHIWJE4pTrxGVLw1EKUxFBPwIkYLuTnM consulté le 15/05/2020.
- [18] Goldberg D, Fawcett J. “The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder”. *Depress Anxiety* 2012; 29: 471–78.
- [19] Malhi GS, Parker GB, Gladstone G, Wilhelm K, Mitchell PB. Recognizing the anxious face of depression. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 366–73.
- [20] Gaspersz R, Lamers F, Kent JM, et al. Longitudinal predictive validity of the DSM-5 anxious distress specifier for clinical outcomes in a large cohort of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 207–13
- [21] Malhi GS, Outhred T, Morris G, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. *Med J Aust* 2018; 208: 219–25.
- [22] Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord* 2017; 19: 396–400
- [23] Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* 2016; 387: 1561–72
- [24] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [25] https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_depression.pdf consulté le 15/05/2020.
- [26] <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression-in-women/index.shtml> consulté le 15/05/2020.
- [27] Sebastien Moreno. Le récepteur 3 de la neurotensine/Sortiline dans la régulation de l'état dépressif. *Biologie cellulaire*. Université Côte d'Azur, 2017. Français. ffNNT : 2017AZUR4136

- [28] Christopher T. Lum, and Stephen M. Stahl , ‘‘ Opportunities for reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (RIMAs) in the treatment of depression’’, *CNS Spectrums* (2012), 17, 107–120.
- [29] Aaron T. Beck, M.D., and Brad A. Alford, ‘‘ Depression Causes and Treatment’’ Second Edition , University of Pennsylvania Press ,(428).
- [30] Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 189–200
- [31] <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/what-causes-depression> consulté le 15/05/2020.
- [32] Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* (2006) 367:153–67.
- [33] Bollen J, Trick L, Llewellyn D, Dickens C. The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: a systematic review of experimental studies. *J Psychos Res* 2017; 94: 47–55
- [34] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 22–34
- [35] Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 268–75.
- [36] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30: 1–16.
- [37] Kenneth I. Shulman • Nathan Herrmann • Scott E. Walker, ‘‘ Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression’’, *CNS Drugs* (2013) 27:789–797.
- [38] Lin Xia. Analyse de profils d’expression génique dans des modèles murins d’anxiété/dépression. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. ffNNT : 2012PA114838ff. fftel-00923149f
- [39] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/318428#diet-and-depression-link> consulté le 19/05/2020.

- [40] M. Soledad Cepeda, M.D, Eva G. Katz, M.P.H, Clair Blacketer, “ Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression”, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29:39–44.
- [41] Ye Lia , Mei-Rong Lv^b , Yan-Jin Weic , Ling Sun^b , Ji-Xiang Zhang^d , Huai-Guo Zhange, Bin L.” Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis”, *Psychiatry Research* 253 (2017) 373–382.
- [42] Giulio F. and al. Monoamine Oxidase Inhibitors: Ten Years of Docking Studies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 12, No. 20.
- [43] Chao Huang and 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* 27 .2019. 2027–2040.
- [44] Seung Cheol Baek and al. Selective inhibition of monoamine oxidase A by hispidol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 28 .2018. 584–588
- [45] Céline GUILBEAU-FRUGIER. Implication de la MAO-A dans l’insuffisance cardiaque et dans la sénescence intrinsèque du myocarde. Université Toulouse III - Paul Sabatier Discipline ou spécialité : Pharmacologie. 2012.France.
- [46] Shiyang Zhou et al. Design, synthesis and biological evaluation of lazabemide derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 26. 2018. 4863–4870
- [47] Edmondson DE, Binda C. Monoamine Oxidases. *Subcell Biochem.* 2018;87:117-139.
- [48] <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MAOA#location> consulté le 19/06/2020.
- [49] <https://www.rcsb.org/structure/2Z5X> consulté le 19/06/2020.
- [50] Benarab R. et Khenoussi M. Les inhibiteurs de la Monoamine oxydase en psychopharmacologie. En vue de l’obtention du diplôme d’Etudes Supérieures en biologie moléculaire et cellulaire. Université de Bejaia .2012. Algérie
- [51] Stephania Paredes et al. An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5729
- [52] Bortolato, M., & Shih, J. C. (2011). “*Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. Monoamine Oxidase and Their Inhibitors*”, *Int Rev Neurobiol* 2011;100:13-42

[53] Yáñez M, Padín JF, Arranz-Tagarro JA, Camiña M, Laguna R. History and therapeutic use of MAO-A inhibitors: a historical perspective of mao-a inhibitors as antidepressant drug. *Curr Top Med Chem.* 2012;12(20):2275-2282.

[54] Ulrich, S., Ricken, R., & Adli, M.. *Tranylcypromine in mind (Part I): Review of pharmacology.* *European Neuropsychopharmacology* (2017), 27(8), 697–713.

