



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 SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université 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 :

Développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B par docking moléculaire pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Présenté et soutenu par :

Le 13/07/2021

BENABID Malak

BENLAIB Nerdjes

Jury D'évaluation:

Président du Jury : M^f CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Examineur : M^{me} DEMMAK R. (Maitre de conférences B- USB. Constantine-3)

Encadreur : M^{me} TENIOU S. (Maitre-Assistant A- UFM Constantine-1)

Co-Encadreur : M^{elle} GUENDOUZE A. (Maitre de conférences B- UFM Constantine-1)

Année universitaire 2020/2021

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout-puissant et le miséricordieux de nous avoir guidés à chaque fois que nous nous sommes sentis perdus, et de nous avoir donné la force et la patience de mener à bien cet humble travail.

Nos plus sincères remerciements vont à notre encadreur

M^{me} **TENIOU S.** Maître assistante « A » à l'université Frères Mentouri pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience, sa persévérance et surtout ses judicieux conseils tout en nous accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de ce modeste mémoire. Veuillez trouver ici toutes les expressions de notre profonde gratitude et nos sentiments de respect.

Nos profonds remerciements vont aussi à M^{elle} **GUENDOUZE A.** Maître de conférences «B » à l'université Frères Mentouri, pour le temps qu'elle nous a consacré et pour ses encouragements, ses conseils et sa disponibilité. Merci de nous avoir guidés avec patience et d'avoir consacré autant d'heures pour les corrections de ce manuscrit.

Nous tenons à exprimer notre très grande considération et notre profond respect à Monsieur **CHIKHI A.** professeur à l'université Frères Mentouri Constantine 1, qui nous a fait l'honneur de présider ce jury malgré toutes ses responsabilités et ses nombreuses occupations, un grand merci pour tout ce que nous avons appris grâce à vous au cours de nos années de graduation.

Nous remercions vivement Madame **DEMMAK R.** Maître de conférences « B » à l'Université de Constantine 3 d'avoir eu l'amabilité de bien vouloir examiner ce travail.

Nous exprimons nos sincères reconnaissances à tous les enseignants de la biochimie pour leurs efforts fournis tout au long de notre cursus.

Dédicaces

C'est avec une joie immense et le cœur ému que je dédie ce mémoire à

Le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite qui m'a toujours comblé par son amour, qui m'a consenti et m'a soutenue dans les moments les plus difficiles de ma vie, à ma très chère **maman**.

À celui qui m'a servi de conseiller, a un homme que j'admire de plus en plus en découvrant à travers l'âge et le savoir son ultime sacrifice physique et matériel, à **mon père** ; l'école de mon enfance. Merci pour les valeurs noble, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Qu'ils trouvent ici le fruit de leur labeur et le témoignage de mon grand amour.

Que Dieu vous procure longue vie et bonne santé.

À ma sœur **Khaoula** qui a été là pour moi tout au long de ce processus et m'a apporté beaucoup de soutien.

À mon frère **Djazil** pour son amour et ses encouragements.

Aux petits bijoux qui ont éclairé, orné et apporté joie à notre famille **Assilya** et **anya** que j'adore.

À mon binôme **Nerdjes**, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, nous avons formé une belle équipe. On a vécu cette aventure ensemble. On est devenu plus patient et on a appris que tout est possible quand on a la bonne volonté.

À ma meilleure amie **Taw** qui depuis des années m'encourage, me comprend et a toujours été à mes côtés, que dieu lui donne du bonheur, santé et réussite.

Mes pensées vont aussi à tous mes amis à savoir **Dounia, Asma, Soulef, Blondy, Nesrine, Nouha et Rania** qui m'ont toujours motivé et encouragé. Nos fous rires et les bons moments passés ensemble vont me manquer. Je n'oublierais jamais ces instants magiques. Ils seront gravés à jamais dans mon esprit.

À Tous mes collègues de la promotion de master Biochimie Appliquée. Leurs sincérités m'ont vraiment touchée. Ils ont contribué à cette réussite et je tiens également à leur souhaiter le meilleur.

A toute personne m'ayant soutenu et que j'aurais pu oublier de citer mais ceci ne change rien à la considération que j'ai et que j'aurais toujours pour chacun de vous.

Enfin, je prie Allah d'accepter cet effort et de le rendre réellement bénéfique à tous ceux qui le lisent.

Malak

Dédicace

Avec mes sentiments les plus sincères et mes émotions les plus intense, je dédie ce mémoire :

A mes très chère **père et mère**

Aucune dédicace au remerciement me saurait exprimer mon respect mon amour et ma considération pour tous les sacrifices que vous avez faite pour moi, vous êtes les vrais héros et sans votre support incontestable je ne serai arrivé jusqu'ici. Je vous remercie pour votre affection me couvre et votre bienveillance me guide, vos présences à mes côtés pour soutenir et m'encourager a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles au long de mon chemin. Et que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

Que Dieu vous donne une longue vie et bonne santé.

A mes adorables petites sœurs **Soulef et Yasmine**

Les plus grandes sources de mon bonheur, qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir moralement tout long de mes études, merci d'être le sens de ma vie par votre présence et votre amour, que dieu protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A tous **ma famille**

Votre soutien n'est pas du tout négligé, vous étiez toujours à l'écoute et toujours disponible à mes côtés. Je suis heureuse et fier d'avoir comme famille.

A mes amies **Nesrine, Soulef, Rania, Nouha, Ines et Nissa**

Pour leur support, leur aide, leurs mots d'encouragement, leur gentillesse et pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble. Merci d'exister.

A ma chère amie et binôme **Malak et sa famille**

A celle qui a partagé avec moi les bons et les mauvais moments, les rires et les pleurs, le stress et la paix, les différentes pressions, merci pour ta patience et ta compréhension ce travail ne serait pas fait facilement sans toi. Que notre amitié dure pour toujours et que nos rêves deviennent réalité.

A tous mes amis et collègues de promotion de 2eme année Master Biochimie Appliqué merci pour les meilleures années universitaires que j'ai passées avec vous.

Nerdies

TABLE DES MATIERES

Introduction générale.....	1
➤ Partie bibliographique.	
Chapitre 1 : La maladie de parkinson.	
1. Généralité sur le système nerveux central (SNC).....	3
2. Maladie de Parkinson (MP).....	4
3. Historique.....	4
4. Epidémiologie.....	5
5. Physiopathologie.....	5
6. Causes.....	6
7. Symptômes.....	7
7.1. Symptômes moteurs.	7
7.2. Symptômes non moteurs.....	8
8. Diagnostic.....	10
9. Traitement.....	10
9.1. Traitement médical.....	10
9.1.1. Lévodopa ou L-dopa.....	10
9.1.2. Agonistes dopaminergiques.....	11
9.1.3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B).....	11
9.1.4. Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT).....	11
9.1.5. Amantadine.....	12
9.1.6. Anticholinergiques.....	12
9.2. Traitement chirurgical.....	12
Chapitre 2 : La monoamine oxydase B	
1. Généralités.....	13
1.1. MAO-A.....	14
1.2. MAO-B.....	14
2. Monoamine oxydase B.....	14
2.1. Structure.....	14
2.2. Site actif MAO-B.....	15
2.3. Mode action MAO-B.....	16
3. Inhibiteurs de la MAO-B.....	17

3.1. Inhibiteurs irréversibles.....	17
3.1.1. Sélégiline.....	17
3.1.2. Rasagiline.....	18
3.2. Inhibiteurs réversibles.....	19
3.2.1. Saffinamide.....	19
3.2.2. Dérivés Indazole-5-carboxamides.....	20
3.2.3. Isatin.....	20
3.3. Chromone.....	21

Chapitre 3 : Docking moléculaire.

1. Généralité.....	22
2. Les étapes de docking.....	23
2.1. Le docking.....	23
2.2. Le scoring.....	23
3. Type de docking.....	23
3.1. Rigide.....	24
3.2. Semi-flexible.....	24
3.3. Flexible.....	24
4. Outils de docking.....	24
4.1. Récepteur.....	24
4.2. Ligand.....	25
4.3. Programme de docking.....	25
5. Types de liaison.....	26
5.1. Liaison hydrogène.....	26
5.2. Interaction ionique.....	27
5.3. Interaction hydrophobe.....	27
5.4. Interaction van der Waals.....	28
6. Choix de méthode de recherche.....	28
6.1. Algorithme de recherche systématique.....	28
6.2. Algorithme de recherche stochastique.....	29
6.3. Algorithme de recherche simulation.....	29

➤ Partie pratique.

Chapitre 4 : Materials and Methods.

1. Materials.....	30
1.1. Computer.....	30
1.2. Software.....	30
1.2.1. Surflex 1.3.....	30
1.2.2. Biovia Discovery viewer.....	30
1.2.3. Open Babel (3.1.1).....	31
1.2.4. PDBaser.....	31
1.2.5. Chem3D.....	32
1.2.6. Excel 2016.....	33
1.3. Databases.....	33
1.3.1. PDB Protein Data Bank.....	33
1.3.2. PubChem.....	33
2. Methods.....	34
2.1. Protein preparation.....	34
2.2. Ligand Preparation.....	34
2.3. Docking with Surflex.....	35
2.3.1. Generation of protomol.....	35
2.3.2. Docking.....	35
2.4. Evaluation of Program.....	35
2.4.1. The RMSD (root mean square deviation).....	35
2.4.2. Visual anylse.....	36
2.4.3. The correlation coefficient (r).....	36
2.5. Similarity.....	36
2.6. ADMET/Tox.....	36

Chapitre 5: Results and Discussion.

1. Reliability Tests of the Docking Program.....	38
1.1. The RMSD.....	38
1.2. Visual Analysis.....	38
1.3. The linear correlation coefficient (r).....	40
1.4. Conclusion.....	41

2.	Study of MAO-B-inhibitor interactions.....	42
3.	Proposition of new MAO-B inhibitors.....	42
4.	Prediction of pharmacological properties.....	44
5.	Interaction of four new MAOB inhibitors.....	47
5.1.	Study interaction compound S_158.....	47
5.2.	Study interaction compound S_224.....	48
5.3.	Study interaction compound S_96.....	49
5.4.	Study interaction compound S_59.....	49
	Conclusion générale.....	50

Liste des figures

➤ Partie bibliographique.

Figure 01 : Anatomie de la moelle épinière.....	3
Figure 02 : Anatomie de l'encéphale.....	4
Figure 03 : James Parkinson et la première monographie de la maladie de Parkinson.....	5
Figure 04 : Désamination oxydative des amines par les MAO.....	13
Figure 05 : La structure cristalline du MAO-B humain.....	15
Figure 06 : Structure du site actif de la MAOB en complexe avec la dopamine.....	16
Figure 07 : Un modèle pour la liaison du substrat au MAOB.....	16
Figure 08 : Désamination oxydative de la dopamine par la MAO-B.....	17
Figure 09 : Structure de Sélégiline.....	18
Figure 10 : Structure de rasagiline.....	19
Figure 11 : Structure du Safinamide.....	19
Figure 12 : Structures de sdérivés de l'Indazole-5-carboxamides.....	20
Figure 13 : StructuredeN-(3,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-indazole-carboxamide.....	20
Figure 14 : Structure de l'Isatin.....	20
Figure 15 : La structure de (E)-5-styrylisatinet(E)-6-styrylisatin.....	21
Figure 16 : La structure de Chromone.....	21
Figure 17 : Etapes du processus de découverte d'un médicament.....	22
Figure 18 : Principe général de Docking.....	23
Figure 19 : Modèle de docking de type clé-serrure.....	24
Figure 20 : Digramme des programmes de docking les plus cités.....	26
Figure 21 : En rouge les potentiels zones d'accepteurs de liaison hydrogène et en bleu les potentiels donneurs de liaison hydrogène.....	27
Figure 22 : La liaison ionique.....	27
Figure 23 : Auto-organisation de molécules amphiphiles dans un solvant aqueux les zones orange représentent les parties hydrophiles et les queues bleues les chaînes hydrophobes.....	28

➤ **Partie pratique.**

Figure 24: Graphic inter face of surflex.....	30
Figure 25: Graphic inter face of Bio via Discovery viewer.....	31
Figure 26: Graphic interface of open babel.....	31
Figure 27: Graphic interface of PDBaser.....	32
Figure 28: Graphic interface of chem3D.....	32
Figure 29: Graphic inter face of PDB.....	33
Figure 30: Graphic inter face of PubChem.....	34
Figure 31: Results in percentage of the RMSD test at two intervals.....	38
Figure 32: Correlation between biological activity (logIC50) and affinity calculated by Surfex of the 30 selected complexes.....	41
Figure 33: Illustration of the position of the compound E92 on the MOAB's active site.....	42
Figure 34 : Interaction mode of E92 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer	42
Figure 35 : Interaction mode of compound S_158 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer	47
Figure 36 : Interaction mode of compound S_244 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer	48
Figure 37 : Interaction mode of compound S_96 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer	49
Figure 38 : Interaction mode of compound S_59 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer	49

Liste des tableaux

➤ **Partie bibliographique.**

Tableau 01: Symptômes moteurs de la maladie de Parkinson..... 7

Tableau 02 : Symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson..... 9

➤ **Partie pratique.**

Table 03: RMSD values of the 3 complex studied and superposition..... 39

Table 04: Results of the linear correlation..... 40

Table 05: The scores of the best eight similar ones obtained following molecular docking With Surfex..... 43

Table 06 : Physio-chemical properties..... 45

Table 07 : Pharmacokinetics properties..... 45

Table 08 : Toxicity test results 46

LISTE DES ACRONYMES

2D	Two dimensions.
3D	Three dimensions.
Å	Ångström
ADN	Acide désoxyribonucléique.
ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité.
ARN	Aide ribonucléique
BMRB	Bio Mag Res Bank
BBB	Blood barrier-encephalic.
COMT	Catéchol-O-méthyl-transférase.
CYP	Cytochrome P450.
DA	Dalton.
FAD	Flavine adenine dinucléotide.
GI	Gastrointestinal.
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HERG	Human erther-a-go-go related gene.
IC₅₀	Concentration inhibitrice 50.
ICOMT	Inhibiteurs catéchol-O-méthyl-transférase.
IMAO-B	Inhibiteurs monoamine oxydase B.
Kcal/mol	Kilocalorie par mole.
LID	Dyskinésie induite par la lévodopa.
Log P	Partition coefficient.
MA	Maladie Alzheimer.
MAO	Mono amine oxydase.
MAO-A	Mono amine oxydase A.

MAO-B	Mono amine oxydase B.
MC	Monte Carlo.
MP	Maladie de Parkinson.
MPTP	1-méthyl-4'phényl-1,3,6-tétrahydropyridine.
MPP+	1 -méthyl-4-phénylpyridinium.
MW	Molecular weight.
NA	Noradrénaline
Nm	Nano mole.
NMR	Nuclear magnetic resonance.
NaH	Number hydrogen bond acceptors.
NdH	Number hydrogen bond donors.
Nrb	Number rotatable bonds.
NIH	National Institutes of Health
PD	Parkinson's disease.
PDB	Protein data bank.
PDBe	Protein data bank in Europe.
PDBj	Protein data bank japan.
PEA	Phényléthylamine.
R	Linear correlation coefficient.
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
RMSD	Root-mean-square deviation.
SNC	Système nerveux central.
SNpc	Substantia nigra pars compacta.

μm Micromole.

UCH-L1 Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

WwPDB Worldwide Protein Data Bank.

Introduction Générale

Introduction Générale

Les anomalies neurodégénératives affectent une grande population dans le monde et les amènent à la mortalité et la morbidité, elles n'ont aucun remède, pour cela la prévalence est en augmentation [1, 2]. La maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer [3]. Elle entraîne une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substance nigro-striée. La destruction des corps dopaminergiques dans la substance noire et de leurs terminaisons dans le striatum est l'origine des troubles moteurs [4], la fréquence de la MP augmente fortement avec l'âge [5].

Actuellement il n'y a pas un traitement modificateur de la MP. Les traitements couramment utilisés sont administrés par voie orale comme la Lévodopa qui se dégrade en dopamine. On peut également la traiter avec des agonistes dopaminergiques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B). Cet enzyme catalyse le métabolisme des neurotransmetteurs tels que la dopamine, donc son inhibition entraîne une augmentation des niveaux de dopamine et fournit un soulagement symptomatique chez les patients parkinsonien [6, 7].

Afin de développer de nouveaux inhibiteurs de MAO-B potentiellement puissants par l'utilisation de l'amarrage moléculaire, qu'est une méthode computationnelle de développement de médicaments basé sur la structure, permettant de prédire l'effet biologique d'un grand nombre de molécules dans un temps raisonnable et coute moins cher [8].

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail de master en mettant en avant le développement de nouveaux inhibiteurs de la MAO-B par docking moléculaire. Pour cela nous avons réalisé un criblage virtuel de 730 similaires de l'inhibiteur E92 téléchargé à partir de la PDB, ce dernier a été identifié comme un inhibiteur puissant de la MAO-B [9], ce criblage nous a permis de rechercher des molécules inhibitrices plus efficaces, et enfin les serveurs Swissadme et PreADMET nous ont renseigné sur les propriétés ADME/tox des inhibiteurs proposés.

Globalement, ce mémoire est divisé en deux grandes parties distinctes :

- Une partie bibliographique, composée de trois chapitres :
 - Le premier chapitre porte une étude bibliographique sur MP.
 - Le deuxième chapitre donne un aperçu sur notre cible « MAO-B » et ses inhibiteurs.
 - Le troisième chapitre décrit le docking, ses algorithmes et ses logiciels.

Introduction

- Une partie pratique, composée de deux chapitres.
 - Le quatrième chapitre regroupe le matériel et la méthode utilisé dans ce travail
 - Le cinquième chapitre présente l'essentiel des résultats obtenus avec une discussion.

Enfin ce travail sera clôturé par une conclusion et des perspectives.

Partie Théorique

Chapitre I

1. Généralité sur le système nerveux central (SNC)

Le système nerveux est un réseau complexe de nerfs et de cellules nerveuses qui permet à un organisme d'interagir avec son environnement. Il est composé de deux parties principales: le système nerveux central et le système nerveux périphérique [10]. Le système nerveux central intègre diverses informations sensorielles pertinentes. Il est d'ailleurs le siège des pensées, des émotions des souvenirs, du langage, de l'apprentissage, de la mémoire et de toutes les fonctions et sensations [11].

Sur le plan anatomique le système nerveux central est composé de :

- **La moelle épinière :** C'est une structure du système nerveux central qui provient de la moelle épinière inférieure du tronc cérébral et passe dans le canal rachidien pour se terminer au niveau de la colonne lombaire (Figure 01). Sa fonction est de transmettre des informations motrices, sensorielles et autonomes [12].

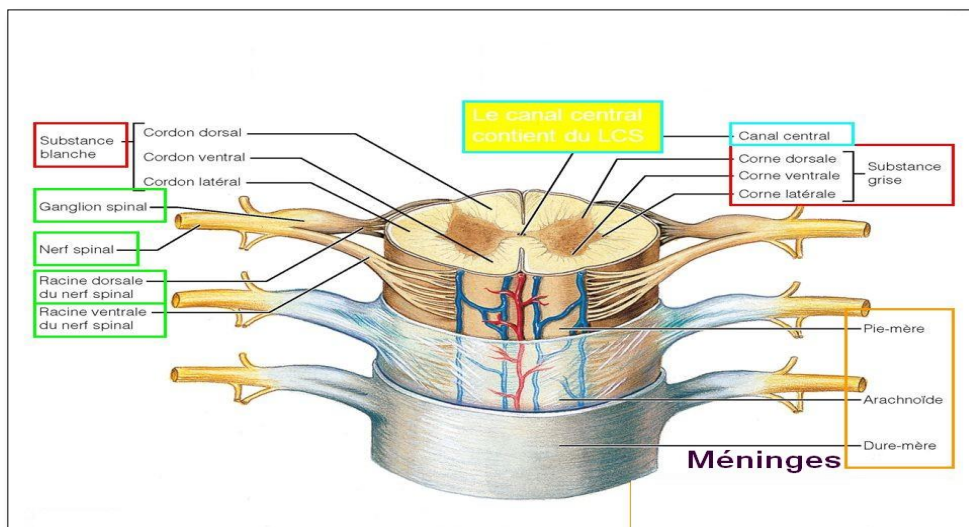


Figure 01 : Anatomie de la moelle épinière[13].

- **L'encéphale:** : situé dans la cavité crânienne, il est entouré par une capsule osseuse [14].

L'encéphale adulte se compose de quatre parties principales : le tronc cérébral, le diencephale, le cerveau et le cervelet (Figure 02).

Le tronc cérébral se compose de la moelle allongée, du pont et du mésencéphale. Le diencephale est composé du : thalamus, hypothalamus et de l'épithalamus [15].

Le cervelet est sous forme d'un chou-fleur, il est situé dans la fosse postérieure, son

principal rôle est de coordonner les mouvements de la tête et des yeux, la planification et l'exécution des mouvements et le maintien de la posture [16].

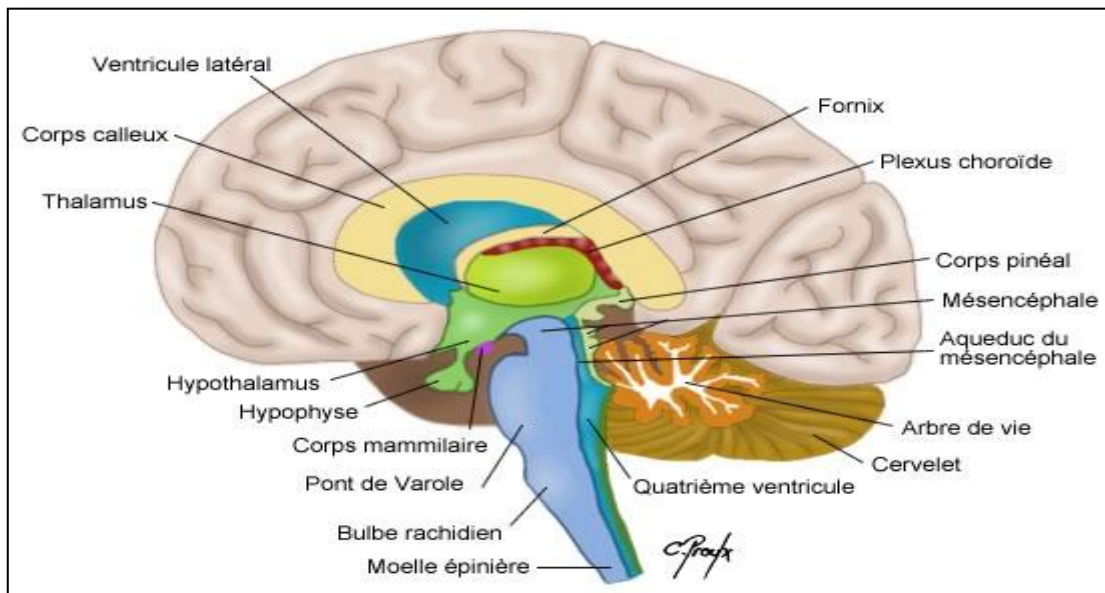


Figure 02: Anatomie de l'encéphale [17].

2. Maladie de Parkinson (MP)

La maladie de Parkinson est le deuxième trouble neurodégénératif le plus fréquent après la maladie d'Alzheimer [18]. Elle se caractérise par une variété des symptômes moteurs, c'est à dire la perte de neurones dopaminergiques, et non moteurs résultant d'une perte neuronale progressive de la substance noire [19], traduit par des tremblements, une rigidité musculaire, un ralentissement des mouvements et un déséquilibre postural [20]. Cette maladie entraîne la mort et affecte la population mondiale âgée de plus de 60 ans [21].

3. Historique

La MP a été découverte par James Parkinson en 1817 et a été diagnostiquée médicalement pour la première fois comme un syndrome neurologique [22]. La maladie de Parkinson est nommée auparavant « La paralysie tremblante » [23]. En juin de la même année, Parkinson a publié un essai sur la paralysie tremblante, une monographie de 66 pages basée sur la description de six individus [24] dans laquelle, il a examiné le parcours historique de la maladie, ses signes et symptômes [22].

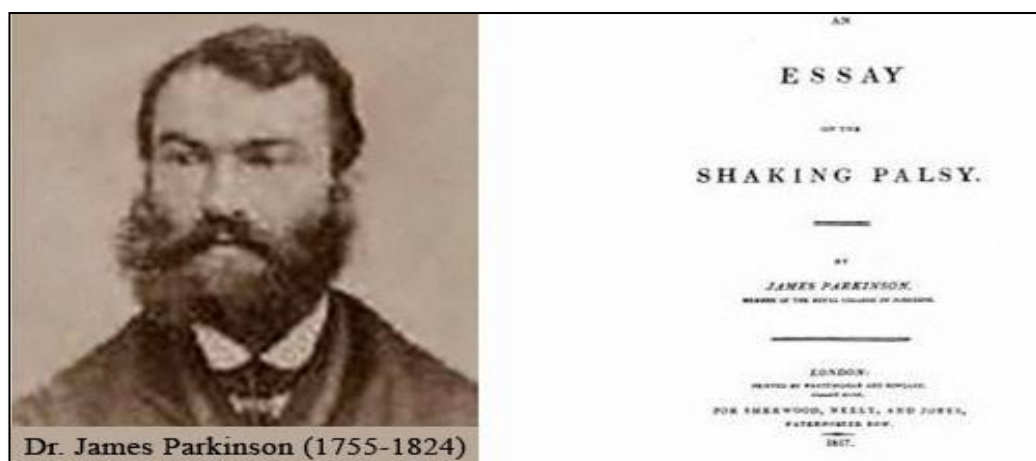


Figure 03 : James Parkinson et la première monographie de la maladie de Parkinson [22].

Cinq décennies après la publication de Parkinson , Jean-Martin Charcot a utilisé pour la première fois le terme «Maladie de Parkinson» [25]. Charcot et ses étudiants ont décrit en détail les changements arthritiques et les douleurs qui peuvent accompagner cette maladie [22]. En 1960, Ehringer et Hornykiewicz ont découvert, que les concentrations de la dopamine sont nettement diminuées dans le striatum des patients atteints de MP [26].

4. Epidémiologie

La prévalence de la MP est généralement entre 100 et 300 pour 100 000 habitants et son incidence est comprise entre 10 et 50 pour 100 000 personnes par an [5].

La fréquence de la maladie varie considérablement en fonction de l'âge. L'âge moyen d'apparition est de 58 à 62 ans [27]. Elle est rare avant l'âge de 50 ans, sa prévalence atteint 4% à l'âge le plus élevé [28]. Après 60 ans, son incidence et sa prévalence augmente progressivement; selon une méta-analyse [29], sa prévalence est passée de 107 pour 100000 personnes âgées de 50 à 59 ans à 1087 pour 100 000 habitants âgés de 70 à 79.

Sa fréquence varie aussi selon le sexe, elle est 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes ce qui pourrait être expliqué par l'exposition aux facteurs environnementaux toxiques supérieure chez les hommes [30].

En Afrique, la prévalence de la MP diffère de 7 à 436/100 000 personnes. Elle semble être plus courante en Afrique du Nord qu'en Afrique subsaharienne.

En Algérie, près de 70,000 patients ont été estimés en 2020 [31].

5. Physiopathologie

La physiopathologie de la MP reste complexe et imparfaitement connue [32]. la MP peut

toucher les structures motrices des noyaux gris centraux [33], elle se caractérise aussi par une détérioration des neurones dopaminergiques dans le tractus extra-pyramidal du mésencéphale et une accumulation de protéines α -synucléine, appelées corps de Lewy [34].

Les corps de Lewy sont des inclusions d'une dizaine de microns de diamètre, à halo clair, présents dans le péricaryon alors que les prolongements de Lewy sont présents dans les prolongements neuronaux [35].

Cette accumulation anormale d' α -synucléine provoque une dysfonction du lysosome, du protéasome, mitochondrial et de plus, des phénomènes neuro-inflammatoires et un stress oxydant provoquant la mort neuronale qui touche préférentiellement les neurones dopaminergiques de la substance noire du mésencéphale [32].

La perte des neurones dopaminergiques touche les neurones de la substantia nigra pars compacta (SNpc), ce qui va engendrer la diminution de la concentration de la dopamine dans le striatum, entraînant la perte de la fonction dopaminergique chez les personnes atteintes de la MP [33].

La dopamine est synthétisée dans les terminaisons nerveuses des neurones dopaminergiques pour ensuite être entreposée dans des vésicules à l'aide de transporteurs des monoamines. La dernière étape transformant la DOPA en dopamine par la dopa décarboxylase est primordiale dans l'action de la L-dopa. Vu le potentiel auto-oxydant de la dopamine libre, la présence de monoamine oxydase (MAO) dans le cytosol permet sa dégradation lorsqu'elle n'est pas capturée par les transporteurs vésiculaires [36].

6. Causes

La cause de la maladie de Parkinson est encore mal connue, mais il est possible que les interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux soient l'une des causes de la maladie [37].

Il existe deux formes de MP familiale, hérité génétiquement de manière autosomique dominante ou récessive [38].

Trois gènes sont clairement associés à la maladie, les gènes de l' α -synucléine (PARK 1), de la parkine (PARK 2) et de DJ-1 (PARK7). Il existe plusieurs arguments en faveur de l'implication du quatrième gène codant pour l'ubiquitine hydrolase UCH-L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) (PARK 5) [39].

La maladie de Parkinson pourrait être la conséquence d'un choc émotif, d'un stress violent ou d'un traumatisme, mais sans preuves trouver. Des hypothèses concernant les produits environnementaux tels que les pesticides organochlorés et les résidus de sites industriels sont responsables de cette maladie. Des substances comme, la caféine ou la nicotine sembleraient plutôt protectrices [40].

Des facteurs démographiques tels que l'âge, le sexe et l'origine ethnique, peuvent causer la MP : le vieillissement est le principal facteur de risque de la MP car la plupart des cas se développent entre 60 et 65 ans, alors que par rapport au sexe la MP chez les hommes est plus élevée que chez les femmes [38].

7. Symptômes

7.1. Symptômes moteurs de la maladie de Parkinson

Ces symptômes ne sont pas toujours remarqués chez tous les patients, mais au moins de temps en temps [37] (tableau 1).

Tableau 1 : Symptômes moteurs de la maladie de Parkinson [33, 41].

Symptômes	Caractéristiques de symptôme
Bradykinésie	Elle se produit chez 80% à 90% des patients. Faible amplitude de mouvement. La parole devient calme et lente.
Rigidité musculaire ou Hypertonie	C'est l'augmentation du tonus c'est à dire du niveau de contraction musculaire basal en l'absence de toute contraction volontaire. Elle se produit chez 80% à 90% des patients. Le cou devient raide et tendu. Résistance aux mouvements passifs des muscles des fléchisseurs et extenseurs avec le membre détend. Des douleurs au niveau des extrémités (membres supérieurs ou inférieurs lors de la marche)
Tremblements au repos	Le tremblement est le signe le mieux connu du

	<p>syndrome parkinsonien.</p> <p>Symptôme initial commun chez 60 à 70% des patients.</p> <p>Principalement touchent les mains.</p> <p>Il peut également impliquer la mâchoire, la langue, les lèvres, le menton ou les jambes.</p>
Instabilité posturale	<p>Les patients sont exposés aux chutes et aux blessures.</p> <p>Il survient dans les derniers stades de la maladie de Parkinson.</p> <p>Résultats de la perte des réflexes posturaux.</p>
Akinésie	<p>Dès les premiers stades de la maladie dans 20 à 30 %.</p> <p>La lenteur et la réduction de la mobilité automatique et volontaire.</p> <p>Cela commence par un inconfort fonctionnel lors de l'exécution d'actions motrices dans les membres supérieurs.</p> <p>Dans les membres inférieurs, on remarque fatigue et raideur lors de la marche.</p> <p>Le visage devient moins expressif et le clignement des yeux plus rare.</p>

7.2 Symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson

Il y a beaucoup plus d'intérêt pour les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson car les reconnaître est utile dans le diagnostic [42] (tableau 2) .

