

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département: de Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la tryptophane
2,3 dioxygénase pour le traitement des troubles neurologique**

Présenté par : DADOU Tesnime
BOUHEBEL Ala

Le 18/06/2023

Jury d'évaluation :

Président : CHIKHI A (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrant : MOKRANI E H (Maitre de Conférences A - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

Examinatrice : GUENDOUZ A (Maitre de Conférences B - Université Frères Mentouri,
Constantine 1).

**Année universitaire
2022 - 2023**

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah qui nous a donné la volonté, le courage et la patience.

*Nous voudrions tout d'abord remercier très sincèrement notre encadrant **Mr.MOKRANI E.H** Maitre de Conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1.*

Merci pour votre encadrement, disponibilité, orientation et surtout vos conseils précieux. Merci de nous avoir donné la possibilité de réaliser ce travail.

*Nos remerciements très chaleureusement à Mr **CHIKHI**, Professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour le grand honneur de présider le jury de notre mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont aussi à **GUENDOUZ A**, Maitre de Conférences B à l'université Frères Mentouri Constantine 1, pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

En fin nous exprimons notre plus profond remerciement à tous ce qui nous aide de près ou de loin à réaliser ce travail.

Merci énormément.

Dédicaces

A un homme exceptionnel et spécial dans ma vie, le meilleur des personnes pour moi et mon chemin qui mène vers le bonheur : mon chère père **Abdelmallek**

Tu es mon héros

Je suis la personne que je suis maintenant grâce à toi

A la lumière et symbole de la vie, à la source de tendresse : ma mère **Sonia**

Pour tous leurs sacrifices sans limites, leur amour, leurs conseils et leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique.

Repose en paix mon père dans ton paradis mérité

Que Dieu te garde en bonne santé ma belle mère

A mon bras droit et mon seul frère **Amine** qui m'encourage et toujours disponible pour moi

A mes étoiles brillantes, mes sœurs : **Rayane, Amina et Oumaima** pour leurs motivations et leur amour

A ma famille en particulièrement, mon cousin **Hamza** qui est toujours présent dans mes périodes difficiles

A toutes mes fidèles amies pour leurs aides et supports et à toutes les personnes qui ont une place spéciale dans mon cœur

A mon binôme **Tesnime**

A toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire

A mes enseignants et mes collègues.

Merci énormément

Bouhebel Alaa

Dédicaces

À **mes chers parents** qui ont œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien, leur patience, tous les sacrifices consentis et leurs précieux conseils, pour toute leur aide et leur présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A **ma chère sœur, mon cher frère et mes adorables amis**, pour leurs encouragements, leur amour, leur aide, et leurs conseils, qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

A tous **les professeurs** qui m'ont inspiré et encouragé tout au long de mon parcours d'études.

Merci

Dadou tesnime

Table des matières

Introduction générale.....	01
-----------------------------------	-----------

Partie Bibliographique

Chapitre 1 : TRYPTOPHANE 2,3-DIOXYGENASE

1. Métabolisme du tryptophane via la voie des kynurénines.....	03
2. Nomenclature et Classification du Tryptophane 2,3-dioxygénase.....	04
3. Description structurale du tryptophane 2,3-dioxygénase.....	04
3.1 Caractérisation du site actif.....	06
4. Inhibition du tryptophane 2,3-dioxygénase.....	06
5. Inhibiteurs du tryptophane 2,3-dioxygénase.....	08
5.1 Inhibiteurs naturels.....	08
5.1.1 Dérivées indoliques.....	08
5.1.2 Dérivées - β - carboline.....	09
5.2Naphthotriazoleiones.....	10

Chapitre 2 : LE DOCKING MOLÉCULAIRE

1. Docking moléculaire.....	11
2. Types du docking moléculaire.....	12
3. Outils du docking moléculaire.....	13
3.1 Récepteur.....	13
3.2 Ligand.....	14
3.3 Logiciels du docking.....	14
4. Interactions protéine-ligand.....	16
4.1 Liaisons hydrogène.....	16
4.2 Interactions de van der waals.....	16
4.3 Interactions ioniques.....	16
4.4 Interactions Pi-Pi (π - π stacking).....	16
4.5 Interactions hydrophobes.....	16

Partie pratique

Chapitre 3 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Matériel.....	18
1.1 Micro-ordinateur.....	18
1.2 Logiciels et serveurs.....	18
1.2.1 Suflex.....	18
1.2.2 Visual Molecular Dynamics (VMD).....	18
1.2.3 BIOVIA Discovery Studio.....	19
1.2.4 Microsoft Excel.....	20
1.2.5 SwissADME.....	20
1.3 Banques de données.....	21
1.3.1 Protein data bank (PDB).....	21
1.3.2 PubChem.....	22
2. Méthodes.....	22
2.1 Tests de fiabilité du programme de docking.....	22
2.1.1 Le test RMSD.....	22
2.1.2 Analyse visuelle.....	23
2.2 Préparation de l'enzyme.....	23
2.3 Préparation du ligand de référence.....	24
2.4 Protocole d'utilisation de Surfex.....	24
2.5 Proposition des nouveaux inhibiteurs par criblage virtuel.....	24
2.6 Propriétés ADME.....	25
2.6.1 Propriétés physico-chimiques.....	25
2.6.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	26

Chapitre 4 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Test de fiabilité du programme Suflex.....	27
1.1 Test RMSD.....	27
1.2 Analyse visuelle.....	28
2. Etude des interactions du tryptophane 2, 3 dioxygénase – inhibiteur.....	29
3. Proposition des nouveaux inhibiteurs.....	31

3.1	Mode d'interaction des meilleurs inhibiteurs de la hTDO.....	32
3.1.1	Le composé S916.....	32
3.1.2	Le composé S928.....	33
3.1.3	Le composé S628.....	35
3.2	Comparaison de l'effet inhibiteur des similaires vis-à-vis de LM10.....	36
4.	Propriétés ADME.....	37
4.1	Propriétés physico-chimiques.....	38
4.2	Propriétés pharmacocinétiques.....	39
	Conclusion et perspectives.....	41

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des tableaux

Tableau N°01 : Logiciels de docking et de leurs algorithmes.....	15
Tableau N°02 : Caractéristiques des ordinateurs utilisés.....	18
Tableau N°03 : Code PDB des complexes hTDO-Inhibiteur avec leurs caractéristiques.....	23
Tableau N°04 : Classement, numéro d'accèsion et affinité des dix meilleurs inhibiteurs de la TDO issus du criblage virtuel.....	31
Tableau N°05 : Score de docking, nombres des interactions totales, nombre de liaisons Hydrogène conventionnelles, Carbone-Hydrogène et alkyl formées par les composés LM10 , S916 , S928 et S628	37
Tableau N°06 : Propriétés physico-chimiques des composés S916 , S928 , S628 et vortioxine	38
Tableau N°07 : Propriétés pharmacocinétiques des composés S916 , S928 , S628 et vortioxine	39

Liste des figures

Figure N°1 : Voies métaboliques du tryptophane.....	03
Figure N°2 : La structure de la TDO humaine (hTDO).....	05
Figure N°3 : Représentation du site actif de la hTDO dans le complexe ternaire avec L-Trp et O ₂	06
Figure N°4 : Conséquences de l'inhibition du Htdo.....	07
Figure N°5 : Structure du(E)-6-Fluoro-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)vinyl]-1H-indole.....	08
Figure N°6 : Structure du(3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl) pyrrolidine-2,5-dione.....	09
Figure N°7 : Structure de norharmane.....	09
Figure N°8 : Structure de 1-{3-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]benzyl}-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione.....	10
Figure N°9 : Processus de développement d'un médicament « Drug Design ».....	11
Figure N°10 : Le principe du docking moléculaire.....	12
Figure N°11 : Concept clé-serrure.....	12
Figures N°12 : Les statistiques du pdb : la croissance globale des structures libérées par année.....	14
Figure N°13 : Comparaison des programmes de docking les plus cités avant 2019.....	15
Figure N°14 : Illustration des différentes interactions protéine-ligand.....	17
Figure N°15 : Interface graphique du programme VMD.....	19
Figure N°16 : interface graphique du BIOVIA discovery studio.....	19
Figure N°17 : Interface graphique du Microsoft Excel.....	20
Figure N°18 : Serveur SwissADME.....	21
Figure N°19 : Page d'accueil de la Protein Data Bank (PDB).....	21

Figure N°20 : Page d'accueil de la PubChem.....	22
Figure N°21 : Résultats du test RMSD en pourcentage (%) obtenus par surflex.....	27
Figure N°22 : Superposition de la pose de référence du ligand B1Q du complexe 3KWF (bleu) et la pose simulée par Surfex (rouge).....	28
Figure N°23 : Superposition de la pose de référence du ligand S58 du complexe 1CX2 (bleu) et la pose simulée par Surfex (rouge).....	29
Figure N°24 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du LM10 avec le site actif de la TDO....	30
Figure N°25 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du S916 avec le site actif de la TDO.....	33
Figure N°26 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du S928 avec le site actif de la TDO.....	34
Figure N°27 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du S628 avec le site actif de la TDO.....	36

La liste des abréviations

2D: Deux dimensions

3D: Trois dimensions

3-hk: 3-hydroxykynurénine

3 HAO: 3-Hydroxyanthranilate 3, 4-dioxygénase

AA : Acide aminé

ARG : Arginine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Å : Angström

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

BBB: Blood–Brain Barrier

CYP: Cytochromes P450

Ca²⁺ : Les ions calcium

Da : Daltons

HTDO: Tryptophane 2, 3 dioxygénase humaine

HIS: Histidine

IDO: Indolamine 2, 3 dioxygénase

IC₅₀: Inhibitory Concentration 50

KMO: Kynurenine 3-monooxygénase

KAT: Kynurenine aminotransferase

KYN: kynurénine

K_i: Constante d'inhibition

Kcal: Kilocalorie

L-Trp : L-Tryptophane

LogP : Coefficient de partition octanol/ eau

Mm : Milli mole

Mol : Mole

NAPRT1 : Nicotinate phosphoribosyltransferase 1

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

NAD : Nicotinamide Adenine Dinucleotide

NOS : Oxydenitrique synthase

NM : Nano mole

O2 : Oxygène

PHE : Phénylalanine

PSA : Aire de surface polaire

PDB : Protein Data Bank

QPRT : Quinolinate phosphoryltransférase

QUIN : Quinolinine

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ROS : Reactive oxygen species

RMSD : Ecart quadratique moyen

SER: Serine

TDO: Tryptophane 2, 3 dioxygénase

Trp: Tryptophane

TYR: Tyrosine

μM: Micromole

VMD: Visual Molecular Dynamics



INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction

Le développement d'un nouveau médicament est un processus très long, coûteux et fastidieux, allant de l'identification d'une cible d'intérêt thérapeutique jusqu'aux phases cliniques en passant par plusieurs étapes d'optimisation et des essais pré-cliniques. Pour cela, plus d'un milliard dollars et de 12 à 15 ans de travail sont nécessaires pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament [1-3]. Actuellement, les compagnies pharmaceutiques font recours aux approches *in silico* de modélisation par docking moléculaire afin de simplifier le chemin de la conception d'un nouveau médicament. Elles permettent de prédire l'affinité d'un nombre très important de ligands à l'égard d'une cible thérapeutique donnée [2] [4] [5].

Dans notre travail, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire Surflex afin de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs du tryptophane 2,3 dioxygénase (TDO). Cette enzyme catalyse le clivage du cycle oxydatif du L-tryptophane en N-formyl kynurénine (NFK) dans la voie de la kynurénine. De part son rôle dans la constitution des protéines, le tryptophane est considéré comme précurseur de plusieurs neurotransmetteurs. Ainsi, l'inhibition de la TDO, enzyme responsable du métabolisme du tryptophane, constitue une voie thérapeutique pour contourner des troubles neurologiques telles rencontrées dans la dépression, l'anxiété, l'Alzheimer et la maladie de Parkinson [6] [7].

L'objectif essentiel du présent travail est de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs puissants de la TDO par docking moléculaire. Dans cette perspective, la performance du programme de docking moléculaire Surflex a été évaluée en calculant l'écart quadratique moyen ou RMSD de 100 complexes protéine-ligand tirés de manière arbitraire via la PDB. Ce test a été conforté par une analyse visuelle afin d'avoir un aperçu sur les valeurs numériques du RMSD en visualisant la superposition des modèles des ligands théoriques et expérimentaux.

Dans un deuxième temps, nous avons élucidé, par docking moléculaire, les mécanismes mis en jeu dans l'interaction du composé LM10 à l'égard de la TDO. Etant un inhibiteur puissant de la hTDO, ce composé a été choisi comme structure de départ afin de télécharger une collection de ses similaires chimiques via la chimiothèque PubChem. Le criblage virtuel de cette collection de similaires chimiques va nous permettre de révéler les inhibiteurs les plus actifs théoriquement sur la cible enzymatique étudiée. Ces inhibiteurs prometteurs vont faire l'objet, dans une troisième

Introduction

partie, d'une étude prédictive de leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques afin de vérifier leur profil ADME.

Le présent manuscrit englobe quatre chapitres présentant les points suivants:

- Le premier chapitre : des connaissances sur l'enzyme cible TDO et ses inhibiteurs.
- Le deuxième chapitre : le docking moléculaire et ses applications.
- Le troisième chapitre : le matériel et les méthodes utilisés dans notre étude
- Le quatrième chapitre : Les résultats obtenus avec une discussion.

Une conclusion avec quelques perspectives clôturent ce travail.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE



Chapitre 1: TRYPTOPHANE 2,3-
DIOXYGENASE

1. métabolisme du tryptophane via la voie des kynurénines

Le tryptophane fait partie des acides aminés "essentiels". Il n'est donc apporté que par la dégradation des protéines issues des aliments [3]. De part son rôle dans la constitution des protéines, le tryptophane est considéré comme précurseur des neurotransmetteurs [8]. Les deux principales voies du catabolisme de cet acide aminé sont la voie de sérotonine et la voie de kynurénine. [3]

Le tryptophane 2,3 dioxygénase (TDO) est l'une des enzymes clés de cette voie en catalysant la réaction de conversion du Trp en N formyl L kynurénine qui subira par la suite une série de réactions en conduisant à la fin de cette voie à la formation de la nicotinamide adénine dinucléotide [2] [9].

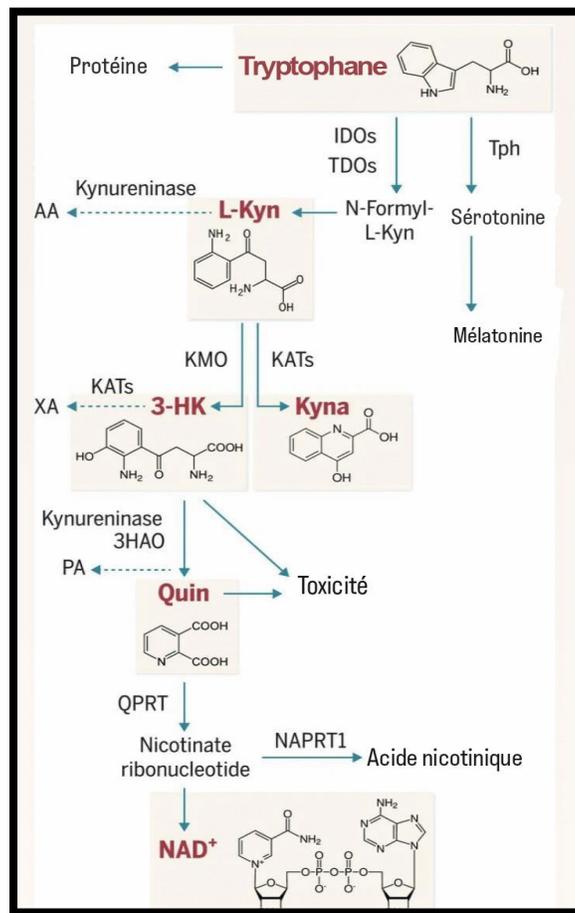


Figure N°1 : Voies métaboliques du tryptophane [10].

2. Nomenclature et Classification du Tryptophane 2,3-dioxygénase

La TDO aussi connue par tryptophane 2,3-dioxygénase (tryptophanoxygénase ou L-tryptophane pyrrolase) est une enzyme allostérique faisant partie des dioxygénases contenant un hème. Elle est exprimée majoritairement par les hépatocytes et codée par le gène TDO2. Cette enzyme intervient dans la première et la plus importante phase de la voie de la kynurinine pour le catabolisme de tryptophane [11-14]. La TDO correspond au code (EC 1.13.11.11), elle appartient à la classe 1 des oxydoréductases catalysant les réactions d'oxydoréduction [13].

3. Description structurale du tryptophane 2,3-dioxygénase

La TDO est une enzyme homo-tétramérique de 190 kDa chez les eucaryotes (comme l'homme, souris, lapin, levure) et 120 kDa chez les procaryotes comme les bactéries (*Xanthomonas campestris*, *Ralstonia metallidurans*). Chaque monomère pèse entre 35 à 45 kDa dont la structure est bien conservée des bactéries aux humains [15] [16].