[55]. Abdelhafez OM, Amin KM, Ali HI, Abdalla MM, Batran RZ. Synthesis of new 7-oxycoumarin derivatives as potent and selective monoamine oxidase A inhibitors. *J Med Chem.* 2012;55(23):10424-10436.

[56]. Mazouz F, Gueddari S, Burstein C, Mansuy D, Milcent R. 5-[4-(benzyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one derivatives and related analogues: new reversible, highly potent, and selective monoamine oxidase type B inhibitors. *J Med Chem.* 1993;36(9):1157-1167.

[57] Garcia-Miralles M, Ooi J, Ferrari Bardile C, et al. Treatment with the MAO-A inhibitor clorgyline elevates monoamine neurotransmitter levels and improves affective phenotypes in a mouse model of Huntington disease. *Exp Neurol.* 2016;278:4-10.

[58] Nair NP, Ahmed SK, Kin NM. Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: focus on moclobemide. *J Psychiatry Neurosci.* 1993;18(5):214-225.

[59] M.Naoi¹, W.Maruyama¹, M.Shamoto-Nagai¹, “Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis”, *J Neural Transm* 2017;125(1), 53–66.

[60] Medvedev AE, Ivanov AS, Veselovsky AV. Computer visualisation of the active site of monoamine oxidase-A by means of selective inhibitors. *Inflammopharmacology.* 2003;11(2):135-143.

[61] Binda, C., Mattevi, A., & Edmondson, D. E.. *Structural properties of human monoamine oxidases A and B.* **International Review of Neurobiology**, 01 Jan 2011, 100:1-11

[62] Aaftaab Sethi. *Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications Drug Discovery and Development - New Advances.* 2020

[63] Alban Arrault. *Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma.* 2007.UNIVERSITE D'ORLEANS Modélisation Moléculaire et Chemoinformatique.France

[64] Boucherit H., Chikhi A., Bensegueni A., Merzoug A., Hioual K. S., Mokrani EL. H. L'amarrage moléculaire : une nouvelle approche pour lutter contre le développement de la tuberculose. Microbiologie Industrielle Santé et Environnement. 2013 ; 7(2) : 133–149.

[65] Mokrani E. H., “Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique., ” Thèse de magister d'université: Technologie des explorations biochimiques. Université Mentouri Constantine, Algérie., 2012.

[66] Chikhi A. Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase – Substances Antibactériennes à l'aide de techniques de “docking” (arrimage) moléculaire. Thèse de doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie. 2007. 90p.

[67] Lalout W, “Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules : Cas de la Maladie de Parkinson,” Thèse de doctorat d'université : Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen, Algérie., 2016

[68] Antoine Fortuné. Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. Thèse de doctorat de l'université JOSEPH FOURIER Grenoble I. France .2006

[69] <https://www.rcsb.org/pages/about-us/index> consulté le 25/06/2020

[70] Merzoug A. Etude in silico de l'inhibition de la peptide deformalyse. Mémoire de magister en Biochimie : université Mentouri .Constantine. Algérie. 2012. 64p

[71] Renvez G. Application des modes statistiques à l'étude de la flexibilité des protéines vers un processus de docking . Thèse de doctorat en nanophysique .universoté de Toulouse. 2010

[72] <http://webphysique.fr/liaison-hydrogene/> consulté le 25/06/2020

[73] Daoud I., “Modélisation de l'interaction des ions de métaux lourds avec des colorants,” Thèse de doctorat d'université : Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen, Algérie., 2015.

[74] <http://webphysique.fr/molecule-polaire-apolaire/#:~:text=Si%20le%20moment%20dipolaire%20d,alors%20cette%20mol%C3%A9cule%20est%20apolaire.> Consulté le 25/06/2020

- [75] Kawai, S. *et al.* Van der Waals interactions and the limits of isolated atom models at interfaces. *Nat. Commun*(2016).. 7:11559 .
- [76] Sousa SF, Fernandes PA, Ramos MJ. Protein-ligand docking: current status and future challenges. *Proteins*. 2006;65(1):15-26.
- [77] Fan, J., Fu, A. & Zhang, L. Progress in molecular docking. *Quant Biol* **7**, 83–89 (2019).
- [78] Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol*. 2008;443:365-382.
- [79] Hazan C. Recherche d'inhibiteurs de haute affinité de l'ADN polymérase beta par criblage virtuel et RMN. Thèse de doctorat d'université : Biologie structurale. Toulouse : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2008. 258 p.
- [80] Huang SY, Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. *Int J Mol Sci*. 2010;11(8):3016-3034. Published 2010 Aug 18.
- [81] Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol*. 2008;443:365-382.
- [82] Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2011;7(2):146-157.
- [83] Sousa SF, Ribeiro AJ, Coimbra JT, et al. Protein-ligand docking in the new millennium-- a retrospective of 10 years in the field. *Curr Med Chem*. 2013;20(18):2296-2314.
- [84] M. Vieth, J. D. Hirst, A. Kolinski, and C. L. Brooks, "Assessing energy functions for flexible docking," *J. Comput. Chem.*, vol. 19, no. 14, pp. 1612–1622, 1998.
- [85] H. A. Gabb, R. M. Jackson, and M. J. E. Sternberg, "Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information," *J. Mol. Biol.*, vol. 272, no. 1, pp. 106–120, 1997.
- [86] http://grasland.script.univ-paris-diderot.fr/STAT98/stat98_6/stat98_6.htm consulté le 24/06/2020 consulté le 25/06/2020.
- [87] CANAULT B. Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox. Thèse de doctorat d'université :2018 Chimie et chémoinformatique. Université d'Orléans. France .2018
- [88] C.M. Chagas et al. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics* 549 (2018) 133–149