Tableau 2: Symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson [42, 33].

Symptômes	Caractéristiques de symptôme :
Dysfonctionnement autonome	<p>Constipation.</p> <p>Hypotension orthostatique à cause de système nerveux sympathique noradrénergique.</p> <p>Dysfonction sexuelle à cause de mal fonctionnement de système nerveux parasympathique cholinergique.</p> <p>Transpiration à cause du mauvais fonctionnement de la cholinergique du système nerveux sympathique.</p> <p>Rétention urinaire à cause de mal fonctionnement de système nerveux parasympathique cholinergique.</p>
Symptômes neuropsychiatriques	<p>Anxiété.</p> <p>Déficience cognitive.</p> <p>Démence.</p> <p>Dépression (par exemple: dysphorie, idées suicidaires, apathie).</p> <p>Hallucinations et psychose.</p>
Symptômes sensoriels	<p>Trouble de l'odorat : le noyau du nerf olfactif est endommagé par la prolifération des neurones.</p> <p>Paresthésies.</p> <p>Douleur.</p> <p>Trouble des mouvements oculaires rapides.</p> <p>Douleurs, dysesthésies et impatiences Troubles.</p>
Troubles du sommeil	<p>Somnolence diurne.</p> <p>Insomnie.</p> <p>Parasomnie du sommeil paradoxal.</p>
Autre	<p>Fatigue, sialorrhée, perte de poids. troubles urinaires.</p>

8. Diagnostic

Un diagnostic correct de la maladie de Parkinson a une importance pronostique et thérapeutique et est essentiel pour les essais cliniques [43]. Il repose sur des nouveaux critères cliniques ou la triade bradykinésie (lenteur des mouvements), tremblement au repos et rigidités. La sensibilité aux traitements dopaminergiques associée à l'apparition de dyskinésies reste essentielle [44].

Elle peut être diagnostiquée à l'aide des critères de diagnostic clinique de la Mouvement Disorder Society, auxquelles il faut ajouter l'efficacité remarquable des médicaments dopaminergiques tels que la lévodopa (appelée aussi L-DOPA) qui aide à améliorer les signes et les symptômes de la maladie [45].

Les méthodes d'imagerie ont fait l'objet de recherches approfondies au fil des ans pour diagnostiquer plus précisément la MP. Cependant, à ce jour, aucun test ne s'est avéré suffisamment sensible et spécifique pour faire le diagnostic [46].

Bien que la maladie de Parkinson soit la cause la plus fréquente d'un syndrome parkinsonien, il existe plusieurs autres maladies dégénératives et non dégénératives qui peuvent provoquer ce syndrome. Il est important de distinguer entre ces maladies parce que beaucoup ne répondent pas au traitement utilisé pour la MP et elles ont un pronostic différent de la MP [47]. C'est pour ça 24% des diagnostics de la maladie de Parkinson sont incorrects [43].

9. Traitement

Le développement des médicaments neuroprotecteurs pour la MP est un besoin médical important, car cette maladie altère progressivement la qualité de vie des patients et leur fonctionnalité dans les activités quotidiennes. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques revêt donc une grande importance. Bien que différents médicaments et thérapies pour contrôler les symptômes de la MP soient actuellement disponibles, il n'existe aucun traitement curatif de la MP [48].

9.1. Traitement médical

9.1.1. Lévodopa ou L-dopa

C'est le médicament le plus efficace utilisé comme traitement symptomatique chez les personnes atteintes de la maladie de parkinson [16].

La L-dopa, précurseur de la dopamine (catécholamine endogène de l'organisme) est le traitement médical de référence de cette maladie. Elle est habituellement prescrite en combinaison avec un inhibiteur périphérique la dopa décarboxylase qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et limite les effets secondaires extra neurologiques de la L-dopa (comme les nausées, vomissements, hypertension artérielle, tachycardie), et augmente l'efficacité thérapeutique [49,18].

Elle est mieux tolérée sous la forme standard, et à une libération prolongée. En raison de sa courte demi-vie, une dose quotidienne (généralement 4 doses au début de la maladie) est raisonnable [50, 51].

9.1.2. Agonistes dopaminergiques

Tous les agonistes dopaminergiques ont une puissance d'effet moins grande que la L-dopa, mais leur demi-vie et donc leur durée d'action est sensiblement plus longue [52]. Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques au niveau du striatum en les stimulants [53].

Cependant, de nombreux effets secondaires sont souvent décrits (nausées, troubles digestifs, vertiges) [54].

Ils existent sous 2 formes :

- Soit sous forme orale (retardé) comme : Ropinirole (Requip®), Pramipexole (Sifrol®). Une dose unique de ces formes retardées peut entraîner une stimulation dopaminergique plus continue.
- Soit sous forme injectable comme : l'Apomorphine (Apokinson® stylo injectable) qui est rapidement efficace [51].

9.1.3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B)

Ils agissent de façon générale sur la monoamine oxydase de type B qui dégrade la dopamine [49]. Ce titre est détaillé dans le chapitre 2.

9.1.4. Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT)

Ils inhibent de manière sélective et réversible la catéchol-O-méthyl transférase (Comt) périphérique, diminuant ainsi la dégradation de la lévodopa [55].

Comme :

- **L'entacapone (Comtan®)** qui inhibe le COMT dans le système nerveux périphérique seulement.

- **Tolcapone (Tasmar®)** il inhibe le COMT dans le système nerveux central et périphérique, ce qui permet d'obtenir une plus grande prolongation et stabilisation des concentrations de la dopamine dans les synapses striatales. Son utilisation est plus limitée en raison de son hépato toxicité [56].

9.1.5. Amantadine

Il a un léger effet anti-Parkinson, mais il est plus couramment utilisé pour réduire la dyskinésie induite par la lévodopa (LID). Il est généralement pris 2 ou 3 fois par jour. Les effets secondaires sont souvent décrits : la psychose, l'œdème, la constipation et les taches oculaires en file [18].

9.1.6. Anticholinergiques

Les anticholinergiques ont été les premiers médicaments disponibles pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson et ils sont encore largement utilisés, à la fois en monothérapie et dans le cadre de traitements combinés. Ils sont réservés aux sujets jeunes car leurs effets secondaires psychologiques sont fréquents chez les personnes âgées [57].

Ils peuvent être utilisés chez les patients ayant des tremblements « résistants » à la lévodopa et qui peuvent tolérer les effets secondaires tels que la perte de mémoire, les confusions, hallucinations, sécheresse buccale, constipation, rétention d'urine, sédation, tachycardie et diminution de la transpiration [18].

9.2. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de la MP doit concilier une efficacité véritablement significative avec une prise de risque minimale.

La neurostimulation à haute fréquence est la technique qui répond le mieux à cet impératif, d'autant que ses effets sont réversibles [58].

Elle est utilisée dans des formes de MP dopa sensible, difficile à traiter avec les médicaments en raison de graves complications motrices sévères.

La stimulation cérébrale profonde, des noyaux sous-thalamiques, permet une amélioration de l'ordre de 60 à 70 % des symptômes, une amélioration des complications motrices, une réduction des deux-tiers des traitements médicaux et une amélioration de la qualité de vie [49].

Chapitre II

1. Généralités

La monoamine oxydase (EC 1.4.3.4) est une flavoenzyme située dans la membrane extérieure des mitochondries [59]. Elle se trouve principalement dans le système nerveux central (SNC) [60], Cette enzyme catalyse la désamination oxydative des amines alimentaires, des neurotransmetteurs monoamines et des hormones comme la dopamine, la sérotonine, la norépinephrine et la noradrénaline (NA) [61] (Figure 04) . Elle joue donc un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie de ces molécules en contrôlant leurs concentrations, notamment au niveau du système nerveux [63].

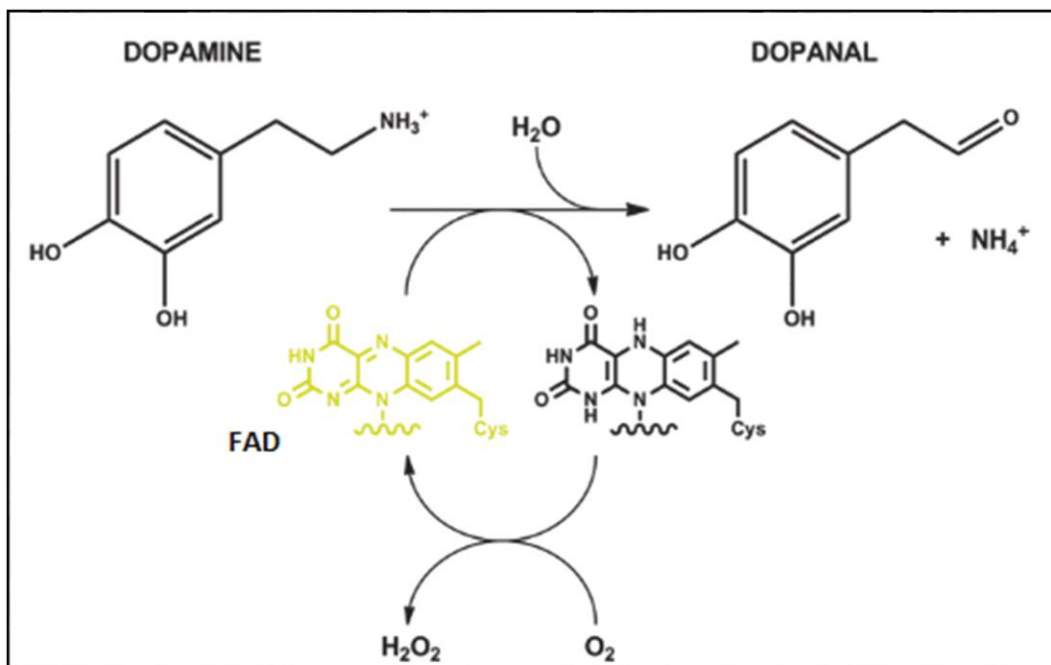


Figure 04 : Désamination oxydative des amines par les MAO [62].

La monoamine oxydase des mammifères existe sous deux isoformes MAO-A (mono amine oxydase A) et MAO-B (mono amine oxydase B) qui sont codées par deux gènes situés sur le chromosome X [63] et partagent tous les deux une identité de séquence en acides aminés de 70% [64]. Elles sont différentes par leur spécificité de substrats et d'inhibiteurs [65]. Chaque isoenzyme lie covalamment le cofacteur FAD (flavine adénine dinucléotide) [60].

1.1.MAO-A

La MAO-A se trouve dans le système nerveux central [66] et aussi dans la muqueuse gastro-intestinale pour métaboliser la tyramine alimentaire [67]. Elle a une forte affinité pour la sérotonine, l'adrénaline et la NA, et elle est inhibé par la clorgyline [69, 70].

1.2.MAO-B

La MAO-B est présente dans la micro vascularisation du cerveau [67]. Elle préfère la phenylethylamine (PEA) et la benzylamine comme substrat, et elle est inhibée par le déprényl [69, 70]. L'activité anormale de la MAO-B est impliquée dans des maladies neurologiques, telles que la maladie de Parkinson [71].

2. Monoamine oxydase B

2.1.Structure

La MAO-B se trouve sous forme d'un homodimère dont chaque sous unité contient 520 acides aminés avec un poids moléculaire de 59 000 Da.

Elle est subdivisée en trois domaines :

- Le premier domaine (Représenté en blue dans la figure 05), c'est le domaine de liaison au FAD qui est un cofacteur lié de manière covalente a la cystéinase (Cys-397) via le groupe 8a-méthylène de cycle isotétraoxazine [73, 74].
- Le deuxième domaine (Représenté en rouge dans la figure 05), est le domaine de liaison au substrat, il contient deux cavités : L'espace extérieur est la cavité d'entrée qui conduit à l'espace intérieur [74].
- Le troisième domaine (Représenté en vert dans la figure 05) c'est la région responsable de la fixation à la membrane externe des mitochondries. Il est formé par les acides aminés C-terminaux 461-520 [75].

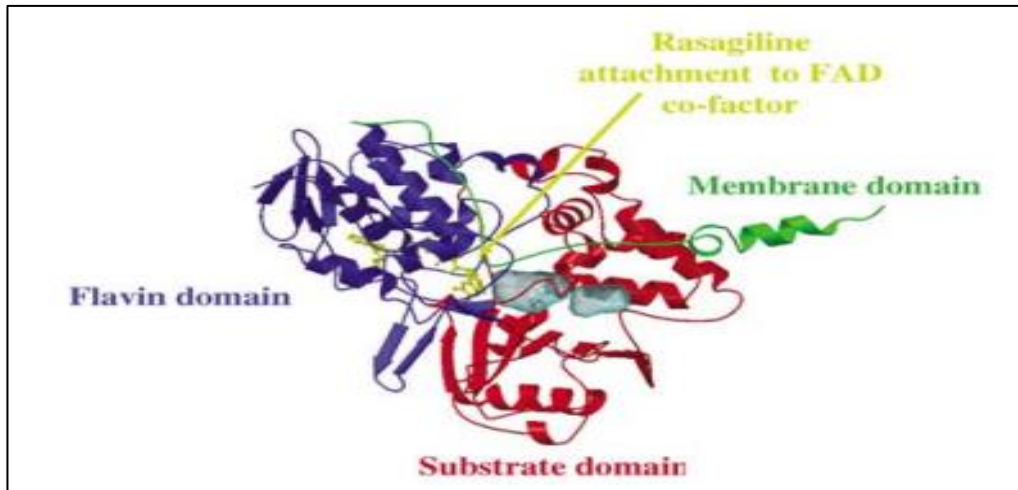


Figure 05: La structure cristalline du MAO-B humain [74].

2.2.Site actif du MAO-B

Le site de liaison au substrat de la MAO B est principalement hydrophobe, il est entouré de résidus principalement aromatiques et aliphatiques, à l'exception notable d'une lysine conservée (Lys296) qui interagit avec une molécule d'eau qui lie également l'atome N5 du cofacteur flavine. Les tyrosines 398 et 435 de la MAO B sont situées sur les côtés opposés des inhibiteurs et des substrats. Les liaisons covalentes de ces résidus au MAO-B favorisent la formation d'un "sandwich" aromatique ce qui stabilise la liaison du substrat [73, 74].

À côté de la cavité du substrat se trouve une petite cavité hydrophobe distincte, bordée par les résidus Phe103, Pro 104, Trp 119, Leu 164, Leu 167, Phe 168, Leu 171, Ile 199, Ile 316 et Tyr 326. Cette seconde cavité est située entre le site actif et la surface de la protéine [76].

Quatre résidus (Tyr326, Ile199, Leu171 et Phe168) forment la limite entre la cavité d'entrée et la "cavité de substrat", qui est une cavité hydrophobe et plate occupée par le cycle isoalloxazine redox-actif du coenzyme FAD qui se lie de manière covalente à l'extrémité distale [75] (Figure 06 et 07).

La porte est facilement ouverte par le mouvement de ces chaînes latérales, pour accueillir de gros ligands [77].

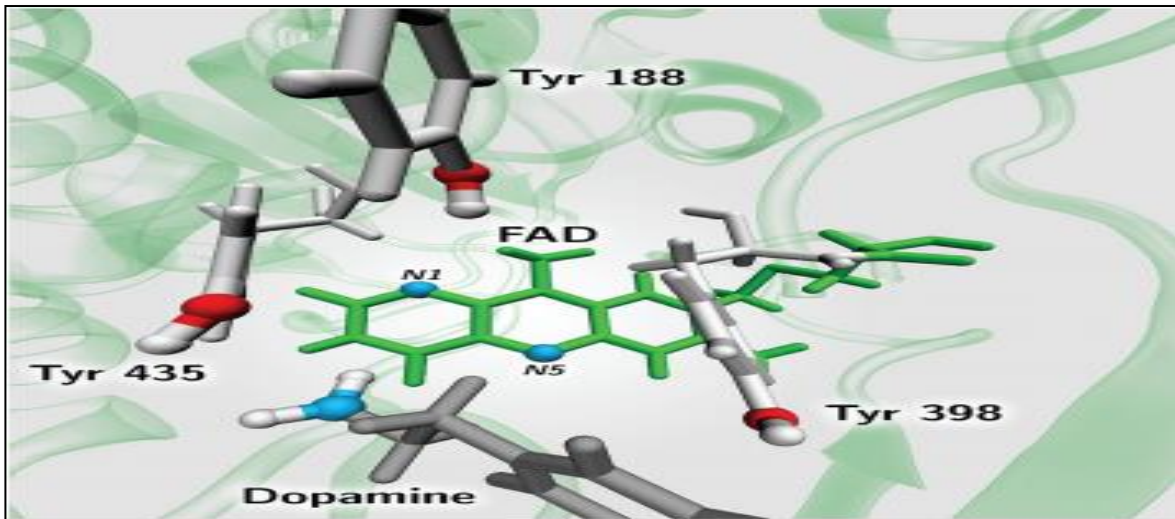


Figure 06 : Structure du site actif de la MAO B en complexe avec la dopamine [78].

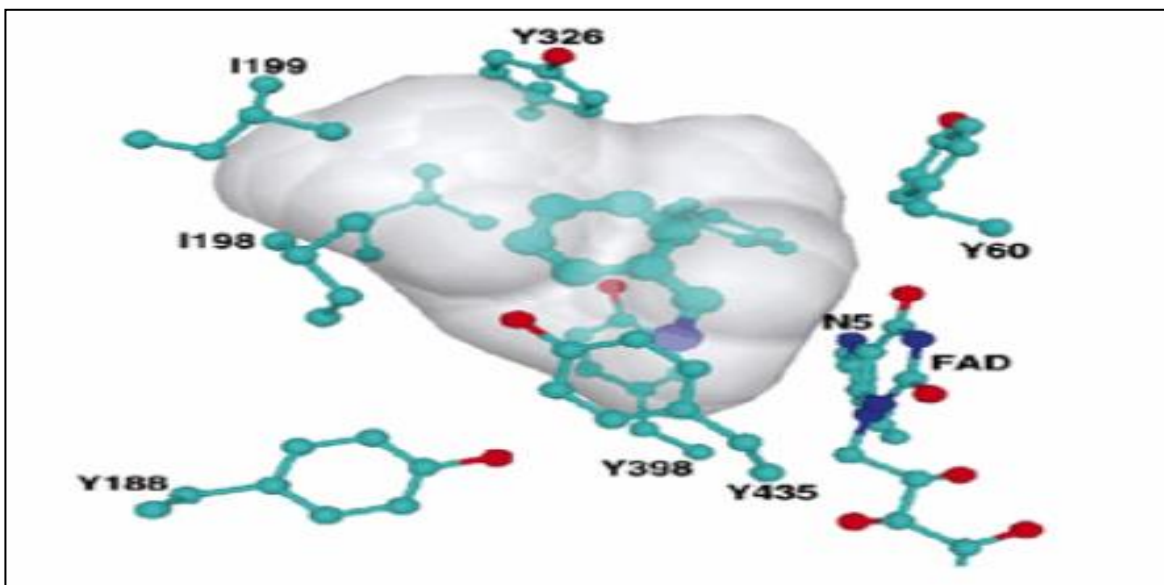


Figure 07: Un modèle pour la liaison du substrat au MAOB [79].

2.3.Mode action de MAO-B

L'activité anormale des MAO-B rapporte les maladies neurologiques comme MP et MA (maladie Alzheimer) où elles se trouvent en grande quantité [77]. La MAO-B est impliquée dans la dégradation de dopamine (neurotransmetteur) en catalysant la désamination oxydative de ce dernier [80]. Cette réaction conduit à la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Figure 08), ce produit est considéré comme un facteur cytotoxique impliqué dans le stress oxydatif, ce qui provoque la dégénérescence des cellules de la substance noire, cela explique les problèmes et les dommages neurologiques [81].

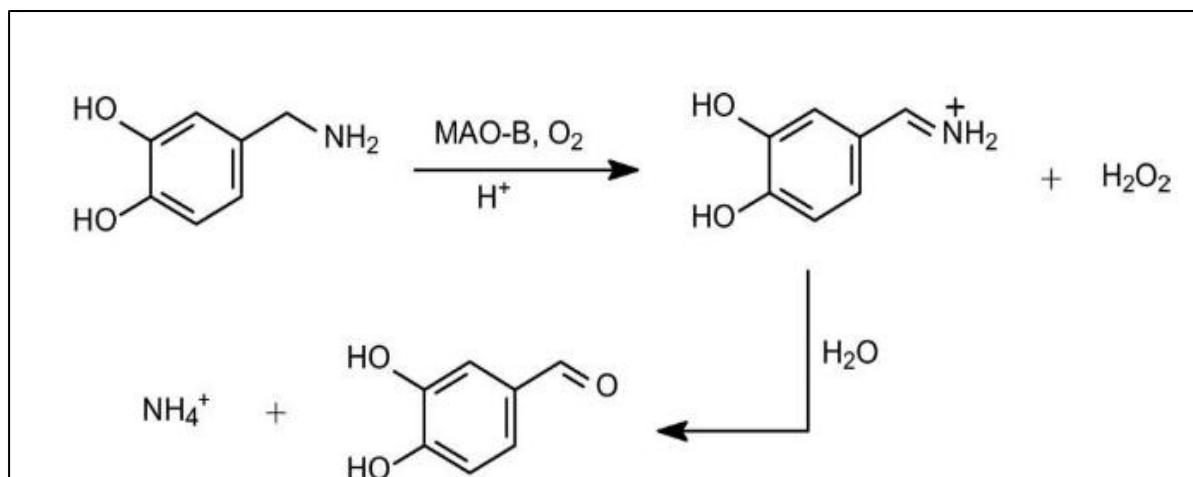


Figure 08: Désamination oxydative de la dopamine par la MAO-B (Petzer et al.2009)

Ainsi le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine) un fort neurotoxine provenant de drogues synthétiques (mépéridine), est métabolisé par la MAO-B en produit ultime MPP⁺ (1-Méthyl-4-Phénylpyridinium) [69], un métabolite toxine qui cause la détruite sélective des neurones dopaminergiques [82]. Pour cela cet enzyme est impliqué comme cible thérapeutique assuré par plusieurs inhibiteurs de MAO-B [83].

3. Inhibiteurs de MAO-B

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (MAO-B) occupent une place importante dans le traitement de la maladie de Parkinson [84]. Elle sont utilisés pour diminuer le taux de renouvellement de la dopamine au niveau du striatum dans les cas de MP précoce, ou comme un traitement complémentaire chez les patients traités par la lévodopa qui souffrent de complications motrices [85].

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

3.1. Inhibiteurs irréversibles

Dans cette classe, l'inhibiteur se lie de manière covalente à l'enzyme et ne peut plus se dissocier du site de liaison [86].

3.1.1. Sélégiline

La sélégiline est le premier inhibiteur de la MAO-B introduit sur le marché [87].

Les mécanismes pharmacologiques de la sélégiline dans le traitement de la MP sont liés aux aspects suivants :

- La sélégiline peut atténuer le dysfonctionnement moteur des patients atteints de la MP en bloquant le catabolisme de la dopamine dans le cerveau et en élevant le niveau de dopamine extracellulaire.
- La sélégiline exerce des propriétés neuroprotectrices, elle peut améliorer en monothérapie les symptômes de la dyskinésie chez les patients atteints de la première phase de la maladie de Parkinson.
- La sélégiline a une longue demi-vie et peut favoriser la production de dopamine, ce qui peut compenser le manque de dopamine endogène et prévenir une dépendance à la lévodopa pour le traitement de la MP [88].

La sélégiline est administrée une ou deux fois par jour, en comprimés de 5 mg jusqu'à 10 mg, le plus souvent 7,5 mg [89] (Figure 09).

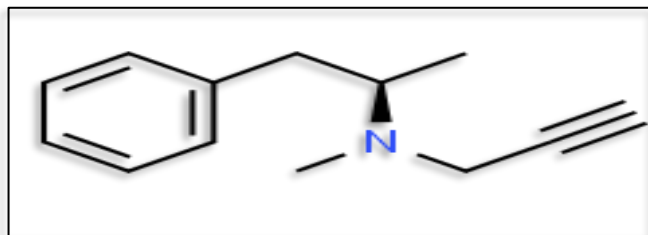


Figure 09 : Structure de Sélégiline [90].

3.1.2. Rasagiline

C'est un inhibiteur puissant, sélectif et irréversible de la MAO-B. Elle est développée pour prolonger l'action de la dopamine dans le cerveau. Il a été démontré que la rasagiline peut améliorer les symptômes moteurs et certains symptômes non moteurs chez les patients atteints de la MP à un stade précoce ou avancé. Elle présente également des propriétés neuroprotectrices [91].

Il a également été démontré que la rasagiline retardait de manière significative la nécessité de prendre des médicaments antiparkinsoniens symptomatiques supplémentaires [92] (Figure 10).

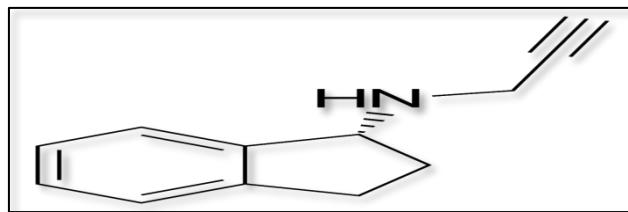


Figure 10 : Structure de rasagiline [93].

3.2. Inhibiteurs réversibles

Dans ce type, l'inhibiteur se lie de manière non covalente aux enzymes et est capable de se dissocier au fil du temps [86].

3.2.1. Saffinamide

Le Saffinamide est un inhibiteur hautement sélectif et réversible de la MAO-B qui améliore les niveaux extracellulaires de la dopamine dans le striatum. Il est utilisé dans la MP idiopathique comme traitement complémentaire à une dose stable de lévodopa, seul ou en association avec d'autres médicaments chez les patients souffrant de troubles modérés à tardifs [94].

Le Saffinamide a un mécanisme d'action complètement différent de celui des autres traitements de la MP. Au-delà de l'inhibition réversible de la monoamine oxydase-B (MAO-B), le Saffinamide est doté de propriétés non dopaminergiques telles que la modulation de la libération anormale de glutamate par le blocage des canaux sodiques [95].

L'absorption gastro-intestinale du Saffinamide est bonne et rapide, une concentration maximale a été observée dans les 2-4 h. Il est administré à la dose de 50 ou 100 mg une fois par jour [89] (Figure 11).

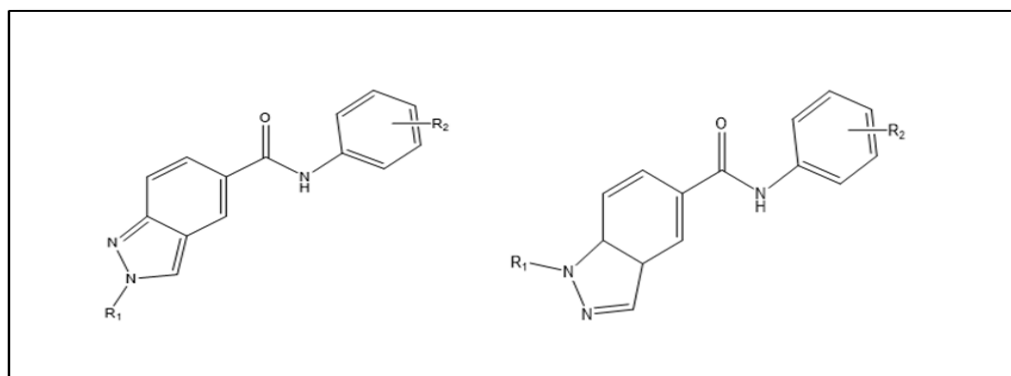


Figure 11: Structure du Saffinamide [96].

3.2.2. Dérivés Indazole-5-carboxamides

Ce sont des inhibiteurs de la MAO-B très puissants, sélectifs, compétitifs et réversibles. Ces composés sont facilement accessibles par procédures de synthèse standard avec des rendements globaux élevés [97] dont les deux structures de base sont représentées dans la (Figure12). Ces deux squelettes ont servi comme structures de départ pour la conception de composés ayant une activité inhibitrice de la MAOB [98].

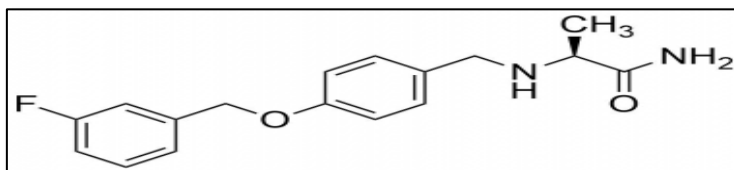


Figure 12 : Structures des dérivés de l'Indazole-5-carboxamides [98].

Le dérivé le plus puissant est le N- (3,4-dichlorophényl) -1-méthyl-1H-indazole-5-carboxamide avec un IC₅₀ égale à 0,386 nm (Figure 13) [97].

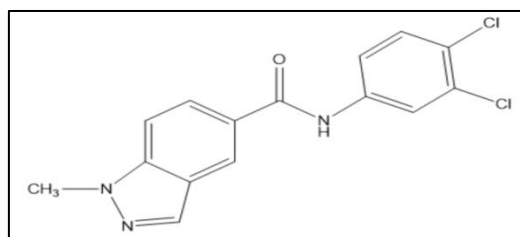


Figure 13 : Structure de N- (3,4-dichlorophényl) -1-méthyl-1H-indazole-carboxamide [98].

3.2.3. Isatin

C'est une petite molécule naturelle avec une faible activité inhibitrice de la MAO-B, cet inhibiteur conduit à une augmentation des niveaux de dopamine dans le cerveau donc une amélioration des signaux moteurs dans la MP (Figure 14) [99].

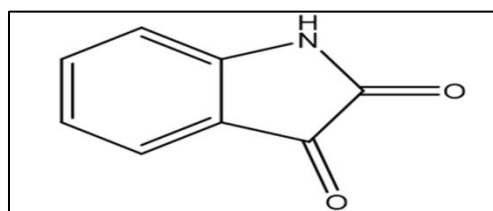


Figure 14 : Structure de l'Isatin [99].

Les analogues de l'Isatin, la (E)-5-styrylisatine et (E)-6-styrylisatine sont des inhibiteurs réversibles (Figure 15), plus puissants, qui présentent une liaison sélective à l'isoformes MAO-B avec un IC50 égale 0.66 nm [100].