Tous les monomères hTDO ont une structure α -hélicoïdale (15 hélice). Les hélices étant notées αA à αL . Comme le montre la figure 2, trois longues hélices (αB , αC , et αJ) de 6 à 10 tours chacune se situent au centre de l'interface tétramère hTDO. Deux hélices supplémentaires, αE et αH , se combinent pour former une autre longue hélice, créant un faisceau de quatre hélices dans chaque sous-unité [16] [17].

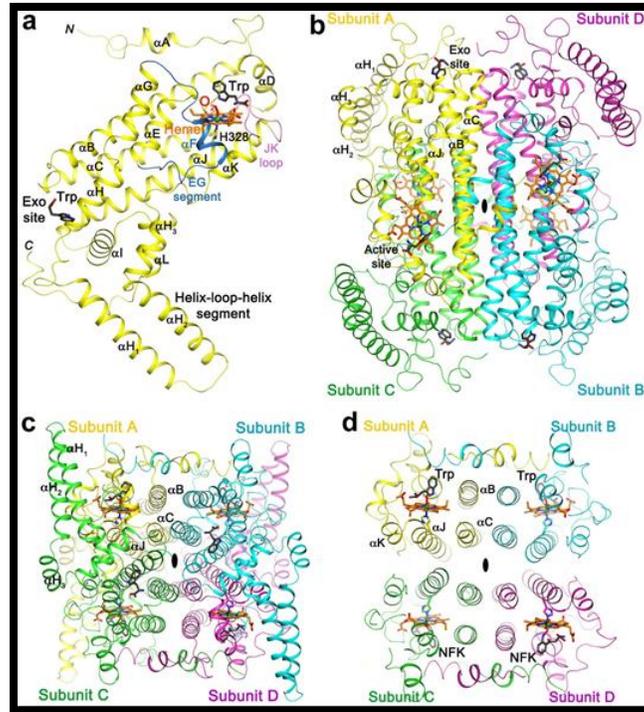


Figure N°2 : Structure de la TDO humaine (hTDO) [16].

Le monomère hTDO peut être divisé en trois régions principales. La région N-terminale est constituée des résidus 41-65 (résidus 42-45 α 1, 47-51 α 2 et 58-61 α 3). Le grand domaine comprend les résidus 66-213 (résidus 67-99 α 4, 105-134 α 5, 137-144 α 6, 156-165 α 7, 188-197 α 8 et 201-211 α 9) et 281-360 (résidus 286-298 α 13) et (305–335 α 14). Le petit domaine couvre les résidus 214-280 (résidus 222-242 α 10, 268 α 11 et 270-279 α 12) et les résidus 360-382 (résidus 363-371 α 15) [17].

Les hélices α 4 et α 5 dans le macrodomaine d'un monomère interagissent avec α 4 et α 5, de l'autre monomère, respectivement, contribuant à la majeure partie de la surface de dimérisation. De plus, les segments N-terminaux des deux monomères sont échangés, prolongeant chaque hélice α 1 dans le site actif de l'autre séquence. hTDO doit former des oligomères pour présenter une activité [17]. Récemment, il a été découvert que la TDO est fortement exprimé dans certaines cellules cancéreuses ainsi que dans le foie [16].

3.1 Caractérisation du site actif

Le site actif de la hTDO est riche en régions hydrophobiques favorisant ainsi la liaison des ligands apolaires [15].

Le site actif de la hTDO comprend les résidus Tyr42 et Tyr45 qui sont situées dans le segment N-terminal. Ces deux acides aminés participent à la liaison du substrat L-Trp, de son côté, l'Arg144 joue également un rôle dans la reconnaissance du substrat (L-Trp). De plus, les résidus Phe72, His76 et Phe140 sont impliqués aussi bien dans la liaison du L-Trp que de l'hème. En fin, His328 et Ser151 participent à liaison avec l'hème [17].

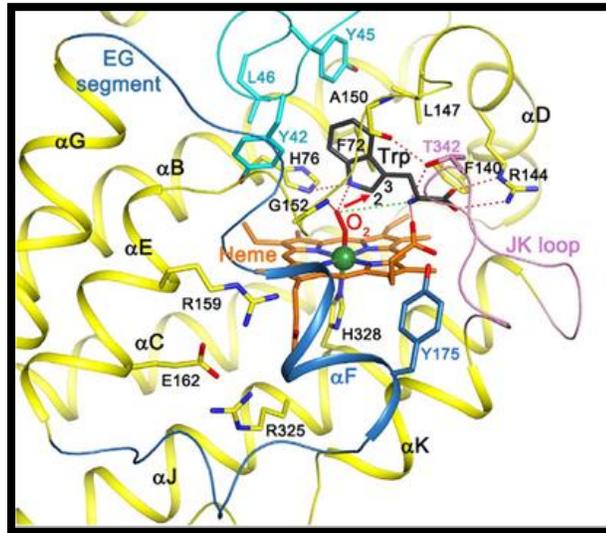


Figure N°3 : Représentation du site actif de la hTDO dans le complexe ternaire avec L-Trp et O₂[16].

4. Inhibition du tryptophane 2,3-dioxygénase

Le tryptophane est métabolisée selon 2 voies : la voie kynurénine et la voie de la sérotonine. L'accumulation des trois métabolites neuro-actifs issues de la première voie (acide kynurénique, acide quinolinique, 3-hydroxykynurénine) est à l'origine de plusieurs troubles cérébraux. L'acide kynurénine est un neuroprotecteur par ses propriétés antioxydantes [18], contrairement à l'acide quinolinique qui est une neurotoxine endogène puissante, un agoniste qui active spécifiquement

les récepteurs NMDA, provoquant une excitotoxicité. Cet effet est dû à la liaison de QUIN aux récepteurs NMDA, entraînant l'ouverture du canal et un influx massif d'ions Ca^{2+} . L'augmentation significative du calcium intracellulaire déclenche alors des processus protéolytiques conduisant à l'apoptose cellulaire. De plus, cette augmentation de Ca^{2+} aux niveaux des cellules cibles est parallèle à l'activation de l'oxyde nitrique synthase (NOS) qui est à l'origine de la production de monoxyde d'azote. L'accumulation de ce dernier est hautement toxique en raison de la formation des radicaux peroxy-nitrites. Ce métabolite inhibe aussi la recapture de glutamate par les astrocytes dans la voie synaptique ce qui renforce les effets toxiques dus à une suractivation des NMDA. Le 3-hydroxykynurénine (3-hk) a des propriétés neurotoxiques qui génèrent également un stress oxydatif provoquant une mort par apoptose[3] [18] [19].

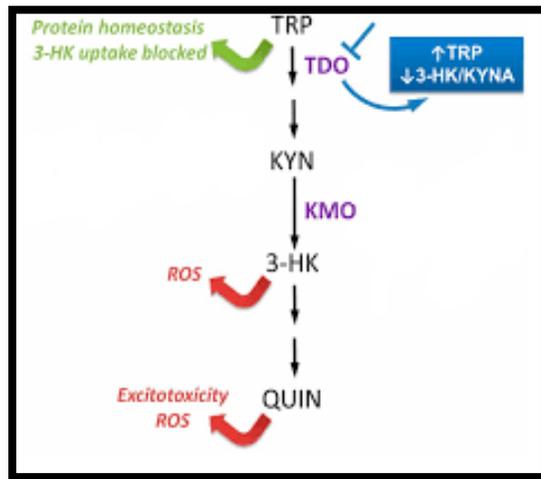


Figure N°4 : Conséquences de l'inhibition du hTDO [18].

La hTDO est considérée actuellement comme une cible thérapeutique intéressante car l'accumulation de la kynurénine qui en dérive entre dans des plusieurs maladies. Ainsi, le l'inhibition de cette enzyme serait très utile dans le traitement de divers trouble neurologique telle que [20]: la maladie de Huntington (HD), la maladie de Parkinson (PD), l'Alzheimer (AD)[18], la schizophrénie, l'anxiété [21], autisme [16] et la dépression [21]. Cette dernière s'installe suite à la diminution de la biodisponibilité du L-Trp par la voie de la sérotonine.[3] Il a été également reporté dans plusieurs références bibliographiques que la hTDO est exprimée dans des nombreux tissus cancéreuses comme : le cancer du sein, poumon, cerveau [21], pancréas [22].

5. Inhibiteurs du tryptophane 2,3-dioxygénase

Plusieurs inhibiteurs de la TDO ont été développés, optimisés et testés. Cependant, aucun essai clinique n'est actuellement en cours pour un inhibiteur sélectif de cette enzyme[23].

5.1 inhibiteurs naturels

5.1.1 Dérivées indoliques

Le **(E)-6-Fluoro-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)vinyl]-1H-indole (LM10)** est un inhibiteur compétitif, présentant une excellente solubilité et paramètres de stabilité. Ce composé s'est d'ailleurs avéré être très sélectif pour la TDO avec une faible valeur de son IC_{50} de l'ordre de 2 μ M. Ce composé fait actuellement l'objet des essais précliniques *in vivo* chez la souris afin de décrypter son rôle dans l'immunosuppression du cancer[24].

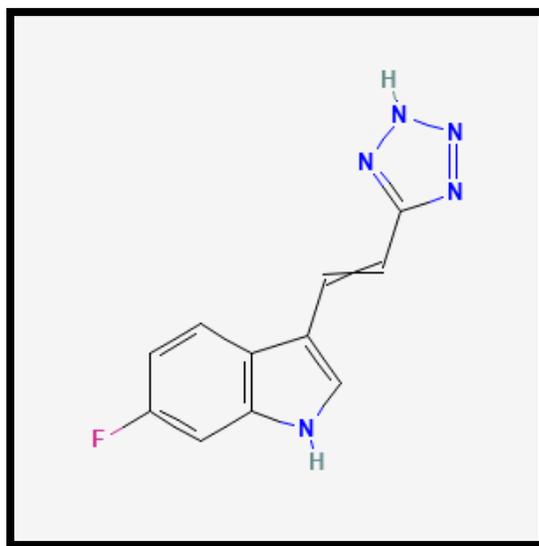


Figure N°5: Structure du(E)-6-Fluoro-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)vinyl]-1H-indole

le**(3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl) pyrrolidine-2,5-dione** est le deuxième inhibiteur faisant partie de la classe des dérivées indoliques. Ce composé non polymère inhibe la TDO avec une IC_{50} égale à 4.24 mM. Sa structure cristallographique en complexe avec la TDO est disponible dans la PDB sous le code 6PYZ[25].

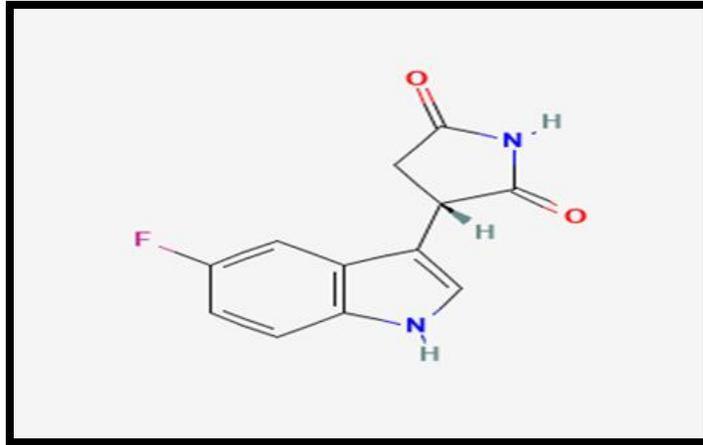


Figure N°6: Structure du(3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl) pyrrolidine-2,5-dione

5.1.2 Dérivées - β -carboline

Le **norharmane** est connu par son liaison directe avec le fer de l'hème des dioxygénases dont la TDO avec laquelle il présente un $k_i=0.29$ Mm [6].

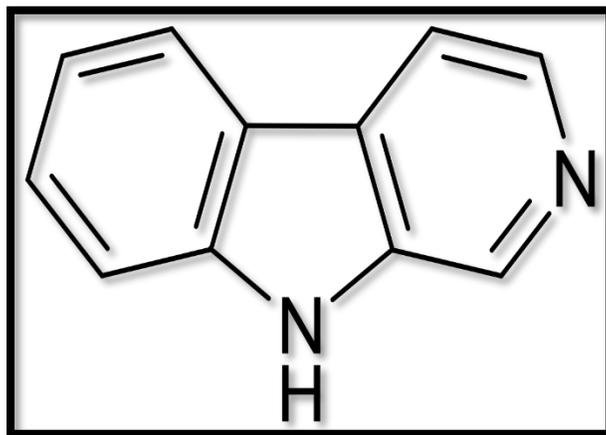


Figure N°7 : Structure de norharmane

5.2 Naphthotriazolediones

Le **1-{3-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]benzyl}-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione** est parmi les inhibiteurs de la TDO les plus puissants identifiés jusqu'à présent. Cet inhibiteur forme une liaison avec l'Arg144 de la TDO ce qui explique sa grande sélectivité à l'égard de cette enzyme. Il est à noter que le résidu Arg144 se lie directement au substrat naturel de la TDO dont le blocage par un inhibiteur permet de baisser significativement l'activité enzymatique. Il est également important de noter que ce composé est le premier inhibiteur de la TDO identifié par criblage virtuel basé sur la structure de la cible. Son IC_{50} est de l'ordre de 30 nM[26].

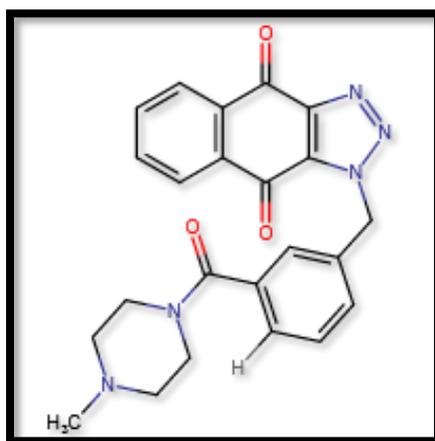


Figure N°8 : Structure de 1-{3-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]benzyl}-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione



Chapitre 2: DOCKING
MOLÉCULAIRE

La découverte et le développement de nouveaux médicaments non toxiques, de l'identification de la cible thérapeutique jusqu'à la dernière étape qui est l'autorisation de mise sur le marché, est un processus long très coûteux [27]. Afin de diminuer le coût et le temps nécessaire pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament, les compagnies pharmaceutiques font actuellement recours aux approches prédictives *in silico* dont le docking moléculaire. Cette méthode vise à prédire l'affinité d'un ligand au sein de sa cible thérapeutique, ce qui est facile à réaliser, moins coûteux et plus rapide que les tests expérimentaux [28].

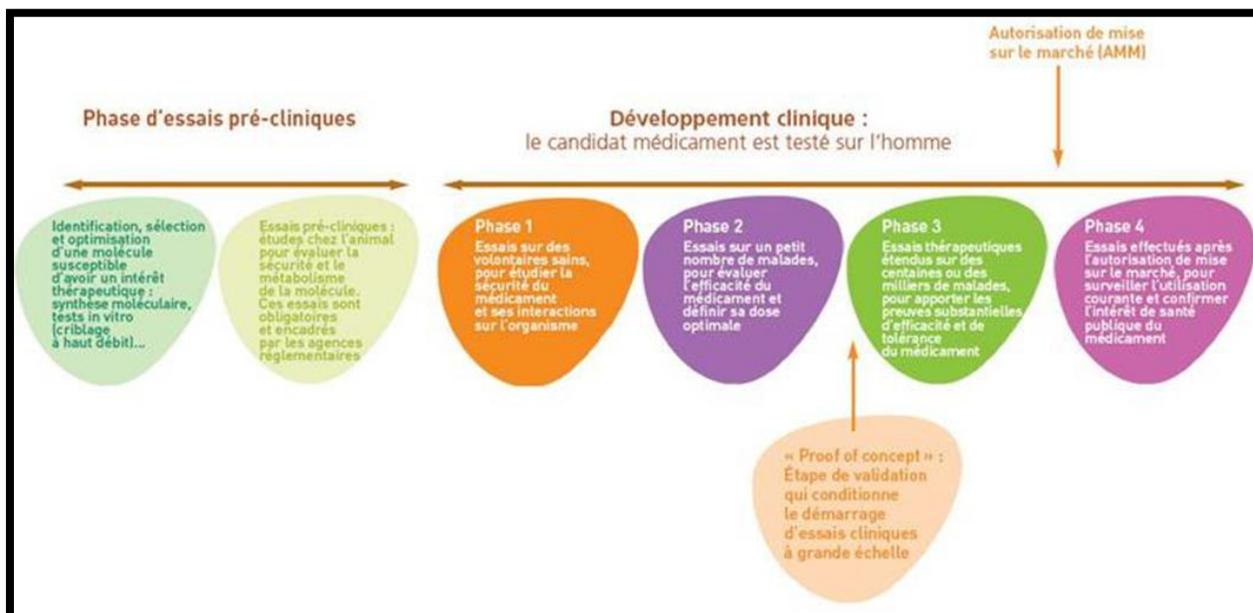


Figure N°9 : Processus de développement d'un médicament « Drug Design » [2].