- [89] Lipinski C et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997 ;23 : 3-25.
- [90] Gabb J., Jackson R. M., Sternberg M. J. E. Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *Journal of Molecular Biology*.
- [91] XIAOXIA CHEN et al. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *JOURNAL OF COMPUTATIONAL BIOLOGY* Volume 27, Number 0, 2020, P. 1–10
- [92] Ardita Veseli et al. A review of methods for solubility determination in biopharmaceutical drug characterisation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2019
- [93] [https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Water_Solubility.html#:~:text=Water%20solubility%20is%20a%20measure,ppm%20\(parts%20per%20million\).](https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Water_Solubility.html#:~:text=Water%20solubility%20is%20a%20measure,ppm%20(parts%20per%20million).) Consulté le 25/06/2020
- [94] Akik W. Etude de la perméabilité intestinale des médicaments par la reconstitution du transporteur BCRP/ABCG2 dans des protéoliposomes. Mémoire en pharmacie : université de montreal. 2017. 65p
- [95] L. M. Ensign, R. Cone, and J. Hanes, "Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. 6, pp. 557–570, 2012.
- [96] Stryer L., Berg J. M., Tymoczko J. L. Le développement des médicaments. *Médecine Sciences. Biochimie* (7ème éd). 2013; 36: 1029–1054.
- [97] P. F. Hollenberg, "Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes," *Drug Metab. Rev.*, vol. 34, no. 1–2, pp. 17–35, 2002.
- [98] S. M. Huang et al., "Drug interactions/review: New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 48, no. 6, pp. 662–670, 2008.
- [99] Fontana E. Les inhibiteurs "suicides" des Cytochromes p450 : Etablissement d'une banque de données, mise au point d'un test de screening et études structures-activité concernant des substrats furaniques du CYP 3A4. these de doctorat : Université René Descartes. PARIS V. 2005. 207p

- [100] Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):693-705.
- [101] Interactions médicamenteuses liées à une inhibition de la P-glycoprotéine Drug-drug interactions linked to a P-glycoprotein inhibition D. Balayssac*, N. Authier*, F. Coudoré*
- [102] Errol Zeiger. The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals. *Mutat Res Gen Tox En* 841 (2019) 43–48
- [103] B. N. Ames, W. E. Durston, E. Yamasaki, and F. D. Lee, “Carcinogens are Mutagens: A Simple Test System Combining Liver Homogenates for Activation and Bacteria for Detection.,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 70, no. 8, pp. 2281–2285, 1973.
- [104] AL Pélissier et al. Le test d’Ames : application aux urines de fumeurs. *Rev méd int* 1996 :17 :635-639.
- [105] M. A. R. O. N. Pot, “Rodent Carcinogenicity Bioassay : Past , Present , and Future,,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 22, no. 2, 1994.
- [106] Sutherland-Deveen et al. Differential Regulation of Human Ether-à-Go-Go–Related Gene (hERG) Current and Expression by Activation of Protein Kinase C. *Mol Pharmacol* 96:1–12, July 2019
- [107] <https://www.oecd.org/> consulté le 26/06/2020
- [108] Roland Buesen. Acute Oral Toxicity Testing: Scientific Evidence and Practicability Should Govern Three Rs Activities. *ATLA* 44, 391–398, 2016.
- [109] 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 lipoxycgénase et la cyclooxygénase. Thèse de doctorat d’université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri de Constantine. Algérie. 2007. 76p
- [110] Chikhi A., Bensegueni A. Docking Efficiency Comparison of Surflex, a Commercial Package and Arguslab, a Licensable Freewar. *Journal of Computer Science and Systems Biology*. 2008; 1: 081-086.