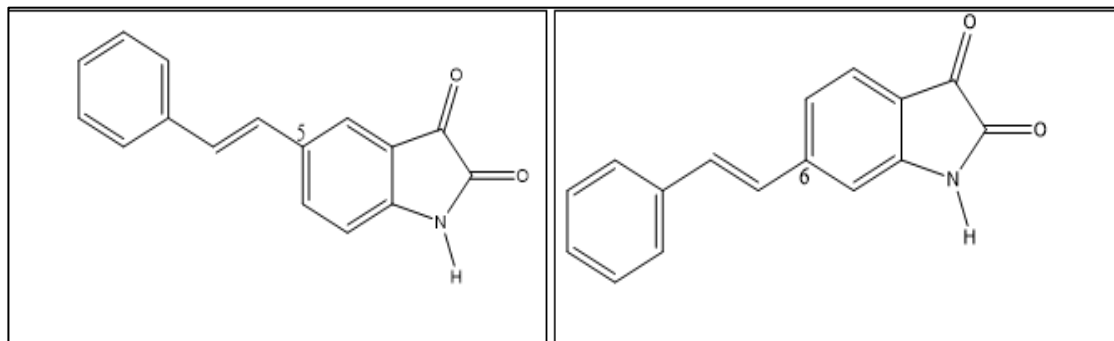


Figure 15 : La structure de (E)-5-styrylisatin et (E)-6-styrylisatin [100].

3.3.Chromone

Les Chromones sont des inhibiteurs réversibles très puissants de la MAO-B avec des valeurs IC50 égale de 0,008 à 0,370 μm [101]. Les dérivés du Chromone ont été identifiés en tant que nouveaux inhibiteurs puissants de la MAO-B, comme par exemple les séries dérivés de C6- et C7- substitués du Chromone (Figure 16) [9, 103].

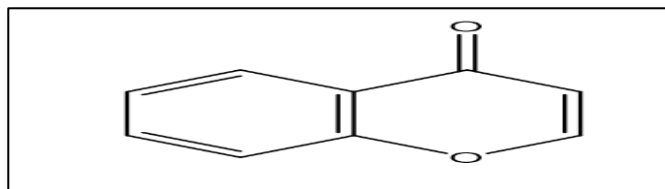


Figure 16 : La structure de Chromone [103].

Chapitre III

1. Généralités

La découverte d'un médicament est une tâche longue, difficile et exigeante, sans mentionner la pression financière qu'elle implique [104]. Le développement d'un médicament, de l'idée initiale à son entrée sur le marché, peut prendre environ 12 à 15 ans [105]. Pour un coût de 1,7 milliard de dollars (Figure 17) [106].

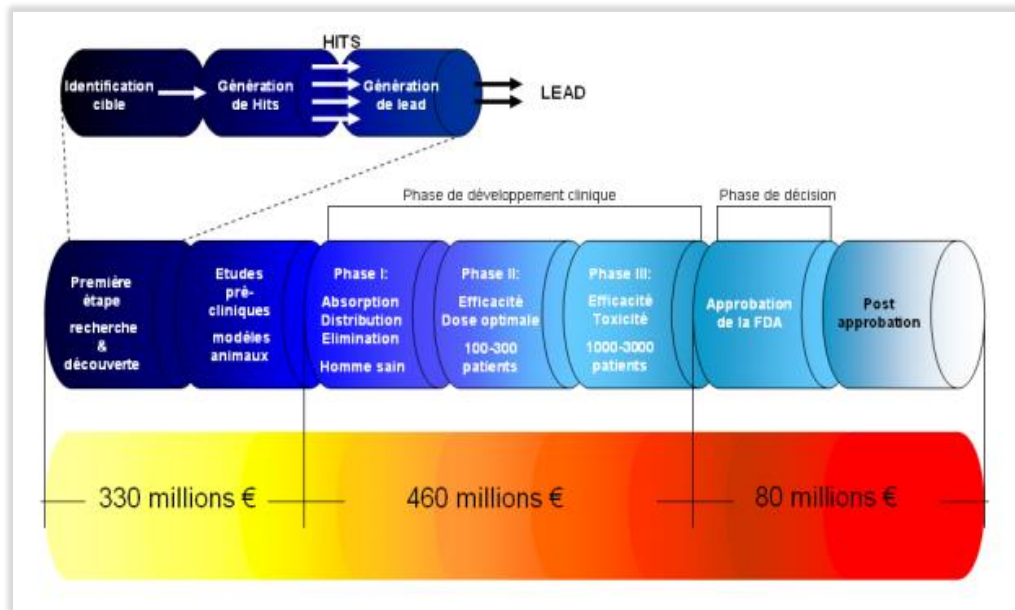


Figure 17 : Etapes du processus de découverte d'un médicament [107].

Le docking moléculaire représente un outil *in silico* unique pour aider à la conception et à la découverte de médicaments [108]. Il peut être défini comme la capacité de prédire, avec un degré de précision substantiel, la structure et la conformation des complexes récepteur-ligand, où le récepteur est généralement une protéine ou une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) et le ligand est soit une petite molécule, soit une autre protéine [110, 111, 112].

La stimulation est comparable au concept de la clé et de la serrure, où le récepteur (protéine) sera la serrure tandis que la clé représentera le ligand (Figure 18) [112].

En outre, les algorithmes de docking moléculaire exécutent des prédictions quantitatives de l'énergie de liaison des complexes ligand-récepteur ce qui permet de faire un classement de l'affinité [111].

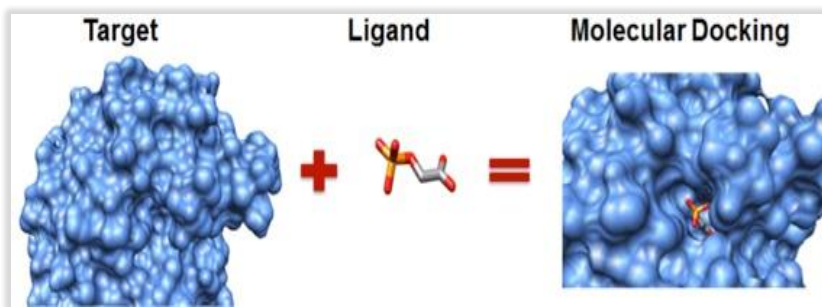


Figure 18 : Principe général de Docking [113].

2. Les étapes de docking

Le docking, en français, signifie ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire, son objectif est de prévoir la capacité ou non d'une molécule à se lier au site actif d'une protéine. Cela en se basant sur la prédiction de la conformation et de l'orientation de la molécule lors de sa liaison au récepteur, afin d'accélérer la recherche et la découverte de nouvelles molécules bioactives *in-silico* [115, 116].

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes :

2.1. Le Docking

Qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et évaluer les conformations, les positions et les orientations (poses) possibles, pour garder les interactions les plus favorables. Cette étape est exécutée de manière automatisée *in-silico* à l'aide d'algorithmes de docking, qui améliorent la vitesse et la précision des simulations [116].

2.2. Le Scoring

Il est utilisé pour estimer mathématiquement l'affinité de liaison entre un récepteur et chacune des poses générées pendant le docking [117]. Cette tâche est réalisée par des outils informatiques appelée fonctions de score. Celles-ci estiment d'abord les différentes contributions énergétiques pour la stabilisation du complexe protéine-ligand puis commandent et ordonnent ces complexes pour identifier les interactions les plus favorables [119, 120].

3. Types de docking

Il existe différents types de procédures de docking moléculaire impliquant un ligand/cible flexible ou rigide en fonction des objectifs des simulations de docking [120].

On peut définir trois modèles : rigide (les deux molécules sont considérées comme

rigides), semi-flexible (une rigide et l'autre flexible), flexible (les deux flexibles) [121].

3.1. Rigide

Pendant longtemps, le mécanisme de liaison d'un ligand à son récepteur a été envisagé comme un processus statique dans lequel le ligand constituait une clé de forme complémentaire à celle de la serrure qu'il était capable « d'ouvrir » [122].

La figure 19 montre la première proposition du "modèle de la serrure et de la clé", qui fait référence au docking rigide des récepteurs et des ligands. Ce modèle souligne l'importance de la complémentarité géométrique [123].

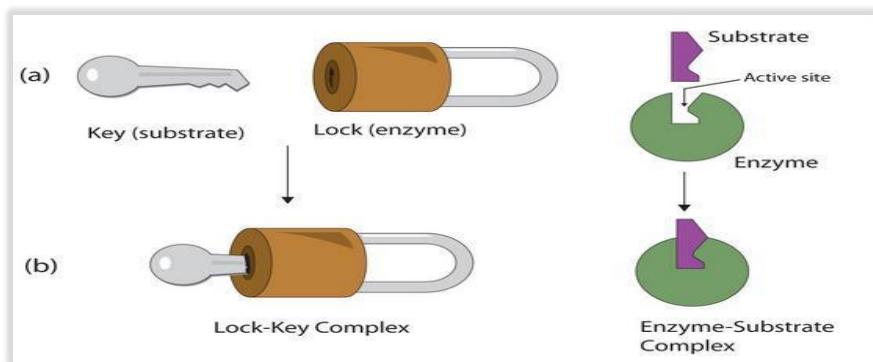


Figure 19 : modèle de docking de type clé-serrure [124].

3.2. Semi-flexible

Le docking semi-flexible a permis d'obtenir des résultats plus précis. Le récepteur est considéré comme corps rigide mais tient compte de la flexibilité du ligand [125].

3.3. Flexible

Les récepteurs et les ligands doivent modifier leur conformation pour s'adapter les uns aux autres [123]. La puissance de calcul des ordinateurs permet, pour certains logiciels de docking, de traiter la flexibilité du ligand et de façon partielle le récepteur [125].

4. Outils de docking

4.1. Récepteur

Le terme récepteur désigne une classe de macromolécules protéiques capables de lier une molécule plus petite, appelée ligand, à un site de reconnaissance particulier [126].

La majorité des structures sont extraites de la banque de données des protéines (PDB)

qui est l'unique archive mondiale des structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN) déterminées expérimentalement [127]. Elle a été créée en 1971 en tant que première ressource de données numériques en libre accès dans le domaine des sciences biologiques, avec sept structures de protéines. En 2020, l'archive pdb a explosé et compte plus de 155,000 structures de protéines, d'ADN et d'ARN [128]. Ces structures sont déterminées expérimentalement par cristallographie aux rayons X (90%), par RMN (9%) ou par microscopie électronique (1%). Les archives PDB sont gérées conjointement par le partenariat Worldwide Protein Data Bank (wwPDB ; wwpdb.org), composé de la RCSB Protein Data Bank, de la Protein Data Bank Japan (PDBj), de la Protein Data Bank in Europe (PDBe) et de la BioMagResBank (BMRB) [131, 132].

4.2. Ligand

Les ligands sont des composés organiques divers pouvant jouer le rôle d'inhibiteur de l'enzyme [132].

A présent, il existe deux moyens pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné :

Le premier moyen, souvent d'aspect commercial, consiste à utiliser des bases de données de structures chimiques appelées chimiothèque ou espaces chimique telles que Pubchem, Zinc, la chimiothèque Nationale Française etc. Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl [125].

4.3. Programmes de docking

Le docking moléculaire est l'une des approches informatiques les plus populaires dans la conception moderne de médicaments basée sur la structure. Il peut être utilisé non seulement pour identifier la conformation correcte d'un ligand dans la cavité de liaison de la cible, mais aussi pour estimer la force de l'interaction entre la cible et le ligand.

Actuellement, de nombreux programmes de docking moléculaire sont disponibles dont AutoDock, AutoDock Vina, LeDock19, rDock, UCSF DOCK, LigandFit, Glide, GOLD, MOE Dock, Surflex-Dock, DOCK3, AutoDock4, GOLD5, FlexX6, Glide7, ICM8 et Surflex9 [134, 135].

La figure 20 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 cité [135].

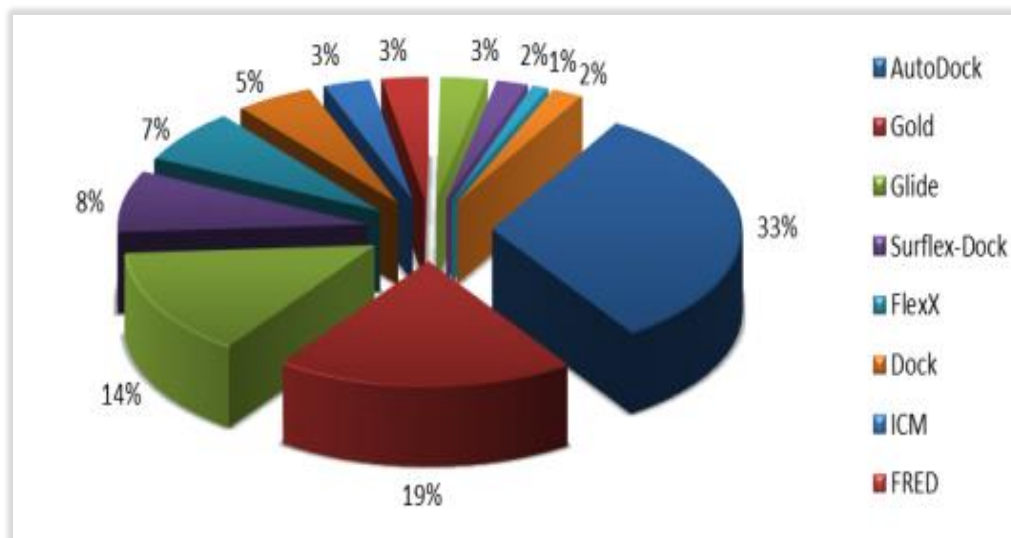


Figure 20: Diagramme des programmes de docking les plus cités [135].

5. Interactions protéine-ligand

Le docking moléculaire s'intéresse particulièrement à l'étude des interactions intervenant lors de la formation des complexes moléculaires telles que: les interactions hydrophobes, les interactions ioniques et les liaisons hydrogènes [136].

5.1. Liaison hydrogène

Une liaison hydrogène est une interaction électrostatique entre un atome électronégatif dit " accepteur " (A a une charge partielle négative) et un atome d'hydrogène polaire (H a une charge partielle positive) qui est lié à un atome électronégatif dit " donneur " (D a une charge partielle négative) de manière covalente (Figure 21) [137]. La distance entre le donneur H et l'accepteur H est entre 3 et 4 Å, alors que l'angle tend plus facilement vers 90° que 180°. Ces interactions sont cependant énergétiquement de 2 à 5 kcal/mol [138].

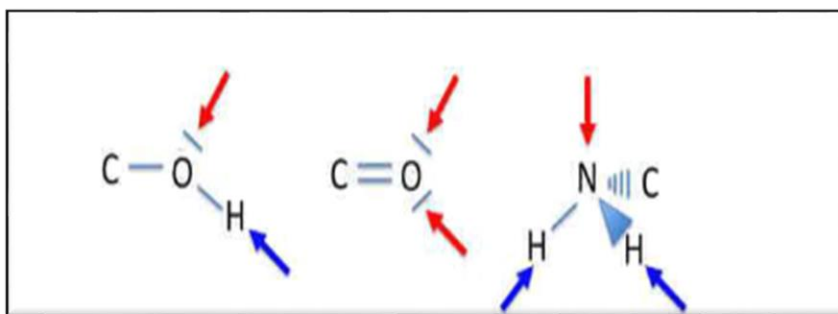


Figure 21 : En rouge les potentiels zones d'accepteurs de liaison hydrogène et en bleu les potentiels donneurs de liaison hydrogène [138].

5.2. Interaction ionique

Elle résulte d'une force d'attraction électrostatique entre deux atomes de charges opposées. La distance entre les centres chargés doit être inférieure à 4,0-4,5 Å. Les liaisons ioniques ont une force variant entre 5 et 10 kcal/mol dans un environnement aqueux (Figure 22) [139].

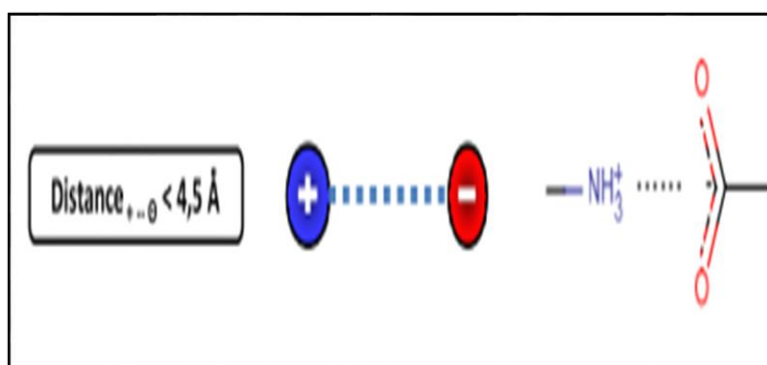


Figure 22: La liaison ionique [139].

5.3. Interaction hydrophobe

Les molécules ou groupes d'atomes non polaires ne sont pas capables de former des liaisons hydrogène et ne peuvent donc pas s'hydrater : pour cette raison, on les nomme substances hydrophobes. L'effet hydrophobe c'est la tendance qu'ont ces groupes à se rassembler par coalescence de façon à minimiser les contacts avec l'eau (figure 23). Les liaisons hydrophobes possèdent une énergie de l'ordre de 7 kcal/mol [140].

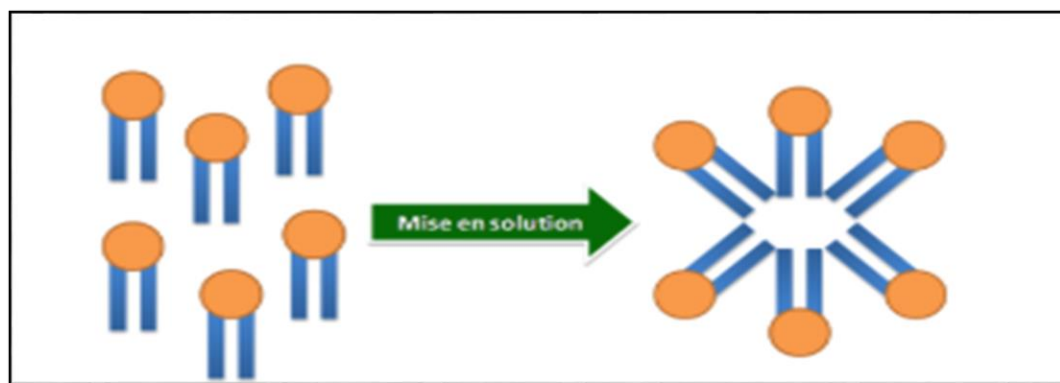


Figure 23 : Auto-organisation de molécules amphiphiles dans un solvant aqueux les zones orange représentent les parties hydrophiles et les queues bleues les chaînes hydrophobes [139].

5.4. Interaction van der Waals

Lorsque deux atomes se rapprochent l'un de l'autre, ils créent une force d'attraction faible et non spécifique qui produit une interaction de Van der Waals. Cela est causé 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 [141].

6. Choix de méthode de recherche

Il existe plusieurs types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand mais il existe trois catégories majeures :

- Les méthodes systématiques
- Les méthodes aléatoires ou stochastiques
- Les méthodes simulation [142].

6.1. Algorithme de recherche systématique

Le principe général d'algorithme systématique est de couper les ligands sous certains critères en fragments rigides et flexibles. Ces algorithmes sont dits aussi de fragmentation / reconstruction. 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 [143].

Des programmes comme FlexX, Surflex et Dock utilisent cette approche qui permet notamment un criblage rapide de vastes chimiothèques de molécules [144].

6.2. Algorithme de recherche stochastique

Dans les algorithmes stochastiques, Les mouvements de rotation et les conformations de liaison des ligands dans son entier explore le site actif étudié se font de manière répétitive et 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 [145], AutoDock fait partie de cette catégorie [146].

6.3. Algorithme de recherche simulation

Les méthodes de simulation sont basées sur la résolution des équations du mouvement de Newton. Elles comprennent notamment les techniques de dynamique moléculaire et des algorithmes de minimisation. Les premières ne sont jamais utilisées pour générer de la flexibilité sur le ligand car elles demandent un temps de calcul non compatible avec la gestion de bases de molécules. Les secondes en revanche sont parfois utilisées dans les programmes de Docking, en complément d'un autre algorithme de recherche, afin d'atteindre une conformation de basse énergie [147].

Partie Pratique

Chapitre IV

1. Materials

1.1. Computer

We used two powerful microcomputers (hp) with a processor AMD A6-5200 APU with Radeon and Intel Core i3 respectively with a memory of 4 GB. All software used were installed under the operating system Windows 10, 64 bits.

1.2. Software

1.2.1. Surflex 1.3

It is one of the most popular docking systems. It is widely used and capable of docking ligands with high precision in an amino acid environment [148].

```

C:\Windows\System32\cmd.exe
.....Polishing frag 2: ...
.....Polishing frag 3: .....
.....
Merging: .....
Polishing: .....
Times (total 34): search 1 align1 13 merge+chain 18 polish 2
Nconfs (final 108): 3 59 3159 2809
[ret_conf -1.08] [ret_conf -0.60] [ret_conf 0.93] [ret_conf -0.27] [ret_conf -0.08] [ret_conf -0.43] [ret_conf -0.09] [r
et_conf -0.58] [ret_conf -0.96] [ret_conf 1.84] [ret_conf -0.19] [ret_conf -0.70] [ret_conf -0.15] [ret_conf -0.86] [ret
_conf -1.22] [ret_conf -0.44] [ret_conf -0.44] [ret_conf -0.26] [ret_conf -1.36] [ret_conf 0.29] [ret_conf -0.91] [ret_c
onf -0.91] [ret_conf -0.63] [ret_conf -0.09] [ret_conf -0.79] [ret_conf 0.56] [ret_conf -0.90] [ret_conf -0.79] [ret_con
f -0.91] [ret_conf 0.14] [ret_conf -1.05] [ret_conf -0.37] [ret_conf -1.29] [ret_conf 0.08] [ret_conf -0.55] [ret_conf -
0.30] [ret_conf 0.46] [ret_conf -0.65] [ret_conf -0.92] [ret_conf -0.43] [ret_conf -1.17] [ret_conf -0.72] [ret_conf -1.
04] [ret_conf -0.70] [ret_conf 1.81] [ret_conf -1.65] [ret_conf -0.36] [ret_conf 0.74] [ret_conf 0.64] [ret_conf 0.24] f
inal-0: 2.88 (crash -2.62 (self -1.15))
final-1: 2.45 (crash -2.97 (self -1.57))
final-2: 1.45 (crash -2.67 (self -1.88))
final-3: 1.32 (crash -3.28 (self -2.15))
final-4: 1.14 (crash -2.04 (self -1.11))
final-5: 1.12 (crash -3.01 (self -2.03))
final-6: 1.12 (crash -1.99 (self -1.29))
final-7: 1.05 (crash -2.88 (self -1.51))
final-8: 0.98 (crash -3.65 (self -2.63))
final-9: 0.93 (crash -2.88 (self -1.63))
C:\Users\Microsoft\OneDrive\pratique\1yk7>

```

Figure 24: Graphic interface of Surflex

1.2.2. Biovia Discovery viewer

The Discovery Studio Visualizer is a free viewer that is designed to offer an interactive environment for viewing and editing molecular structures, sequences, X-ray reflection data, scripts, and other data. It also provides a rich set of viewers for displaying plots and other graphical representations of data [149].

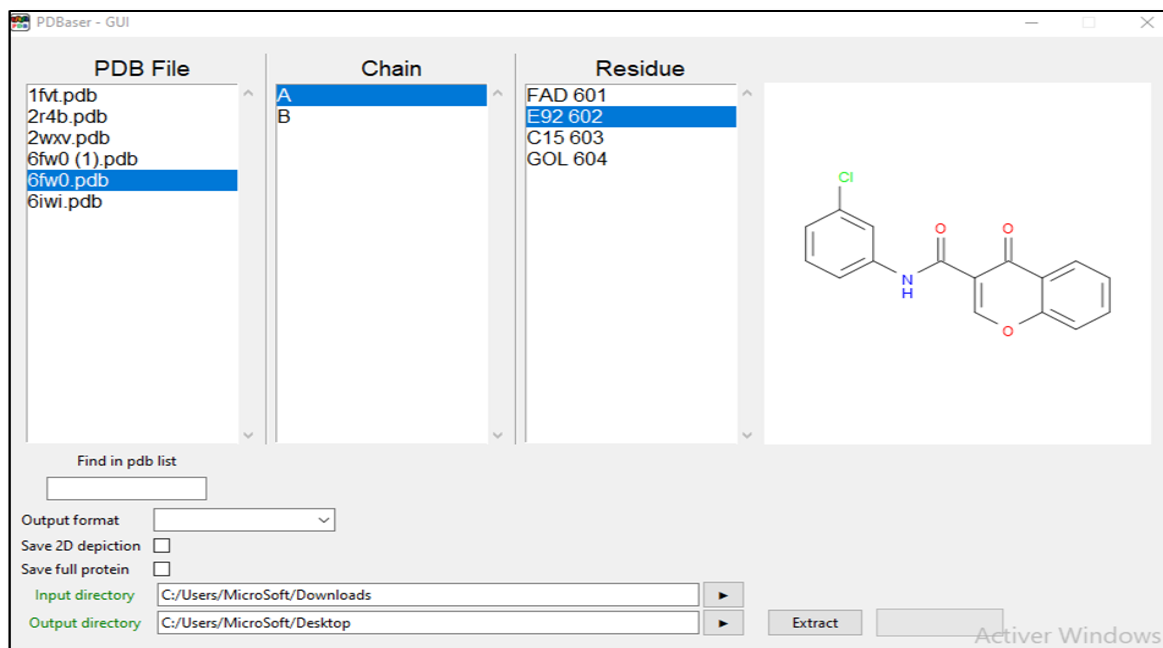


Figure 27: Graphic interface of PDBaser

1.2.5. Chem3D

The molecular construction of the ligands as well as the geometric optimization and energy minimization using the MM2 force field has been realized with Chem3D, which is part of the ChemOffice suite and allows creating, visualizing, and analyzing 3D models of chemical structures.

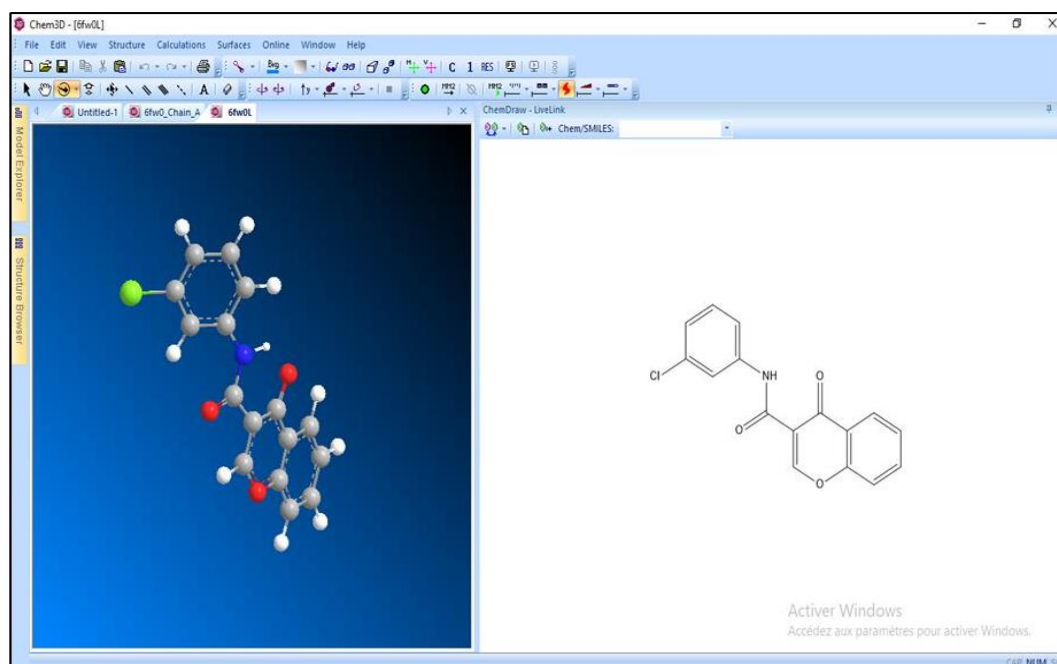


Figure 28: Graphic interface of chem3D

1.2.6. Excel 2016

It is used to draw the linear correlation curve utilized in the Surfex reliability test.

1.3. Databases

1.3.1. PDB Protein Data Bank

The Protein Data Bank (PDB) is a database that stores 3D structural information for big biological molecules including proteins and nucleic acids. The data, which is often produced by X-ray crystallography or NMR spectroscopy and supplied by biologists and biochemists from all around the world, is freely accessible over the internet. The PDB is overseen by an organization called "Worldwide Protein Data Bank" (wwPDB) [152].

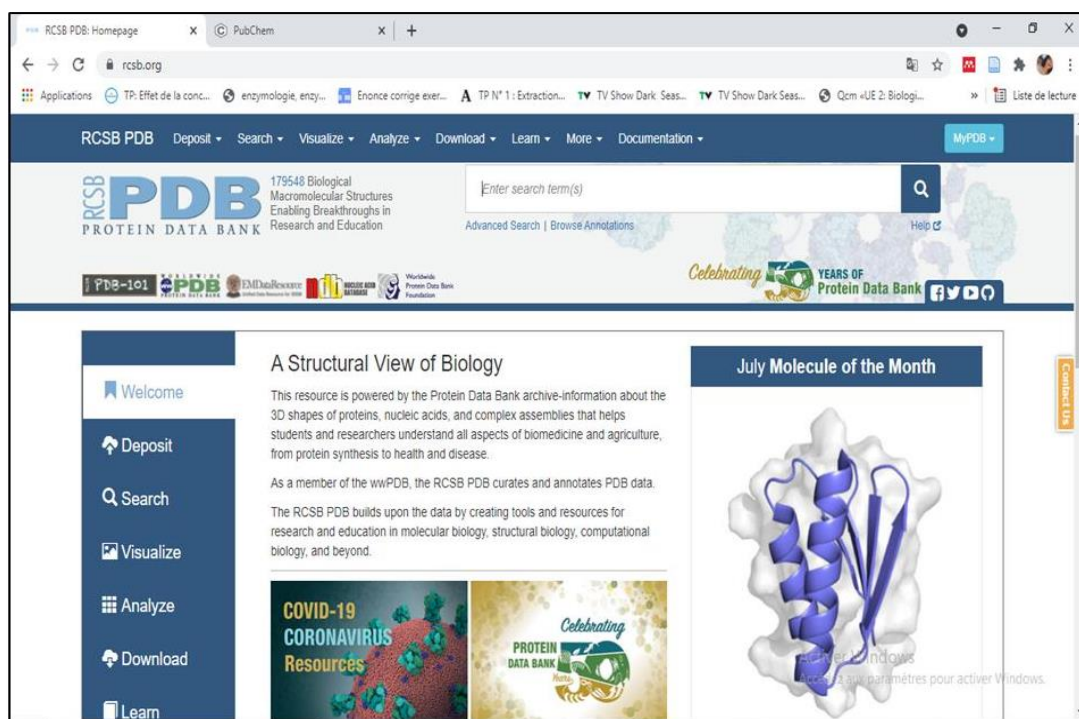


Figure 29: Graphic interface of PDB

1.3.2. PubChem

Is an open chemistry database at the National Institutes of Health (NIH). PubChem has grown in popularity among scientists, students, and the public since its beginning in 2004. Larger molecules, such as nucleotides, carbohydrates, lipids, peptides, and chemically modified macromolecules, are also found in PubChem [153].