1. Docking moléculaire

Le docking (ancrage, amarrage, arrimage) moléculaire est une approche *in silico* qui permet de prédire les interactions entre le ligand et la cible thérapeutique. Cette méthode se déroule en deux étapes essentielles et complémentaires qui sont :

- **Docking** : est l'étape de la sélection lors de laquelle le ligand est placé dans le site actif sous plusieurs conformations [2] [29].

• **Scoring** : est l'étape de classement qui consiste à estimer l'affinité ou l'énergie d'interaction des poses du ligand proposées lors de la première étape afin d'en obtenir la meilleure[30].

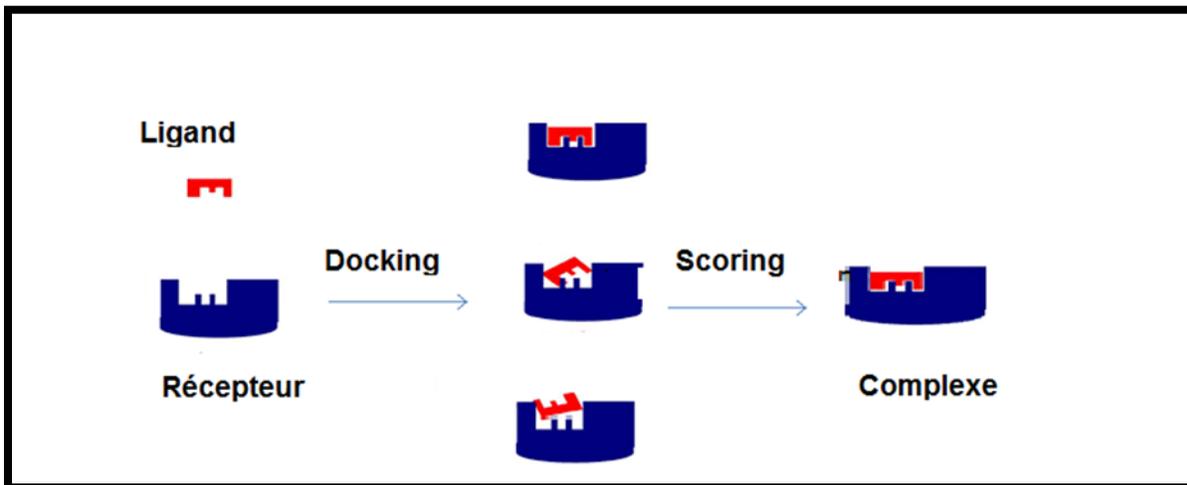


Figure N°10 : Le principe du docking moléculaire[29].

2. Types du docking moléculaire

Les différents types d'amarrage se reconnaissent au niveau de leurs conditions d'application et de la nature des connaissances qu'elles peuvent donner [2]. Ainsi, il existe 3 types de docking moléculaire :

- **Docking rigide** : c'est la méthode la plus rapide et ancienne au cours de laquelle le logiciel de docking ne tient pas compte de la flexibilité du ligand et du récepteur, en se basant sur le concept « clé-serrure »[31] [33] [52].

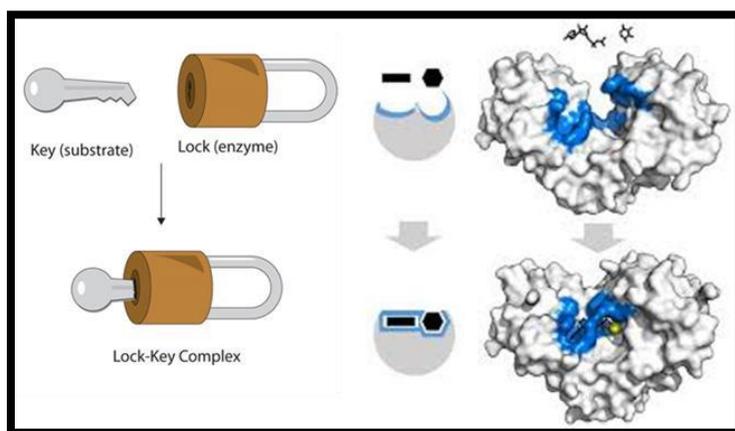


Figure N°11 : Concept clé-serrure[52].

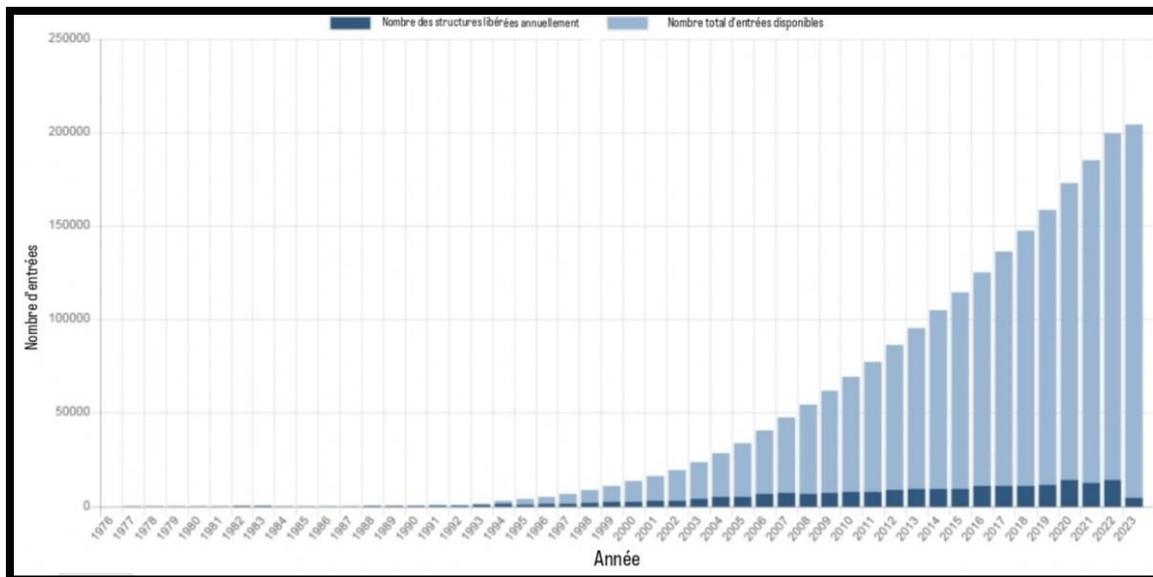
- **Docking semi-flexible** : Avec le développement de l'outil informatique, les logiciels de docking semi-flexible traitent le récepteur comme un corps rigide tout en prenant en considération la flexibilité du ligand. C'est le type de docking le plus utilisé jusqu'à présent et permet d'aboutir à des résultats plus précis[30].
- **Docking flexible** : les logiciels de ce type de docking tiennent compte de la flexibilité du ligand et la protéine (d'une façon partielle). L'inconvénient majeur du docking flexible est le temps de calcul considérable[30].

3. Outils du docking moléculaire

Pour effectuer un docking moléculaire, il est indispensable d'avoir la structure 3D d'un récepteur de nature protéique appelée « un cible », d'une petite molécule appelée ligand et d'un programme de docking qui prédit la conformation la plus favorable du ligand au sein du récepteur choisi[28] [34].

3.1 Récepteur

Le récepteur est généralement une protéine ou une oligomère protéique. La plus part des structures protéiques sont disponible dans la banque de données Protein Data Bank et sont téléchargeable sous forme tridimensionnelle sou l'extension .pdb. La PDB est une collection mondiale gratuite des données sur la structure tridimensionnelle des biomacromolécules principalement des protéines et des acides nucléiques (environ 204000 molécules). Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X (174372 molécules en 2023) ou par résonance magnétique nucléaire (13,975 molécules en 2023)[29] [35].



Figures N°12: Les statistiques du pdb : la croissance globale des structures libérées par année.

3.2 Ligand

Le choix du ligand est une étape très importante en docking moléculaire. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules. Nous pouvons obtenir la structure d'un ligand donné sous forme 3D soit par :

- L'utilisation des ligands de la littérature que nous pouvons dessiner, optimiser et sauvegarder dans différents formats (pdb, mol2....etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, MarvinSketch, ChemSketch.
- La consultation des banques de données de ligands (chimiothèques) fournissant un nombre très important de structures 3D de ligands prêtes pour le docking. Parmi les chimiothèques les plus utilisés, nous pouvons citer la PubChem, Zinc, Chempider [36].

3.3 Logiciels du docking

Actuellement, plus de 30 programmes d'amarrage moléculaires (commerciaux ou non) sont mis à disposition. Les plus fréquemment cités sont respectivement: Glide, AutoDock, GOLD, FlexX, Surflex DOCK et ICM [27].

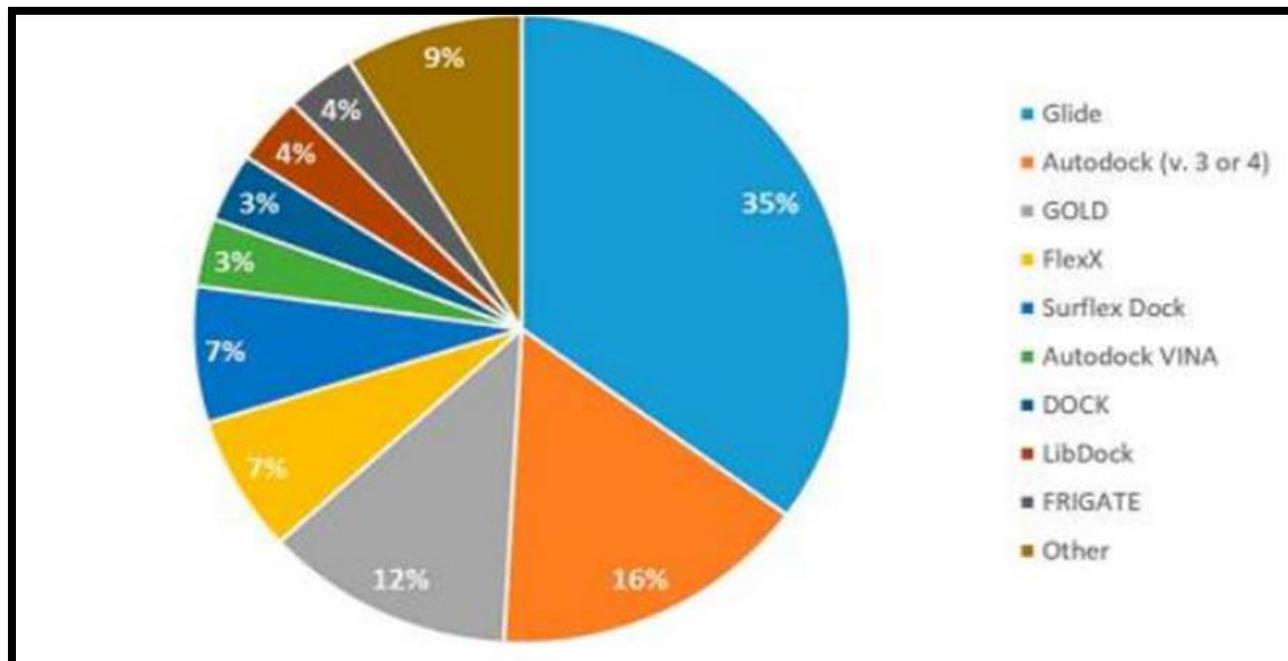


Figure N°13 : Comparaison des programmes de docking les plus cités avant 2019[27].

Tableau N°1 : Logiciels de docking et de leurs algorithmes [2]

S.No.	Software tools	Algorithm	Scoring term	Advantages
1.	Glide (Grid-based Ligand Docking with Energetics)	Monte Carlo	Glide score	Lead discovery and lead optimization
2.	AutoDock	Lamarckian genetic algorithm	Empirical free energy function	Adaptability to user defined input
3.	GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking)	Genetic algorithm	GoldScore, ChemScore, ASP (Astex Statistical Potential), CHEMPLP (Piecewise Linear Potential), User defined	Allows atomic overlapping between protein and ligand
4.	Surflex	Surflex-Dock search algorithm	Bohm's scoring function	High accuracy level by extending force-fields
5.	FlexX	Incremental reconstruction	Modified Bohm scoring function	Provides large number of conformations

4. Interactions protéine-ligand

La complémentarité spéciale entre un ligand et sa cible est importante se fait le plus souvent par des liaisons faibles (les liaisons non covalentes) qui ont des distances plus élevées et énergétiquement plus faibles par rapport aux liaisons covalentes.

4.1 Les liaisons hydrogène

Cette liaison se forme lorsqu'un atome d'hydrogène se lie à un atome électronégatif (donneur) est attirée par un autre atome électronégatif (l'accepteur). Cette liaison semble à très courte distance (0,8 à 2,8 Å) et très bien adaptée à la flexibilité[37].

4.2 Les interactions de van der waals

Ces interactions correspondent à des forces électriques faibles qui se produisent entre atomes et/ou molécules sur de courtes distances. Leur énergie d'interaction est entre 0,5 à 1kcal/mol [2] [38].

4.3 Les interactions ioniques

Les liaisons ioniques se forment entre deux ions de signes contraires. Leur force d'interaction est d'environ 5 à 10 kcal/mol dans un environnement aqueux [2] [39].

4.4 Les interactions Pi-Pi (π - π stacking)

En chimie, stacking pi (également appelé stacking $\pi - \pi$) fait référence aux interactions non covalentes entre les liaisons pi des cycles aromatiques. Elle est importante dans le processus de la reconnaissance entre un ligand et son récepteur [2] [40].

4.5 Les interactions hydrophobes

Les substances qui ne contiennent pas des atomes chargés ne peuvent pas s'hydrater et donc former des liaisons apolaires par l'assemblage des molécules hydrophobes pour éviter l'interaction avec l'eau. Ces interactions se produisent sur des distances plus élevées que les liaisons hydrogène et ionique (4Å). Cette interaction joue un rôle important dans la conception médicamenteuse afin que la molécule soit soluble dans le milieu sanguin[37] [41].

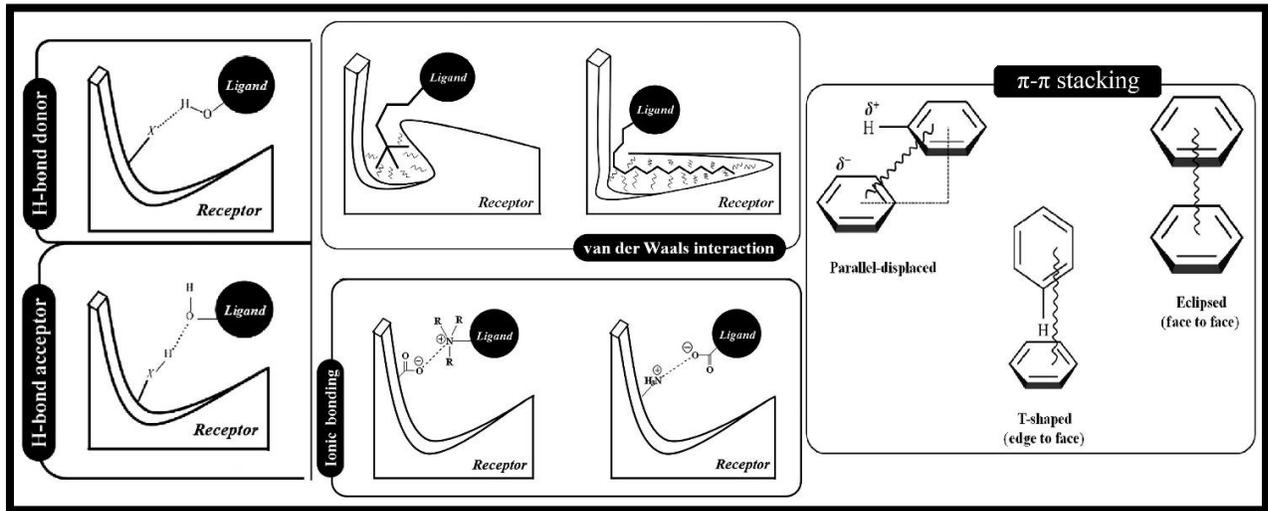


Figure N°14 : Illustration des différentes interactions protéine-ligand[2].



PARTIE PRATIQUE



Chapitre 3: MATÉRIEL
ET MÉTHODES

1. Matériel

Dans la perspective de proposer de nouveaux inhibiteurs de la hTDO, nous avons appliquée l'approche par docking moléculaire en utilisant le matériel suivant :

1.1 Micro-ordinateur

Deux microordinateurs (HP, TOSHIBA) ont été utilisés pour l'exécution et l'analyse des résultats obtenus dans notre travail. Les caractéristiques de ces ordinateurs sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau N°2 : Caractéristiques des ordinateurs utilisés

	Micro-ordinateur 01	Micro-ordinateur 02
Ram	4 GO	4 GO
Processeur	Intel(R) Core(TM) 2 Duo CPU T6670 @ 2.20 GHz	Intel(R) Core(TM) i3 CPU M 380 @ 2.53GHz
Système d'exploitation	Windows 07 pro (64bit)	Windows 07 pro (64 bit)

1.2 Logiciels et serveurs :

Plusieurs logiciels et serveurs en ligne ont été utilisés pour la réalisation de notre partie pratique :

1.2.1 Surfex

Tous les calculs de docking moléculaire ont été réalisés par la version 1.3 du programme Surfex-Dock. C'est un programme rapide et performant capable de cribler les ligands avec une précision élevée[32].