Annexes

Annexe 1 : Tableau RMSD de 100 complexes Protéine – ligand

Composé N°	Code PDB du complexe	Code PDB du ligand	Valeur de l' RMSD (A°)
01	5ZAN	9A6	0.60
02	3I28	34N	0.61
03	2F89	210	3.37
04	1JKH	EFZ	0.24
05	3LAK	KR1	1.00
06	2ACK	EDR	0.90
07	1YDT	IQB	0.93
08	1CIL	ETS	1.09
09	1JSV	U55	0.59
10	1p4f	DRG	2.69
11	4ZZ2	3YG	0.93
12	1KXH	ACR	0.77
13	4DMX	0LB	0.83
14	3ISN	EDM	1.43
15	3LAL	KRV	1.46
16	3IS9	AC7	1.09
17	4GL7	0XJ	0.57
18	2R3J	SCJ	0.81
19	6GIP	EUN	0.53
20	4BDS	THA	0.64
21	6EP4	DME	1.32
22	1KE5	LS1	0.54
23	2xey	YVQ	1.53
24	2vg5	NNC	0.43
25	3exo	5MS	1.11
26	1ZVX	FIN	1.23
27	3TPR	5HA	0.95
28	2Q8G	AZX	0.95
29	2Q8H	TF4	2.58
30	1KLM	SPP	0.98
31	4LMN	EUI	2.41
32	4C2P	X8Z	0.41

33	5ZC5	09I	0.69
34	7tln	INC	1.31
35	3VEU	OGO	1.18
36	2Q8I	RDC	0.47
37	1XI2	CB1	2.33
38	3OKI	OKI	0.78
39	5IKQ	JMS	0.52
40	3wyl	3KB	0.92
41	4jia	1K3	1.27
42	1h39	R03	0.84
43	1hdc	CBO	1.21
44	6faf	D3B	1.33
45	3WYM	3K9	0.93
46	4EY7	E20	0.63
47	5PZZ	94Y	0.49
48	6C19	YY7	0.77
49	6DND	PLP	0.58
50	6IHK	IU1	0.61
51	1BNQ	AL4	1.66
52	1ITU	CIL	0.67
53	2AUX	CT1	1.47
54	2BPX	MK1	3.67
55	2BZS	CB1	3.96
56	2FDV	D2G	1.03
57	2FDW	D3G	1.01
58	2G5P	ADF	2.74
59	2GG5	U19	2.49
60	2HBU	UN9	0.40
61	2RJP	886	0.92
62	2NW6	POT	1.53
63	2O7V	DEP	1.09
64	2R4B	GW7	0.45
65	3C6U	M22	0.65
66	3EZV	EZV	0.79
67	3F68	91U	1.22

68	3HMV	HBT	1.66
69	3HP9	CF1	1.07
70	3IW4	LW4	0.25
71	3JSI	WTC	3.02
72	3KHM	TPF	3.20
73	3O56	ZG1	1.01
74	3O57	ZG2	1.55
75	3UOJ	OC5	0.54
76	3WI2	P98	1.15
77	4A6L	P43	0.57
78	4COH	T9H	1.17
79	4DPF	OLG	1.03
80	4IH5	12R	0.93
81	4MKA	2AY	0.40
82	4OGN	2U5	1.63
83	4OHU	2TK	0.81
84	4Q9Z	PZW	0.71
85	4QGE	35O	0.86
86	5ANS	RX8	0.38
87	5CLM	52K	0.53
88	5EGA	GK0	4.70
89	5LAQ	6M5	3.27
90	5OHJ	9VE	3.14
91	5Q01	95G	0.49
92	5Z90	99U	1.43
93	6ASC	BU7	3.48
94	6AX1	C0S	1.30
95	6C94	V16	3.9
96	6COX	S58	0.75
97	6DQ9	H74	1.52
98	6F3D	CJT	0.83
99	6IWI	B0C	5.21
100	9EST	IBR	3.16

Annexe 2 : Tableau des 500 similaires issu de la pubchem.

Composé	Numéro d'accesion	Score (Kcal/Mole)
S1	52542	-9,83
S2	18646235	-8,21
S3	46830123	-11,29
S4	46887322	-8,93
S5	46887367	-9,19
S6	46887370	-9,59
S7	46887371	-9,91
S8	46887372	-9,86
S9	46887418	-8,6
S10	53318592	-9,93
S11	129805	-9,93
S12	18997192	-8,75
S13	19782001	-9,07
S14	24835267	-9,92
S15	44280517	-7,58
S16	44413436	-10,2
S17	46887319	-8,87
S18	46887320	-8,85
S19	46887369	-9,73
S20	3049202	-8,78
S21	3049203	-9,55
S22	3049205	-9,14
S23	3049206	-9,12
S24	3061366	-9,87
S25	3061367	-10,36
S26	3061372	-9,8
S27	126621150	-8,37
S28	126621151	-8,54
S29	132072909	-7,57
S30	126600192	-9,07
S31	126600471	-10,41
S32	126600513	-9,84
S33	126600609	-9,69
S34	126611005	-10,07
S35	126611026	-10,32
S36	126611027	-10,35