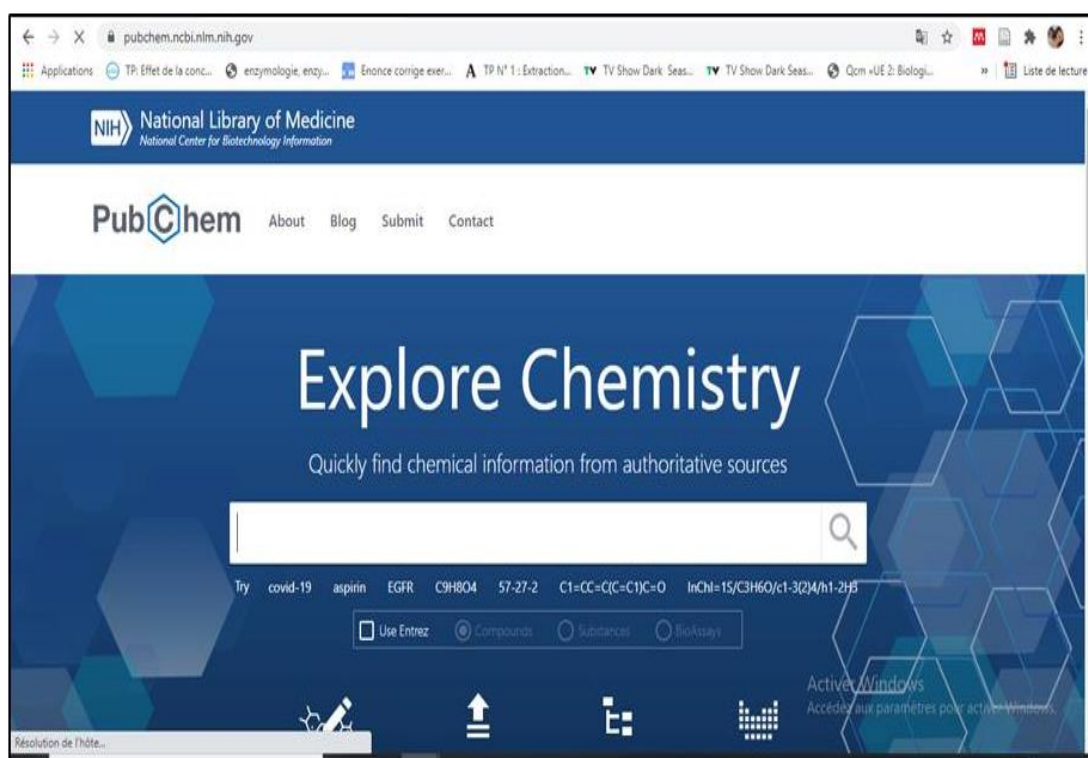


Figure 30: Graphic interface of PubChem

2. Methods

2.1. Protein preparation

The therapeutic target studied in our work is Monoamine oxidase B, the 3D structure of which was obtained from the PDB database. Indeed, this bank offered us 17 crystallographic structures of human complexes (MAO-B inhibitor) with a resolution of less than 2 Å. Among these complexes, we have chosen the one with the code 6FW0 because it is defined by the best structure with the lowest resolution of 1.6 Å. Where it exists as a complex linked to an inhibitor (E92) and it is made of two chains (A and B). Chain B has been eliminated to allow easier use of the enzyme during molecular docking; the water molecules and the inhibitor present in the B chain have been removed to preserve the structure of the enzyme and then it was saved in pdb format, followed by converting it to mol2 by the Open Babel program.

2.2. Ligand Preparation

Before proceeding with the molecular docking calculations, it was essential to prepare the various ligands. In this study, 30 MAO-B inhibitors from the literature were constructed using the program ChemDraw 3D. Subsequently, the geometry of these inhibitors was optimized by minimizing their intermolecular energies using the same program before exporting them in

mol2 format.

2.3. Docking with Surflex

The Surflex program uses the modified Hammerhead algorithm to achieve the semi-flexible docking of ligands into the active site of a target. The docking with the Surflex version 1.3 program is done in two steps [155, 133].

2.3.1. Generation of protomol

Docking with Surflex requires a first step in the identification of the active site by construction of a pseudo-molecule. The preparation of a pseudo-molecule ideal for interacting with the target, commonly called "protomol". This step is done with the following command:

Surflex-dock proto ligand.mol2 enzyme.mol2 pl

2.3.2. Docking

The docking step begins with a prior fragmentation of the ligand. The assembly of fragments obtained makes it possible to search for the best conformations of the ligand in the active site of the enzyme using the following command:

Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-protomol.mol2 enzyme.mol2

The Surflex program generates the 10 best positions of each ligand in the catalytic cavity of the enzyme, ranked according to their score (from final-0.mol2 to final- 9.mol2).

2.4. Evaluation of Program

In order to value the results presented during our work, we tested the reliability of the molecular docking program "Surflex". Two tests were carried out to confirm the reliability of our program: the first is the RMSD (Root-Mean-Square Deviation) and the second the correlation coefficient (r).

2.4.1. The RMSD (root mean square deviation)

The average distance between the atoms of the layered molecules is measured by the RMSD (Root Mean Square Deviation). It is frequently used to confirm the docking process by comparing the conformation of a protein-ligand complex created using docking software to a crystallographic reference conformation (observed experimentally) with two steps:

- The RMSD considered is that of actual atoms; this step was carried out using the

following command:

Surflex-dock rms ligand.mol2 final-0.mol2.

- To optimize some values of the RMSD. This step was performed using the following command:

Surflex-dock optrms ligand.mol2 final-0.mol2.

It is considered that the best docking protocols generate RMSD values below 2 Å. This value is a threshold above which the positioning accuracy is considered poor, leading to the invalidation of the protocol.

2.4.2. Visual analyse

To accomplish the reliability tests, the visual analysis step is necessary to further verify the performance of the Surflex program. It allows determining if the simulated pose of a ligand is superimposed on the reference one.

2.4.3. Correlation coefficient (r)

Correlation is a method of evaluating a possible linear bidirectional association between two continuous variables. It is measured by the correlation coefficient correlation, which represents the strength of the assumed linear association between the variables in question. The strength of the correlation can be between -1 and +1. The stronger the correlation, the closer the correlation coefficient is to ± 1 .

2.5. Similarity

We have used the inhibitor E92 of the complex 6FW0 download from PDB, this compound was taken as the starting structure in order to obtain a collection of similar compounds via the PubChem database. We have downloaded 730 similar molecules of E92 from this database (with 86% similarity); well recorded in SDF format, then converted to mol2 with Open Babel program to test them on the MAO-B enzyme by molecular docking. This step is done in order to develop new inhibitors of MAO-B enzyme more potent than the inhibitor E92.

2.6. ADME/TOX

To predict the pharmacokinetic proprieties of the most promising products predicted by molecular docking, an ADME / Tox computational study was performed using SwisseADME (<http://www.swissadme.ch>) for the penetration of the blood barrier- encephalic (BBB),

gastrointestinal (GI) absorption cytochrome P450 (CYP) inhibition and Lipinski rule. Additionally, PreADMET (<https://preadmet.bmdrc.kr>) was used to establish toxicity.

Each potential drug must comply with several basic criteria, such as its low production cost, be soluble, stable, but must also comply with scales associated with its pharmacological properties of absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity [155].

Chapitre V

1. Reliability Tests of the Docking Program

Before discussing the study of the inhibition of MAO-B by various molecules, we evaluated the reliability of the Surflex program used by two criteria:

- The determination of the RMSD followed by a visualization of the formed complexes.
- The calculation of the correlation coefficient.

1.1. The RMSD

In the present work, this test was performed on 100 protein-ligand complexes taken drawn randomly from the PDB. The results are shown in Annex 01. The RMSD test allowed us to note that the Surflex software shows performance to reproduce the experimental poses, indeed, 74% of the RMSD values are less than or equal to 2 Å, and that only 26% of the results are greater than 2 Å (figure 31).

Our result confirms the results obtained by Teniou. S (2012); Chikhi A and Bensegueni A, (2008) which reveal a percentage of 85.8% on 134 complexes and 63% from 300 complexes successively [157, 158]. From these results, it can be concluded that Surflex correctly stimulates protein-ligand interactions.

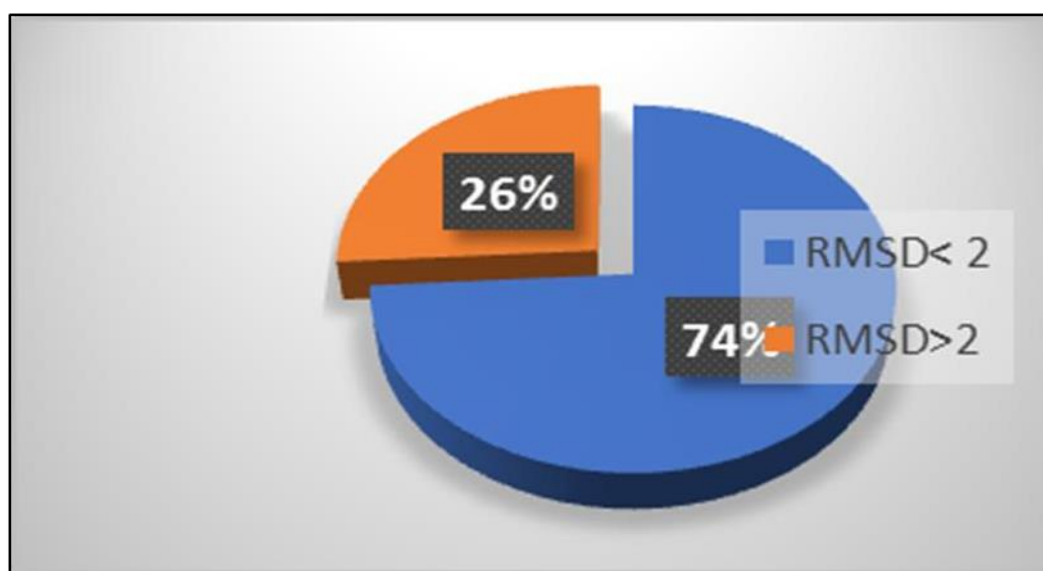


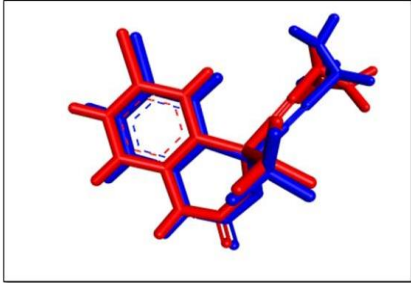
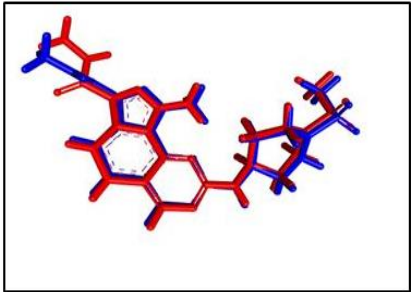
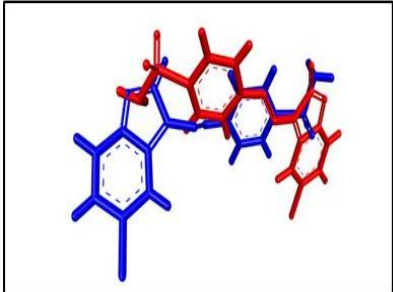
Figure 31: Results in percentage of the RMSD test at two intervals.

1.2. Visual Analysis

The visual analysis that follows the RMSD test is an important and complementary step in evaluating the Surflex program performance. The visualization of the results allowed us to see if

the ligands simulated by Surflex from four PDB complexes (colored in Blue) overlaid on the reference ligands (colored in Red) by Biovia Discovery viewer table 03.

Table 03: RMSD values of the three complex studied and their superposition.

PDB code	Ligands code	RMSD (Å)	Superposition
1FKO	EFZ	0,48	
2WXV	WXV	0,73	
1FVT	106	3,95	

The results of our analysis revealed that the ligands of both 6FW0 and 1FKO complexes that have excellent result RMSD and overlay perfectly with reference ligands. However, the ligand of 1FVT complex that has an RMSD score greater than two Å shows no notable superpositions.

1.3. The linear correlation coefficient (r)

For the same purpose, we made a second test, which consists mainly in assessing the degree of correlation between the affinities of 31 MAO-B inhibitors calculated by Surfex and the values of their IC₅₀ determined experimentally in the literature. The results of the docking of inhibitors studied as well as their IC₅₀ values are represented in the table 04.

Table 04: Results of the linear correlation.

Compound	Ic50	Log ic50	Affinity
1	230	2.36	4.41
2	39	1.59	6.78
3	10.52	1.02	6.69
4	4.25	0.62	7.56
5	28.42	1.45	6.03
6	42.75	1.63	6.37
7	52.93	1.72	5.44
8	12.34	1.09	6.02
9	12.05	1.08	6.4
10	12.85	1.10	5.6
11	39.21	1.59	4.75
12	56.89	1.75	6.90
13	20.04	1.95	3.82
14	12.55	1.09	6.76
15	7.21	0.85	7.19
16	43.42	1.63	6.27
17	27.82	1.44	6.81
18	25.31	1,4	5.84
19	8.35	0.92	6.87
20	13.87	1.14	6.08
21	6.41	0.80	6.44
22	14.27	1.15	6.91
23	8.17	0.91	6.69

24	6.48	0.81	7.78
25	63.22	1.8	5.81
26	15.48	1.89	6.1
27	6	0.77	7.03
28	7.4	0.86	7
29	13	1.11	6.39
30	6.6	0.81	7.6
31	5.03	0.70	7.56

The cloud of points obtained following the calculation of the correlation between these two variables (figure 32) allowed us to obtain a coefficient $R = -0.74$ which is greater than 0.5 ($|r| \geq 0.5$). This indicates that there is a strong correlation between these two parameters reflecting the high performance of the Surfex software, and this in accordance with the work of Bensegueni A ($r=0,67$) [158].

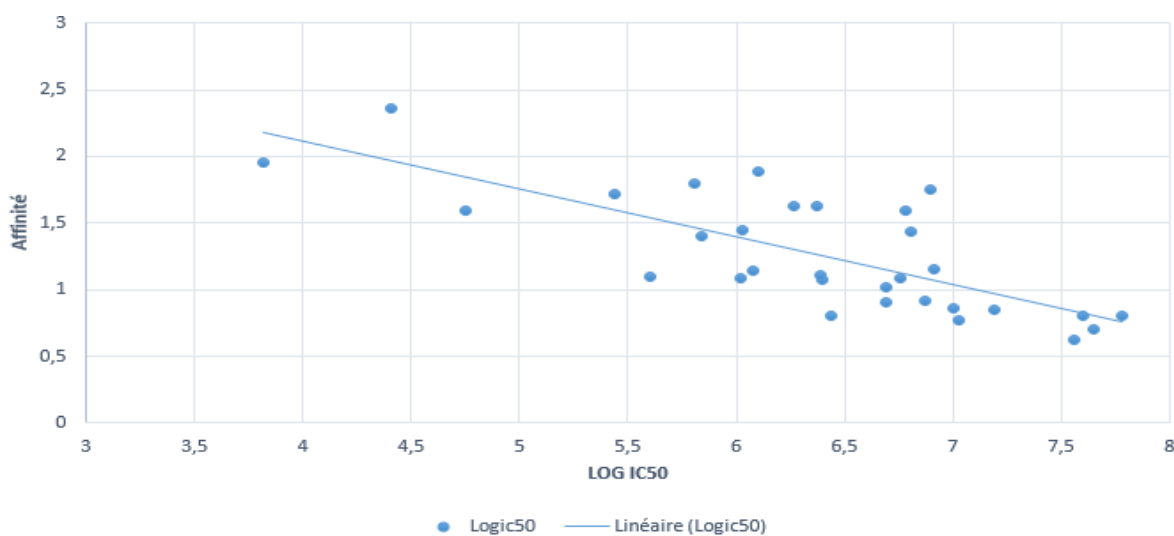


Figure 32: Correlation between biological activity ($\log IC_{50}$) and affinity calculated by Surfex of the 31 MAO-B inhibitors.

1.4. Conclusion

We can conclude from the results of RMSD, visual analysis and linear regression that the Surfex program is preferment and it can be used without too much risk of errors in our molecular docking work, in order to generate by simulation, other inhibitors of the MAO-B.

2. Study of MAO-B-inhibitor interactions

The objective of this study is to find new inhibitors of MAO-B; there are various families of chemical compounds that preferentially inhibit MAO-B. In the PDB, the compound E92 was identified as the best and newest MAO-B inhibitor, with a powerful Surflex Affinity of 5.38 M⁻¹. Visual 2D and 3D analysis of the docking results of the compound E92 and MAO-B shows that our ligand place correctly in the catalytic cavity of the enzyme (Figure 33).

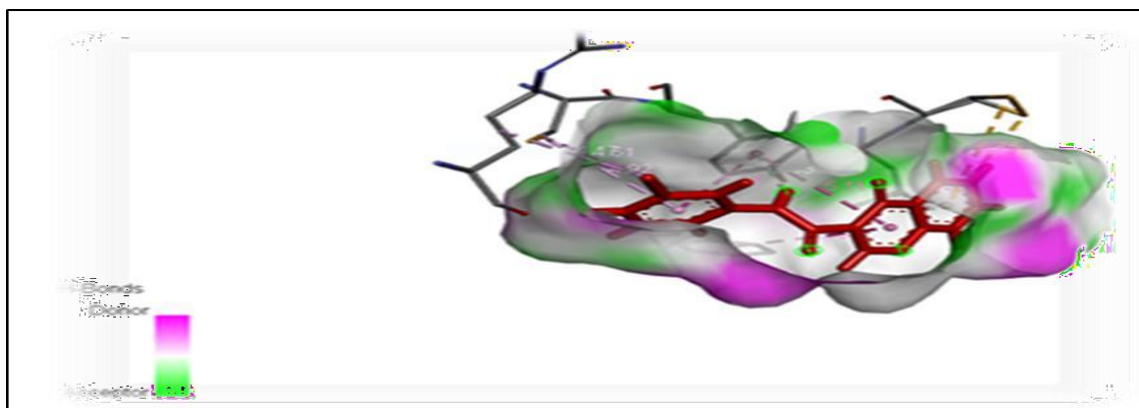


Figure 33: Illustration of the position of the compound E92 on the MOAB's active site.

Where it forms one Pi-donor hydrogen bond with a distance of 2.33Å, between 1 the amine function of the inhibitor and the TYR398 residue of the active site. The MAOB- E92 complex is also stable due to numerous hydrophobic interactions as well as Pi types bonds; these interactions are formed between the inhibitor and the residues: ARG42, CYS397, PHE34, CYS172, and LEU 171 of active site of the 6FW0 enzyme (Figure34).

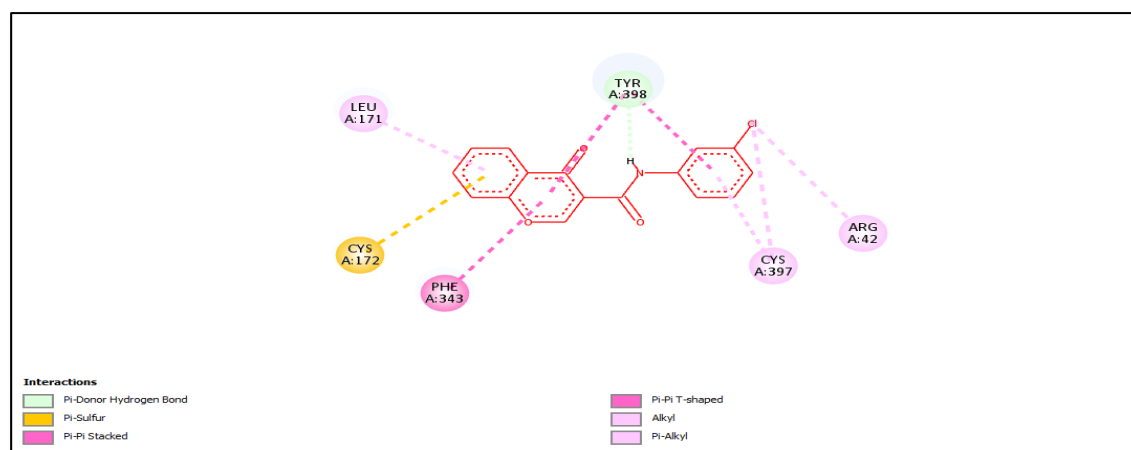


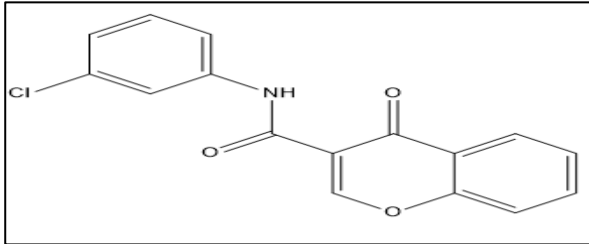
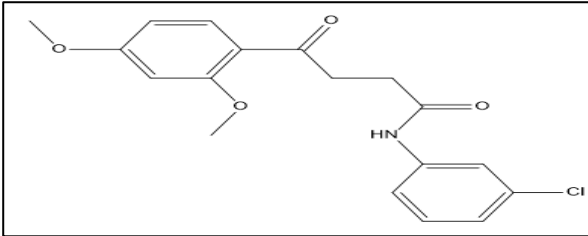
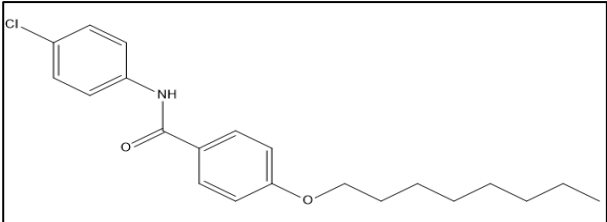
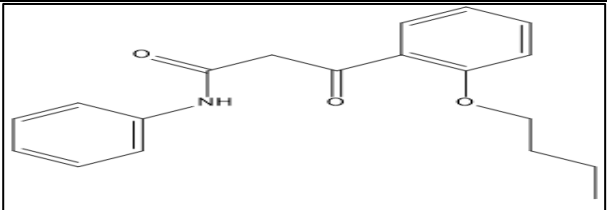
Figure 34: interaction mode of E92 with the active site of MAO-B by Biovia Discoveryviewer.

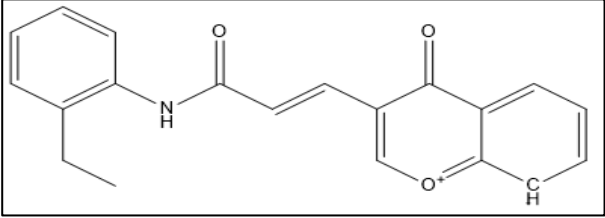
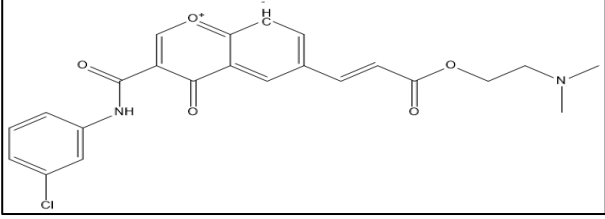
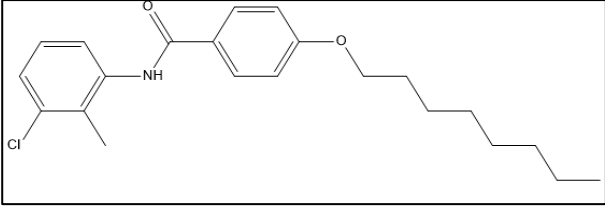
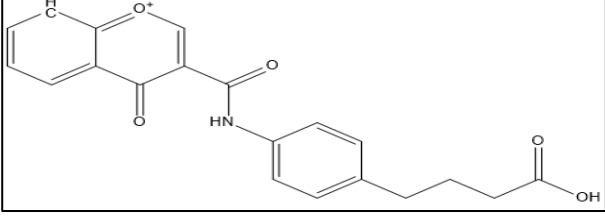
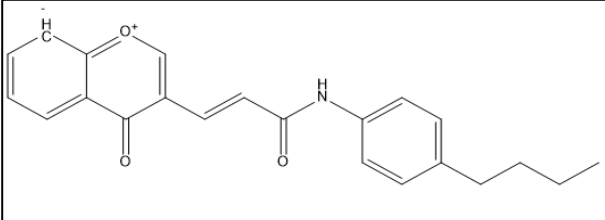
3. Proposition of new MAO-B inhibitors

With the objective of developing new MAO-B inhibitors more potent than E92 inhibitor taken from PDB, we have tested by molecular docking for the inhibitory activity a collection of similar chemicals of E92 (chromone). The PubChem database offers 730 molecules similar to E92 with a similarity rated up to 86%.

Based on the molecular docking results, we notice a significant improvement in the affinity score ranging from 5.38 M⁻¹ "E92 score" to 9.77 M⁻¹. Table 05 below displays the eight best similar ones ranked according to their score.

Table 05: The scores of the best eight similar ones obtained following molecular docking with Surfex.

Compound	Accession number	Affinity M-1	Structure 2D
E92	132941420	5,38	
S_158	125831223	9,77	
S_674	85634190	8,88	
S_224	154158109	8,80	

S_96	108805864	8,72	
S_215	145988788	8,71	
S_143	125597087	8,69	
S_325	18683983	8,68	
S_59	108794016	8,58	

4. Prediction of pharmacological properties

We predicted the pharmacokinetic and toxicity parameters of the most promising hits using SwissADME at <https://www.swissadme.ch> and PreADMET at <https://preadmet.bmdrc.kr>. These parameters consist of their blood-brain barrier (BBB) penetration, gastrointestinal absorption (GI), Cytochrome P450 (CYP) inhibition and Lipinski's rule of five, and toxicity. The same properties of Chromone (E92) were also predicted for comparison.

As shown in Table 06, all the compounds comply perfectly with Lipinski's, which indicates that compounds that do not match at least three of the five criteria are likely to cause oral administration difficulties. This allows us to conclude that our molecules have a good oral bioavailability.

All potential drugs had to meet Lipinski's Rule of Five, which states that likely orally active drug must complete two of these four proprieties:

- No more than five hydrogen bond donors.
- No more than 10 hydrogen bond acceptors.
- The molecular weight under 500 g/mol-1.
- The Log P below 5 [159].

Table 06: physio-chemical properties.

Number	Formula	Mw(g/mol)	Nrb	Ndh	Nah	LogP	Water solubility	Lipinski rule
E92	C16H10ClNO3	299.71	3	1	3	2.98	Poorly soluble	Yes
S_158	C18H18ClNO4	347.79	8	1	4	3.22	Poorly soluble	Yes
S_674	C21H26ClNO2	359.89	11	1	2	5.64	Poorly soluble	Yes
S_224	C19H21NO3	311.37	9	1	3	3,40	Poorly soluble	Yes
S_96	C20H17NO3	319.35	5	1	3	3,49	Poorly soluble	Yes
S_215	C23H21ClN2O5	440.88	9	1	6	3,40	Poorly soluble	Yes
S_143	C15H13ClFNO2	373.92	11	1	2	5,94	Poorly soluble	Yes
S_325	C20H17NO5	351.35	7	2	5	2,75	Poorly soluble	Yes
S_59	C22H21NO3	347.41	7	1	3	3,93	Poorly soluble	Yes

We have previously used the SwissADME server to simulate the pharmacokinetic properties of compound E92, and this compound produced a positive result due to the permeability of the blood-brain barrier. Our main goal is to come up with new inhibitors that can break through this barrier and reach the target at the level of the central nervous system.

It appears from table 07 that our best compounds can easily cross the gastrointestinal barrier and reached the bloodstream efficiently; the compounds S_158, S_224, S_96, and S_59 have a strong ability to pass the blood-brain barrier, which is a critical criterion for drugs with a CNS target. On the other hand, the compounds S_674, S_215, S_143 and S_325 do not pass the blood-brain barrier.

The findings suggest that E92 has a favorable effect on the Cyp isoforms. Our compounds show similar results except in the case of S_325, which gives a negative result on CYP2d9.

Table 07: pharmacokinetics properties

Compounds	Absorption GI	Penetration BBB	Substrate P_gp	Cyp 1a2	Cyp 2c19	Cyp 2c9	Cyp 2d9	Cyp 3a4
E92	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_158	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_674	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_224	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_96	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_215	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_143	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_325	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
S_59	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

It appears from table 08 that our best compounds can easily cross the gastrointestinal barrier and reaches the bloodstream efficiently; the compounds S_158, S_224, S_96, and S_59 have a strong ability to pass the blood-brain barrier, which is a critical criterion for drugs with a CNS target. On the other hand, the compounds S_674, S_215, S_143 and S_325 do not pass the blood-brain barrier.

The findings suggest that E92 has a favorable effect on the Cyp isoforms. Our compounds show similar results except in the case of S_325, which gives a negative result on CYP2d9. Through the PreADMET server, we evaluated the potential toxicity of the eight compounds. The results obtained are represented in table 06. We recall that we used E92 as reference molecule. As shown in table 06, our compounds have no carcinogenic effect, which is a major asset to become a drug candidate. For the following test, all compounds have a mutagenic effect that can induce changes in DNA. All substances showed a moderate inhibition risk in the hERG gene inhibition test.

Table 08: Toxicity test results.

Molecules	Carcinogenicity	AMES	HERG inhibition
E92	negative	mutagen	medium risk
S_158	negative	mutagen	medium risk
S_674	negative	mutagen	medium risk
S_224	negative	mutagen	medium risk
S_96	negative	mutagen	medium risk

S_215	negative	mutagen	medium risk
S_143	negative	mutagen	medium risk
S_325	negative	mutagen	medium risk
S_59	negative	mutagen	medium risk

In conclusion, compounds S_158, S_224, S_96 and S_59 have a favorable ADMET profile and possibly strong inhibitory efficacy towards the target, and can thus be offered as novel MAO-B inhibitors. All of the information provided will help them improve their chances of becoming medication candidates.

5. Interaction of four new MAOB inhibitors

5.1. Study interaction compound S_158

The simulation carried out by Surflex; of compound S_158 is characterized by the highest affinity 9.77 M^{-1} . The affinity leads to the formation of two hydrogen bonds; these bonds are formed between oxygen (O) of the inhibitor and the atoms of the active site TYR60 and SER59 with a distance of 2.22 \AA and 2.14 \AA successively. The 2D diagram also indicates the presence of two hydrogen carbon bonds between the active site residues CYS172 and the inhibitor with a distance of 3.03 \AA Also between the active site residues ILE199 and the inhibitor with a distance of 2.53 \AA . the Compound S_158 is also stabilized by numerous hydrophobic interactions with residue and Pi type bonds: CYS397, ARG42, GLY57, TYR398, TYR435, TYR326 and LEU171 (Figure 35).