1.2.2 Visual Molecular Dynamics (VMD)

VMD 1.9.3 est un programme de visualisation moléculaire utilisé pour l'affichage, l'animation et l'analyse des grands systèmes biomoléculaires à l'aide des graphiques 3D et des scripts intégrés [42]. VMD a été utilisé pour préparer et positionner des différents inhibiteurs au sein de site actif cible.

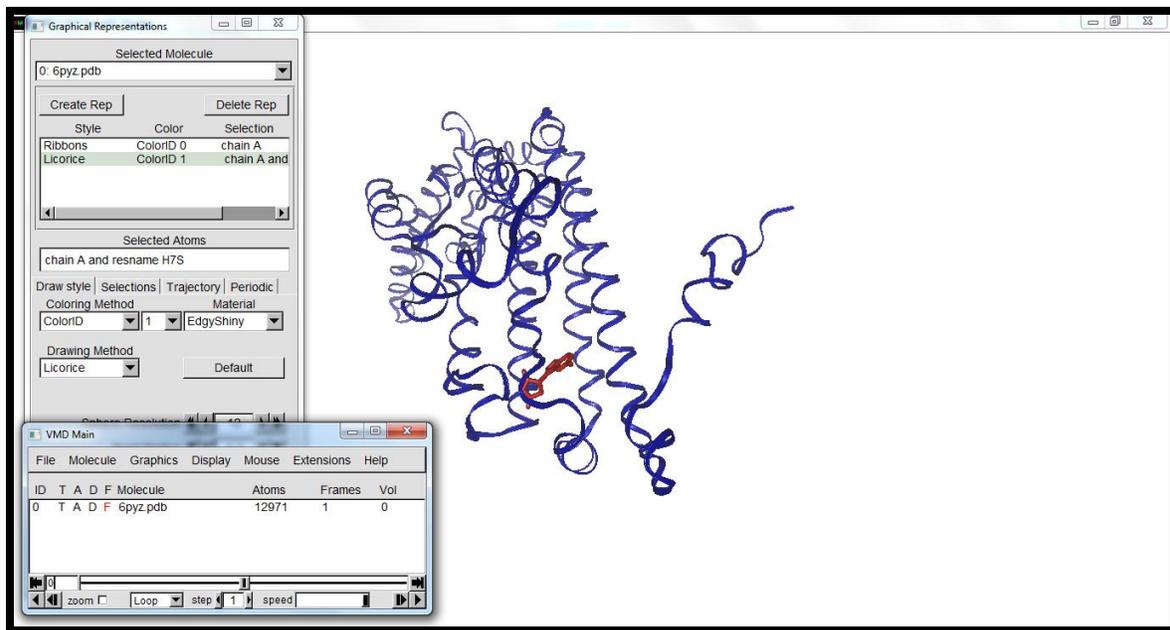


Figure N°15 : Interface graphique du programme VMD

1.2.3 BIOVIA Discovery Studio

C'est un programme gratuit permettant la visualisation, l'analyse et la modélisation de structures moléculaires, des séquences, des données de réflexion de rayon X et d'autres données. Il a été utilisé dans notre travail pour la visualisation et l'analyse des interactions formées entre la hTDO et ses inhibiteurs.

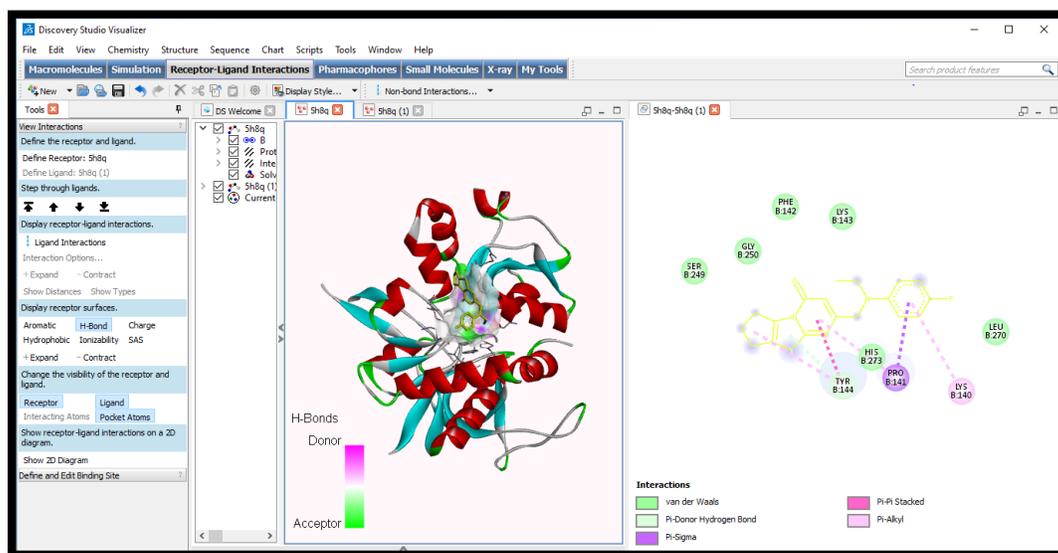
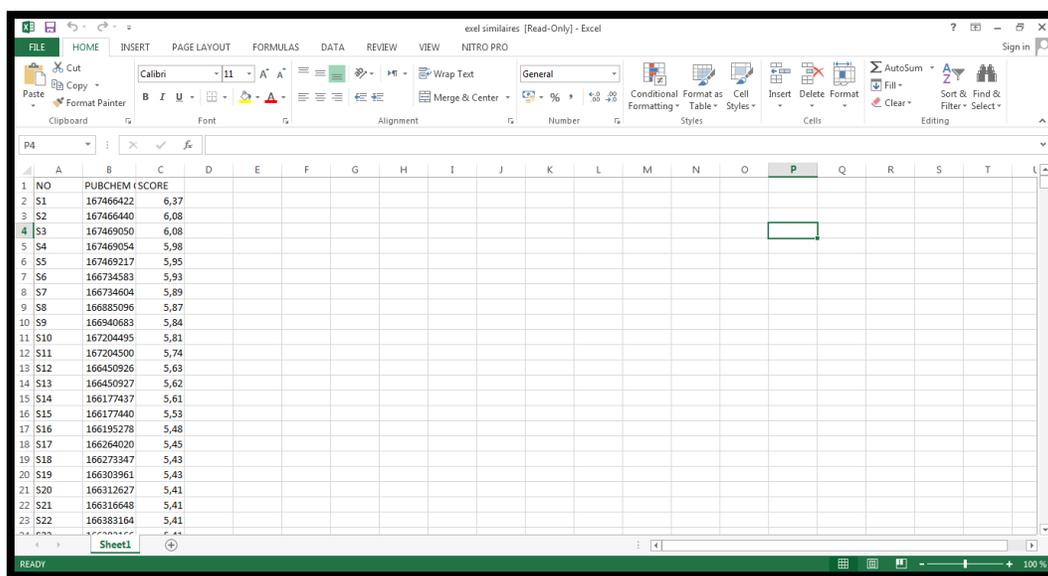


Figure N°16 : Interface graphique du BIOVIA discovery studio

1.2.4 Microsoft Excel

Microsoft Excel est un programme de la suite bureautique Microsoft Office[43]. Ce programme nous a permis de trier les scores obtenus suite au criblage virtuel.



NO	PUBCHEM ID	SCORE
S1	167466422	6,37
S2	167466440	6,08
S3	167469050	6,08
S4	167469054	5,98
S5	167469217	5,95
S6	166734583	5,93
S7	166734604	5,89
S8	166885096	5,87
S9	166940583	5,84
S10	167204495	5,81
S11	167204500	5,74
S12	166450926	5,63
S13	166450927	5,62
S14	166177437	5,61
S15	166177440	5,53
S16	166195278	5,48
S17	166264020	5,45
S18	166273347	5,43
S19	166303961	5,43
S20	166312627	5,41
S21	166316648	5,41
S22	166383164	5,41

Figure N°17: Interface graphique du Microsoft Excel

1.2.5 SwissADME

SwissADME est un outil Web gratuit qui donne un ensemble de modèles prédictifs rapides mais puissants pour la simulation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques d'une molécule donnée[44]. Ce serveur a été utilisé dans notre travail pour prédire les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des inhibiteurs de la hTDO.

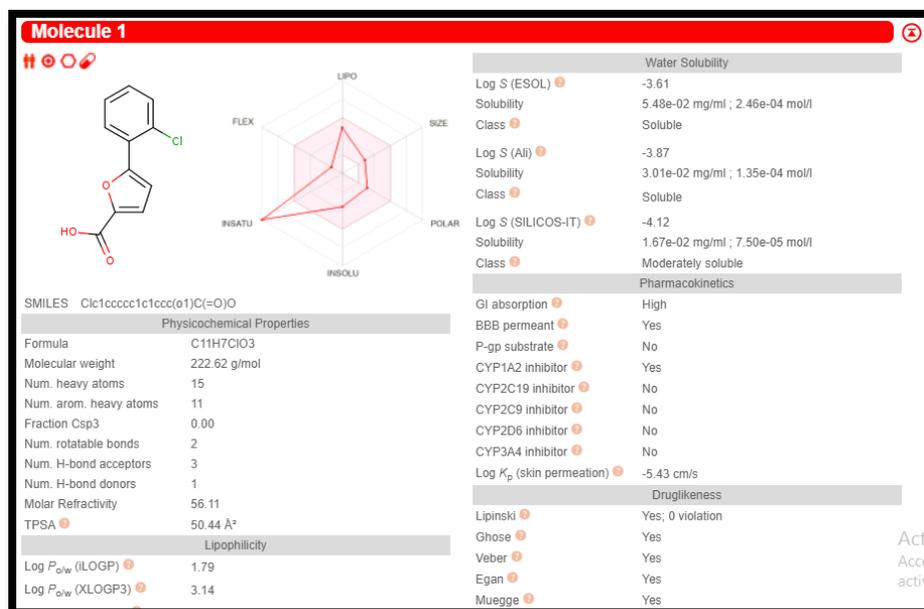


Figure N°18: Serveur SwissADME

1.3 Banques de données

1.3.1 Protein data bank (PDB)

La structure 3D de la hTDO a été retirée à partir de la banque de données PDB (Protein Data Bank). C'est la plus grande archive de données des macromolécules, principalement les protéines. Les structures 3D des macromolécules disponibles dans la PDB sont accessibles gratuitement et déterminées essentiellement par cristallographie aux rayons X (174372 molécules en 2023)[45].

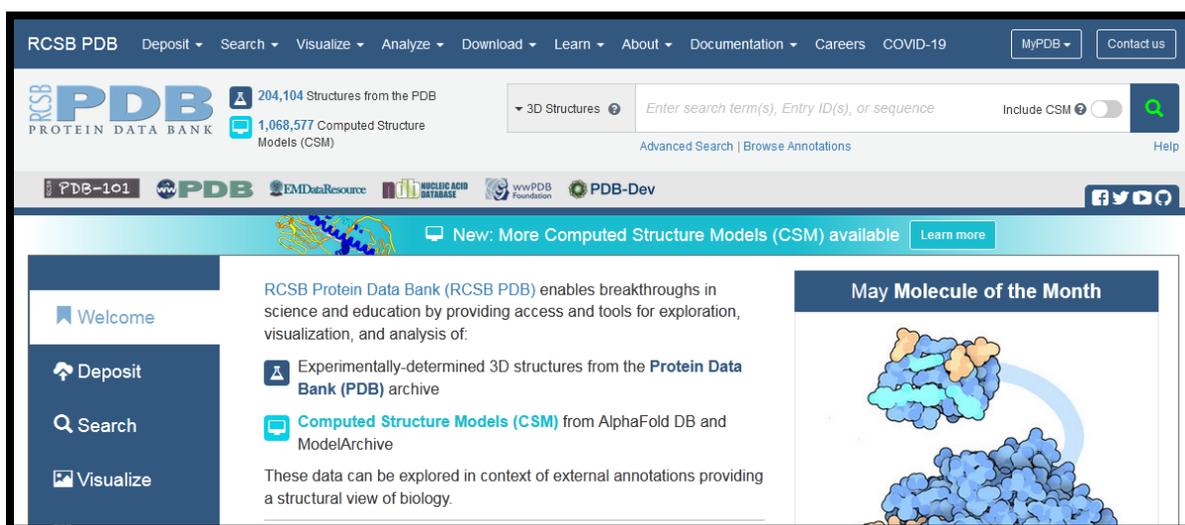


Figure N°19 : Page d'accueil de la Protein Data Bank (PDB).

1.3.2 PubChem

C'est la plus grande chimiothèque contenant plus de 80 millions de composés. Elle est gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la National Institutes of Health (NIH) qui contient principalement des petites molécules, lipides, séquences d'acides aminés et glucides. Cette chimiothèque nous a fourni les structures 3D des similaires de notre inhibiteurs d'intérêt [46].

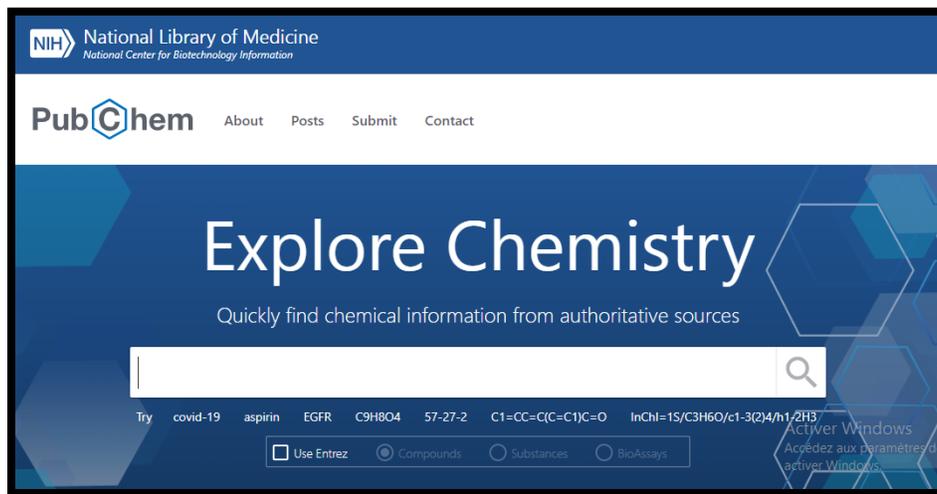


Figure N°20: Page d'accueil de la PubChem.

2. Méthodes

2.1 Tests de fiabilité du programme de docking

Avant de commencer l'étude *in silico* sur l'inhibition de la hTDO, il est nécessaire de tester la fiabilité de logiciel Surflex-Dock. Nous avons effectuée deux tests de fiabilités :

- L'écart quadratique moyen ou RMSD (*RootMean Square Deviation*).
- L'anaylse visuelle.

2.1.1 Le test RMSD

Le test par RMSD est principalement utilisé pour approuver la performance d'un protocole de docking en vérifiant la superposition du modèle d'un ligand conçu par le logiciel de docking et sa pose réelle déterminée expérimentalement[52]. Une simulation par docking moléculaire est considérée fiable si la valeur du RMSD est inférieure à 2 Å. Au-delà de cette valeur, la prédiction

est considérée comme non adéquate[50]. Dans notre travail, le test RMSD a été réalisé sur 100 complexes triés d'une façon aléatoire de la PDB. Les valeurs de RMSD ont été calculées par le logiciel Surflex-Dock en utilisant la commande suivante :

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

Si la valeur du RMSD est supérieure à 2 Å, le logiciel Surflex peut optimiser le positionnement d'un ligand au sein de son récepteur en utilisant la commande suivante :

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

2.1.2 Analyse visuelle

C'est une étape complémentaire au test RMSD permettant de vérifier visuellement si la pose simulée d'un ligand se superpose à sa pose expérimentale de référence[52]. Dans notre cas, l'analyse visuelle a été réalisée à l'aide du programme VMD afin de vérifier la superposition de la pose théorique et expérimentale des ligands pour les complexes **3KWF** et **1CX2**.

2.2 Préparation de l'enzyme

La structure 3D de la hTDO a été téléchargée à partir de la banque de données PDB. A l'heure actuelle, cette banque contient 3 structures de notre protéine hTDO en complexe avec un inhibiteur. Les propriétés de ces différents complexes sont présentées dans le tableau N°3 :

Tableau N°3 : Code PDB des complexes hTDO-Inhibiteur avec leurs caractéristiques.

Code pdb	Code de l'inhibiteur	Résolution (Å)	mutation	Nombre des chaines	Nombre d'acides aminés
6A4I	9R9	2.65 Å	0	4(A,B,C,D)	391
6VBN	QVY	3.18 Å	0	4(A,B,C,D)	385
6PYZ	H7S	2.02 Å	0	4(A,B,C,D)	380

Le code **6PYZ** a été choisi pour effectuer les calculs de docking moléculaire et ce en raison de sa meilleure résolution, (2.02Å) et l'absence des mutations.