S37	126611030	-10,61
S38	126611033	-9,16
S39	126621128	-8,7
S40	89970420	-10,83
S41	90786816	-5,74
S42	90808634	-8,56
S43	91092168	-9,22
S44	91426490	-11,3
S45	91572081	-5,24
S46	117859283	-9
S47	117859326	-9,31
S48	121453701	-9,71
S49	122554903	-9,46
S50	76318174	-9,04
S51	77224828	-10,31
S52	86592633	-11,21
S53	86609879	-10,33
S54	87444955	-9,89
S55	87654320	-8,62
S56	87655190	-9,37
S57	89036163	-12,74
S58	89036164	-12,08
S59	89036336	-10,55
S60	69624431	-5,27
S61	69624501	-5,52
S62	69624508	-9,94
S63	69624547	-7,89
S64	70193496	-9,49
S65	70193891	-9,21
S66	70234912	-8,9
S67	70543133	-10,09
S68	70548426	-10,08
S69	73450029	-4,88
S70	69490470	-9,38
S71	69506923	-10,31
S72	69518307	-10,15
S73	69624105	-9,04
S74	69624138	-9,67
S75	69624174	-9,56

S76	69624214	-4,82
S77	69624243	-8,72
S78	69624245	-4,72
S79	69624286	-10,81
S80	67940400	-10,8
S81	67940453	-11,39
S82	67940454	-10,8
S83	68410417	-8,81
S84	68537106	-9,41
S85	68614548	-9,33
S86	68615450	-10,86
S87	68701932	-8,53
S88	68829534	-10,61
S89	68970475	-4,16
S90	67581742	-10,55
S91	67582397	-9,54
S92	67582398	-9,47
S93	67582467	-9,38
S94	67582468	-8,88
S95	67732715	-10,35
S96	67768713	-8,42
S97	67859869	-8,4
S98	67860053	-8,36
S99	67892078	-8,73
S100	66720044	-9,88
S101	66720045	-9,68
S102	66720172	-10,81
S103	66720173	-10,73
S104	66720327	-9,16
S105	66775430	-9,6
S106	66775431	-10,78
S107	67093225	-10,39
S108	67157951	-11,32
S109	67581639	-9,42
S110	59580243	-9,24
S111	59580244	-10,2
S112	59580253	-9,33
S113	59580300	-10,79
S114	59580308	-10,12

S115	59580309	-10,34
S116	59580325	-9,12
S117	59580332	-10,67
S118	60064198	-8,67
S119	66618497	-7,95
S120	59096597	-10,62
S121	59471528	-9,39
S122	59485691	-8,53
S123	59485867	-7,78
S124	59580198	-9,97
S125	59580204	-9,51
S126	59580208	-10,5
S127	59580210	-10,11
S128	59580220	-10,85
S129	59580242	-10,64
S130	57059468	-10,68
S131	57093458	-10,24
S132	57260841	-9,37
S133	57754825	-9,41
S134	57754831	-9,08
S135	57754859	-10,54
S136	58964873	-11,23
S137	58964913	-10,9
S138	58964951	-8,78
S139	58964981	-10,52
S140	54082322	-10,23
S141	54202584	-7,57
S142	54210871	-9,8
S143	54210872	-10,43
S144	54261116	-7,98
S145	54476680	-9,38
S146	54504049	-10,56
S147	54524065	-9,05
S148	56988225	-10,46
S149	57024512	-8,92
S150	46887494	-11,47
S151	53637929	-10,54
S152	53792448	-9,75
S153	53894593	-8,49

S154	53954907	-10,57
S155	53990931	-7,9
S156	53990932	-9,79
S157	54008553	-8,03
S158	54047738	-8,58
S159	54073298	-10,38
S160	22866126	-9,65
S161	22866130	-10,19
S162	23383625	-9,36
S163	23383627	-9,91
S164	44156368	-10,15
S165	46887318	-8,71
S166	46887321	-8,86
S167	46887368	-9,49
S168	46887459	-8,54
S169	46887492	-9,65
S170	19956699	-10,2
S171	19956701	-9,3
S172	19956707	-9,11
S173	21310390	-9,21
S174	21693921	0,72
S175	21920041	-11,01
S176	22157471	0,42
S177	22157509	-10,58
S178	22228049	-9,48
S179	22718016	-9,13
S180	19356374	-10,1
S181	19356438	-10,23
S182	19420801	-10,06
S183	19420835	-10,85
S184	19420859	-9,95
S185	19773678	-8,25
S186	19773681	-9,9
S187	19773693	-9,78
S188	19781994	-9,42
S189	19956698	-10,71
S190	18646215	-9,77
S191	18646225	-9,37
S192	18646226	-10,23