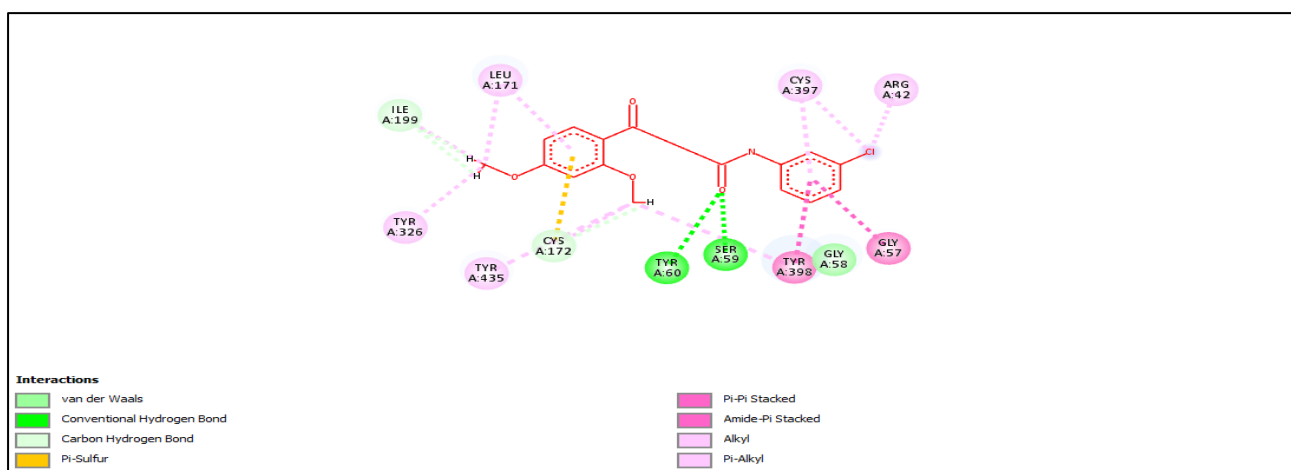


Figure 35: interaction mode of compound S_158 with the active site of MAO-B by Biovia.

5.2. Study interaction compound S_224

Surflex ran the simulation of the compound S_224 with an affinity of $8.80M^{-1}$. The affinity is defined by the formation of two hydrogen bonds formed between oxygen (O) of the inhibitor and atoms of the active site TYR60 and SER59 with a distance of 2.23 \AA and 1.94 \AA successively. The 2D diagram also indicates the presence of two-hydrogen carbon bond between the active site residue GLN206 and the carbon of inhibitor with a distance of 2.84 \AA and between the active site residue GLY58 and the inhibitor with a distance of 2.81 \AA . Numerous hydrophobic interactions and Pi type bonds with residues also stabilize compound S_244: ILE198, ILE199, CYS172, TYR435, TYR398, CYS397 and GLY57 (Figure 36).

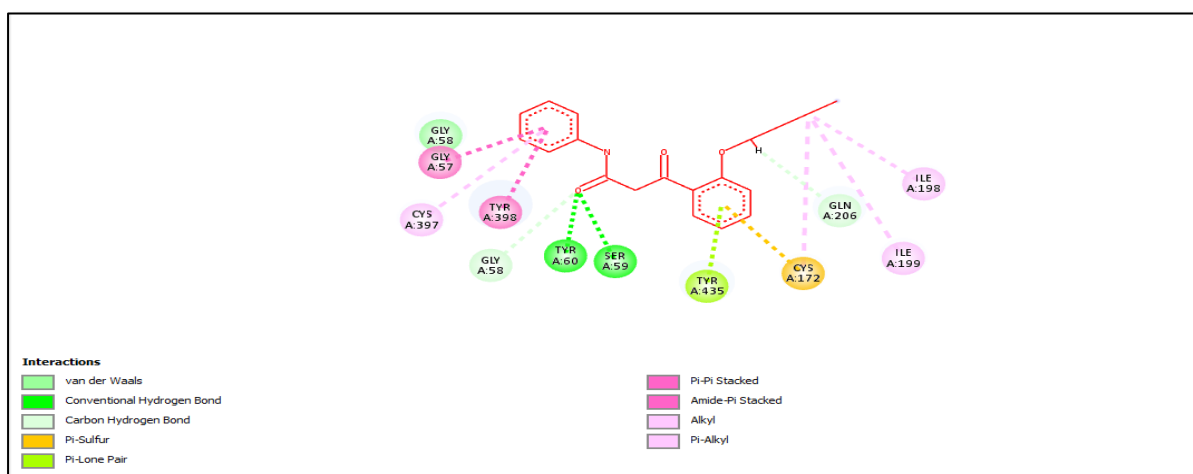


Figure 36: interaction mode of compound S_244 with the active site of MAO-B by Biovia.

5.3. Study interaction compound S_96

The simulation carried out by Surflex; of compound S_96 is characterized by value affinity $8.72 M^{-1}$. This affinity results in the formation of a two hydrogen bonds; which the first one is formed between the amine function (NH) of inhibitor and residue of the active site LEU171 with a distance of 2.26 \AA and the second one is formed between oxygen (O) of the inhibitor and the residue of the active site TYR435 with distance of 2.26 \AA . Also, present a hydrogen carbon bond between the active site residue PHE168 and the inhibitor benzene ring with a distance of 2.39 \AA . The Compound S_96 is also stabilized by numerous hydrophobic interactions with residue and Pi type bonds: ILE316, ILE199, CYS172, TYR326, PHE 343 and TYR 398 (Figure 37).

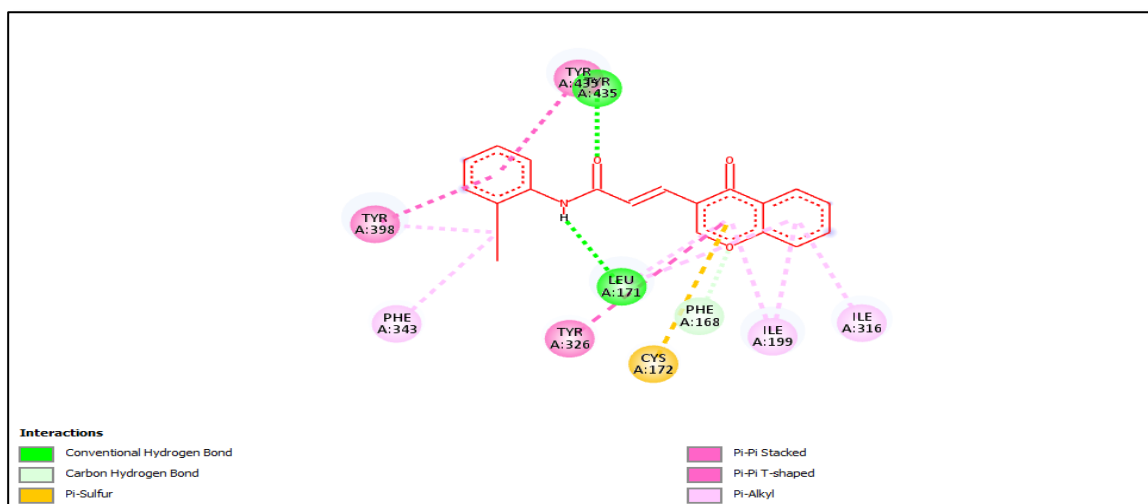


Figure 37: interaction mode of compound S_96 with the active site of MAO-B by Biovia.

5.4. Study interaction compound S_59

The simulation carried out by Surflex; of compound S_59 is characterized by value affinity $8.56M^{-1}$. This affinity results in the formation of a single hydrogen bond; which is formed between the oxygen (O) inhibitor benzene ring and the TYR398 residue of the active site with distance 2.68\AA . Numerous hydrophobic Interactions and Pi type bonds with residue also stabilize compound S_59: ILE199, TYR326, CYS172, LEU 171, LEU 164, ILE 316, LEU167 and PRO104 (Figure 38).

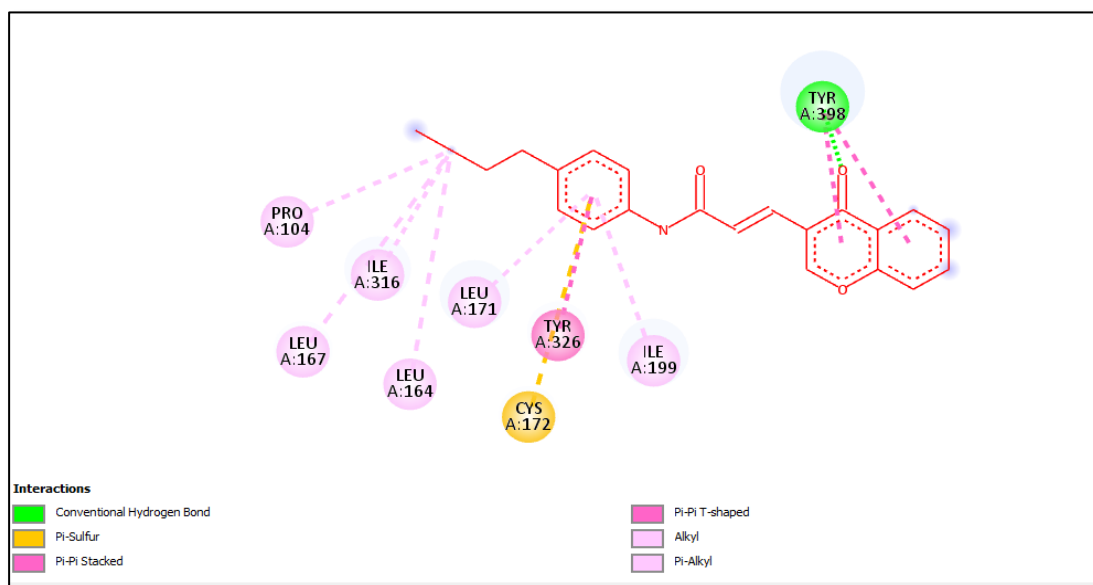


Figure 38: interaction mode of compound S_59 with the active site of MAO-B by Biovia.

Conclusion Générale

L'objectif principal de ce travail de master est de développer et d'acquérir des connaissances sur les outils bioinformatiques, en particulier l'amarrage moléculaire par Surflex, Dans le but de trouver *in silico* de nouvelles molécules qui agissent comme des inhibiteurs plus puissants de MAO-B qui a un rôle important dans le traitement de MP.

Tout d'abord, nous avons évalué la fiabilité du logiciel surflex par trois tests différents. Le premier test consiste à calculer l'écart quadratique moyen, qui permet de comparer la déviation entre la structure et la pose du ligand simulée par surflex, à celle obtenue par cristallographie (détermine expérimentalement). Nous avons choisi aléatoirement 100 complexes protéines-ligands de la PDB, 74 complexes ont présenté de faibles valeurs RMSD (inférieure à 2 Å), ce qui est parfaitement convenable aux normes. Ces résultats ont été complétés par un deuxième test dit analyse visuelle, effectué sur 3 complexes pour confirmer la superposition des ligands dans les résultats obtenus. Le dernier test de fiabilité nommé le coefficient de corrélation, il consiste à calculer le degré de corrélation existant entre les valeurs expérimentales de l'IC50 des 31 inhibiteurs de la MAO-B issue de la littérature et leurs scores obtenus par le logiciel, avec un coefficient de corrélation égale à -0,74. Nous avons pu conclure que le logiciel Surflex est suffisamment fiable pour simuler les interactions MAOB-inhibiteurs, en toute confiance et sans risque.

D'autre part, notre but principal est de trouver de nouveaux inhibiteurs pour la MAO-B. le composé E92 trouver dans PDB, a été identifié comme le plus puissant et le plus récent inhibiteur de la MAO-B, avec une affinité de 5.38 M^{-1} , de plus ce composé a été prédit d'être capable à franchir la barrière hémato-encéphalique pour atteindre son lieu d'action, pour cela il est retenu comme notre inhibiteur de référence. Parmi les 730 structures similaires de E92 sont proposé par Pubchem avec un taux de similarité allant jusqu'à 86% et après le docking de ces derniers, huit composés ont donné les meilleurs scores avec des valeurs supérieures à 8 M^{-1} . Ces huit composés ont été réduit en quatre composés S_158, S_224, S_96 et S_59 avec des affinités respectives égales à 9.77 M^{-1} , 8.80 M^{-1} , 8.72 M^{-1} et 8.58 M^{-1} respectivement, et cela grâce à une évaluation positive des propriétés pharmacologique par les serveurs SwissADME et PreADMET.

A la fin, nous avons réalisé l'étude d'interaction des quatre meilleurs composés suggérés, par la visualisation des liaisons hydrogènes et hydrophobiques au sein de la cavité catalytique de l'enzyme étudiée.

Nos résultats de recherche restent théoriques et initiaux, et doivent être vérifiés avec des études expérimentales complémentaires *in vitro/ vivo* pour éprouver l'efficacité des inhibiteurs de MAO-B.

Development *in silico* of new inhibitors of the monoamine oxidase B by molecular docking for the treatment of the Parkinson disease.

Laboratory of Applied Biochemistry Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, University Mentourie Brothers Constantine 1. Algeria

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common progressive neurodegenerative disorder, whereas monoamine oxidase B (MAO-B) is an intriguing therapeutic target for the development of new anti-PD drugs. In this study, we attempted to develop new inhibitors *in silico* using a molecular docking approach with the Surflex program. A virtual screening was performed on a collection of 730 structures with a similarity rate of 86%. This screening allowed us to propose eight compounds like MAO-B inhibitors most powerful of the reference ligand. For which we have made an evaluation of the pharmacological properties by the SuisseADME and PreADMET server. This gives us a good outlook for four of the eight compounds as new MAO-B inhibitors.

Keywords: Parkinson disease, MAOB, Molecular docking, Surflex.

1. Introduction

Neurodegenerative diseases are a major threat to our health; they are a feature of many debilitating, incurable diseases that are rapidly rising in prevalence such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and the spinocerebellar ataxias. Among all these diseases, Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, characterized by a progressive loss of dopaminergic neurons in the Substantia nigra pars compacta. It is thought to be the eponym attached to the most common neurodegenerative movement disorder of adults, derived from observations of an early nineteenth century physician and

Paleontologist, James Parkinson [1, 2, 3].

There are currently no disease-modifying treatments for PD, and management predominantly consists of dopaminergic drugs. The most commonly used of these is levodopa, but even so, chronic treatment with this latter is associated with motor complications, wearing-off effects and random switches between 'on' and 'off' states.

There are alternatives to levodopa, including monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors, which provide a modest, but significant improvement of motor function and delay the need for levodopa. They are also widely used in the treatment of psychiatric disorders, and their therapeutic value and disease-modifying potential are still being studied. [4, 5, 6, 7]

Molecular docking is one of the most used computational methods in structure based drug design. It comprise two distinct tasks; the first being the prediction of favorable binding geometries for a small molecule in the binding site of a target protein and secondly, the estimation of the binding free energy of the complex so formed, also referred to as scoring [8]. It is within this context that our work is based on highlighting the development of new potentially more powerful MAO-B inhibitors through the use of molecular docking.

2. Materials and methods

The main objective of our research is to familiarize ourselves with molecular docking identification and modeling approaches in order to propose new MAO-B inhibitors. To do so, we used the following material.

2.1. Materials

2.1.1. Computer

We used two powerful microcomputers (hp) with a processor AMD A6-5200 APU with Radeon and Intel Core i3 respectively with a memory of 4 GB. All software used is installed under the operating system Windows 10, 64 bits.

2.1.2. Software

2.1.2.1. Surflex 1.3 is one of the most popular docking systems. It is widely used

and capable of docking ligands with high precision in an amino acid environment [9].

2.1.2.2. Biovia Discovery viewer The Discovery Studio Visualizer is a free viewer that is designed to offer an interactive environment for viewing and editing molecular structures, sequences, X-ray reflection data, scripts, and other data. It also provides a rich set of viewers for displaying plots and other graphical representations of data [10].

2.1.2.3. Open Babel (3.1.1) is a free program, intended to facilitate the interconversion of chemical data from one format to another of files of various types. Open Babel supports PDB, MOL, MOL2, SDF, XYZ, PC, SMI, and more file formats[11].

2.1.2.4. PDBaser reads raw pdb and ent files as downloaded from the pdb, extracts pure protein chains and heteroatoms (ligands and others) and removes water molecules, and then saves everything in a directory named as the original input filename[12].

2.1.2.5. Chem3D The molecular construction of the ligands as well as the geometric optimization and energy minimization using the MM2 force field has been realized with Chem3D, which is part of the ChemOffice suite and allows creating, visualizing, and analyzing 3D models of chemical structures.

2.1.2.6. Excel 2016 to draw the linear correlation curve used in the Surfex reliability test.

2.1.3. Databases

2.1.3.1. PDB Protein Data Bank the Protein Data Bank (PDB) is a database that stores 3-D structural information for big biological molecules including proteins and nucleic acids. The data, which is often produced by X-ray crystallography or NMR spectroscopy and supplied by biologists and biochemists from all around the world, is freely accessible over the internet. The PDB is overseen by an organization called "Worldwide Protein Data Bank" (wwPDB) [13].

2.1.3.2. PubChem is an open chemistry database at the National Institutes of Health (NIH). PubChem has grown in popularity among scientists, students, and the public since its beginning in 2004. Larger molecules, such as nucleotides, carbohydrates, lipids, peptides, and chemically modified macromolecules, are also found in PubChem [14].

2.2. Methods

2.2.1. Protein preparation

The therapeutic target that we studied in our work is Monoamine oxidase B, the 3D structure of which was obtained from the PDB database. Indeed, this bank offered us 17 crystallographic structures of human complexes (MAO-B inhibitor) with a resolution of less than 2 Å. Among these

complexes, we have chosen the one with the code **6FW0** because it is defined by the best structure with the lowest resolution of 1.6 Å. Where it exists as a complex linked to an inhibitor (E92) and made of two chains (A and B). Chain B has been eliminated to allow easier use of the enzyme during molecular docking; the water molecules and the inhibitor present in the B chain have been removed to preserve the structure of the enzyme and then save it in pdb format, followed by converting it to mol2 by the Open Babel program.

2.2.2. Ligand Preparation

Before proceeding with the molecular docking calculations, it was essential to prepare the various ligands. In this study, 30 MAO-B inhibitors from the literature were constructed using the program ChemDraw 3D. Subsequently, the geometry of these inhibitors was optimized by minimizing their intermolecular energies using the same program before exporting them in mol2 format.

2.2.3. Docking with Surfex

The Surfex program uses the modified Hammerhead algorithm to achieve the semi-flexible docking of ligands into the active site of a target. The docking with the Surfex version 1.3 program is done in two steps[15][16].

2.2.3.1. Generation of protomol

Docking with Surfex requires a first step in the identification of the active site by

construction of a pseudo-molecule. The preparation of a pseudo-molecule ideal for interacting with the target, commonly called "protomol". This step is done with the following command:

```
Surflex-dock proto ligand.mol2  
enzyme.mol2 pl
```

2.2.3.2. Docking

The docking step begins with a prior fragmentation of the ligand. The assembly of fragments obtained makes it possible to search for the best conformations of the ligand in the active site of the enzyme using the following command:

```
Surflex-dock dock ligand.mol2 pl-  
protomol.mol2 enzyme.mol2
```

The Surflex program generates the 10 best positions of each ligand in the catalytic cavity of the enzyme, ranked according to their score (from final-0.mol2 to final-9.mol2).

2.2.4. Evaluation of Program

In order to value the results presented during our work, we tested the reliability of the molecular docking program "Surflex". Two tests were carried out to confirm the reliability of our program the first is the RMSD (Root-Mean-Square Deviation) and the second the correlation coefficient (r).

2.2.4.1. The RMSD (root mean square deviation)

The average distance between the atoms of the layered molecules is measured by the RMSD (Root Mean Square Deviation). It is

frequently used to confirm the docking process by comparing the conformation of a protein-ligand complex created using docking software to a crystallographic reference conformation (observed experimentally) with two steps :

- The RMSD considered is that of actual atoms; this step was carried out using the following command:

```
Surflex-dock rms ligand.mol2  
final-0.mol2.
```

- To optimize some values of the RMSD. This step was performed using the following command:

```
Surflex-dock oprms ligand.mol2  
final-0.mol2.
```

It is considered that the best docking protocols generate RMSD values below 2 Å. This value is a threshold above which the positioning accuracy is considered poor, leading to the invalidation of the protocol [7,8].

2.2.4.2. Visual anylse

To accomplish the reliability tests, the visual analysis step is necessary to further verify the performance of the Surflex program. It allows determining if the simulated pose of a ligand is superimposed on the reference one.

2.2.4.3. The correlation coefficient (r)

Correlation is a method of evaluating a possible linear bidirectional association between two continuous variables. It is measured by the correlation coefficient

Correlation, which represents the strength of the assumed linear association between the variables in question. The strength of the correlation can be between -1 and +1. The stronger the correlation, the closer the correlation coefficient is to ± 1 [9].

2.2.5. Similarity

We have used the inhibitor E92 of the complex 6FW0 download from PDB, this compound was taken as the starting structure in order to obtain a collection of similar compounds via the PubChem database. We have downloaded 730 similar molecules of E92 from this database (with 86% similarity); well recorded in SDF format, then converted to mol2 with Open Babel program to test them on the MAO-B enzyme by molecular docking. In order to develop new inhibitors of MAO-B enzyme more potent than the inhibitor E92.

2.2.6. ADME/TOX

To predict the pharmacokinetic proprieties of the most promising products predicted by molecular docking, an ADME / Tox computational study was performed using SwisseADME (<http://www.swissadme.ch>) for the penetration of the blood barrier-encephalic (BBB), gastrointestinal (GI) absorption cytochrome P450 (CYP) inhibition and Lipinski rule. Additionally, PreADMET (<https://preadmet.bmdrc.kr>) was used to establish toxicity.

Each potential drug must comply with several basic criteria, such as its low production cost, be soluble, stable, but must also comply with scales associated with its pharmacological properties of absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity [17].

3. Result and discussion

3.1. Reliability Tests of the Docking Program

Before discussing the study of the inhibition of MAO-B by various molecules, we evaluated the reliability of the Surfex program used by two criteria:

- The determination of the RMSD followed by a visualization of the formed complexes.
- The calculation of the correlation coefficient.

3.1.1. The RMSD

In the present work, this test was performed on 100 protein-ligand complexes taken drawn randomly from the PDB. The results are shown in Annex 01. The RMSD test allowed us to note that the Surfex software shows performance to reproduce the experimental poses, indeed, 74% of the RMSD values are less than or equal to 2 Å, and that only 26% of the results are greater than 2 Å (figure 01).

Our result confirms the results obtained by Teniou. S (2012); Chikhi A and Bensegueni A, (2008) which reveal a percentage of 85.8% on 134 complexes and 63% from 300 complexes successively

[19,20]. From these results, it can be concluded that Surfex correctly stimulates protein-ligand interactions.

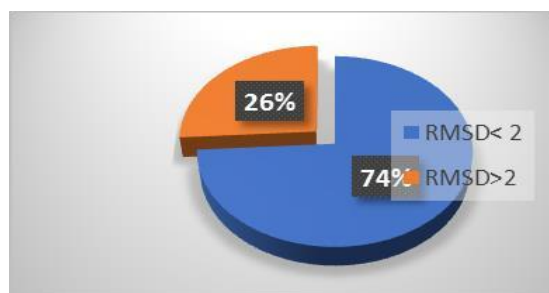
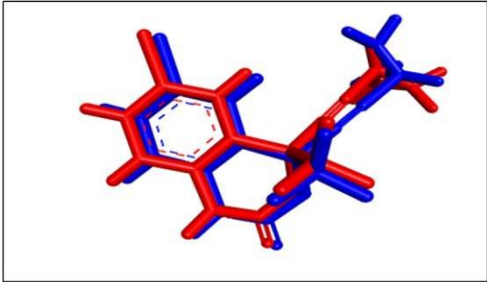
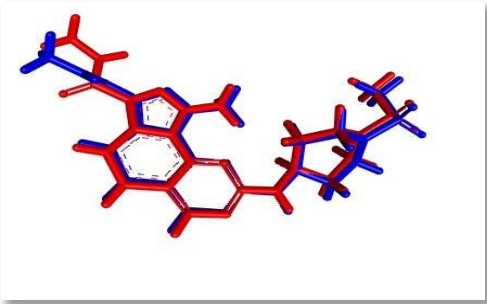
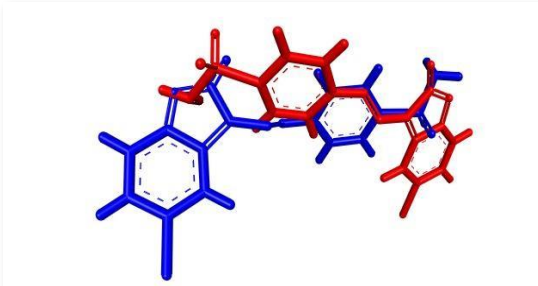


Figure 01: Results in percentage of the RMSD test at two intervals.

3.1.2. Visual Analysis

The visual analysis that follows the RMSD test is an important and complementary step in evaluating the Surfex program performance. The visualization of the results allowed us to see if the ligands simulated by Surfex from four PDB complexes (colored in Blue) overlaid on the reference ligands (colored in Red) by Biovia Discovery viewer table 01.

Table 01: RMSD values of the three complex studied and their superposition.

PDB code	Ligands code	RMSD (Å)	Superposition
1FKO	EFZ	0,48	
2WXV	WXV	0,73	
1FVT	106	3,95	

The results of our analysis shown below revealed that the ligands of both **6FW0** and **1FKO** complexes that show excellent result RMSD overlay perfectly with reference ligands. However, the ligand of **1FVT** complex, which has an RMSD score, greater than 2 Å shows no notable superpositions.

3.1.3. The linear correlation coefficient

(r)

For the same purpose, we made a second test, which consists mainly in assessing the degree of correlation between the affinities of 31 MAO-B inhibitors calculated by Surflex and the values of their IC50 determined experimentally in the literature. The results of the docking of inhibitors studied as well as their IC50 values are represented in the table 02.

Table 02: Results of the linear correlation.

Compound	Ic50	Log ic50	Affinity
1	230	2.36	4.41
2	39	1.59	6.78
3	10.52	1.02	6.69
4	4.25	0.62	7.56
5	28.42	1.45	6.03
6	42.75	1.63	6.37
7	52.93	1.72	5.44
8	12.34	1.09	6.02
9	12.05	1.08	6.4
10	12.85	1.10	5.6
11	39.21	1.59	4.75
12	56.89	1.75	6.90
13	20.04	1.95	3.82
14	12.55	1.09	6.76
15	7.21	0.85	7.19
16	43.42	1.63	6.27
17	27.82	1.44	6.81
18	25.31	1,4	5.84
19	8.35	0.92	6.87
20	13.87	1.14	6.08
21	6.41	0.80	6.44

22	14.27	1.15	6.91
23	8.17	0.91	6.69
24	6.48	0.81	7.78
25	63.22	1.8	5.81
26	15.48	1.89	6.1
27	6	0.77	7.03
28	7.4	0.86	7
29	13	1.11	6.39
30	6.6	0.81	7.6
31	5.03	0.70	7.56

The cloud of points obtained following the calculation of the correlation between these two variables (figure 02) allowed us to obtain a coefficient $R = -0.74$ which is greater than 0.5 ($|r| \geq 0.5$). This indicates

that there is a strong correlation between these two parameters reflecting the high performance of the Surfex software, and this in accordance with the work of Bensegueni.A [21].

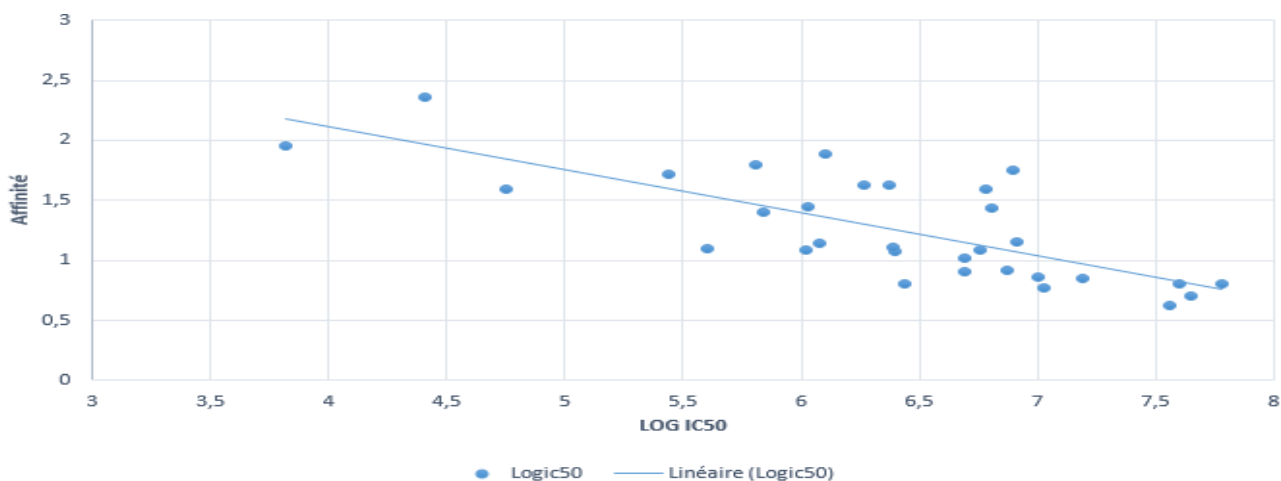


Figure 02: Correlation between biological activity (logIC50) and affinity calculated by Surfex of the 31 MAO-B inhibitor.

3.1.4. Conclusion

We can conclude from the results of RMSD, visual analysis and linear

regression that the Surfex program is preferred that we can use it without too much risk of errors in our molecular

docking work, in order to generate by simulation, other inhibitors of the MAO-B.

The objective of this study is to find new inhibitors of MAO-B; there are various families of chemical compounds that preferentially inhibit MAO-B. In the PDB, the compound E92 was identified as the best and newest MAO-B inhibitor,

3.2. Study of MAO-B-inhibitor interactions

with a powerful Surflex score of 5.38 M-1. Visual 2D and 3D analysis of the docking results of the compound E92 and MAO-B shows that our ligand place correctly in the catalytic cavity of the enzyme (figure03).

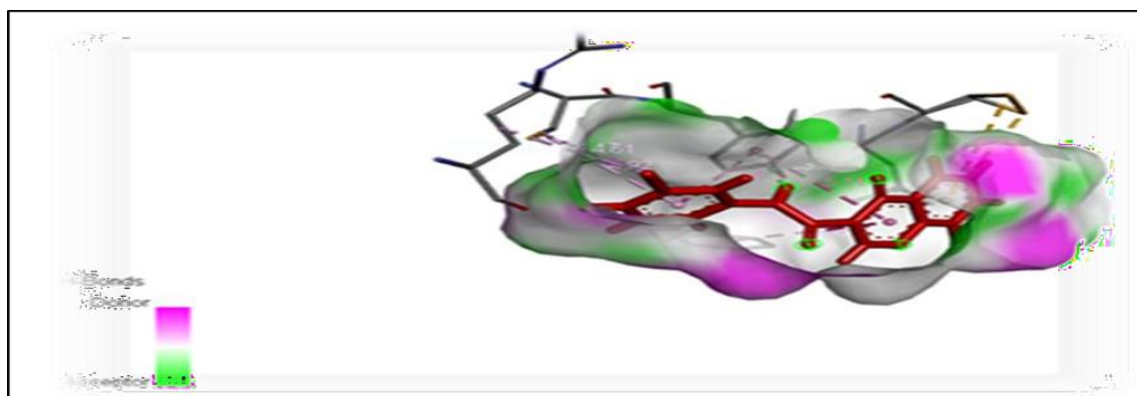


Figure 03: Illustration of the position of the compound E92 on the MOAB's active site.