La structure de **6PYZ** est présentée sous forme homo-tétraédrique. Pour faciliter le travail de docking, nous avons éliminé les trois chaînes (B, C, D), les molécules d'eau, l'hème et les autres ligands et ce en utilisant le programme VMD. Le site actif de cette protéine a été déterminé en se

référant au positionnement du ligand de référence **H7S**. Ainsi, la structure de la hTDO a été enregistrée sous le format pdb.

2.3 Préparation du ligand de référence

A l'aide du programme VMD, nous avons séparé le ligand de référence **H7S** de sa cible (**6PYZ**). Ce ligand a été utilisé pour déterminer le site actif de l'enzyme (génération du protomol). Puis, il a fait l'objet d'un docking moléculaire afin d'analyser ses interactions à l'égard de la cible étudiée.

2.4 Protocole d'utilisation de Surflex

La procédure de docking moléculaire par Surflex s'effectue en deux étapes complémentaires :

- **La génération du protomol** : Le protomol est un modèle en négatif du site actif. Le programme surflex génère le protomol d'une cible donnée en utilisant le son ligand de référence. Ainsi, la commande standard pour la génération du protomol est la suivante :

Surflex -dock proto ligand.mol2 proteine.mol2 pl

- **Le docking moléculaire** : Cette étape exige le fichier de la protéine, le ligand ainsi que le protomol généré lors de la première étape. La commande nécessaire pour un calcul de dcoking avec surflex est la suivante :

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

2.5 Proposition de nouveaux inhibiteurs par criblage virtuel

Afin de proposer de nouveaux inhibiteurs de la hTDO, le composé (E)-6-Fluoro-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)vinyl]-1H-indole (**LM10**), étant un inhibiteur puissant de cette enzyme, a été utilisé comme structure de départ. Avec un pourcentage de similarité égale à 87%, la chimiothèque PubChem nous a proposé 1126 similaires chimique de ce composé. Cette collection des similaires a fait l'objet d'un criblage virtuel avec le programme Surflex à l'égard du site actif de l'enzyme étudiée.

2.6 Propriétés ADME

Pour qu'une molécule puisse atteindre sa cible avec une concentration suffisante pour être efficace, elle doit être facile à administrer et parvenir à traverser les différentes barrières d'un organisme. Pour cette raison, la validation des propriétés ADME joue un rôle essentiel dans la découverte et du développement d'un nouveau médicament.

ADME est une abréviation pour Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion d'une molécule au sein d'un organisme. Dans notre travail, nous avons prédit les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétique des meilleurs inhibiteurs de la hTDO à l'issue du criblage virtuel et ce en utilisant le serveur SwissADME.

2.6.1 Propriétés physico-chimiques

- **Règle de Lipinski**

La règle de Lipinski, aussi connue sous le nom de « Règle de 5 » est une méthode rapide pour évaluer la biodisponibilité par voie orale d'une molécule donnée. Un composé est capable d'être administré par voie orale s'il respecte au moins trois de ces cinq critères :

- 1- Le poids moléculaire ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da)
- 2- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- 3- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.
- 4- Le nombre de liaisons rotatives inférieur à 15.
- 5- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté $\text{LogP} \leq 5$ [47].

- **Règle de Veber**

C'est une règle complémentaire de celle de Lipinski. Elle suggère que la faible surface polaire (PSA) et la réduction de flexibilité qui est mesuré par le nombre des liaisons rotatives sont des déterminants importants de la bonne biodisponibilité orale. Selon Veber et al, un composé possède une bonne biodisponibilité par voie orale s'il remplit les 4 critères suivants :

- 1- L'aire de surface polaire (PSA, polar surface area) doit être inférieure ou égale à 140 \AA^2 .
- 2- Le nombre de liaisons flexibles doit être inférieur ou égal à 15.

3- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes doit être inférieur ou égal à 10.

4- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5[48].

- **Solubilité dans l'eau**

La solubilité est un processus de la dissolution du soluté dans un solvant aqueux pour donner une solution homogène. C'est l'un des critères les plus importants d'un médicament pour atteindre la circulation sanguine jusqu'à l'organe cible pour avoir une réponse thérapeutique [49].

- **Accessibilité à la synthèse**

L'accessibilité à la synthèse chimique est un critère important à étudier pour un candidat donné car il permet d'avoir une idée sur la possibilité de réaliser l'étape d'optimisation d'un hit. Dans notre étude, l'accessibilité à la synthèse chimique a été évaluée en valeurs allant de 1 (très facile à synthétiser) jusqu'à 10 (très difficile à synthétiser) [2].

2.6.2 Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption gastro-intestinale**

Les médicaments administrés par voie orale doivent traverser la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine jusqu'à leur cible.

- **La perméabilité BBB**

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (*Blood-Brain Barrier*) (BBB) est fondamentale pour les composés ayant une activité thérapeutique au niveau du système nerveux central comme c'est le cas des inhibiteurs de la hTDO.

- **Inhibition des cytochromes P450**

Les cytochromes P450 sont des enzymes qui interviennent dans le métabolisme hépatique des composés endogènes ou exogènes comme les médicaments. Les cytochromes dominant impliqués dans la dégradation des médicaments sont : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Ils y a des médicaments qui peuvent inhiber le métabolisme de CYP et provoquent ainsi des interactions médicamenteuses [49].



Chapitre 4: RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Test de fiabilité du programme SurfleX

Afin de vérifier la fiabilité de programme SurfleX, nous avons appliqué deux tests :

- Test RMSD
- Analyse visuelle

1.1 Test RMSD

Le test par RMSD permet d'estimer la distance entre la pose théorique et la pose expérimentale d'un ligand au sien de son récepteur. Toute les résultats sont jugées fiable si les valeurs de $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ [50]. Dans notre travail, ce test a été effectué sur 100 complexes Protéine-Ligand tirés de manière arbitraire à partir de la banque de données PDB. Les résultats du test RMSD pour les 100 complexes sont illustrés dans l'annexe N°1 et dans la figure N°21.

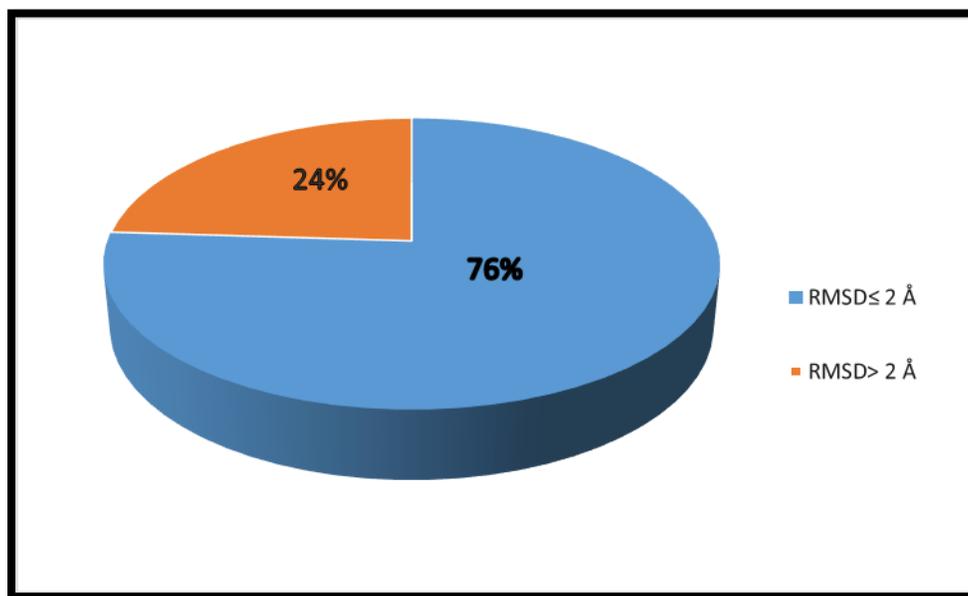


Figure N°21 : Résultats du test RMSD en pourcentage (%) obtenus par SurfleX

Il ressort de la figure 23 que 76% des valeurs de RMSD sont inférieurs à 2 Å, alors que seulement 24% sont supérieurs à cette valeur norme. Ces résultats sont en accord avec le travail de Chikhi. A et Bensegueni. A (2008)[51], qui révèlent un taux de RMSD de 63% $\leq 2 \text{ \AA}$ ce qui prouve la performance du programme SurfleX.

1.2 Analyse visuelle

L'analyse visuelle est aussi importante permettant de confirmer les résultats numériques donnés par le test de fiabilité RMSD. Cette analyse visuelle donne un aperçu sur la superposition du modèle d'un ligand simulé par le logiciel vis-à-vis de sa pose de référence [2]. Dans notre cas, les complexes **3KWF** et **1CX2** (choisis arbitrairement) ont fait l'objet de cette analyse visuelle. Les résultats du RMSD pour ces deux complexes sont respectivement 1.15 et 1.19 Å (Voir annexe N°1). Les figures 22, 23 obtenus par le programme VMD montrent une bonne superposition de poses simulées par Surfex (colorées en rouge) et celles de références (colorées en bleu).

A la lumière des résultats obtenus avec le test RMSD, conforté par une analyse visuelle, nous pouvons conclure que le programme Surfex est suffisamment fiable pour une étude *in silico* de l'inhibition de la hTDO.

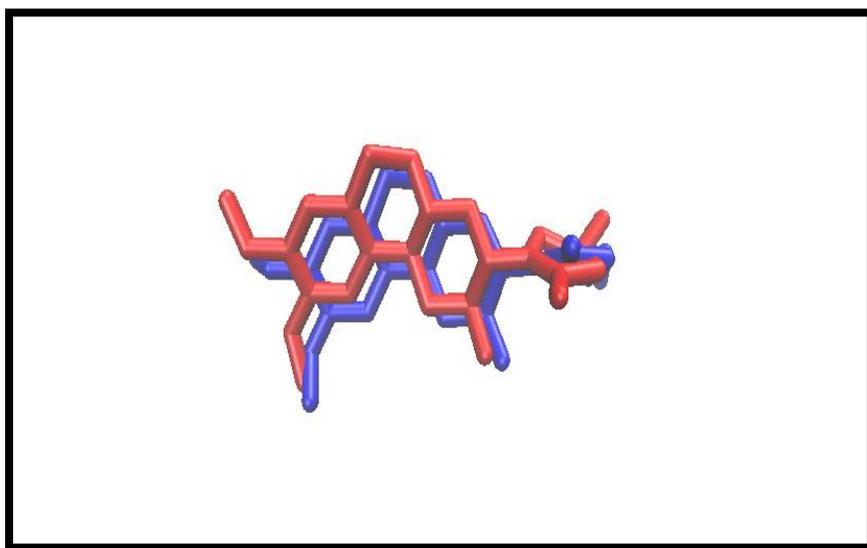


Figure N°22 : Superposition de la pose de référence du ligand **B1Q** du complexe **3KWF** (bleu) et la pose simulée par Surfex (rouge).

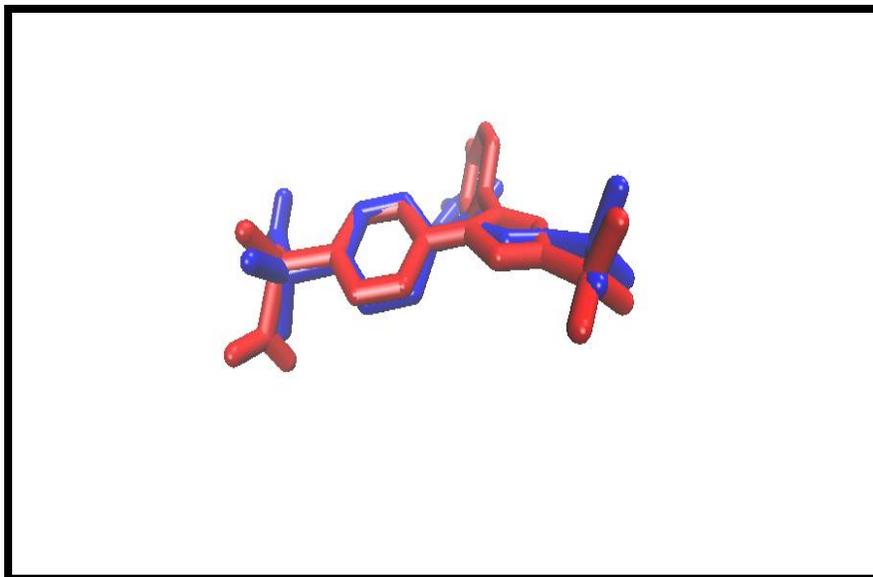


Figure N°23 : Superposition de la pose de référence du ligand **S58** du complexe **1CX2** (bleu) et la pose simulée par Surflex (rouge).

2. Etude des interactions du tryptophane 2,3 dioxygénase – inhibiteur :

En regard des publications énoncées quant à l'inhibition de la hTDO, le composé France-6-Fluoro-3-[2-(1H-tetrazol-5-yl)vinyl]-1H-indole (**LM10**), faisant partie de la classe des indoles, a attiré notre attention. Cette molécule se présente comme un puissant inhibiteur de la TDO avec un IC_{50} de l'ordre de $2\mu M$ [24].

La reconstruction du complexe **TDO-LM10** par docking moléculaire avec Surflex confirme les données de la bibliographie en générant un score positif de $2.72 M^{-1}$. A l'aide du programme Discovery, nous avons pu visualiser les interactions mis en jeu par ce composé au sein du site actif de la TDO. En effet, Cette molécule ne forme aucune liaison hydrogène conventionnelle avec le site actif étudié. Cependant, nous avons constaté la présence de trois liaisons Carbone-Hydrogène impliquant les résidus Gly341 et Thr342. En plus de ces liaisons, le complexe **TDO-LM10** est stabilisé par 6 autres interactions hydrophobiques faisant intervenir les résidus Phe72, His76, Arg144, Leu147 et Ala150 du site actif de l'enzyme (Figure N°24).

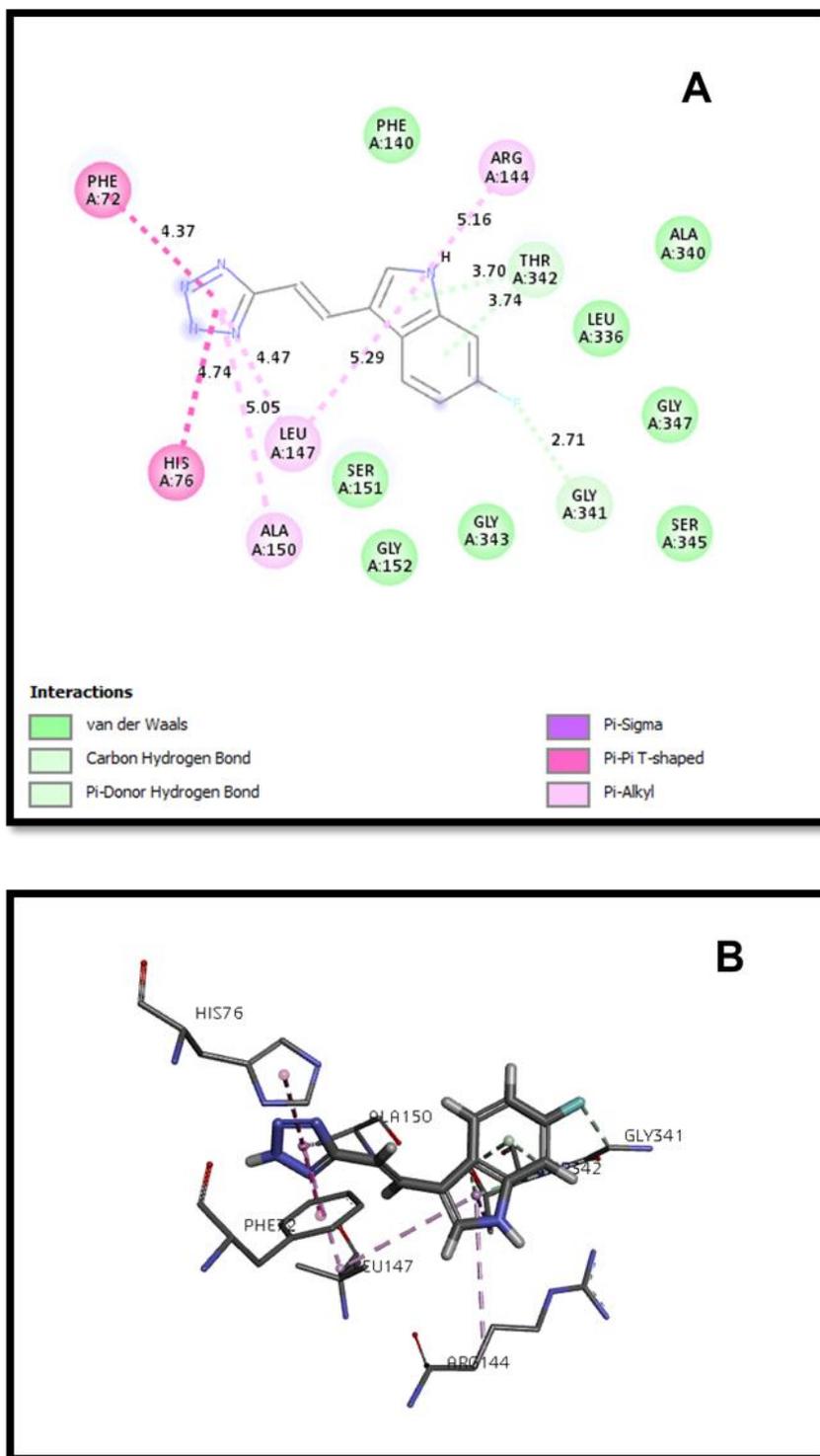


Figure N°24 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du **LM10** avec le site actif de la TDO.