S193	18646241	-8,31
S194	18997189	-10,45
S195	18997208	-10,45
S196	18997213	-10,12
S197	19356328	-9,74
S198	19356334	-11,33
S199	19356362	-10,47
S200	18542659	-7,22
S201	18542676	-10,37
S202	18542682	-7,23
S203	18542684	-5,01
S204	18542722	-9,5
S205	18542746	-7,88
S206	18542762	-4,73
S207	18542808	-8,27
S208	18542812	-10,55
S209	18646214	-9,08
S210	15345670	-9
S211	15345671	-8,81
S212	15345675	-9,58
S213	15392248	-12,32
S214	16662173	-10,06
S215	16662850	-10,63
S216	17978765	-9,33
S217	18542567	-7,32
S218	18542608	-9,76
S219	18542636	-5,74
S220	14155041	-10,48
S221	14155048	-10,64
S222	14326029	-9,45
S223	14368947	-10,76
S224	14368949	-11,67
S225	14368951	-12,07
S226	15117122	-10,76
S227	15117128	-11,12
S228	15117129	-11,47
S229	15281528	-10,81
S230	9798910	-9,2
S231	9839008	-10,49

S232	10925033	-9,59
S233	10959310	-8,66
S234	11005117	-10,84
S235	11109337	-9,11
S236	13273043	-9,09
S237	13273044	-9,12
S238	145463858	-4,18
S239	145828333	-11,11
S240	142959688	-9,04
S241	143668086	-10,2
S242	143702636	-10,3
S243	143702738	-10,46
S244	143702740	-8,5
S245	143838432	-10,83
S246	145084796	-10,01
S247	145463838	-2,34
S248	145463842	-10,32
S249	145463851	-9,82
S250	141482655	-9,73
S251	141629872	-9,67
S255	141676128	-12,37
S256	141676138	-11,63
S257	142072166	-11,52
S258	142072169	-10,86
S259	142270537	-10,89
S260	142854889	-11,35
S261	140774836	-10,22
S262	140774837	-9,19
S263	140774848	-10,13
S264	141122365	-10,72
S265	141122381	-10,85
S266	141296256	-8,99
S267	141482642	-8,79
S268	141482645	-9,71
S269	141482652	-9,13
S270	141482653	-9,5
S271	135346568	-8,54
S272	135346691	-8,65
S273	135346846	-8,88

S274	135347168	-6,59
S275	139661686	-9,5
S276	139671317	-10,06
S277	140283883	-10,34
S278	140519900	-8,53
S279	140741840	-10,73
S280	140774830	-9,54
S281	121351576	-9,52
S282	121351577	-9,66
S283	122636120	-7,55
S284	122667560	-9,44
S285	124121555	-1,92
S286	124121567	-1,66
S287	124121598	1,43
S288	132574281	-8,69
S289	135008475	-8,57
S290	135072586	-9,32
S291	76321882	-9,59
S292	76966466	-9,73
S293	85582775	-8,96
S294	89265334	-11,89
S295	89265463	-10,36
S296	90928866	-9,87
S297	91115055	-10,85
S298	143702739	-10,69
S299	68798984	-11,89
S300	69171707	-6,78
S301	69576302	-9,96
S302	69576461	-10,51
S303	69576881	-10,14
S304	69576976	-9,76
S305	70010006	-8,59
S306	70914833	-4,43
S307	71091270	-10,42
S308	71404218	-9,53
S309	50992388	-7,8
S310	51140371	-10,01
S311	56941756	-9,7
S312	145463852	-9,35

S313	67026562	-10,11
S314	68614492	-10,52
S315	68614804	-10,84
S316	68615264	-9,91
S317	68616301	-9,96
S318	68628250	-9,95
S319	628616	-9,16
S320	7843173	-10,28
S321	15345672	-9,95
S322	15345674	-8,81
S323	19956703	-8,49
S324	19956705	-10,09
S325	44413280	-8,84
S326	44413465	-10
S327	44413466	-7,66
S328	45381718	-8,97
S329	497375	-10,66
S330	624882	-8,74
S331	624883	-8,82
S332	626707	-8,86
S333	629713	-9,9
S334	629714	-9,86
S335	629917	-9,69
S336	629918	-9,15
S337	630011	-10,16
S338	632775	-10,03
S339	2353438	-8,96
S340	2400102	-9,7
S341	5259765	-10,11
S342	7696775	-9,58
S343	7762114	-9,67
S344	7762115	-10,19
S345	7814030	-9,52
S346	7814253	-9,87
S347	7814256	-9,94
S348	7814913	-9,07
S349	7842872	-10,3
S350	7843047	-9,62
S351	7843049	-9,51

S352	7843202	-9,36
S353	7977662	-9,72
S354	7977665	-9,83
S355	7978210	-10,41
S356	7983823	-10,03
S357	7983824	-9,67
S358	7983825	-9,71
S359	7983826	-9,48
S360	7983911	-10,11
S361	7983912	-10,12
S362	7983913	-10,06
S363	7983914	-9,57
S364	7984045	-9,85
S365	7984046	-9,63
S366	7984096	-9,94
S367	7984097	-10,15
S368	7984302	-9,29
S369	7986272	-9,11
S370	7997811	-9,98
S371	8269647	-9,13
S372	8510361	-9,83
S373	8510364	-9,73
S374	8704789	-9,7
S375	8912135	-9,43
S376	9141128	-9,29
S377	9141242	-9,53
S378	9274449	-9,1
S379	9274914	-9,75
S380	9274918	-10,01
S381	9275659	-9,01
S382	9275665	-9,43
S383	9275820	-9,99
S384	9275826	-9,8
S385	9275973	-9,57
S386	9275983	-9,3
S387	9318445	-9,09
S388	10293262	-10,04
S389	10807478	-7,96
S390	11243060	-8,05