Where it forms one Pi-donor hydrogen bond with a distance of 2.33A°, between the amine function of the inhibitor and the TYR389 residue of the active site. The MAOB-E92 complex is also stable due to numerous hydrophobic interactions as well

as Pi types bonds; these interactions are formed between the inhibitor and the residues: ARG42, CYS397, PHE34, CYS172, and LEU 171 of active site of the 6FW0 enzyme (Figure 04).

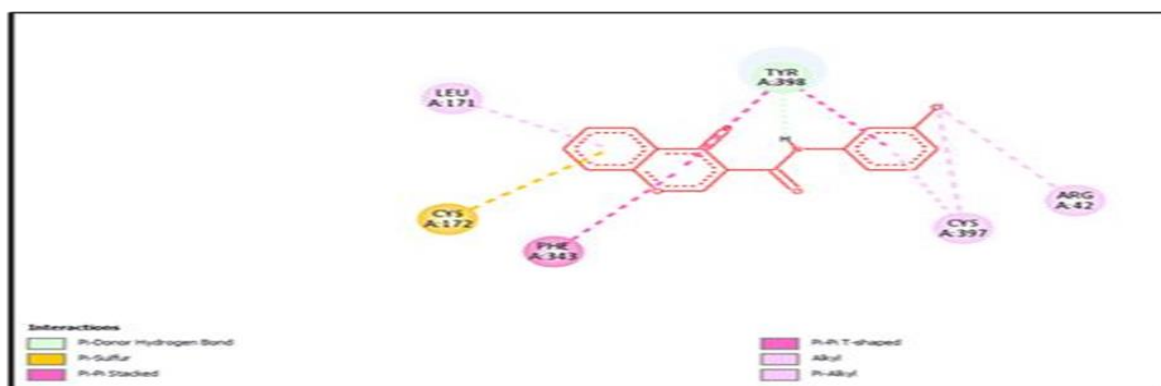


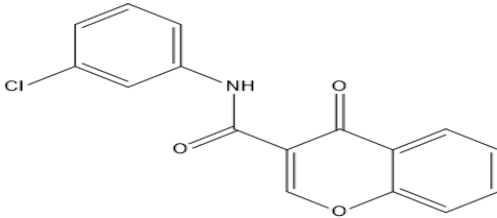
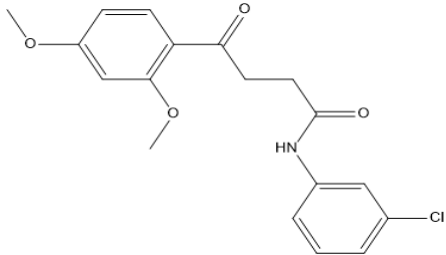
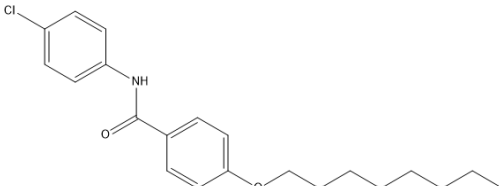
Figure 04: interaction mode of E92 with the active site of MAO-B by Biovia Discoveryviewer.

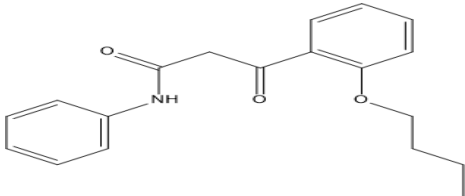
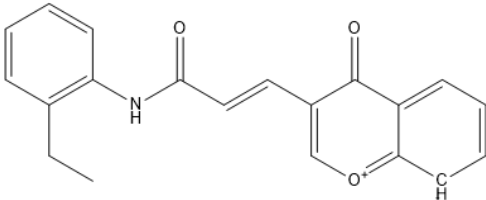
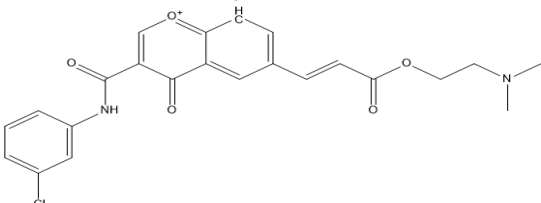
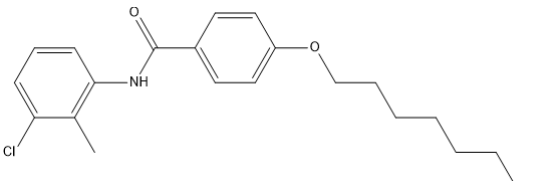
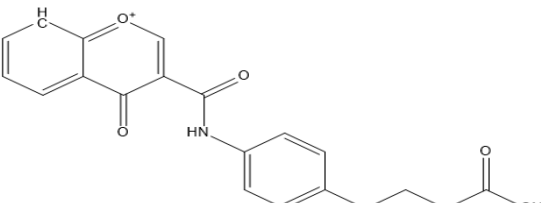
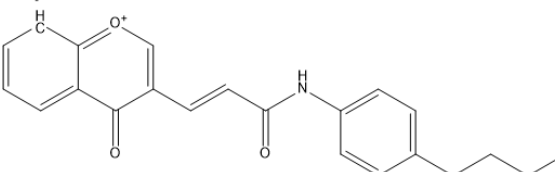
3.3. Proposition of new MAO-B inhibitors

With the objective of developing new MAO-B inhibitors more potent of the E92 inhibitor taken from PDB, we have tested by molecular docking for the inhibitory activity of a collection of similar chemicals of E92 (chromone). The PubChem database offers 730 molecules similar to E92 with a similarity rated up to 86%.

Based on the molecular docking results, we notice a significant improvement in the affinity score ranging from 5.38 M⁻¹ "E92 score" to 9.77 M⁻¹. Table 03 below displays the eight best similar ones ranked according to their score.

Table 03: The scores of the best eight similar ones obtained following molecular docking with Surfex.

Compound	Accession number	Affinity M-1	Structure 2D
E92	132941420	5,38	
S_158	125831223	9,77	
S_674	85634190	8,88	

S_224	154158109	8,80	
S_96	108805864	8,72	
S_215	145988788	8,71	
S_143	125597087	8,69	
S_325	18683983	8,68	
S_59	108794016	8,58	

3.4. Prediction of pharmacological properties

We predicted the pharmacokinetic and toxicity parameters of the most promising hits using SwissADME at <https://www.swissadme.ch> and PreADMET at <https://preadmet.bmdrc.kr>. These parameters consist of their blood- brain barrier (BBB) penetration, gastrointestinal absorption (GI), Cytochrome P450 (CYP)

inhibition and Lipinski's rule of five, and toxicity. The same properties of Chromone (E92) were also predicted for comparison.

As shown in Table 04, all the compounds comply perfectly with Lipinski's, which indicates that

compounds that do not match at least three of the five criteria are likely to cause oral administration difficulties. This allows us to conclude that our molecules have a good oral bioavailability. All potential drugs had to meet Lipinski's Rule of Five, which states that likely orally active drug must complete two of these four properties:

- No more than 5 hydrogen bond donors.
- No more than 10 hydrogen bond acceptors.
- The molecular weight under 500g/mol.
- The Log P below 5 [20]

Table 04: Physio-chemical properties.

Compounds	Formula	Mw(g/mol)	Nr b	Nd h	Na h	Log P	Water solubility	Lipinski rule
E92	C16H10ClNO3	299.71	3	1	3	2.98	Poorly soluble	Yes
S_158	C18H18ClNO4	347.79	8	1	4	3.22	Poorly soluble	Yes
S_674	C21H26ClNO2	359.89	11	1	2	5.64	Poorly soluble	Yes
S_224	C19H21NO3	311.37	9	1	3	3,40	Poorly soluble	Yes
S_96	C20H17NO3	319.35	5	1	3	3,49	Poorly soluble	Yes
S_215	C23H21ClN2O5	440.88	9	1	6	3,40	Poorly soluble	Yes
S_143	C15H13ClFNO2	373.92	11	1	2	5,94	Poorly soluble	Yes
S_325	C20H17NO5	351.35	7	2	5	2,75	Poorly soluble	Yes
S_59	C22H21NO3	347.41	7	1	3	3,93	Poorly soluble	Yes

We have previously used the SwisseADME server to simulate the pharmacokinetic properties of compound E92, and this compound produced a positive result due to the permeability of the blood-

brain barrier. Our main goal is to come up with new inhibitors that can break through this barrier and reach the target at the level of the central nervous system.

It appears from this table 05 that our

best compounds can easily cross the gastrointestinal barrier and reaches the bloodstream efficiently; the compounds S_158, S_224, S_96, and S_59 have a strong ability to pass the blood-brain barrier, which is a critical criterion for drugs with a CNS target. On the other hand the compounds S_674, S_215, S_143 and S_325 do not pass the blood-brain barrier.

The findings suggest that E92 has a favorable effect on the Cyp isoforms. Our compounds show similar results except in the case of S_325, which gives a negative

result on CYP2d9.

Through the PreADMET server, we evaluated the potential toxicity of the eight compounds. The results obtained are represented in table 06. We recall that we used E92 as reference molecule. As shown in table 06, our compounds have no carcinogenic effect, which is a major asset to become a drug candidate. For the following test, all compounds have a mutagenic effect that can induce changes in DNA. All substances showed a moderate inhibition risk in the hERG gene inhibition test.

Table 05: Pharmacokinetics properties

Compounds	GI absorption	BBB penetration	P-gp substrate	CYP 1a2	CYP 2c19	CYP 2c9	CYP 2d9	CYP 3a4
E92	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_158	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_674	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_224	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_96	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_215	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_143	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
S_325	High	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
S_59	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Table 06: Toxicity test results.

Molecules	Carcinogenicity	AMES	HERG inhibition
E92	negative	mutagen	medium risk
S_158	negative	mutagen	medium risk
S_674	negative	mutagen	medium risk
S_224	negative	mutagen	medium risk

S_96	negative	mutagen	medium risk
S_215	negative	mutagen	medium risk
S_143	negative	mutagen	medium risk
S_325	negative	mutagen	medium risk
S_59	negative	mutagen	medium risk

In conclusion, compounds **S_158, S_224, S_96** and **S_59** have a favorable ADMET profile and possibly strong inhibitory efficacy towards the target, and can thus be offered as novel MAO-B inhibitors. All of the information provided will help them improve their chances of becoming medication candidates.

3.5. Interaction of four new MAOB inhibitors

3.5.1. Study interaction compound S_158

The simulation carried out by Surflex; of compound S_158 is characterized by the highest value score 9.77 M^{-1} . The score

leads to the formation of two hydrogen bonds; these bonds are formed between oxygen (O) of the inhibitor and the atoms of the active site TYR60 and SER59 with a distance of 2.22 \AA and 2.14 \AA successively. The 2D diagram also indicates

the presence of two hydrogen carbon bonds between the active site residues CYS172 and the inhibitor with a distance of 3.03 \AA . Also between the active site residues ILE199 and the inhibitor with a distance of 2.53 \AA . the Compound S_158 is also stabilized by numerous hydrophobic interactions with residue and Pi type bonds: CYS397, ARG42, GLY57, TYR398, TYR435, TYR326 and LEU171 (figure 05).

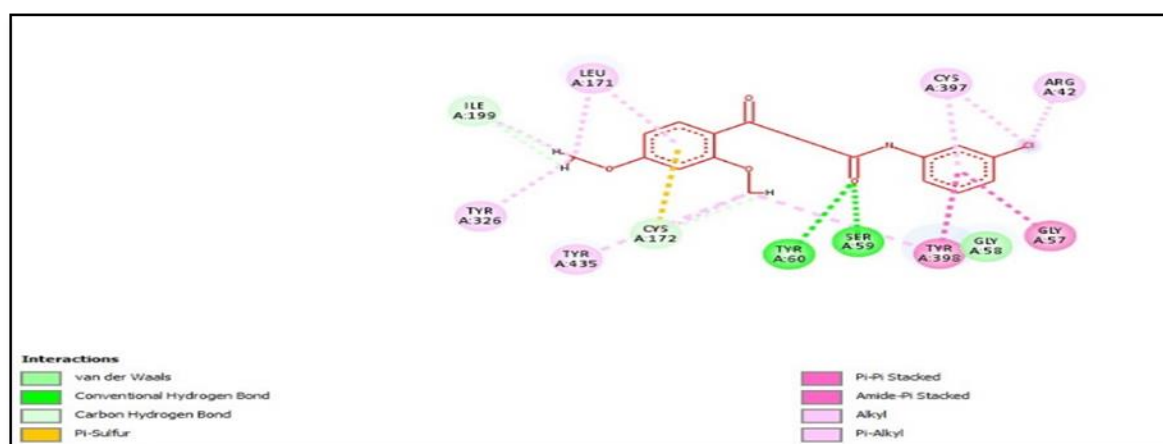


Figure 05: Interaction mode of compound S_158 with the active site of MAO-B by BioviaDiscovery viewer.

3.5.2. Study interaction compound S_224.

Surflex run the stimulation of compound S_224 with a score of 8.80M.

The score is defined by the formation of two hydrogen bonds formed between oxygen (O) of the inhibitor and the residue of the active site TYR60 and SER59 with a distance of 2.23 Å and 1.94 Å successively. The 2D diagram also indicates the presence of two hydrogen carbon bond between the active site residue

GLN206 and the carbon of inhibitor with a distance of 2.84Å and between the active site residue GLY58 and the inhibitor with a distance of 2.81Å. Compound S_244 is also stabilized by numerous hydrophobic interactions and Pi type bonds with residues: ILE198, ILE199, CYS172, TYR435, TYR398, CYS397 and GLY57 (Figure 06).

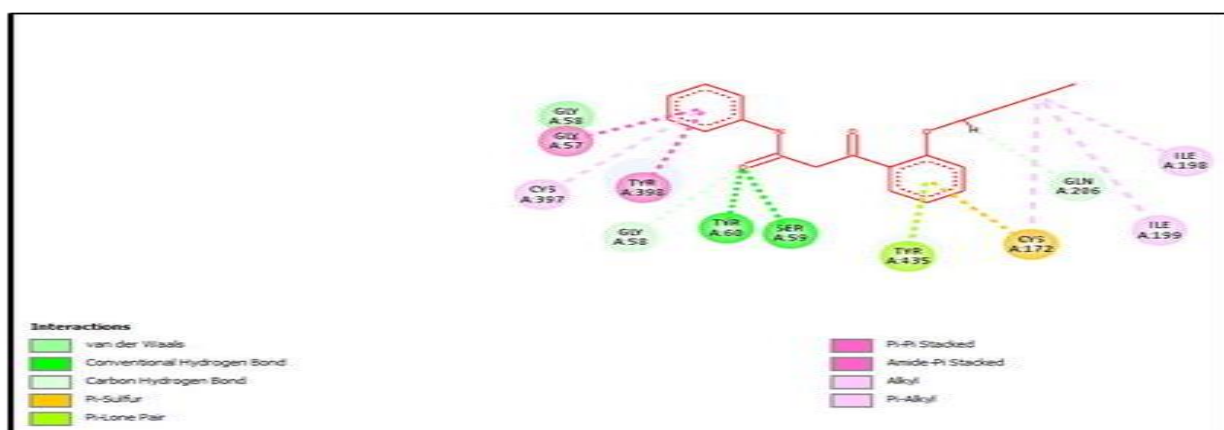


Figure 06: Interaction mode of compound S_244 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer.

3.5.3. Study interaction compound S_96

The simulation carried out by Surflex; of compound S_96 is characterized by value score 8.72 M⁻¹. This score results in the formation of a two hydrogen bonds; which the first one is formed between the amine function (NH) of inhibitor and residue of the active site LEU171 with a distance of 2.26 Å and the second one is formed between oxygen (O) of the Inhibitor and the

residue of the active site TYR435 with distance of 2.26 Å. Also, present a hydrogen carbon bond between the active site residue PHE168 and the inhibitor benzene ring with a distance of 2.39Å. The Compound S_96 is also stabilized by numerous hydrophobic interactions with residue and Pi type bonds: ILE316, ILE199, CYS172, TYR326, PHE 343 and TYR 398 (figure07).

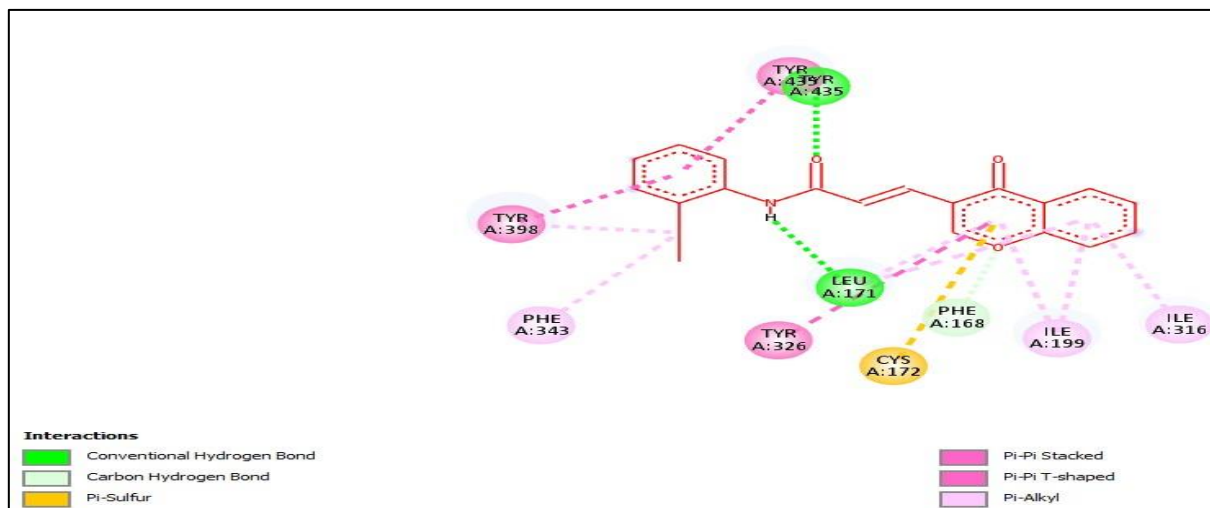


Figure 07: Interaction mode of compound S_96 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer.

3.5.4. Study interaction compound S_59

The simulation carried out by Surfex; of compound S_59 is characterized by value score $8.56M^{-1}$. This score results in the formation of a single hydrogen bond; which is formed between the oxygen (O) inhibitor benzene ring and the TYR398

residue of the active site with distance 2.68\AA . Numerous hydrophobic Interactions and Pi type bonds with residue also stabilize compound S_59: ILE199, TYR326, CYS172, LEU 171, LEU 164, ILE 316, LEU167 and PRO104 (figure 08).

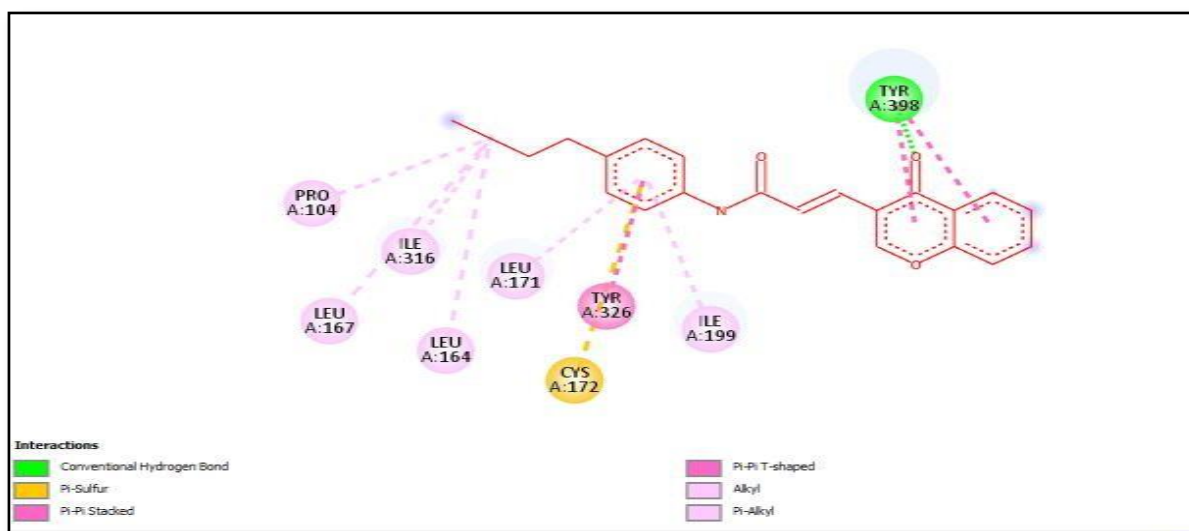


Figure 08: Interaction mode of compound S_59 with the active site of MAO-B by Biovia Discovery viewer.

4. Conclusion

The test by the RMSD, visual analysis and linear regression allows us to conclude that Surflex is an excellent program for molecular docking. The results of the virtual screening of 730 structures by the Surflex software allowed us to select the eight best compounds that can be proposed as the best inhibitors of our therapeutic target and for which we

did an ADME/Toxicity study by the SwissADME and PreADMET server. Four compounds have a favorable ADMET profile and possibly strong inhibitory efficacy towards the target. Finally, we were able to elucidate the interaction mechanisms between the four inhibitors proposed by Surflex and the MAOB enzyme by visualizing the hydrogen and hydrophobic bonds.

Reference

[1] P. A. Trimmer and J. P. Bennett, "The cybrid model of sporadic Parkinson's disease," *Exp. Neurol.*, vol. 218, no. 2, pp. 320–325, 2009, doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.016.

[2] F. N. Emamzadeh and A. Surguchov, "Parkinson's disease: Biomarkers, treatment, and risk factors," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, no. AUG. Frontiers Media S.A., p. 612, Aug. 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00612.

[3] A. D. Gitler, P. Dhillon, and J. Shorter, "Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope," *DMM Dis. Model. Mech.*, vol. 10, no. 5, pp. 499–502, 2017, doi: 10.1242/dmm.030205.

[4] C. D. Binde, I. F. Tvette, J. Gåsemyr, B. Natvig, and M. Klemp, "A multiple treatment comparison

meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 84, no. 9. Blackwell Publishing Ltd, pp. 1917–1927, Sep. 2018, doi: 10.1111/bcp.13651.

[5] T. B. Stoker, K. M. Torsney, and R. A. Barker, "Emerging treatment approaches for Parkinson's disease," *Front. Neurosci.*, vol. 12, no. OCT, pp. 1–10, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00693.

[6] L. Dezsi and L. Vecsei, "Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease," *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets*, vol. 16, no. 4, pp. 425–439, 2017, doi: 10.2174/1871527316666170124165222.

[7] D. Robakis and S. Fahn, "Defining

the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease," *CNS Drugs*, vol. 29, no. 6, pp. 433–441, Jun. 2015, doi: 10.1007/s40263-015-0249-8.

[8] H. Belhoula, E. H. Mokrani, A. Bensegueni, and D. Bioud, "Highlight of New Phosphodiesterase 10A Inhibitors Using Molecular Docking," *Curr. Res. Bioinforma.*, vol. 8, no. 1, pp. 34–37, 2019, doi: 10.3844/ajbsp.2019.34.37. 281–306, 2007, doi: 10.1007/s10822-007-9114-2.

[9] D. S. Client, D. Studio, T. Discovery, and S. Client, "Introduction to the Discovery Studio Client," pp. 1–7.

[10] "Open Babel."

[11] "GitHub - mimminou/PDBASER: A Fast Chain / Ligand Extractor and organizer."

[12] E. H. Mokrani, Y. Krid, and A. Bensegueni, "Highlighting of a New Flavonol Derivatives as a Potent Antihypertensive Compound using Molecular Docking," *J. Acad.*, vol. 3, no. 2, pp. 59–66, 2013.

[13] "About PubChem."

[14] Teniou, "République Algérienne Démocratique et Populaire Université Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la

Nature et de la Vie Département de Biochimie et Microbiologie N ° de série : Option : Technologie des Explorations Biochimiques Thème Concept," 2012.

[15] A. CHIKHI, "Calculs et modelisations des interactions peptide deformylase – substances antibacteriennes a l'aide de techniques de docking" (arrimage) moleculaire," pp. 1–126, 2007.

[16] M. A. Miteva, S. Violas, M. Montes, D. Gomez, P. Tuffery, and B. O. Villoutreix, "FAF-Drugs: Free ADME/tox filtering of compound collections," *Nucleic Acids Res.*, vol. 34, no. WEB. SERV. ISS., pp. 738–744, 2006, doi: 10.1093/nar/gkl065.

[17] S. Teniou, "Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses," 2012.

[18] A. Chikhi and A. Bensegueni, "Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs," *J. Proteomics Bioinform.*, vol. 01, no. 03, pp. 161–165, 2008, doi: 10.4172/jpb.1000022.

[19] B. 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 lipoxigénase et la cyclooxygénase,"

2007.

[20] A. Merzoug, H. Boucherit, R. Khaled, A. Chefiri, A. Chikhi, and A. Bensegueni, "Molecular docking

study of the acetylcholinesterase inhibition," *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, vol. 34, no. 1, pp. 20–27, 2021, doi: 10.2478/cipms-2021-0005.

Références Bibliographique

- [1] Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Apr 2;10(4):a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118. PMID: 28716886; PMCID: PMC5880171.
- [2] M. T. Villanueva, "Neurodegenerative disease:," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 16, no. 10, pp. 678–679, 2017, doi: 10.1038/nrd.2017.180.
- [3] R. L. Nussbaum and C. E. Ellis, "Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease," 2003.
- [4] T. Schiestel, "Etude de l' influence des mécanismes infectieux sur les processus neurodégénératifs de la maladie de Parkinson : nouvel enjeu des anti-infectieux ? To cite this version : HAL Id : hal-01932072 soutenance et mis à disposition de l' ensemble de la Contact," 2018.
- [5] A. Elbaz, L. Carcaillon, S. Kab, and F. Moisan, "EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON ' S DISEASE," *Rev. Neurol. (Paris).*, vol. 1580, no. 1, pp. 1–13, 2015, doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012.
- [6] thèse de doctorat UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEN Lalout W, "Contribution a la modélisation des interactions dans les biomolécules : Cas de la Maladie de Parkinson," 2016.
- [7] T. B. Stoker, K. M. Torsney, and R. A. Barker, "Emerging treatment approaches for Parkinson's disease," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, no. OCT. Frontiers Media S.A., p. 693, Oct. 08, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00693.
- [8] H. Gohlke and G. Klebe, "Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 41, no. 15, pp. 2644–2676, 2002, doi: 10.1002/1521-3773(20020802)41:15<2644::AID-ANIE2644>3.0.CO;2-O.
- [9] J. Reis *et al.*, "Tight-Binding Inhibition of Human Monoamine Oxidase B by Chromone Analogs: A Kinetic, Crystallographic, and Biological Analysis," *J. Med. Chem.*, vol. 61, no. 9, pp. 4203–4212, 2018, doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00357.
- [10] P. E. Ludwig and M. Varacallo, *Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS)*. 2019.
- [11] Mark F. Bear • Barry W. Connors • Michael A. Paradiso, *à la découverte du cerveau*, 4eme édit. 2016.
- [12] T. A. Hardy, "Spinal Cord Anatomy and Localization," *Continuum (Minneap. Minn.)*, vol. 27, no. 1, pp. 12–29, 2021, doi: 10.1212/CON.0000000000000899.
- [13] "Anatomie." <http://association-amtas.e-monsite.com/pages/anatomie/anatomie.html> (accessed Apr. 11, 2021).
- [14] W. Kahle and M. Frotscher, "Anatomie 5," p. 395, 2015.
- [15] Gerard J Tortora; Bryan Derrickson, "Anatomie et physiologie," *Boeck Supérieur*, 2018. https://books.google.dz/books?id=R6x2DwAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false (accessed Apr. 11, 2021).
- [16] T. Bryan, Kolb; Ian Q ,Whishaw; Gordon Campbell, *Cerveau et comportement*, 3eme ed. 2019.
- [17] "Système nerveux - Cours Pharmacie." <https://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html> (accessed Apr. 11, 2021).
- [18] S. G. Reich and J. M. Savitt, "Parkinson's Disease," *Med. Clin. North Am.*, vol. 103, no. 2, pp. 337–350, 2019, doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.014.
- [19] F. A. Scorza *et al.*, "Sudden unexpected death in Parkinson's disease (SUDPAR): A review of publications since the decade of the brain," *Clinics*, vol. 72, no. 11, pp. 649–651, 2017, doi: 10.6061/clinics/2017(11)01.
- [20] L. Defebvre, "Is the Parkinson's disease clinically defined?," *Prat. Neurol. - FMC*, vol. 5, no. 2, pp. 152–158, 2014, doi: 10.1016/j.praneu.2014.01.011.

- [21] S. Fahn and D. Sulzer, “Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease,” *NeuroRx*, vol. 1, no. 1, pp. 139–154, 2004, doi: 10.1602/neurorx.1.1.139.
- [22] C. G. Goetz, “Descriptions and Neurological Therapies,” *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 1:a008862, pp. 1–15, 2011.
- [23] T. R. Mhyre, R. Nw, J. T. Boyd, G. Hall, and C. Room, *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*, vol. 65. 2012.
- [24] M. Goedert and A. Compston, “Parkinson’s disease - The story of an eponym,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 14, no. 1, pp. 57–63, 2018, doi: 10.1038/nrneurol.2017.165.
- [25] C. McDonald, G. Gordon, A. Hand, R. W. Walker, and J. M. Fisher, “200 Years of Parkinson’s disease: What have we learnt from James Parkinson?,” *Age Ageing*, vol. 47, no. 2, pp. 209–214, 2018, doi: 10.1093/ageing/afx196.
- [26] J. Jankovic, “Parkinson’s disease: Clinical features and diagnosis,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368–376, 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- [27] W. Regragui *et al.*, “Profile of idiopathic Parkinson’s disease in Moroccan patients,” *Int. Arch. Med.*, vol. 7, no. 1, pp. 2–7, 2014, doi: 10.1186/1755-7682-7-10.
- [28] O. B. Tysnes and A. Storstein, “Epidemiology of Parkinson’s disease,” *J. Neural Transm.*, vol. 124, no. 8, pp. 901–905, 2017, doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
- [29] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frokris, and T. D. L. Steeves, “The prevalence of Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis,” *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 13, pp. 1583–1590, 2014, doi: 10.1002/mds.25945.
- [30] K. S. M. Taylor, J. A. Cook, and C. E. Counsell, “Heterogeneity in male to female risk for Parkinson’s disease [1],” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, no. 8, pp. 905–906, 2007, doi: 10.1136/jnnp.2006.104695.
- [31] “Parkinson: des groupes de parole pour améliorer la prise en charge de la maladie.” <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/100170-parkinson-des-groupes-de-parole-pour-ameliorer-la-prise-en-charge-de-la-maladie> (accessed Jul. 09, 2021).
- [32] M. Aubignat, M. Tir, and P. Krystkowiak, “Non-motor symptoms of Parkinson’s disease from pathophysiology to early diagnosis,” *Rev. Med. Interne*, 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.019.
- [33] P. D. Entity and R. Factors, “Parkinson ’ s Disease and Its Management,” vol. 40, no. 8, pp. 504–511, 2015.
- [34] T. Capriotti and K. Terzakis, “Parkinson disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease that affects one million people in the United States. This article reviews the etiology and pathophysiology of PD, risk factors, clinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment ,” vol. 34, no. 6, pp. 300–307, 2016.
- [35] A. Prigent, A. Lionnet, A. G. Corbillé, and P. Derkinderen, “Neuropathologie et physiopathologie de la maladie de Parkinson : focus sur l’ α -synucléine,” *Press. Medicale*, vol. 46, no. 2, pp. 182–186, 2017, doi: 10.1016/j.lpm.2016.11.010.
- [36] thèse de doctorat Université de Montréal La L. Sid-Otmane, “thèse intitulé La lévodopa est-elle néfaste pour la cognition dans la maladie de Parkinson?,” *thèse*, 2014.
- [37] J. Massano and K. P. Bhatia, “Clinical Approach to Parkinson ’ s Disease :,” *Cold Spring Harb. Lab. Press*, vol. 2, no. 6, pp. 1–16, 2012.
- [38] N. Ball, W.-P. Teo, S. Chandra, and J. Chapman, “Parkinson’s Disease and the Environment,” *Front. Neurol.*, vol. 10, no. March, 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.00218.
- [39] O. Corti and A. Brice, “La maladie de Parkinson : que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales ?,” *Médecine/Sciences*, vol. 19, no. 5, pp. 613–619, 2003, doi: 10.1051/medsci/2003195613.
- [40] J. P. Belon, “Parkinson’s disease, a slow and progressive development,” *Actual. Pharm.*, vol.