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs

Dans l'espoir de développer des nouveaux inhibiteurs plus puissants de la hTDO, l'inhibiteur **LM10** a été choisie comme molécule de départ. Pour cela, la banque de données PubChem nous propose 1126 similaires avec un taux de similarité 87%. Le criblage virtuel de cette collection de similaires chimiques à l'égard du site actif de la TDO en utilisant le programme Surflex (en gardant les mêmes paramètres employés dans les calculs précédents), fait ressortir fait ressortir 872 composés ayant une affinité bien meilleure que celle du composé de départ **LM10** qui, à titre de rappel, égale à 2.72 M^{-1} . Le numéro d'accèsion, le classement et le score de docking de ces composés prometteurs sont illustrés dans l'Annexe 2. Seuls, les résultats des dix meilleurs similaires, classés par leur affinité sont représentés dans le tableau N°04 (Pour gestion de place).

Tableau N°04 : Classement, numéro d'accèsion et affinité des dix meilleurs inhibiteurs de la TDO issus du criblage virtuel.

N°	Similaire	Numéro d'accèsion	Affinité (M^{-1})
1	S916	84134229	6.37
2	S928	76692862	6.08
3	S628	117532169	5.98
4	S784	104911619	5.95
5	S852	87715363	5.93
6	S98	155532172	5.89
7	S1029	59555536	5.87
8	S996	69151289	5.84
9	S603	117307847	5.81
10	S837	91390965	5.74

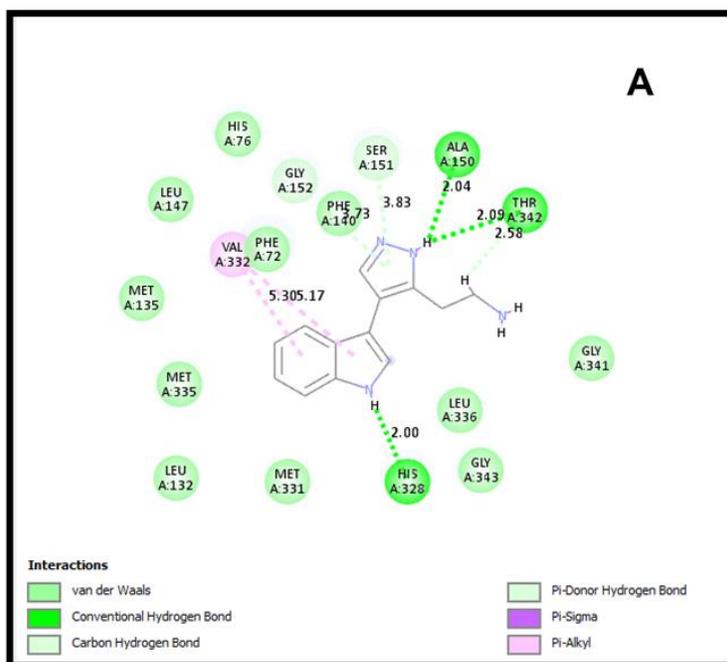
Il ressort du tableau N° que les composés **S916**, **S928** et **S628** se présentent comme meilleurs inhibiteurs de la TDO avec des scores respectifs de 6.37, 6.08 et 5.98 M^{-1} . L'analyse visuelle du

mode d'interaction de ces composés à l'égard du site actif étudié nous permettra d'élucider les mécanismes mis en jeu dans l'inhibition de cette enzyme.

3.1 Mode d'interaction des meilleurs inhibiteurs de la TDO

3.1.1. Le composé S916

Le composé **S916** se présente comme meilleur inhibiteur potentiel de la TDO obtenu dans cette étude avec un score de 6.37 M^{-1} . L'analyse visuelle montre la présence de 3 liaisons hydrogène conventionnelles formées entre ce composé et les résidus Ala150, Thr342 et His328 de l'enzyme. De plus, **S916** s'engage également par trois liaisons Carbone-Hydrogène avec les résidus Thr342, Gly152 et Ser151. Ce dernier acide aminé joue un rôle clé dans l'activité biologique de l'enzyme en participant à la liaison du L-Trp avec l'hème[17]. Ainsi, le blocage de cet acide aminé par le composé **S916** permet de diminuer significativement l'activité enzymatique de la TDO et donne par conséquent une meilleure activité inhibitrice à cette molécule. Le complexe **TDO-S916** est aussi stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobiques dont deux de type alkyl impliquant le résidu Val332 (Figure N°25).



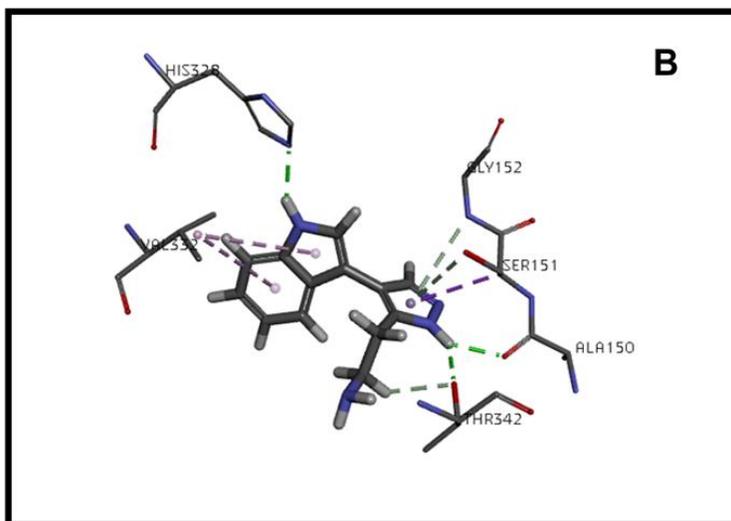


Figure N°25 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du **S916** avec le site actif de la TDO.

3.1.2. Le composé **S928**

Le composé **S928** est le deuxième meilleur inhibiteur potentiel de la TDO à l'issue du criblage virtuel. Son score de 6.08 M^{-1} se traduit par la mise en place de deux liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus Thr342 et Ala150 du site actif de la TDO. De plus, ce composé forme deux liaisons Carbone-Hydrogène avec les résidus Gly152 et Ser151. A titre de rappel, ce dernier acide aminé est reporté dans la littérature comme l'un des résidus clés de cette enzyme [17]. La formation d'une liaison Carbone-Hydrogène pourrait expliquer la forte activité inhibitrice du composé **S928**. Il ne faut pas également négliger l'importance des interactions hydrophobiques dans la stabilité du complexe **TDO-S928** et particulièrement les deux interactions alkyl formées avec les résidus Phe72 et Val332 (Figure N°26).

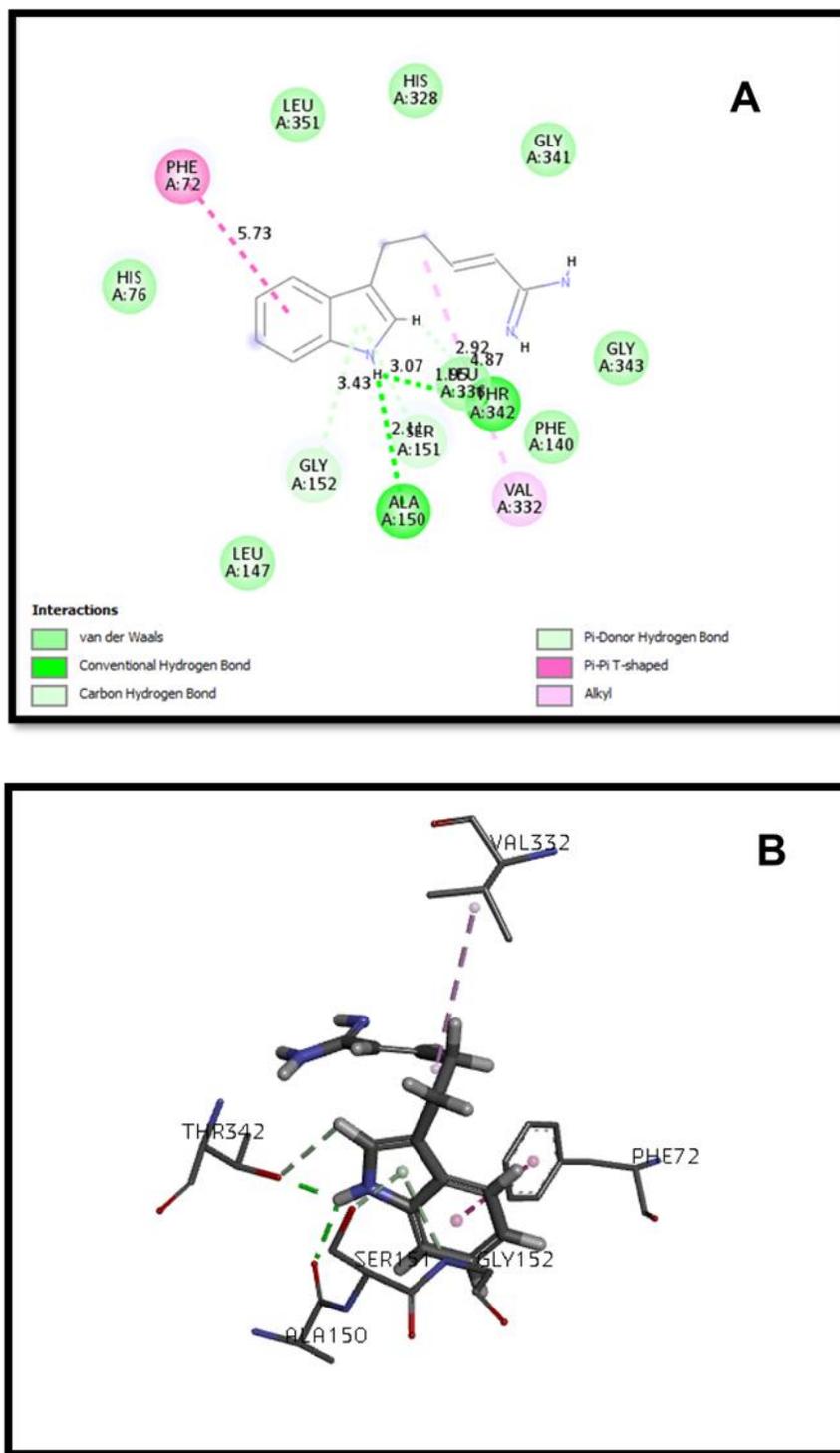
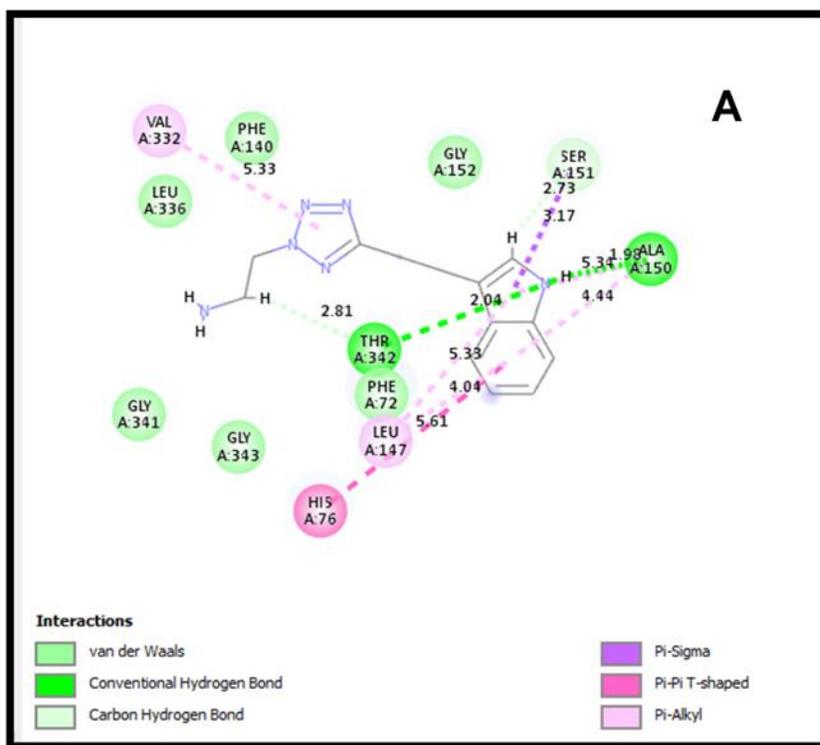


Figure N°26 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du **S928** avec le site actif de la TDO.

3.1.3. Le composé S628

Le troisième composé similaire classé selon son score à l'issu du criblage virtuel est le composé **S628**. L'analyse de son mode d'interaction à l'aide du programme Discovery révèle la présence de 2 liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus Ala150 et Thr342 du site actif de la TDO. A l'instar des deux meilleurs similaires (**S916** et **S928**), le composé **S628** forme une liaison de type Carbone-Hydrogène avec le résidu clé de l'enzyme Ser151. Le complexe TDO-S628 est également stabilisé part de nombreuses interactions hydrophobiques dont 6 de type alkyl impliquant les résidus His76, Leu147, Ser151 et Val332 (Figure N°27).



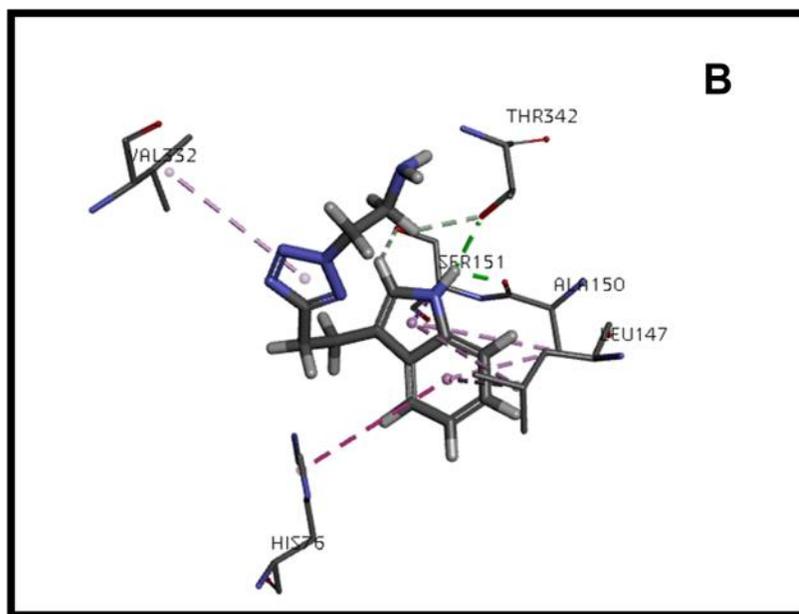


Figure N°27 : Mode d'interaction 2D (A) et 3D (B) du **S628** avec le site actif de la TDO.

3.2. Comparaison de l'effet inhibiteur des similaires vis-à-vis de LM10

Afin de mettre évidence les éléments susceptibles d'expliquer l'effet inhibiteur plus élevé des 3 similaires (**S916**, **S928** et **S628**) que le composé de départ (**LM10**), il nous a semblé judicieux de mener une étude comparative des interactions formées par chaque composé à l'égard du site actif de la TDO. Le tableau N°05 représente un récapitulatif des interactions formées par ces 4 composés à l'égard du site actif en question.

Tableau N°05 : Score de docking, nombres des interactions totales, nombre de liaisons Hydrogène conventionnelles, Carbone-Hydrogène et alkyl formées par les composés **LM10**, **S916**, **S928** et **S628**.

Composé	Score d'affinité	Nombres des interactions totales	Nombres des liaisons hydrogène	Nombre de liaisons Carbone-Hydrogène	Nombres des interactions Hydrophobes (Alkyl)	Interactions avec les résidus clés de l'enzyme
LM10	2.72	9	0	3	6	0
S916	6.37	8	3	3	2	1
S928	6.08	6	2	2	2	1
S628	5.98	9	2	1	6	1

Il ressort clairement du tableau 4 que relativement au composé de départ **LM10** qui n'a formé aucune liaison hydrogène avec la cible, le nombre plus important de liaisons hydrogène (conventionnelles et Carbone-Hydrogène) formées par les 3 similaires (**S916**, **S928** et **S628**) à l'égard du site actif de l'enzyme leur confère une meilleure stabilité et par conséquent une meilleure activité inhibitrice. De plus, la liaison Carbone-Hydrogène formée par chacun de ces composés avec le résidu clé de l'enzyme à savoir Ser151, peut également expliquer leur fort effet inhibiteur.

4. Propriétés ADME

Les composés prometteurs **S916**, **S928** et **S628** ont par la suite fait l'objet d'une étude prédictive de leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques en utilisant le serveur SuissADME. La **Vortioxetine**, étant un médicament très utilisé contre la dépression et de l'anxiété, a été utilisée comme molécule de référence pour comparaison.