S391	11652067	-8,79
S392	11833968	-9,2
S393	12078352	-8,98
S394	12078353	-8,97
S395	13105403	-8,35
S396	13105404	-7,63
S397	13105406	-8,97
S398	14893857	-10,33
S399	16921442	-9,67
S400	17457831	-10,21
S401	22295909	-9,23
S402	24354804	-10,07
S403	24438409	-10,45
S404	24662017	-9,53
S405	24835261	-9,77
S406	24835264	-10,49
S407	24835269	-10,96
S408	24835271	-11,54
S409	24835274	-10,61
S410	24836419	-8,52
S411	24840848	-9,65
S412	24840849	-8,73
S413	24840852	-10,67
S414	24840853	-8,11
S415	24840858	-8,96
S416	24840859	-9,39
S417	24840860	-9,73
S418	24840866	-10,5
S419	24840867	-10,78
S420	24840868	-7,93
S421	24840869	-9,38
S422	24840870	-8,85
S423	24840872	-10,48
S424	24840875	-9,27
S425	24840884	-11,17
S426	24840886	-9,92
S427	24843349	-8,67
S428	26973739	-10,33
S429	27705863	-9,75

S430	28096359	-10,16
S431	31394116	-9,48
S432	32427418	-11,22
S433	40191195	-9,91
S434	40191196	-9,94
S435	42903853	-9,99
S436	42973977	-10,09
S437	42974003	-9,64
S438	43243776	-8,6
S439	46509767	-9,81
S440	46789228	-9,13
S441	46795895	-9,45
S442	47059949	-9,38
S443	50992389	-10,71
S444	133788490	-9,7
S445	133834926	-10,76
S446	51218374	-10,68
S447	51228622	-10,05
S448	55312884	-9,88
S449	55312912	-9,89
S450	55312916	-9,73
S451	55312944	-9,84
S452	55356567	-10,68
S453	55378158	-10,42
S454	55442688	-8,68
S455	55479011	-9,65
S456	56016988	-10,61
S457	56534392	-10,43
S458	56534416	-9,94
S459	57360532	-10,14
S460	57360533	-9,04
S461	60289854	-10,21
S462	60433265	-9,76
S463	61975270	-8,7
S464	61975458	-8,54
S465	134023398	-11,36
S466	133873019	-10,24
S467	145463873	-9,74
S469	71438149	-9,99

S470	75403417	-10,51
S471	75519549	-9,44
S472	78587257	-10
S473	78587405	-10,47
S474	78588603	-9,88
S475	78588677	-9,84
S476	84160566	-7,72
S477	84186944	-8,27
S478	84936781	-9,71
S479	84968900	-9,13
S480	84968934	-9,74
S481	84968983	-9,17
S482	85548979	-10,17
S483	85851656	-8,37
S484	86577350	-10,2
S485	86577352	-10,04
S486	99841930	-9,45
S487	99841931	-9,55
S488	101245623	-8,73
S489	101245627	-8,59
S490	101338158	-9,69
S491	101604096	-8,49
S492	101854484	-9,24
S493	102122392	-9,29
S494	102289539	-8,12
S495	133788489	-10,1
S496	110686948	-9,75
S497	111336497	-10,16
S498	119037117	-9,81
S499	132491912	-10,38
S500	132514848	-10,76

Résumé

Résumé :

La dépression nerveuse est un trouble mental qui serait d'après l'OMS la première cause d'incapacité dans le monde, environ 350 millions de personnes sont touchés et près de 800 000 suicides sont enregistré chaque année. Dans le présent travail, nous avons tenté de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiellement plus affins et plus sélectifs envers la MAO-A, pour cela nous avons fait recours à l'approche par docking moléculaire à l'aide du programme Autodock. Un criblage virtuel a été effectué sur 500 similaires téléchargés de la Pubchem à l'issu du meilleur composé tiré de la littérature. Les résultats de cette opération ont permis de sélectionner le meilleur composé présentant le meilleur score. Ce dernier a subi une série de modifications structurales de mono, bi et tri-substitution dans le but d'améliorer son action inhibitrice. Les résultats de la précédente étape ont été pertinent, en effet une amélioration de -10 Kcal/mole (composé de départ) jusqu'à -14.04 Kcal/mole a été atteinte pour le composé T7, et -13.63Kcal/mole pour le composé B24 et pour le composé M10. Enfin une évaluation positive des propriétés pharmacologiques par le serveur ADMETsar2, nous donne une bonne perspective pour le futur de ces composés en tant que nouveaux inhibiteurs de la MAO-A