- 59, no. 595–596, pp. 20–24, 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.03.008.
- [41] D. Grabli, “Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs,” *Press. Medicale*, vol. 46, no. 2, pp. 187–194, 2017, doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.003.
- [42] J. P. Chevalier, “Actualite De La Maladie De Parkinson,” *Lyon Mediterr. Med. Med. du Sud-Est*, vol. 27, no. 15–16, p. 744, 2018.
- [43] E. Tolosa, G. Wenning, and W. Poewe, “The diagnosis of Parkinson’s disease,” *Lancet Neurol.*, vol. 5, no. 1, pp. 75–86, 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4.
- [44] M. Defebvre, Luc; Verin, “La maladie de Parkinson,” 2020. https://books.google.dz/books?hl=en&lr=&id=VF3UDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=le+diagnostic+de+la+maladie+de+parkinson&ots=EOT_W-Lgtc&sig=JLwot9QN34cFuUPec13h-X2KckA&redir_esc=y#v=onepage&q=le+diagnostic+de+la+maladie+de+parkinson&f=false (accessed Apr. 10, 2021).
- [45] L. Nisa and R. Giger, “Practice Clinical images - Lingua plicata,” *Cmaj*, vol. 184, no. 3, p. 2012, 2012, doi: 10.1503/cmaj.
- [46] G. Pagano, F. Niccolini, and M. Politis, “Imaging in Parkinson’s disease,” *Clin. Med. J. R. Coll. Physicians London*, vol. 16, no. 4, pp. 371–375, 2016, doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-371.
- [47] D. G. Grosset, G. J. A. Macphee, and M. Nairn, “Diagnosis and pharmacological management of Parkinson’s disease: Summary of SIGN guidelines,” *BMJ*, vol. 340, no. 7739, p. 206, 2010, doi: 10.1136/bmj.b5614.
- [48] F. N. Emamzadeh and A. Surguchov, “Parkinson’s disease: Biomarkers, treatment, and risk factors,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, no. AUG. Frontiers Media S.A., p. 612, Aug. 30, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00612.
- [49] V. Chhor, C. Karachi, A. M. Bonnet, L. Puybasset, and T. Lescot, “Anesthésie et maladie de Parkinson,” *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 30, no. 7–8, pp. 559–568, 2011, doi: 10.1016/j.annfar.2011.02.012.
- [50] L. Defebvre, “La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés,” *Med. Nucl.*, vol. 31, no. 6, pp. 304–313, 2007, doi: 10.1016/j.mednuc.2007.03.013.
- [51] L. Defebvre and C. Moreau, “Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson,” *Press. Medicale*, vol. 46, no. 2, pp. 218–224, 2017, doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.018.
- [52] S. Thobois and E. Broussolle, “Initial management of Parkinson disease,” *Press. Medicale*, vol. 36, no. 1 II, pp. 86–91, 2007, doi: 10.1016/j.lpm.2006.09.011.
- [53] C. W. Olanow, M. B. Stern, and K. Sethi, “The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009),” *Neurology*, vol. 72, no. 21 SUPPL. 4, 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c.
- [54] P. Cesaro and L. Defebvre, “Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson à la phase précoce (de novo et «lune de miel»),” *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 170, no. 4, pp. 237–246, 2014, doi: 10.1016/j.neurol.2013.10.015.
- [55] S. Colombat and M. Boulin, “Therapeutic approaches in Parkinson’s disease,” *Actual. Pharm.*, vol. 59, no. 595–596, pp. 25–28, 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.03.009.
- [56] A. Schrag, “Entacapone in the treatment of Parkinson’s disease,” *Lancet Neurol.*, vol. 4, no. 6, pp. 366–370, 2005, doi: 10.1016/S1474-4422(05)70098-3.
- [57] R. Katzenschlager, C. Sampaio, J. Costa, and A. Lees, “Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson’s disease,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, 2002, doi: 10.1002/14651858.cd003735.
- [58] A. Agarram and S. A. Benali, “Traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson-Revue de la littérature Traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson Revue de la littérature,” pp. 1–3, 2008.
- [59] R. Chen *et al.*, “Novel tricyclic pyrazolo[1,5-d][1,4]benzoxazepin-5(6H)-one: Design, synthesis,

- model and use as hMAO-B inhibitors,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 24, no. 8, pp. 1741–1748, 2016, doi: 10.1016/j.bmc.2016.02.045.
- [60] C. Huang, J. Xiong, H. Da Guan, C. H. Wang, X. Lei, and J. F. Hu, “Discovery, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of (R)-5-methylmellein and its analogs as selective monoamine oxidase A inhibitors,” *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 27, no. 10, pp. 2027–2040, 2019, doi: 10.1016/j.bmc.2019.03.060.
- [61] M. Bortolato, K. Chen, and J. C. Shih, “Monoamine oxidase inactivation: From pathophysiology to therapeutics,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 13–14, pp. 1527–1533, 2008, doi: 10.1016/j.addr.2008.06.002.
- [62] D. E. Edmondson and C. Binda, “Monoamine oxidases,” *Subcell. Biochem.*, vol. 87, pp. 117–139, 2018, doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_5.
- [63] J. Harro and L. Oreland, “The role of MAO in personality and drug use,” *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 69, pp. 101–111, 2016, doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.013.
- [64] K. Cheng *et al.*, “Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Design , synthesis and biological evaluation of novel human monoamine oxidase B inhibitors based on a fragment in an X-ray crystal structure,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 29, no. 8, pp. 1012–1018, 2019, doi: 10.1016/j.bmcl.2019.02.008.
- [65] J. C. Shih, “Monoamine oxidase isoenzymes: genes, functions and targets for behavior and cancer therapy,” *J. Neural Transm.*, vol. 125, no. 11, pp. 1553–1566, 2018, doi: 10.1007/s00702-018-1927-8.
- [66] A. S. Van Dyk and J. P. Petzer, “3-Coumaranone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase,” pp. 5479–5489, 2015.
- [67] M. S. Nel, A. Petzer, J. P. Petzer, and L. J. Legoabe, “Bioorganic Chemistry 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase,” *Bioorg. Chem.*, vol. 69, pp. 20–28, 2016, doi: 10.1016/j.bioorg.2016.09.004.
- [68] thèse de doctorat “Université toulouse iii paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques,” T. GALAND, *Thèse d’Etat*, no. Ccmm, p. 123, 2016.
- [69] C. Coatrieux, M. L. Rochette, M. P. Valet, and M. A. Parini, “Monoamine oxydases et athérosclérose : signalisation mitogène et études in vivo,” 2007.
- [70] C. Pierre, “mutation de la MAO (MonoAmine Oxydase) Thèse de doctorat Université Paris-Saclay,” 2020.
- [71] I. Dolej̃ *et al.*, “Journal of Molecular Catalysis B : Enzymatic Immobilisation and kinetics of monoamine oxidase (MAO-N-D5) enzyme in polyvinyl alcohol gels Kristína Markõ,” vol. 129, pp. 69–74, 2016, doi: 10.1016/j.molcatb.2016.04.009.
- [72] H. Gaweska and P. F. Fitzpatrick, “Structures and mechanism of the monoamine oxidase family,” *Biomol. Concepts*, vol. 2, no. 5, pp. 365–377, 2011, doi: 10.1515/BMC.2011.030.
- [73] R. M. Geha, K. Chen, J. Wouters, and J. C. Shih, “Analysis of conserved active site residues in monoamine oxidase A and B and their three-dimensional molecular modeling,” *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 19, pp. 17209–17216, 2002, doi: 10.1074/jbc.M110920200.
- [74] M. B. H. Youdim and Y. S. Bakhle, “Monoamine oxidase: Isoforms and inhibitors in Parkinson’s disease and depressive illness,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 147, no. SUPPL. 1, 2009, doi: 10.1038/sj.bjp.0706464.
- [75] M. B. H. Youdim, D. Edmondson, and K. F. Tipton, “The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 7, no. 4, pp. 295–309, 2006, doi: 10.1038/nrn1883.
- [76] C. Binda, P. Newton-Vinson, F. Hubálek, D. E. Edmondson, and A. Mattevi, “Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders,” *Nat. Struct. Biol.*, vol. 9, no. 1, pp. 22–26, 2002, doi: 10.1038/nsb732.

- [77] R. R. Ramsay, “Molecular aspects of monoamine oxidase B,” *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, vol. 69, pp. 81–89, 2016, doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.005.
- [78] R. Borštnar, M. Repič, S. C. L. Kamerlin, R. Vianello, and J. Mavri, “Computational study of the pK_a values of potential catalytic residues in the active site of monoamine oxidase B,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 8, no. 10, pp. 3864–3870, 2012, doi: 10.1021/ct300119u.
- [79] “Figure 4 from Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders | Semantic Scholar.” <https://www.semanticscholar.org/paper/Structure-of-human-monoamine-oxidase-B%2C-a-drug-for-Binda-Newton-Vinson/113ff8c4c1711c28f74701f67b29a2e9c59019dd/figure/4> (accessed Apr. 30, 2021).
- [80] J. Segura-Aguilar, I. Paris, P. Muñoz, E. Ferrari, L. Zecca, and F. A. Zucca, “Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson’s disease,” *J. Neurochem.*, vol. 129, no. 6, pp. 898–915, 2014, doi: 10.1111/jnc.12686.
- [81] P. Dhiman, N. Malik, E. Sobarzo-Sánchez, E. Uriarte, and A. Khatkar, “Quercetin and related chromenone derivatives as monoamine oxidase inhibitors: Targeting neurological and mental disorders,” *Molecules*, vol. 24, no. 3, 2019, doi: 10.3390/molecules24030418.
- [82] J. P. Petzer, N. Castagnoli, M. A. Schwarzschild, J. F. Chen, and C. J. Van der Schyf, “Dual-Target-Directed Drugs that Block Monoamine Oxidase B and Adenosine A_{2A} Receptors for Parkinson’s Disease,” *Neurotherapeutics*, vol. 6, no. 1, pp. 141–151, 2009, doi: 10.1016/j.nurt.2008.10.035.
- [83] S. Höfs, T. Greiner, G. Göbel, A. Talke, and F. Lisdat, “Activity determination of human monoamine oxidase B (Mao B) by selective capturing and amperometric hydrogen peroxide detection,” *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 328, no. October, 2021, doi: 10.1016/j.snb.2020.129020.
- [84] D. Robakis and S. Fahn, “Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson’s Disease,” *CNS Drugs*, vol. 29, no. 6, pp. 433–441, Jun. 2015, doi: 10.1007/s40263-015-0249-8.
- [85] M. Pinto *et al.*, “Boosting drug discovery for parkinson’s: Enhancement of the delivery of a monoamine oxidase-b inhibitor by brain-targeted pegylated polycaprolactone-based nanoparticles,” *Pharmaceutics*, vol. 11, no. 7, pp. 1–21, 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11070331.
- [86] M. Entzeroth and A. K. Ratty, “Monoamine Oxidase Inhibitors—Revisiting a Therapeutic Principle,” *Open J. Depress.*, vol. 06, no. 02, pp. 31–68, 2017, doi: 10.4236/ojd.2017.62004.
- [87] E. Cereda *et al.*, “Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson’s disease: a head-to-head 3-year retrospective case–control study,” *J. Neurol.*, vol. 264, no. 6, pp. 1254–1263, 2017, doi: 10.1007/s00415-017-8523-y.
- [88] D. Q. Jiang, M. X. Li, L. L. Jiang, X. B. Chen, and X. W. Zhou, “Comparison of selegiline and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in the treatment of Parkinson’s disease: a meta-analysis,” *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 769–779, 2020, doi: 10.1007/s40520-019-01232-4.
- [89] T. Müller and J. D. Möhr, “Pharmacokinetics of monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson’s disease: current status,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 15, no. 5, pp. 429–435, 2019, doi: 10.1080/17425255.2019.1607292.
- [90] “Selegiline | C₁₃H₁₇N - PubChem,” 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selegiline#section=Structures> (accessed Jun. 14, 2021).
- [91] F. Stocchi, C. Fossati, and M. Torti, “Rasagiline for the treatment of Parkinsons disease: An update,” *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 16, no. 14, pp. 2231–2241, 2015, doi:

- 10.1517/14656566.2015.1086748.
- [92] F. Viallet, S. Pitel, S. Lancrenon, and O. Blin, "Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 29, no. 1, pp. 23–31, 2013, doi: 10.1185/03007995.2012.752351.
- [93] J. P. M. Finberg and J. M. Rabey, "Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology," *Front. Pharmacol.*, vol. 7, no. OCT, pp. 1–15, 2016, doi: 10.3389/fphar.2016.00340.
- [94] D. R. Scale, "Safinamide for parkinson," *Drug Ther. Bull.*, vol. 56, no. 5, pp. 54–57, 2018.
- [95] C. Cattaneo, J. Kulisevsky, V. Tubazio, and P. Castellani, "Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain," *Adv. Ther.*, vol. 35, no. 4, pp. 515–522, 2018, doi: 10.1007/s12325-018-0687-z.
- [96] "Safinamide | C17H19FN2O2 - PubChem," 2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131682> (accessed Jun. 14, 2021).
- [97] N. T. Tzvetkov, S. Hinz, P. Küppers, M. Gastreich, and C. E. Müller, "Indazole-and indole-5-carboxamides: Selective and reversible monoamine oxidase B inhibitors with subnanomolar potency," *J. Med. Chem.*, vol. 57, no. 15, pp. 6679–6703, 2014, doi: 10.1021/jm500729a.
- [98] N. T. Tzvetkov, H. G. Stammler, B. Neumann, S. Hristova, L. Antonov, and M. Gastreich, "Crystal structures, binding interactions, and ADME evaluation of brain penetrant N-substituted indazole-5-carboxamides as subnanomolar, selective monoamine oxidase B and dual MAO-A/B inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 127, pp. 470–492, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.011.
- [99] E. M. Van der Walt *et al.*, "Inhibition of monoamine oxidase by (E)-styrylisatin analogues," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 9, pp. 2509–2513, 2009, doi: 10.1016/j.bmcl.2009.03.030.
- [100] C. I. Manley-King, J. J. Bergh, and J. P. Petzer, "Inhibition of monoamine oxidase by selected C5- and C6-substituted isatin analogues," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 19, no. 1, pp. 261–274, 2011, doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.028.
- [101] L. J. Legoabe, A. Petzer, and J. P. Petzer, "Selected C7-substituted chromone derivatives as monoamine oxidase inhibitors," *Bioorg. Chem.*, vol. 45, pp. 1–11, 2012, doi: 10.1016/j.bioorg.2012.08.003.
- [102] A. N. Mpitimpiti, J. P. Petzer, A. Petzer, J. H. L. Jordaan, and A. C. U. Lourens, "Synthesis and evaluation of chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase," *Mol. Divers.*, vol. 23, no. 4, pp. 897–913, 2019, doi: 10.1007/s11030-019-09917-8.
- [103] L. J. Legoabe, A. Petzer, and J. P. Petzer, "Selected chromone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 22, no. 17, pp. 5480–5484, 2012, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.07.025.
- [104] N. Ivanova, V. Gugleva, M. Dobрева, I. Pehlivanov, S. Stefanov, and V. Andonova, "We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %," *Intech*, vol. i, no. tourism, p. 13, 2016.
- [105] E. F. Schmid and D. A. Smith, "Keynote review: Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth?," *Drug Discov. Today*, vol. 10, no. 15, pp. 1031–1039, 2005, doi: 10.1016/S1359-6446(05)03524-5.
- [106] P. Muntha, "Drug Discovery & Development - A Review," *Res. Rev. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 5, no. 1, pp. 135–142, 2016, [Online]. Available: <http://www.rroij.com/open-access/drug-discovery--development--a-review-.php?aid=78654>.
- [107] A. Arrault, "Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma," p. 12, 2007, [Online]. Available: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00275585>.

- [108] L. Pinzi and G. Rastelli, "Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 18, 2019, doi: 10.3390/ijms20184331.
- [109] N. Brooijmans and I. D. Kuntz, "Molecular recognition and docking algorithms," *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, vol. 32, pp. 335–373, 2003, doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.142532.
- [110] w. Dias, R., de azevedo Jr., "molecular docking algorithms. current drug targets," 2008, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19128213/>.
- [111] L. G. Ferreira, R. N. Dos Santos, G. Oliva, and A. D. Andricopulo, *Molecular docking and structure-based drug design strategies*, vol. 20, no. 7. 2015.
- [112] G. Heberle and W. F. de Azevedo, "Bio-Inspired Algorithms Applied to Molecular Docking Simulations," *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, no. 9, pp. 1339–1352, 2011, doi: 10.2174/092986711795029573.
- [113] "Molecular Docking Service - Creative Proteomics." <https://www.creative-proteomics.com/services/molecular-docking-service.htm> (accessed May 01, 2021).
- [114] J. Krüger *et al.*, "Performance studies on distributed virtual screening," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/624024.
- [115] D. B. Kitchen, H. Decornez, J. R. Furr, and J. Bajorath, "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 3, no. 11, pp. 935–949, 2010, doi: 10.1038/nrd1549.
- [116] E. B. De Oliveira, "Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases : influence des structures de la lipase et du flavonoïde et sur la régiosélectivité de la bioconversion To cite this version : HAL Id : tel-01748779 soutenance ," 2018.
- [117] K. Gutberlet and R. Rudolph, "Angiosis carcinomatosa bei Mammatumoren der Hündin - Häufigkeit und Verbindung mit prognostisch wichtigen Faktoren," *Kleintierpraxis*, vol. 41, no. 7, pp. 473–482, 2008.
- [118] I. A. Guedes, F. S. S. Pereira, and L. E. Dardenne, "Empirical scoring functions for structure-based virtual screening: Applications, critical aspects, and challenges," *Front. Pharmacol.*, vol. 9, no. SEP, pp. 1–18, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01089.
- [119] R. Quiroga and M. A. Villarreal, "Vinardo: A scoring function based on autodock vina improves scoring, docking, and virtual screening," *PLoS One*, vol. 11, no. 5, pp. 1–18, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0155183.
- [120] E. Weidenhammer and G. J. Tsongalis, "An overview of molecular genetics," *Mol. Diagnostics Clin. Lab.*, vol. 4, pp. 259–266, 2005, doi: 10.1385/1-59259-928-1:259.
- [121] M. Brut, "Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : les Modes Statiques To cite this version :," 2009.
- [122] N. Lagarde, "Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6," p. 316, 2015.
- [123] J. Fan, A. Fu, and L. Zhang, "Progress in molecular docking," *Quant. Biol.*, vol. 7, no. 2, pp. 83–89, 2019, doi: 10.1007/s40484-019-0172-y.
- [124] "ENZYMOLOGIE. Dr KASSOUL. A 1 ERE ANNEE MEDECINE DENTAIRE PLAN I/ GENERALITES ET DEFINITIONS II/ CARACTERISTIQUES DES ENZYMES - PDF Free Download." <https://docplayer.fr/50841004-Enzymologie-dr-kassoul-a-1-ere-annee-medecine-dentaire-plan-i-generalites-et-definITIONS-ii-caracteristiques-des-enzymes.html> (accessed May 01, 2021).
- [125] E. H. Mokrani, "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 Magister Université Frères Mentouri Constantine.," pp. 2011–2012, 2012.

- [126] R. Algerienne, D. Et, R. Scientifique, U. Des, S. Et, and D. E. L. A. Technologie 2008.
- [127] P. W. Rose *et al.*, “The RCSB protein data bank: Integrative view of protein, gene and 3D structural information,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, no. D1, pp. D271–D281, 2017, doi: 10.1093/nar/gkw1000.
- [128] D. S. Goodsell *et al.*, “RCSB Protein Data Bank: Enabling biomedical research and drug discovery,” *Protein Sci.*, vol. 29, no. 1, pp. 52–65, 2020, doi: 10.1002/pro.3730.
- [129] S. K. Burley *et al.*, “RCSB Protein Data Bank: Biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 47, no. D1, pp. D464–D474, 2019, doi: 10.1093/nar/gky1004.
- [130] W. G. Touw *et al.*, “A series of PDB-related databanks for everyday needs,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 43, no. D1, pp. D364–D368, 2015, doi: 10.1093/nar/gku1028.
- [131] C. Burley, S. K., Berman, H. M., Christie, C., Duarte, J. M., Feng, Z., Westbrook, J., ... Zardecki, “Tools for Protein Science Protein Science DOI 10.1002/pro. 3730,” 2017, doi: 10.1002/pro.
- [132] thèse de doctora Université Frères Mentouri ConstantineA. CHIKHI, “Calculs et modelisations des interactions peptide deformylase – substances antibacteriennes a l’aide de techniques de docking” (arrimage) moleculaire,” pp. 1–126, 2007.
- [133] Z. Wang *et al.*, “Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: The prediction accuracy of sampling power and scoring power,” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 18, no. 18, pp. 12964–12975, 2016, doi: 10.1039/c6cp01555g.
- [134] K. Onodera, K. Satou, and H. Hirota, “Evaluations of molecular docking programs for virtual screening,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 47, no. 4, pp. 1609–1618, 2007, doi: 10.1021/ci7000378.
- [135] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, “Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery,” *Curr. Comput. Aided-Drug Des.*, vol. 7, no. 2, pp. 146–157, 2012, doi: 10.2174/157340911795677602.
- [136] Daoud I., “Modélisation de l’interaction des ions de métaux lourds avec des colorants,” 2015.
- [137] Y. Zhou, T. Parisini, and M. M. Polycarpou, “Detection of drift sensor faults in a class of nonlinear uncertain systems,” *Proc. IEEE Conf. Decis. Control*, vol. 54rd IEEE, pp. 3169–3174, 2002, doi: 10.1109/CDC.2015.7402694.
- [138] D. To and H. A. L. Id, “E Structurale De Compl Protéine / Lig Ligand Et Ses Applicatio Tions En Ch Chémogénomique,” 2013.
- [139] L. Hoffer, “Université de strasbourg,” 2013.
- [140] Renvez G, “Application des modes statiques à l’étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking,” 2010.
- [141] S. Kawai *et al.*, “Van der Waals interactions and the limits of isolated atom models at interfaces,” *Nat. Commun.*, vol. 7, no. May, pp. 1–7, 2016, doi: 10.1038/ncomms11559.
- [142] K. Schleinkofer, T. Wang, and R. C. Wade, “Molecular Docking,” *Encycl. Ref. Genomics Proteomics Mol. Med.*, vol. 443, pp. 1149–1153, 2006, doi: 10.1007/3-540-29623-9_3820.
- [143] C. Hazan, “Recherche d’inhibiteurs de haute affinité de l’ADN polymérase bêta par criblage virtuel et RMN,” 2008.
- [144] A. Bessadok, “La multiplicité de transport de la P-glycoprotéine : Etudes de modélisation comparative et de docking au sein de la famille des protéines ABC,” 2011.
- [145] S. Y. Huang and X. Zou, “Advances and challenges in Protein-ligand docking,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 11, no. 8, pp. 3016–3034, 2010, doi: 10.3390/ijms11083016.
- [146] A. Fortun, “Techniques de Mod ´ a l ´ Etude et ` a l ´ Optimisation de Mol ´ ecules Immunog ´ et de Modulateurs de la Chimior ´ To cite this version : Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l ´ Etude et à l ´ Optimisation de Molécules Immunogènes et de M,” p. 169, 2008.
- [147] L. U. N. D. E. B. Ordeaux, “P Réésentée a,” 2011.

- [148] A. N. Jain, "Surflex-Dock 2.1: Robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search," *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, vol. 21, no. 5, pp. 281–306, 2007, doi: 10.1007/s10822-007-9114-2.
- [149] D. S. Client, D. Studio, T. Discovery, and S. Client, "Introduction to the Discovery Studio Client," pp. 1–7.
- [150] "Open Babel." http://openbabel.org/wiki/Main_Page (accessed Jun. 06, 2021).
- [151] "GitHub - mimminou/PDBASER: A Fast Chain / Ligand Extractor and organizer." <https://github.com/mimminou/PDBASER> (accessed Jun. 06, 2021).
- [152] E. H. Mokrani, Y. Krid, and A. Bensegueni, "Highlighting of a New Flavonol Derivatives as a Potent Antihypertensive Compound using Molecular Docking," *J. Acad.*, vol. 3, no. 2, pp. 59–66, 2013.
- [153] "About PubChem." <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about> (accessed Jun. 06, 2021).
- [154] Magister Teniou, "République Algérienne Démocratique et Populaire Université Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biochimie et Microbiologie N ° de série :Option : Technologie des Explorations Biochimiques Thème Concept," 2012.
- [155] M. A. Miteva, S. Violas, M. Montes, D. Gomez, P. Tuffery, and B. O. Villoutreix, "FAF-Drugs: Free ADME/tox filtering of compound collections," *Nucleic Acids Res.*, vol. 34, no. WEB. SERV. ISS., pp. 738–744, 2006, doi: 10.1093/nar/gkl065.
- [156] Chikhi. A and Bensegueni.A, "Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs," *J. Proteomics Bioinform.*, vol. 01, no. 03, pp. 161–165, 2008, doi: 10.4172/jpb.1000022.
- [157] Teniou.S "Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses," thèse Magistère d'université: technologie des Exploration biochimique constantine : université Mentori constantine Algerie 2012.
- [158] Bensegueni. A, "Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxygénase et la cyclooxygénase," 2007.
- [159] A. Merzoug, H. Boucherit, R. Khaled, A. Chefiri, A. Chikhi, and A. Bensegueni, "Molecular docking study of the acetylcholinesterase inhibition," *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, vol. 34, no. 1, pp. 20–27, 2021, doi: 10.2478/cipms-2021-0005.