4.1 Propriétés physico-chimiques

Tableau N°06 : Propriétés physico-chimiques des composés S916, S928, S628 et Vortioxine

Propriétés	Standard (Vortioxetine)	S916	S928	S628
Formule	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S	C ₁₃ H ₁₄ N ₄	C ₁₃ H ₁₅ N ₃	C ₁₃ H ₁₆ N ₆
PM (g/mol) Poids moléculaire	298.45 g/mol	226.28 g/mol	213.28 g/mol	256.31 g/mol
nLF nombre de liaisons flexibles	3	3	4	5
nON nombre d'accepteur d'hydrogène	1	2	1	4
nOHNH nombre de donneurs d'hydrogène	1	3	3	2
Log P	3.74	1.69	2.20	1.48
TPSA Å ²	40.57 Å ²	70.49 Å ²	65.66 Å ²	85.41 Å ²
Règle de Lipinski	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
Règle de Veber	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme	Parfaitement conforme
Solubilité dans l'eau	Moyenne	soluble	Soluble	soluble
Accessibilité à la synthèse	2.48	2.29	2.10	2.72

Les résultats obtenus (tableau N°06) montrent que les trois similaires **S916**, **S928**, **S628** et la Vortioxetine respectent parfaitement les règles de Lipinski et de Veber, ce qui indique qu'ils peuvent être administrés par voie orale sans poser de problèmes. Avec une bonne solubilité dans l'eau, tous les composés étudiés peuvent se dissoudre dans les milieux aqueux tels que le sang afin de parvenir à leur lieu d'action. Enfin, la synthèse chimique de ces composés semble être facile en s'inspirant des faibles valeurs obtenues avec ce critère. Rappelons que le serveur SuissADME prédit l'accessibilité à la synthèse chimique sur une échelle allant de 1 (facile à synthétiser) à 10 (très difficile à synthétiser).

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

Tableau N°07 : Propriétés pharmacocinétiques **S916**, **S928**, **S628** et **Vortioxine**

propriétés	Standard	S916	S928	S628
GI absorption	élevée	élevée	élevée	élevée
BBB perméabilité	oui	oui	oui	non
CYP1A2 inhibition	oui	oui	non	non
CYP2C19 inhibition	oui	non	non	non
CYP2C9 inhibition	non	non	non	non
CYP2D6 inhibition	oui	oui	non	non
CYP3A4 inhibition	oui	non	non	non

Il ressort du tableau N°07 que les composés **S916**, **S928** et **S628** peuvent traverser la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine et ce à l'instar du standard. De plus, les deux meilleurs similaires **S916** et **S928** peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique pour atteindre leur lieu d'action au niveau du Système Nerveux Central et ce contrairement au composé **S628**.

À l'exception du composé **S916** qui inhibe potentiellement une des 5 isoformes des Cytochromes P450, les composés **S628** et **S928** ne présentent aucun effet inhibiteur sur tous les Cytochromes P450 étudiées. Il est important de souligner que les problèmes pharmacocinétiques rencontrés avec les composés **S916** et **S628** peuvent être contournés lors de l'optimisation de ces molécules étant donné leur faible valeur de l'accessibilité à la synthèse chimique (tableau N°06).



CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

Le but principal de notre travail était de développer des nouveaux inhibiteurs de la TDO par docking moléculaire. Dans cette perspective, nous avons tenté tout d'abord d'évaluer la fiabilité du programme Suflex via deux tests. Le premier consiste à calculer l'écart quadratique moyen ou RMSD pour 100 complexe protéine-ligand tirés arbitrairement via la PDB. Les résultats obtenus montrent que 77% des complexes étudiés ont présenté un RMSD parfaitement dans les normes. Ce test a été conforté par une analyse visuelle menée sur les complexes **3KWF** et **1CX2** ayant présentés les valeurs de RMSD de 1.15 et 1.19 Å respectivement. Il en ressort une bonne superposition des poses des ligands simulées par le logiciel vis-à-vis de celles de référence. Ainsi, ces deux tests apportent la preuve de la fiabilité du programme Suflex pour une étude *in silico* de l'inhibition de la TDO.

Le composé **LM10** est l'un des meilleurs inhibiteurs de la TDO avec une IC_{50} de 2 μ M. Le docking moléculaire de ce composé à l'égard du site actif de la TDO donne lieu à un complexe stable avec une affinité de $2.73 M^{-1}$. L'analyse visuelle du mode d'interaction de ce composé dans le site actif étudié nous a permis d'élucider les mécanismes mis en jeu et les résidus clés dans la formation de ce complexe.

Afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs plus puissants de la TDO le composé **LM10** a été choisi comme structure de départ pour tirer, à partir de la PubChem, 1126 composés similaires avec un taux de similarité égale à 87%. Le criblage virtuel de cette collection à l'égard du site actif étudié fait ressortir les composés **S916**, **S928** et **S628** comme meilleurs inhibiteurs potentiels de la TDO avec les scores respectives de 6.37, 6.08 et 5.98 M^{-1} . L'analyse visuelle de leur mode d'interaction nous a permis de mettre en exergue l'importance des liaisons hydrogènes formées par ces 3 similaires à l'égard du site actif et qui leur confère une meilleure stabilité et par conséquent une meilleure activité inhibitrice. De plus, la liaison Carbone-Hydrogène formée par chacun de ces composés avec l'acide aminé Ser151, l'un des résidus clés de la TDO, peut également expliquer leur fort potentiel inhibiteur.

En fin, l'études prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétique des composés **S916**, **S928** et **S628** nous renseigne de manière positive sur leurs profil ADME.

Il conviendrait dans les perspectives d'avenir de réaliser plus de tests théoriques (dynamique moléculaire...) et expérimentaux afin de conforter et compléter les résultats de docking moléculaire obtenus.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Développement de médicaments | Chimie et Biochimie | Labtoo.[En ligne] <https://www.labtoo.com/fr/page/developpement-de-medicaments-drug-discovery-et-recherche-preclinique>. Consulté[17-Avril-2023].
- [2] KHODJA L. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la Kynurénine 3-monooxygénase par docking moléculaire. Mémoire de master d'université: Biochimie Appliquée. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2020. 61 p.
- [3] LISON H. Etude de la voie de la kynurénine dans la symptomatologie du sujet obèse. Thèse de doctorat d'université: Neurosciences. France. 2019. 262 p.
- [4] SAYEH MEDDOUR I., BENMAGHSOULA Y. Modélisation moléculaire et docking moléculaire de l'inhibiteur double COX/LOX. Mémoire de master d'université: Bioinformatique. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2020. 3 p.
- [5] SETHI A., JOSHI K., SASIKALA K. Drug Discovery and Development. USA : VISHWANATH G., PARTHA K., ASHIT T. 2019. 164 p.
- [6] MOINEAUX L. Conception, synthèse et étude d'inhibiteurs de la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), une cible prometteuse pour le traitement du cancer. Belgique. 2013. 200 p.
- [7] LEWIS-BALLESTER A., BATABYAL D., EGAWA T., LU C., LIN Y., MARTI M., *et al.* Evidence for a ferryl intermediate in a heme-based dioxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009; **106** (41): 17371-17376.
- [8] KLAESSENS S., STROOBANT V., HOFFMANN D., GYRD-HASEN M., PILOTTE L., VIGNERON N., *et al.* Tryptophanemia is controlled by a tryptophan-sensing mechanism ubiquitinating tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021; **118** (23): 50-60.
- [9] BOROS F A., VECSEI L. Tryptophan 2,3-dioxygenase, a novel therapeutic target for Parkinson's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2021; **25** (10): 877-888.
- [10] KAMEL R. Implication of mitochondrial dynamics and kynurenine pathway in cardioprotection after myocardial infarction. Thèse de doctorat d'université : Physiologie, Physiopathologie, Biologie systémique médicale. Angers: Université Bretagne Loire. France. 2019. 168 p.

- [11] THACKRAY S J., BRUCKMANN C., MOWAT C G. Handbook of Metalloproteins. USA : ALBRECHT M. 2008. 13 p.
- [12] PILOTTE L., LARRIEU P., STROOBANT V., COLAU D., DOLUSIC E, FREDERICK R., *et al.* Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*2012; **109** (7): 2497-2502.
- [13] BRADY F O., MONACO M E., FORMAN H J., SCHUTZ G., FEIGELSON P. On the Role of Copper in Activation of and Catalysis by Tryptophan-2,3-dioxygenase. *Journal of Biological Chemistry.* 1972; **247**(24): 7915-7922.
- [14] FU R., GUPTA R., GENG J., DORNEVIL K., WANG S., ZHANG Y., *et al.* Enzyme reactivation by hydrogen peroxide in heme-based tryptophan dioxygenase. *Journal of Biological Chemistry.* 2011; **286** (30): 26541-26554.
- [15] RAFICE S A., CHAUHAN N., EFIMOV I., BASRAN J., RAVEN E L. Oxidation of L-tryptophan in biology: a comparison between tryptophan 2,3-dioxygenase and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Biochemical Society Transactions.* 2009; **37** (2): 408-412.
- [16] LEWIS-BALLESTER A., FOROUHAR F., KIM S., LEW S., WANG Y., KARKASHON S., *et al.* Molecular basis for catalysis and substrate-mediated cellular stabilization of human tryptophan 2,3-dioxygenase. *Scientific Reports.*2016; **6** (1): 13 p.
- [17] MENG B., WU D., GU J., OUYANG S., DING W., LIU Z J. Structural and functional analyses of human tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proteins.* 2014; **82** (11): 3210-3216.
- [18] BREDI C., SATHYASAIKUMAR K., SOGRATE IDRISSE S., NOTARANGELO F., ESTRANERO J., MOORE G., *et al.* Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2016; **113** (19): 5435-5440.
- [19] CAMPBELL B M., CHARYCH E., LEE A W., MOLLER T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Frontiers Neuroscience.* 2014; **8** : 12 p.

- [20] PANTOURIS G., MOWAT C G. Antitumour agents as inhibitors of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Biochemical and Biophysical Research. Commun.* 2014; **443** (1): 28-31.
- [21] YE Z., YUE L., SHI J., SHAO M., WU T. Role of IDO and TDO in Cancers and Related Diseases and the Therapeutic Implications. *Journal of Cancer.* 2019; **10** (12): 2771-2782.
- [22] LIANG H., LI T., FANG X., XING Z., ZHANG S., SHI L., *et al.* IDO1/TDO dual inhibitor RY103 targets Kyn-AhR pathway and exhibits preclinical efficacy on pancreatic cancer. *Cancer Letters.* 2021; **522**: 32-43.
- [23] KOZLOVA A., FREDERICK R. Current state on tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitors: a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2019; **29** (1): 11-23.
- [24] DOLUSIC E., LARRIEU P., MOINEAUX L., STROOBANT V., PILOTTE L., COLAU D., *et al.* Tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) inhibitors. 3-(2-(pyridyl)ethenyl)indoles as potential anticancer immunomodulators. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2011; **54** (15): 5320-5334.
- [25] PHAM K N., LEWIS-BALLAESTER A., YEH S R. Structural Basis of Inhibitor Selectivity in Human Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 and Tryptophan Dioxygenase. *Journal of the American Chemical Society.* 2019; **141** (47): 18771-18779.
- [26] WU J S., SHU-YU L., LIAO F., LEE L C., PENG Y H., HSIEH C L., *et al.* Identification of Substituted Naphthotriazoles as Novel Tryptophan 2,3-Dioxygenase (TDO) Inhibitors through Structure-Based Virtual Screening. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2015; **58** (19): 7807-7819.
- [27] GHERIES S I ., GOURMIT A. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'alpha glucosidase (α -GLY) pour lutter contre le Diabète de type 2. Mémoire de master d'université : Biochimie Appliquée. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2022. 40 p .
- [28] BOUAKAZ A ., LEMOUCHI M E A. Conception in silico de nouveaux ligands de la sous unité GluN2A du récepteur NMDA. Mémoire de master d'université : Biochimie Appliquée. Constantine : Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2022. 67 p.

- [29] ZERDAOUI S ., BOUNASLA S. Docking moléculaire de deux flavones naturels contre l'acétylcholinestérase et le butylcholinestérase. Mémoire de master d'université: Chimie. M'sila: Université Mohamed Boudiaf. Algérie. 2020. 42 p.
- [30] TIFOURAK D. Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse. Mémoire de master d'université: Mathématiques et de l'informatique et des sciences de la matière. Guelma: Université 8 Mai 1945. Algérie. 2019. 58 p.
- [31] HEBERLE G., AZEVEDO W F. Bio-inspired algorithms applied to molecular docking simulations. *Current Medicinal Chemistry*. 2011; **18** (9): 1339-1352.
- [32] AJAY N J. Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2003; **46** (4): 499-511.
- [33] ASLI F. Étude de docking moléculaire: application au récepteur du facteur de croissances épidermique. Mémoire de master d'université: Chimie pharmaceutique. Biskra: Université Mohamed Khider. Algérie. 2020. 9 p.
- [34] BENMAHIDI R., OUADAH A. Etude in silico de l'activité antibactérienne de certains terpènes. Mémoire de master d'université: Biochimie Appliquée. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2022. 28 p.
- [35] BROOIJMANS N., KUNTZ I D. Molecular recognition and docking algorithms. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 2003; **32**: 335-373.
- [36] MOKRANI E H ., BENSEGUENI A. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire de master d'université: Biochimie. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie 2012. 28-36.
- [37] KRICHE S., REGUIG I. Interactions Ligands-Protéine. Mémoire de master d'université: Génétique Moléculaire. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2015. 63 p.

[38] Les forces de Van der Waals et le Gecko | CultureSciences-Chimie. [En ligne] <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-du-vivant/les-forces-de-van-der-waals-et-le-gecko>. Consulté [27 avril 2023].

[39] Définition | Liaison ionique - Liaison électrovalente | Futura Sciences.[En ligne] <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-liaison-ionique-16058/>. Consulté [27 avril 2023].

[40] Chemistry:Pi-Stacking - HandWiki.[En ligne] <https://handwiki.org/wiki/Chemistry:Pi-Stacking>. Consulté [27 avril 2023].

[41] NICOLAS S. Détection, Caractérisation et comparaison des interactions protéine - ligand. Thèse de doctorat, d'université: Médecine humaine et pathologie.Paris: Université Diderot. France. 2019. 174 p.

[42] HUMPHREY W., DALKE A., SCHULTEN K. VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 1996; **14** (1): 33-38.

[43] Microsoft Excel 2013 .[En ligne] <https://version-complete.fr/microsoft-excel-2013-32-64-bit-cle-de-produit-68.html>. Consulté le [1 mai 2023].

[44] DAINA A., MICHELIN O., ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*.2017; **7** (1): 42717 p.

[45] RCSB Protein Data Bank. [En ligne] <https://www.rcsb.org/>. Consulté le [26 Avril 2023].

[46] PubChem. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le [le 16 mars 2023].

[47] LIPINSKI C A., LAMBARDO F., DOMINI B W., FENEY P J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997; **23**: 3-25.

[48] VEBER D F., JOHNSON S R., CHENG H Y., SMITH B R., WARD K W., KOPPLE K D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002; **45** (12): 2615-2623 .

[49] MOKRANI E H., BENSEGUENI A. Identification par criblage virtuel et analyses biologiques de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.Thèse de doctorat d'université: Bioinformatique. Constantine: université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2020. 100 p .

[50] BELL E W., ZHANG Y. DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*. 2019; **11** (1): 40 p.

[51] CHIKHI A., BENSEGUENI A. Docking efficiency comparison of Surflex, a commercial package and Arguslab, a licensable freeware. *Journal of Computer Science and Systems Biology*. 2008; **1** (01): 081-086.

[52] BOUKERROU R., RAHAL I. Mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la NSP3 pour le traitement potentiel du SARS CoV-2. Mémoire de master d'université : Biochimie Appliquée. Constantine: Université Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2022.



ANNEXES

ANNEXE N°1 : Valeurs de RMSD des 100 complexes étudiés.