Mots clés : MAOA, Autodock, Docking moléculaire, dépression, *in silico*

Abstract :

Depression is a mental disorder which, according to the WHO, is the leading cause of disability in the world, around 350 million people are affected and nearly 800,000 suicides are registered each year. In the present work, we have tried to develop *in silico* new inhibitors potentially more affine and more selective towards MAO-A, for this we have resorted to the molecular docking approach using the Autodock program. A virtual screening was carried out on 500 similars downloaded from Pubchem after the best compound drawn from the literature. The results of this operation made it possible to select the best compound with the best score. The latter underwent a series of structural modifications of mono, bi and tri-substitution in order to improve its inhibitory action. The results of the previous step were relevant, indeed an improvement of -10 Kcal/mol (starting compound) until -14.04 Kcal/mol was reached for the compound T7, and -13.63 Kcal/mol for the compound B24 and et -13,54 Kcal/mol for the compound M10. Finally, a positive evaluation of the pharmacological properties by the ADMETsar2 server, gives us a good perspective for the future of these compounds as new MAO-A inhibitors.

Keywords: MAOA, Autodock, Molecular docking, depression, *in silico*

ملخص :

الاكتئاب العصبي هو اضطراب عقلي، ووفقاً لمنظمة الصحة العالمية، هو السبب الرئيسي للإعاقة في العالم ، فإن حوالي 350 مليون شخص مصاب ، ويتم تسجيل ما يقرب من 800000 حالة انتحار كل عام. في العمل الحالي، حاولنا تطوير مثبطات جديدة *in silico* يمكن أن تكون أكثر انتماءً وانتقائية تجاه MAO-A ، لذلك لجأنا إلى نهج الإرساء الجزيئي باستخدام برنامج Autodock. تم إجراء فحص افتراضي على 500 منتج مشابه تم تنزيله من Pubchem بعد أفضل مركب مستمد من الأدبيات. نتائج هذه العملية جعلت من الممكن اختيار أفضل مركب بأفضل نتيجة. خضع الأخير لسلسلة من التعديلات الهيكلية للأحادية والثنائية والاستبدال الثلاثي من أجل تحسين عملها المثبط. كانت نتائج الخطوة السابقة ذات صلة، في الواقع تم تحسين 10Kcal / mol - (مركب البداية) حتى 14.04Kcal / mol - للمركب T7 ، و 13.63 Kcal / mol - للمركب 24B -13,54 Kcal/mole - للمركب M 10 . أخيراً، يعطينا التقييم الإيجابي للخصائص الدوائية من قبل خادم ADMETSar2 منظوراً جيداً لمستقبل هذه المركبات كمثبطات MAO-A جديدة.

الكلمات الرئيسية: MAOA ، Autodock ، الإرساء الجزيئي، الاكتئاب، في السليكو

Présenté par: ABDERREZZAK Oualid

HAMOULI Yousra

Thème : Identification *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase A par Autodock pour le traitement de la dépression nerveuse

Mémoire de fin du cycle présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée.

Résumé

La dépression nerveuse est un trouble mental qui serait d'après l'OMS la première cause d'incapacité dans le monde, environ 350 millions de personnes sont touchés et près de 800 000 suicides sont enregistré chaque année. Dans le présent travail, nous avons tenté de développer *in silico* de nouveaux inhibiteurs potentiellement plus affins et plus sélectifs envers la MAO-A, pour cela nous avons fait recours à l'approche par docking moléculaire à l'aide du programme Autodock. Un criblage virtuel a été effectué sur 500 similaires téléchargés de la Pubchem à l'issu du meilleur composé tiré de la littérature. Les résultats de cette opération ont permis de sélectionner le meilleur composé présentant le meilleur score. Ce dernier a subi une série de modifications structurales de mono, bi et tri-substitution dans le but d'améliorer son action inhibitrice. Les résultats de la précédente étape ont été pertinent, en effet une amélioration de -10 Kcal/mole (composé de départ) jusqu'à -14.04 Kcal/mole a été atteinte pour le composé T7, et -13.63Kcal/mole pour le composé B24 et -13,54 Kcal/mole pour le M10. Enfin une évaluation positive des propriétés pharmacologiques par le serveur ADMETSar2, nous donne une bonne perspective pour le futur de ces composés en tant que nouveaux inhibiteurs de la MAO-A

Mots clés : MAOA, Autodock, Docking moléculaire , dépression , *in silico*

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Rapporteur : Mr. BENSEGUENI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Examineur : Mr. MOKRANI E. H (Maitre-Assistant A- UFM Constantine-1)

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie appliquée.

Date de soutenance :10 / 09 / 2020