Annexes

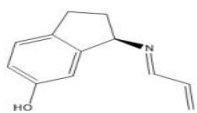
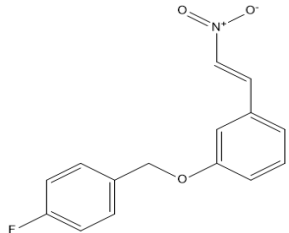
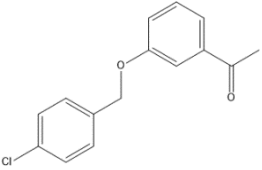
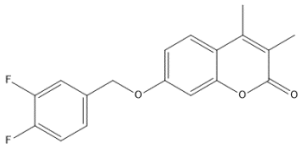
Annexe 1 : Tableau RMSD de 100 complexes Protéine – ligand

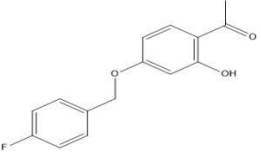
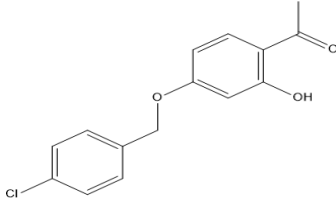
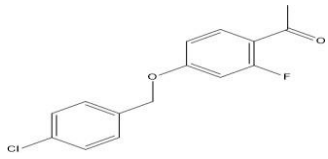
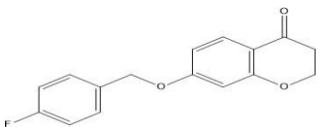
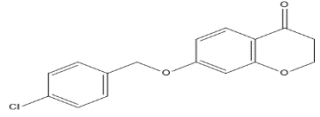
Composé N°	Code PDB du complexe	Code PDB du ligand	Valeur de l'RMSD (Å°)
01	1AIM	ZYA	1.16
02	1AQ1	STU	1.76
03	1DI8	DTQ	1.53
04	1GNE	GSH	0.54
05	1HPX	KNI	1.75
06	1IL9	MOG	1.16
07	1K1M	FD4	2.27
08	1K1O	IGN	1.72
09	1OIT	HDT	1.88
10	1QXK	429	1.76
11	2QUX	CT1	0.80
12	2BAN	357	2.10
13	2ISO	GFF	0.57
14	2OAH	QIN	1.85
15	2UZO	C62	1.19
16	2VG5	NNC	0.71
17	2WGJ	VGH	1.08
18	2WON	ZZE	0.68
19	2WXV	VGH	0.07
20	2ZE2	T27	1.99
21	3AA1	MES	1.02
22	3C6T	M14	0.60
23	3DI6	PDZ	0.23
24	3I28	34N	2.40
25	3IRX	UDR	0.58
26	3R8P	Z46	1.15
27	3R9D	X6B	3.33
28	3S7L	591	2.05
29	3QTV	06P	0.92
30	4FNY	I3K	3.26
31	4FNZ	NZF	1.52
32	4ZA1	DTT	0.31
33	4NYG	VIB	0.76
34	5AAA	VGH	0.44
35	5A9U	5P8	0.08
36	5AAB	VGH	0.43
37	5CJB	51Y	1.82
38	5ECV	5M2	0.95

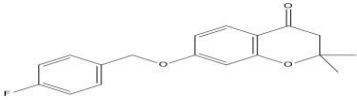
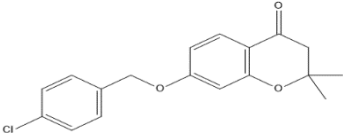
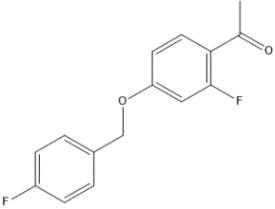
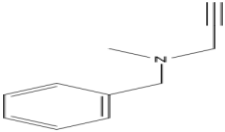
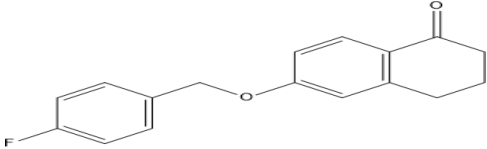
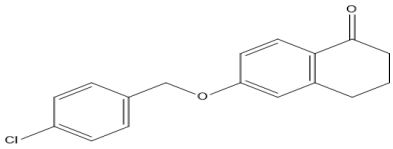
39	5F07	GSH	1.34
40	5FTO	YMX	2.40
41	5IMX	CZ4	1.46
42	5IUI	45Q	0.81
43	5OOT	4K4	1.21
44	5OP4	A0T	2.56
45	5OPR	A3E	0.26
46	5OPS	A3Q	2.32
47	5Y4T	GOL	2.40
48	7BTT	F8R	2.40
49	7JY4	W47	2.45
50	2H8A	GSH	0.87
51	1BQN	HBY	1.849
52	1DOJ	1ZO	3.805
53	1FVT	106	3,95
54	1G5S	I17	1.589
55	1GIH	1PU	1.877
56	1GYM	MYG	1.373
57	1KE5	LS1	0.273
58	1FKO	AQ4	0.48
59	1PMN	948	2.574
60	1RTH	U05	0.295
61	1UOU	CUM	0.233
62	1W0X	OLO	2.379
63	1YDT	IQB	1.948
64	2A0C	CK9	1.626
65	2B52	D42	2.083
66	2BPX	MK1	1.484
67	2BTS	U32	0.183
68	2BU5	TF1	0.031
69	2C6I	DT1	3.125
70	2DUV	371	1.539
71	2EXM	ZIP	1.050
72	2I6B	89I	0.673
73	2R3H	SCE	0.847
74	2R64	740	3.129
75	2RF2	ILE	1.893
76	2VG7	NNI	0.913
77	2VG6	NNB	0.525
78	2VTT	LZD	0.423

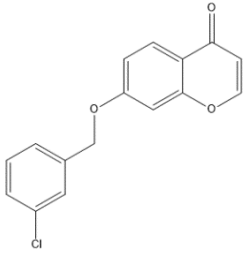
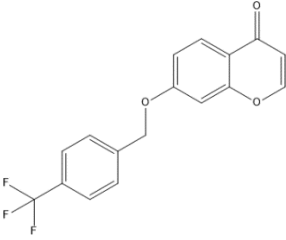
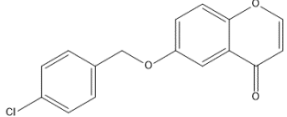
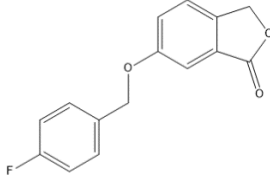
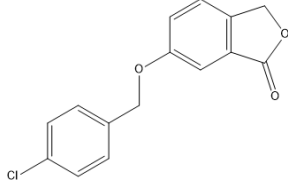
79	1VYZ	N5B	0.275
80	2ZE2	T27	1.537
81	3B50	SLB	1.393
82	36CT	M14	0.627
83	36CU	M22	1.890
84	3BDS	GD9	3.846
85	3I1Y	33N	1.591
86	3KOO	24D	2.996
87	3WM1	MIH	1.641
88	3NNU	EDB	0.245
89	3O0U	O47	1.850
90	3QQL	X03	2.323
91	3QTR	X36	2.080
92	3U9N	09H	1.832
93	4A6I	P43	0.858
94	4ACH	KDI	2.013
95	4Ewo	O21	1.532
96	4EXG	916	0.741
97	4DLX	GNP	3.353
98	5OSJ	AAK	1.893
99	5X60	FAD	1.759
100	5E80	5KP	2.996

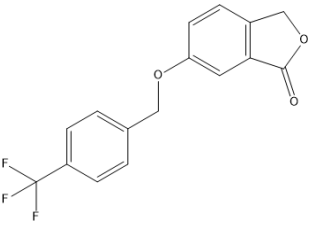
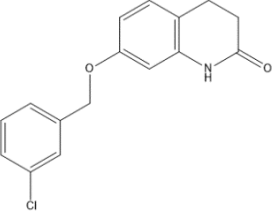
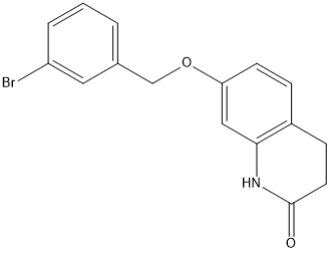
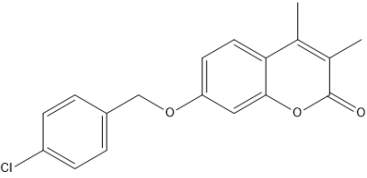
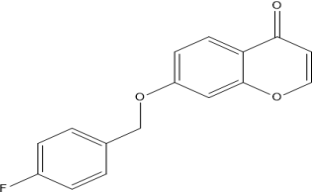
Annexe 2 : Tableau coefficient de corrélation

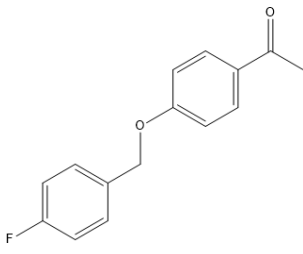
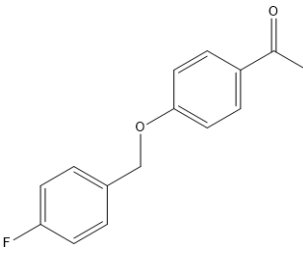
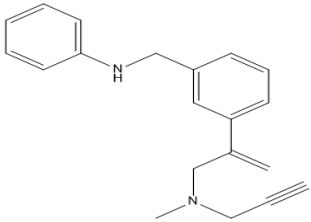
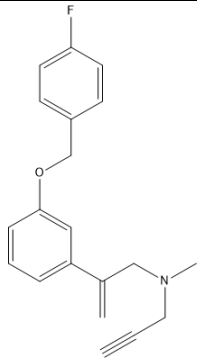
Composé	IC50	Log ic50	Affinité	Structure
1	230	2.36	4.41	
2	39	1.59	6.78	
3	10.52	1.02	6.69	
4	4.25	0.62	7.56	

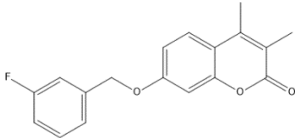
5	28.42	1.45	6.03	 <chem>CC(=O)c1cc(O)ccc1OCc2ccc(F)cc2</chem>
6	42.75	1.63	6.37	 <chem>CC(=O)c1cc(O)ccc1OCc2ccc(Cl)cc2</chem>
7	52.93	1.72	5.44	 <chem>CC(=O)c1cc(F)ccc1OCc2ccc(Cl)cc2</chem>
8	12.34	1.09	6.02	 <chem>O=C1OCc2ccc(OCCc3ccc(F)cc3)cc21</chem>
9	12.05	1.08	6.4	 <chem>O=C1OCc2ccc(OCCc3ccc(Cl)cc3)cc21</chem>

10	12.85	1.10	5.6	
11	39.21	1.59	4.75	
12	56.89	1.75	6.90	
13	20.04	1.95	3.82	
14	12.55	1.09	6.76	
15	7.21	0.85	7.19	

16	43.42	1.63	6.27	
17	27.82	1.44	6.81	
18	25.31	1,4	5.84	
19	8.35	0.92	6.87	
20	13.87	1.14	6.08	

21	6.41	0.80	6.44	
22	14.27	1.15	6.91	
23	8.17	0.91	6.69	
24	6.48	0.81	7.78	
25	63.22	1.8	5.81	

26	15.48	1.89	6.1	 <chem>CC(=O)c1ccc(OCC2=CC=C(F)C=C2)cc1</chem>
27	6	0.77	7.03	 <chem>CC(=O)c1ccc(OCC2=CC=C(F)C=C2)cc1</chem>
28	7.4	0.86	7	 <chem>CN(C)CC=C(c1ccc(CCNc2ccccc2)cc1)C#C</chem>
29	13	1.11	6.39	 <chem>CC(=O)c1ccc(OCC2=CC=C(OCC3=CC=C(C=C3)CN(C)C#C)C=C2)cc1</chem>

30	6.6	0.81	7.6	
31	5.03	0.70	7.56	

Annexe 3 : Tableau des 730 similaires issu de la PubChem.

Composé	Numéro d'accension	Score
1.	100360778	5,69
2.	100362624	7,20
3.	100366529	7,22
4.	100405052	4,90
5.	100406789	6,34
6.	100410795	5,94
7.	100410806	5,56
8.	100410869	5,20
9.	100410897	4,60
10.	100410909	5,59
11.	100410962	4,85
12.	100411013	6,74
13.	100412297	5,99
14.	100413485	6,60
15.	100413670	6,34
16.	100413740	6,64
17.	100415455	4,76
18.	100417380	6,25
19.	100417555	6,19
20.	100417617	6
21.	100419355	6,17
22.	100421273	5,95
23.	100422446	3,10
24.	100460573	6,06
25.	100462446	4,47
26.	100464339	6,18
27.	100466191	3,39
28.	100468059	5,88
29.	100469962	4,83
30.	100471804	5,68
31.	1013468	4,37
32.	101788293	6,57
33.	101788294	6,79
34.	103603020	5,10
35.	103774699	5,16
36.	10519285	5,69
37.	10613168	6,13
38.	10639966	5,84
39.	10710341	5,93
40.	108792891	6,60

41.	108792892	6,83
42.	108792895	7,39
43.	108792897	7,16
44.	108792899	7,21
45.	108792900	7,41
46.	108792901	7,51
47.	108792906	7,85
48.	108792909	6,97
49.	108792954	6,50
50.	108793057	6,70
51.	108794000	7,87
52.	108794001	6,30
53.	108794002	8,21
54.	108794005	7,43
55.	108794007	7,40
56.	108794009	7,39
57.	108794010	6,89
58.	108794015	8,10
59.	108794016	8,56
60.	108794018	7,00
61.	108794063	7,48
62.	108794071	5,34
63.	108794077	7,12
64.	108794088	7,03
65.	108794146	7,35
66.	108794166	7,22
67.	108794193	6,83
68.	108794199	7,69
69.	108794209	6,10
70.	108795963	7,32
71.	108795966	6,86
72.	108796005	7,56
73.	108796094	7,63
74.	108796886	6,56
75.	108796889	7,05
76.	108796891	6,47
77.	108796894	7,63
78.	108796896	6,54
79.	108796899	6,49
80.	108796906	8,22
81.	108796946	6,61
82.	108796971	7,13
83.	108797042	6,56

84.	108797069	5,73
85.	108804944	7,29
86.	108805006	7,55
87.	108805074	7,17
88.	108805100	5,26
89.	108805163	5,09
90.	108805812	7,30
91.	108805824	7,54
92.	108805829	7,56
93.	108805830	7,12
94.	108805834	7,74
95.	108805855	8,04
96.	108805864	8,72
97.	108805868	7,23
98.	108805870	7,40
99.	108805874	7,29
100.	108805876	7,36
101.	108805921	8,43
102.	108805943	7,74
103.	108805947	7,50
104.	108805950	8,49
105.	108805956	7,61
106.	108807449	6,99
107.	108808193	7,02
108.	108808205	5,33
109.	108808210	7,23
110.	108808211	6,34
111.	108808215	6,96
112.	108808245	7,42
113.	108808249	6,50
114.	108808251	6,39
115.	108808255	6,33
116.	108808257	7,27
117.	108808312	6,98
118.	108808324	6,83
119.	108808328	7,48
120.	11027449	5,23
121.	110298243	7,72
122.	11066510	5,76
123.	110764532	6,98
124.	110764675	5,18
125.	112774533	6,57
126.	112774631	6,89

127.	112781530	7,08
128.	11279055	5,78
129.	112986972	6,94
130.	112986974	7,86
131.	113257803	4,36
132.	11359938	4,56
133.	118369028	6,70
134.	12002170	7,64
135.	12094634	6,23
136.	12094641	5,99
137.	1229884	4,43
138.	12325888	4,82
139.	1234637	5,97
140.	124341393	5,69
141.	125596536	5,13
142.	125596892	7,39
143.	125597087	8,68
144.	125597255	4,96
145.	125597303	5,85
146.	125597342	6,60
147.	125598518	7,22
148.	125599692	4,42
149.	125599910	7,04
150.	125600408	5,23
151.	125600493	7,74
152.	125713035	5,68
153.	125714406	6,47
154.	125714831	6,54
155.	125716539	6,11
156.	125716766	5,25
157.	125830847	7,27
158.	125831223	9,77
159.	126385186	2,26
160.	12654835	5,65
161.	1276374	5,50
162.	1293715	7,75
163.	129713467	6,61
164.	13062683	5,61
165.	132941420	6,37
166.	132941421	6,48
167.	133053560	5,98
168.	133861498	4,03
169.	134105768	6,29

170.	134348497	5,00
171.	135340307	7,40
172.	133540308	7,57
173.	135687090	6,30
174.	1364937	6,24
175.	137636137	6,11
176.	137638039	6,43
177.	137639448	6,97
178.	137641250	6,53
179.	137647142	6,67
180.	137651393	6,70
181.	137652372	6,39
182.	137655437	6,37
183.	137797309	7,27
184.	137797313	4,50
185.	137797314	5,53
186.	139061612	5,82
187.	139087190	6,21
188.	139087191	5,51
189.	139087386	6,13
190.	139340236	5,45
191.	139340419	5,15
192.	139794914	4,15
193.	139794919	5,73
194.	139794924	0,71
195.	139794925	3,98
196.	139794928	2,74
197.	139794930	5,62
198.	139794931	6,43
199.	139794934	2,24
200.	139794938	4,70
201.	139794941	5,98
202.	139794952	3,95
203.	139794956	5,01
204.	141157232	6,08
205.	141157239	5,04
206.	141157249	6,52
207.	141157260	5,61
208.	141961328	5,75
209.	14570343	7,55
210.	145743856	5,66
211.	145895929	5,66
212.	145918766	5,03

213.	145974892	5,70
214.	145987367	7,99
215.	145988788	8,71
216.	145990124	8,09
217.	145992771	6,43
218.	147224321	5,33
219.	147335401	5,70
220.	152149163	6,48
221.	152300481	6,01
222.	1528093	7,73
223.	15317097	4,75
224.	154158109	8,80
225.	154335530	5,91
226.	155542172	5,51
227.	155542327	2,94
228.	155547187	6,21
229.	155549718	6,72
230.	155550975	5,93
231.	155552400	5,76
232.	155554517	6,44
233.	155558723	7,09
234.	155560321	6,05
235.	155560910	5,78
236.	155562212	6,52
237.	155563026	6,41
238.	155563105	5,69
239.	155566561	5,38
240.	155567545	5,80
241.	155568351	5,14
242.	15827883	5,50
243.	15827885	5,30
244.	15943244	6,02
245.	15943270	6,06
246.	16436908	5,96
247.	16437859	5,80
248.	16452782	8,26
249.	16652190	5,76
250.	16652191	6,76
251.	16772582	5,71
252.	16776617	5,39
253.	16777609	6,21
254.	16791965	5,98
255.	16815466	7,16

256.	16815467	5,76
257.	16957417	3,79
258.	17018027	5,50
259.	17018031	6,04
260.	1702342	8,37
261.	17027250	4,97
262.	17045482	4,96
263.	17045492	5,30
264.	17045494	5,00
265.	17045511	4,32
266.	17045520	5,49
267.	17045551	6,96
268.	17045566	5,94
269.	17045570	4,62
270.	17045588	5,20
271.	17102006	5,68
272.	17102024	5,85
273.	17102029	5,76
274.	17102051	5,57
275.	17112536	6,41
276.	17122660	5,94
277.	17122673	5,44
278.	17122691	4,75
279.	17122700	5,21
280.	17122733	6,65
281.	17122746	6,23
282.	17122767	6,05
283.	17123791	6,70
284.	17130395	7,43
285.	17130401	6,06
286.	17130413	6,08
287.	17130414	5,31
288.	17130417	4,83
289.	17130436	6,08
290.	17130443	4,93
291.	17130448	5,21
292.	17130452	6,32
293.	17141173	7,26
294.	17171673	6,49
295.	17340600	6,74
296.	17340969	5,07
297.	17355330	5,68
298.	17355348	5,41

299.	17355354	5,31
300.	17355384	6,19
301.	17355392	5,60
302.	17355413	6,56
303.	17363014	5,12
304.	17399985	6,58
305.	17428200	3,93
306.	17472126	1,14
307.	17521428	5,32
308.	17590861	4,58
309.	17635183	5,71
310.	17635195	6,24
311.	17718106	6,34
312.	17718144	6,94
313.	17718168	5,63
314.	17718179	6,73
315.	17718180	6,15
316.	17718181	1,80
317.	17718184	1,08
318.	17718185	5,98
319.	17718186	3,29
320.	17718227	5,45
321.	17718247	6,40
322.	18075437	5,17
323.	18189631	7 ,33
324.	18279872	5,71
325.	18683983	8,65
326.	18892509	5,26
327.	18892513	4,86
328.	18892515	5,76
329.	18892516	5,05
330.	18892522	4,87
331.	19118992	5,12
332.	19628051	6,70
333.	19628063	4,82
334.	19628065	6,89
335.	19628085	6,06
336.	19628086	3,19
337.	19628095	4,27
338.	19628132	6,76
339.	19628145	6,47
340.	19628148	5,75
341.	19628168	5,40

342.	19988447	3,07
343.	2064159	4,85
344.	2046946	4,87
345.	20969121	6,08
346.	20969132	6,88
347.	21173678	5,43
348.	2123425	5,74
349.	21366873	6,38
350.	21367162	4,21
351.	21367963	3,60
352.	21368250	5,57
353.	2189574	5,83
354.	2199339	4,01
355.	22431217	6,98
356.	2268140	6,42
357.	2271827	6,46
358.	2273003	4,93
359.	2321461	5,50
360.	2332762	6,06
361.	2334195	7,39
362.	23455611	6,15
363.	2362645	2,70
364.	2362647	6,10
365.	23732861	6,40
366.	23791462	5,39
367.	23993004	1,28
368.	23993004	5,45
369.	2426003	7,48
370.	24403878	6,99
371.	24443124	5,98
372.	24443124	4,70
373.	2473616	5,97
374.	25027416	6,50
375.	25470358	6,45
376.	25620569	5,73
377.	25620571	6,35
378.	2572554	7,05
379.	25861987	6,69
380.	2590696	5,46
381.	2591270	5,25
382.	2598567	4,96
383.	2598567	6,95
384.	26115134	5,20

385.	26166700	5,94
386.	26365705	5,98
387.	2640940	6,78
388.	2640942	6,32
389.	2640999	7,89
390.	26457799	5,30
391.	2664566	3,87
392.	2665086	4,88
393.	2665169	7,24
394.	2666314	7,70
395.	2679012	6,40
396.	26897331	7,86
397.	2711729	5,09
398.	27161056	5,10
399.	27843984	4,87
400.	27844386	5,08
401.	28134641	5,83
402.	28529268	7,40
403.	29227238	6,20
404.	29248014	4,72
405.	29452867	5,28
406.	29528390	7,20
407.	29653865	6,38
408.	2994610	5,66
409.	30147596	5,78
410.	303391	5,29
411.	30688007	5,41
412.	30688007	5,76
413.	30997168	5,21
414.	31067198	5,24
415.	31079596	5,11
416.	31855281	5,56
417.	32637899	5,17
418.	327575	3,02
419.	3287426	5,62
420.	3372278	5,23
421.	33837430	8,12
422.	3402315	6,04
423.	346039	5,33
424.	346040	5,17
425.	34744701	5,08
426.	34745901	5,88
427.	34753673	4,32

428.	34753677	7,27
429.	347624	5,82
430.	347626	6,08
431.	347627	5,96
432.	347635	5,48
433.	3508499	5,77
434.	35132529	7,46
435.	3544721	6,82
436.	3604523	6,62
437.	38549195	8,12
438.	3877750	6,76
439.	3903687	4,56
440.	40814017	4,26
441.	40814022	3,13
442.	40840518	3,72
443.	40840519	4,45
444.	4102790	5,62
445.	4131896	7,38
446.	4221568	4,97
447.	4237462	6,92
448.	42581398	6,38
449.	42581398	6,13
450.	43337951	7,36
451.	4353335	7,24
452.	44140066	6,90
453.	44443667	7,12
454.	45028031	5,40
455.	45734060	4,80
456.	45734061	5,01
457.	45734081	4,96
458.	45734119	5,25
459.	45744087	4,91
460.	45839584	5,00
461.	458841	5,83
462.	459302	7,00
463.	46224488	5,70
464.	4623601	5,18
465.	4628172	6,84
466.	46302990	3,76
467.	46462158	4,25
468.	46615934	1,38
469.	46616070	4,91
470.	46629006	4,66

471.	46820166	4,27
472.	46949186	6,40
473.	4800968	4,82
474.	48473388	5,80
475.	4933472	8,39
476.	4933557	8,42
477.	4933666	6,97
478.	4934948	7,23
479.	4935009	6,52
480.	4935133	5,75
481.	4938336	6,04
482.	4940839	5,62
483.	4940874	4,66
484.	4940876	6,58
485.	4940922	5,91
486.	4940931	6,58
487.	4941015	6,57
488.	4941027	6,20
489.	4941032	4,20
490.	4941077	6,83
491.	4941913	5,35
492.	4941948	6,78
493.	4941950	6,71
494.	4941996	3,91
495.	4942005	4,63
496.	4942086	6,34
497.	4942099	4,45
498.	4942103	6,07
499.	4942149	6,01
500.	4943338	5,35
501.	4943374	4,63
502.	4943376	4,38
503.	4943422	4,65
504.	4943431	5,95
505.	4943512	7,36
506.	4943525	5,24
507.	4943598	3,11
508.	4945118	6,42
509.	4945124	5,33
510.	4945155	5,90
511.	4945198	6,17
512.	4945286	4,89
513.	4945298	5,15

514.	4945300	4,17
515.	4945344	6,94
516.	4945353	3,85
517.	4945411	4,78
518.	4945448	5,41
519.	4945497	7,60
520.	4946292	8,01
521.	4946298	4,24
522.	4946299	4,07
523.	4946313	5,72
524.	4946314	5,67
525.	4946341	5,54
526.	4946358	6,48
527.	4946389	5,87
528.	4946394	6,06
529.	4946400	4,84
530.	4946474	5,03
531.	4946486	5,95
532.	4946488	6,06
533.	4946533	6,01
534.	4946542	6,00
535.	4946622	7,08
536.	4946635	5,45
537.	4946661	4,52
538.	4946708	6,46
539.	4947745	5,37
540.	4947781	5,18
541.	4947783	5,93
542.	4947829	5,62
543.	4947830	5,65
544.	4947839	6,71
545.	4947925	6,42
546.	4947940	5,75
547.	4947968	6,01
548.	4948014	5,49
549.	4948063	6,26
550.	4950573	7,53
551.	4950610	6,82
552.	4950619	7,74
553.	4950657	6,92
554.	4950672	7,65
555.	4950701	6,63
556.	4952661	7,72

557.	4954253	5,77
558.	4954269	6,36
559.	4954292	4,45
560.	4954365	4,91
561.	4956287	6,94
562.	4956303	6,61
563.	4956305	7,43
564.	4956328	6,81
565.	4956337	7,56
566.	4956387	7,74
567.	4956409	7,39
568.	4956439	6,83
569.	4958355	7,53
570.	4958367	6,99
571.	51003565	5,95
572.	51003566	5,93
573.	51149036	6,81
574.	51194883	4,87
575.	5129278	5,14
576.	5142622	7,80
577.	5157728	6,68
578.	5157729	7,12
579.	51703733	5,03
580.	51703734	1,50
581.	5179008	4,64
582.	5202846	5,51
583.	531914	5,40
584.	53320714	5,52
585.	5333512	6,69
586.	53380594	5,76
587.	53387407	5,48
588.	53510283	2,61
589.	53513391	6,53
590.	54584758	2,91
591.	5501099	6,86
592.	56744726	7,97
593.	57226342	5,56
594.	579685	7,52
595.	59265096	5,33
596.	59265156	5,57
597.	59754481	7,32
598.	60166445	5,98
599.	6017644	7,34

600.	60223212	7,08
601.	60567283	6,51
602.	61089821	4,89
603.	61725265	6,82
604.	6456373	6,75
605.	697418	5,52
606.	6983049	7,04
607.	710639	4,81
608.	710651	4,82
609.	7126144	5,22
610.	71481746	5,84
611.	71609122	5,84
612.	71652836	7,52
613.	71652837	7,56
614.	71652838	7 ,65
615.	71656327	7,20
616.	71683480	6,66
617.	71965389	5,58
618.	72173841	7,96
619.	723566	6,06
620.	725813	6,29
621.	7283890	6,83
622.	734451	7,32
623.	734452	7,39
624.	73505020	4,17
625.	7463390	5,58
626.	7464952	5,84
627.	7733873	6,88
628.	773663	5,84
629.	773740	5,68
630.	7741959	5,82
631.	7763036	7,29
632.	7859301	6,55
633.	7859326	5,73
634.	7859360	6,24
635.	78843012	5,51
636.	7900104	7,84
637.	7900116	5,69
638.	7900123	4,96
639.	7900132	4,89
640.	7900167	7,80
641.	7900577	3,08
642.	7900615	6,01

643.	7935254	4,73
644.	7940908	4,23
645.	795280	5,31
646.	795322	4,75
647.	795738	5,07
648.	7959036	6,78
649.	7959787	4,50
650.	797324	6,51
651.	7980945	6,39
652.	802429	6,30
653.	8025333	5,15
654.	803286	6,13
655.	803635	4,82
656.	8071895	5,84
657.	81678974	5,47
658.	823397	6,25
659.	8250777	6,74
660.	82861421	5,90
661.	82861731	6,57
662.	82863743	5,86
663.	835332	5,70
664.	835335	4,48
665.	836739	3,02
666.	840005	5,98
667.	842239	5,59
668.	8424146	7,93
669.	84306283	7,43
670.	849051	5,23
671.	8502292	5,98
672.	8502300	5,44
673.	8502399	4,83
674.	85634190	8,88
675.	8574628	5,61
676.	85754726	6,20
677.	85758629	7,11
678.	86893901	6,13
679.	86893904	5,04
680.	86937966	5,84
681.	86937979	5,99
682.	870394	5,76
683.	874262	5,05
684.	875660	5,72
685.	8759012	4,60

686.	8759218	5,48
687.	8759220	5,70
688.	8759235	4,93
689.	8759263	4,68
690.	8760761	5,02
691.	876123	4,83
692.	8761998	5,68
693.	876866	6,00
694.	876871	6,16
695.	879134	6,58
696.	879374	5,46
697.	8800090	3,81
698.	8813243	8,51
699.	8813469	6,63
700.	8814108	6,92
701.	881598	6,91
702.	88485835	7,85
703.	885108	4,96
704.	8861867	4,88
705.	892812	5,57
706.	894827	7,55
707.	9042388	5,90
708.	9043492	4,87
709.	90666787	6,26
710.	9072182	5,69
711.	9076210	3,63
712.	9076212	4,49
713.	9096481	5,79
714.	9145806	4,95
715.	9146036	7,10
716.	9146829	4,65
717.	91484802	7,34
718.	93705309	6,19
719.	93714058	6,68
720.	93715054	6,20
721.	93734363	6,25
722.	93735029	6,65
723.	9412201	6,97
724.	9412232	6,76
725.	9413983	7,63
726.	95371300	5,54
727.	959587	7,02
728.	98449512	6,20

729.	98449513	6,70
730.	985248	7,81

Résumé

Publicistique

Résumé

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative progressive bien connue, et la monoamine oxydase B (MAO-B) est une cible thérapeutique intrigante pour le développement de nouveaux médicaments anti-MP. Dans cette étude, nous avons tenté de développer de nouveaux inhibiteurs *in silico* potentiellement plus affins et sélectifs envers la MAO-B, Pour cela nous avons fait recours à l'approche par docking moléculaire à l'aide du programme Surflex. Un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 730 structures téléchargées à partir de Pubchem avec un taux de similarité de 86%. Ce criblage nous a permis de proposer huit composés comme des inhibiteurs de MAO-B plus puissant que le ligand de référence Une évaluation positive des propriétés pharmacologiques par les serveurs SwissADME et PreADMET nous permet de présager de bonnes perspectives pour quatre d'entre eux huit composés en tant que nouveaux inhibiteurs potentiels de la MAO-B.

Mots clés : MAO-B, Surflex, Docking moléculaire, Maladie de parkinson, *in silico*.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common progressive neurodegenerative disorder, whereas monoamine oxidase B (MAO-B) is an intriguing therapeutic target for the development of new anti-PD drugs. In this study, we attempted to develop new inhibitors *in silico* using a molecular docking approach with the Surflex program. A virtual screening was performed on a collection of 730 structures with a similarity rate of 86%. This screening allowed us to propose eight compounds as MAO-B inhibitors more powerful than the reference ligand. For which we have made an evaluation of the pharmacological properties by the SuisseADME and PreADMET server. This gives us a good outlook for four of the eight compounds as new MAO-B inhibitors.

Keywords: MAOB, Surflex, Molecular docking, Parkinson disease, *in silico*.

ملخص:

يُعد مرض الشلل الرعاش مرضاً عصبياً تدريجياً مشهوراً، في حين يُعد MAO-B هدفاً علاجياً مثيراً للاهتمام لتطوير أدوية جديدة مضادة لهذا المرض. في العمل الحالي، حاولنا تطوير مثبطات جديدة *in silico* يمكن أن تكون أكثر انتماءً وانتقائية تجاه MAO-B لذلك لجأنا إلى نهج الإرساء الجزيئي باستخدام برنامج Surflex. تم إجراء فحص افتراضي على 730 جزيئة والتي قمنا بتنزيلها من مكتبة المواد الكيميائية "PubChem" بمعدل تشابه بنسبة 86%. سمح لنا هذا الفحص باقتراح ثمانية مركبات كمثبطات MAO-B أكثر قوة من المركبة المرجعية. يعطينا التقييم الإيجابي للخصائص الدوائية من قبل متصفح SuisseADME و PreADMET منظورا جيداً لمستقبل 4 من 8 مركبات كمثبطات MAO-B جديدة.

الكلمات الدالة: MAO-B، Surflex، الإرساء الجزيئي، الشلل الرعاش، في السليكو

Présenté par: BENABID Malak

BENLAIB Nerdjes

Thème : Développement *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase B par docking moléculaire pour le traitement de la maladie du Parkinson.

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

Résumé

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative progressive bien connue, et la monoamine oxydase B (MAO-B) est une cible thérapeutique intrigante pour le développement de nouveaux médicaments anti-MP. Dans cette étude, nous avons tenté de développer de nouveaux inhibiteurs *in silico* potentiellement plus affins et sélectifs envers la MAO-B, Pour cela nous avons fait recours à l'approche par docking moléculaire à l'aide du programme Surflex. Un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 730 structures téléchargées à partir de Pubchem avec un taux de similarité de 86%. Ce criblage nous a permis de proposer huit composés comme des inhibiteurs de MAO-B plus puissant que le ligand de référence Une évaluation positive des propriétés pharmacologiques par les serveurs SwissADME et PreADMET nous permet de présager de bonnes perspectives pour quatre d'entre eux huit composés en tant que nouveaux inhibiteurs potentiels de la MAO-B.

Mots clés : MAOB, Surflex, Docking moléculaire , Maladie de parkinson , *in silico*

Jury d'évaluation :

Président du Jury : M^r CHIKHI A. (Professeur - UFM Constantine 1)

Examineur : M^{me} DEMMAK R. (Maitre de conférences B- U. Constantine-3)

Encadreur : M^{me} TENIOU S. (Maitre-Assistant A- UFM Constantin1)

Co-Encadreur : M^{elle} GUENDOUCHE A. (Maitre de conférences B- UFM Constantine-1)

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie appliquée.

Date de soutenance :13 /07 / 2021