N°	Code PDB	Code des ligands	RMSD en Å
1	3QTR	X36	1.803
2	3R9D	X6B	1.30
3	3R9N	Z68	2.739
4	3RR3	FLR	2.718
5	3RUX	BS5	1.413
6	3S7S	EXM	1.678
7	3SKK	4U7	0.855
8	3VEU	0GO	1.714
9	3WS8	X4C	1.284
10	3ZM5	IGM	2.266
11	3ZM6	2GN	2.555
12	4ACH	KDI	2.402
13	4ANS	VGH	2.532
14	4C8B	0LI	1.928
15	4DPR	X8Z	1.410
16	4EK4	1CK	1.623
17	4EY7	E2O	1.580
18	4FCI	GPA	0.778
19	4FCK	GPA	1.298
20	4FKQ	42K	0.761
21	4FM5	DF0	0.206
22	4GCJ	X64	1.878
23	4GID	0GH	1.878
24	4GL5	G29	1.076
25	4ISF	1FX	1.556
26	4J51	N75	1.235
27	4JBS	P52	1.707
28	4JP9	1M5	0.062
29	4KXB	BES	1.580
30	4LPB	1YP	2.295
31	4M2R	BZ1	2.090
32	4M11	MXM	16.175
33	4MPC	PV2	1.684
34	4O1Z	MXM	193.86
35	4OK3	2SY	0.967
36	4R5X	R5X	1.305
37	4UZD	QMN	0.315
38	4WK7	3PQ	1.314
39	4XRX	42V	2.794
40	5AXP	4LK	1.54
41	5C1W	4XS	1.657
42	5FI2	5XX	1.254

43	5HQ0	LZ9	0.823
44	5IH5	AUE	1.512
45	5UT3	IK1	1.740
46	5Z9K	99X	2.012
47	6ATB	BWA	1.643
48	6COX	S58	1.173
49	6GUC	SU9	1.373
50	6MDB	JE4	1.718
51	1AQ1	STU	1.953
52	1CX2	S58	1.196
53	1DM2	HMD	1.577
54	1GQG	IBP	2.012
55	1GQH	FLP	1.704
56	1GIH	1PU	1.485
57	1HT5	FL2	1.338
58	1IGX	EPA	1.339
59	1IJR	CC0	1.897
60	1IKV	EFZ	1.402
61	1K1M	FD4	2.089
62	1K1N	CCR	1.115
63	1QBR	XV6	2.366
64	1RTH	U05	1.717
65	1RTI	HEF	2.372
66	1T40	ID5	1.930
67	1UZE	EAL	0.831
68	1VIJ	BAY	1.747
69	1XBO	IX1	1.845
70	1YK7	NBL	1.714
71	1Z3N	3NA	3.087
72	2BE2	R22	1.565
73	2C6T	BT5	1.895
74	2C69	CT8	1.540
75	2EEP	AIO	1.948
76	2H3D	NMN	1.031
77	2JFH	LK1	2.292
78	2QCM	JW5	8.667
79	2R3R	6SC	1.267
80	2WXV	WXV	1.692
81	2X7U	WZA	0.106
82	2ZJF	BSU	0.729
83	3FR4	F8A	1.532
84	3GOD	XIH	1.945
85	3IN8	FYI	2.026
86	3KCK	3KC	1.5683
87	3KK6	CEL	0.729

88	3KWF	B1Q	1.157
89	3L4T	BJ1	1.983
90	3LN1	CEL	2.285
91	3MQE	416	2.026
92	3N0T	OPY	0.603
93	3OXX	DR7	1.714
94	3PAX	3MB	0.065
95	3PGH	FLP	1.982
96	3PGL	RZX	2.267
97	3Q7D	NPX	0.110
98	3QCL	NXV	2.426
99	3QMO	NS4	1.938
100	3QQK	X02	0.575

ANNEXE N°2 : Numéros d'accèsion et les scores des 1126 composés similaires.

composé	PubChem CID	Score en M⁻¹
S916	84134229	6,37
S928	76692862	6,08
S1036	58171404	6,08
S628	117532169	5,98
S784	104911619	5,95
S852	87715363	5,93
S98	155532172	5,89
S1029	59555536	5,87
S996	69151289	5,84
S603	117307847	5,81
S837	91390965	5,74
S1019	60663130	5,63
S793	104911709	5,62
S788	104911627	5,61
S1012	61867242	5,53
S958	66766557	5,48
S930	74581047	5,45
S536	124842448	5,43
S564	119047244	5,43
S106	153674479	5,41
S496	135067328	5,41
S538	125442012	5,41
S893	82477498	5,41
S913	84122835	5,38
S568	118892538	5,37
S1014	62325229	5,33
S499	134604055	5,31
S751	110499402	5,31
S1092	50963294	5,26
S373	136323249	5,24
S78	160224686	5,23
S334	137199150	5,23
S122	154162536	5,21
S273	136776448	5,21
S518	132990955	5,18
S927	76927160	5,16
S902	83676433	5,14
S934	72926252	5,14
S781	104911613	5,13

S316	137001975	5,12
S646	116827241	5,12
S247	137389265	5,11
S889	82387849	5,11
S1095	50982249	5,11
S653	117038754	5,04
S269	136747736	5,02
S315	136999705	5,02
S330	137177103	5,02
S647	116828287	5,02
S1073	54319448	5
S585	118449470	4,99
S779	104911609	4,98
S800	102911082	4,98
S1071	54242344	4,97
S982	67859416	4,96
S827	96664576	4,93
S367	136323105	4,91
S981	67859394	4,91
S949	69957307	4,89
S654	117038814	4,88
S805	102500056	4,88
S544	123736583	4,87
S547	123965008	4,87
S634	117535526	4,87
S794	104911712	4,85
S795	102910574	4,85
S309	136986224	4,84
S562	119081836	4,83
S686	111887840	4,83
S687	111887841	4,83
S883	82385821	4,83
S308	136986155	4,81
S347	136657688	4,81
S956	66670101	4,81
S1015	62325597	4,81
S355	136301623	4,78
S1007	64548288	4,78
S153	142660068	4,77
S312	136995813	4,77
S422	136205092	4,77
S474	135484460	4,77
S567	118886864	4,77
S95	156613234	4,76
S310	136986289	4,75

S436	135750489	4,75
S912	83987565	4,74
S976	67672023	4,74
S908	83987510	4,73
S1020	60155492	4,72
S801	102911083	4,71
S922	84151559	4,71
S163	143838628	4,7
S623	117530966	4,7
S627	117532138	4,7
S765	107053850	4,7
S792	104911668	4,7
S517	134112277	4,69
S783	104911617	4,69
S904	83853609	4,69
S1082	53631399	4,69
S331	137177412	4,68
S548	123426076	4,68
S665	113751877	4,68
S147	145956782	4,66
S314	136995821	4,66
S322	137072464	4,66
S372	136323181	4,66
S413	136085689	4,66
S389	136392842	4,65
S782	104911615	4,64
S498	134604050	4,63
S999	66407834	4,63
S1010	61854648	4,63
S631	117532811	4,61
S1126	39732193	4,61
S167	144941209	4,6
S535	124842447	4,6
S978	67769255	4,59
S221	139231003	4,58
S222	139231004	4,58
S531	129077809	4,58
S612	117362452	4,58
S879	82293042	4,58
S361	136314628	4,57
S379	136353053	4,56
S670	110917053	4,56
S671	110917054	4,56
S799	102911081	4,55
S885	82386371	4,55

S162	143618722	4,54
S354	136301618	4,54
S502	134604106	4,54
S752	110743241	4,54
S900	82615012	4,54
S406	136504666	4,53
S660	113572596	4,53
S806	102262521	4,53
S514	133652748	4,51
S886	82386374	4,51
S745	112187236	4,48
S746	112187237	4,48
S1081	54562165	4,48
S1106	49431847	4,47
S509	133647279	4,46
S1050	57414146	4,46
S296	136985882	4,44
S555	121393684	4,44
S786	104911623	4,4
S850	90054396	4,4
S522	132300973	4,39
S818	95359649	4,39
S669	113934451	4,38
S1104	49652023	4,38
S977	67758147	4,37
S207	142016140	4,36
S302	136985911	4,36
S419	136140062	4,36
S519	132577361	4,36
S743	112187232	4,36
S744	112187233	4,36
S90	156788981	4,35
S780	104911611	4,35
S99	155532886	4,34
S189	141167240	4,34
S345	136652800	4,34
S753	105888716	4,34
S291	136985835	4,33
S402	136474134	4,33
S937	72548771	4,33
S1006	64548258	4,33
S142	146250108	4,32
S156	142938623	4,32
S368	136323167	4,32
S789	104911635	4,32

S144	146250303	4,31
S174	140206776	4,31
S388	136392833	4,31
S613	117372921	4,31
S772	107235556	4,31
S503	134604145	4,3
S532	124293203	4,3
S187	141167238	4,29
S365	136323099	4,29
S661	113572604	4,29
S830	96783829	4,29
S899	82615009	4,29
S149	145880355	4,28
S512	133652407	4,27
S791	104911666	4,27
S1017	62329419	4,27
S537	125442008	4,26
S549	122564604	4,26
S290	136985829	4,25
S787	104911625	4,25
S190	141167250	4,24
S396	136392904	4,24
S569	118892546	4,24
S629	117532766	4,24
S825	96621115	4,24
S925	79100050	4,24
S1005	64547163	4,24
S1099	49856569	4,24
S360	136314057	4,22
S505	133278300	4,22
S672	111424482	4,22
S673	111424483	4,22
S1069	54092330	4,22
S399	136445860	4,21
S523	132308078	4,21
S663	113751824	4,21
S608	117332311	4,2
S1018	63332816	4,2
S250	137255822	4,19
S252	137262031	4,19
S362	136320824	4,19
S873	80680596	4,19
S887	82386375	4,19
S1037	58310023	4,19
S1078	54423431	4,19

S166	144902142	4,18
S271	136776445	4,18
S861	88139277	4,18
S894	82477504	4,18
S906	83976568	4,18
S911	83987562	4,18
S1094	50970783	4,18
S1112	46845245	4,18
S203	141609417	4,16
S245	137658671	4,16
S380	136368724	4,16
S595	117303071	4,16
S636	117535625	4,16
S874	81830499	4,16
S1103	49652004	4,16
S640	117536437	4,15
S652	116947451	4,15
S768	107054594	4,15
S892	82394879	4,15
S470	135460262	4,14
S478	135509033	4,14
S510	133650830	4,14
S1059	56709932	4,14
S778	104911607	4,13
S785	104911621	4,13
S909	83987556	4,13
S69	157430327	4,12
S462	135402851	4,12
S552	121854930	4,12
S565	118875073	4,12
S722	111983971	4,12
S790	104911637	4,12
S857	88098163	4,12
S1002	64490977	4,12
S1124	42553594	4,12
S208	142107644	4,11
S124	154200712	4,1
S201	141484619	4,1
S656	112742427	4,1
S67	157083363	4,09
S328	137148121	4,09
S849	89848203	4,09
S939	70797016	4,09
S953	70567783	4,09
S1038	58525468	4,09

S1085	53487480	4,09
S1115	44266415	4,09
S814	101862742	4,08
S358	136314054	4,07
S369	136323168	4,07
S386	136392831	4,07
S415	136087795	4,07
S501	134604056	4,07
S121	154143474	4,06
S504	134163133	4,06
S796	102910577	4,06
S811	102213848	4,06
S1013	62325228	4,06
S1111	46893454	4,06
S515	133659013	4,05
S731	112026210	4,05
S732	112026211	4,05
S777	104910859	4,05
S1120	44241968	4,05
S370	136323179	4,04
S880	82300649	4,04
S387	136392832	4,03
S459	135400445	4,03
S1011	61855346	4,03
S313	136995817	4,02
S407	135977816	4,02
S442	135634275	4,02
S601	117307845	4,02
S875	81830516	4,02
S1070	54096037	4,02
S596	117303077	4,01
S641	117536545	4,01
S767	107054592	4,01
S812	102213851	4,01
S985	68551005	4,01
S253	137267626	4
S267	136742283	4
S1079	54476619	4
S374	136323260	3,99
S710	111972777	3,99
S711	111972778	3,99
S764	107053848	3,99
S940	70797018	3,99
S995	69150795	3,99
S216	139913144	3,98

S297	136985883	3,98
S375	136323261	3,98
S935	72711216	3,98
S877	82287971	3,97
S884	82385824	3,97
S210	142140859	3,95
S293	136985857	3,95
S583	118183307	3,95
S1056	57125391	3,95
S626	117532098	3,94
S468	135455363	3,93
S891	82390033	3,93
S131	154286104	3,92
S265	136721218	3,92
S1101	49787489	3,92
S843	90879955	3,91
S1027	59122914	3,91
S566	118886849	3,9
S630	117532784	3,9
S754	106281660	3,9
S991	68735296	3,9
S292	136985856	3,89
S551	121854286	3,89
S910	83987557	3,89
S1091	50957754	3,89
S1102	49775554	3,89
S145	146332715	3,88
S921	84149361	3,88
S749	112187902	3,87
S750	112187903	3,87
S803	102911086	3,87
S815	101874568	3,87
S868	84740745	3,87
S120	154103477	3,86
S1107	49465443	3,86
S195	141222619	3,85
S262	136695440	3,85
S392	136392851	3,85
S1072	54260739	3,85
S155	142914322	3,84
S655	115108316	3,84
S802	102911084	3,84
S110	153807582	3,83
S642	117557755	3,83
S1004	64546585	3,83

S303	136985912	3,82
S340	136592051	3,82
S404	136488885	3,82
S464	135433021	3,82
S525	131718015	3,82
S593	117287826	3,82
S1066	54022787	3,82
S193	141167269	3,81
S594	117287827	3,81
S168	144941320	3,8
S246	137658717	3,8
S1088	53391823	3,8
S136	153384639	3,79
S235	137770894	3,79
S598	117307842	3,79
S635	117535578	3,79
S148	145959095	3,78
S183	141117498	3,77
S307	136986005	3,77
S508	133636870	3,77
S662	113572605	3,76
S881	82300650	3,76
S888	82387328	3,76
S390	136392844	3,75
S835	91898341	3,75
S840	90707305	3,75
S1034	57922198	3,74
S258	136678529	3,73
S584	118292979	3,73
S605	117332307	3,73
S907	83976572	3,73
S116	153934695	3,72
S191	141167256	3,72
S196	141222637	3,72
S620	117530717	3,72
S648	116834454	3,72
S897	82609029	3,72
S336	137214440	3,71
S342	136628371	3,71
S409	136028991	3,71
S657	112756583	3,71
S914	84122838	3,71
S604	117332306	3,7
S833	92460518	3,7
S846	89156973	3,7

S847	89156974	3,7
S905	83853765	3,7
S298	136985886	3,69
S301	136985906	3,69
S664	113751876	3,69
S866	84622877	3,69
S109	153769993	3,68
S197	141222645	3,68
S363	136322878	3,68
S572	118060105	3,68
S133	154461013	3,67
S230	138058888	3,67
S304	136985920	3,67
S490	135591553	3,67
S625	117532015	3,67
S774	107235559	3,67
S882	82385807	3,67
S181	141037815	3,66
S353	136301617	3,66
S495	135234717	3,66
S540	125983848	3,66
S543	123578033	3,66
S649	116838980	3,66
S587	117178340	3,65
S826	96664575	3,65
S231	137769315	3,64
S243	137649231	3,64
S571	118060098	3,64
S576	118060533	3,64
S609	117332316	3,64
S895	82492213	3,64
S1016	62325598	3,64
S1057	56703125	3,64
S139	149152556	3,63
S403	136480303	3,63
S74	159421081	3,62
S161	143285985	3,62
S492	135607583	3,62
S718	111973397	3,62
S719	111973398	3,62
S217	139403699	3,61
S853	88087234	3,61
S1116	44270422	3,61
S274	136799724	3,6
S410	136053590	3,6

S1117	44376321	3,6
S71	158263451	3,59
S256	136665617	3,59
S452	135699170	3,59
S453	135699171	3,59
S472	135461631	3,59
S560	119088594	3,59
S618	117530656	3,59
S621	117530744	3,59
S864	85772502	3,59
S151	142632274	3,58
S366	136323100	3,58
S418	136112646	3,58
S643	117586498	3,58
S684	111705795	3,58
S854	88097164	3,58
S871	80370075	3,58
S994	69058803	3,58
S1026	59122884	3,58
S1118	44376379	3,58
S83	161404197	3,57
S115	153918132	3,57
S214	142287860	3,57
S295	136985865	3,57
S371	136323180	3,57
S382	136391776	3,57
S617	117530613	3,57
S658	113259237	3,57
S720	111973400	3,57
S143	146250181	3,56
S326	137117800	3,56
S430	135892848	3,56
S513	133652747	3,56
S918	84134244	3,56
S926	77219888	3,56
S960	67185796	3,56
S1009	65333654	3,56
S1090	51357641	3,56
S118	154068248	3,55
S199	141332017	3,55
S385	136392824	3,55
S393	136392880	3,55
S428	135801905	3,55
S824	96621112	3,55
S917	84134236	3,55

S1000	66408307	3,55
S1065	53719015	3,55
S104	154750108	3,54
S248	137336015	3,54
S1108	47055987	3,54
S117	154009766	3,53
S289	136985826	3,53
S299	136985890	3,53
S364	136322891	3,53
S445	135637718	3,53
S932	73422868	3,53
S1114	45272690	3,53
S84	161460557	3,52
S357	136314051	3,52
S599	117307843	3,52
S841	90708363	3,52
S1068	54073060	3,52
S1083	53639544	3,52
S680	111704932	3,51
S681	111704933	3,51
S770	107054619	3,51
S820	95432455	3,51
S876	82278161	3,51
S1086	53395071	3,51
S395	136392884	3,5
S600	117307844	3,5
S624	117530997	3,5
S771	107054636	3,5
S946	69339587	3,5
S959	67062737	3,5
S130	154279134	3,49
S234	137770893	3,49
S1001	63867196	3,49
S1109	46901657	3,49
S694	111888544	3,48
S695	111888545	3,48
S945	69310132	3,48
S975	67629870	3,48
S1051	57228145	3,48
S202	141484626	3,47
S324	137083500	3,47
S948	69870419	3,47
S1105	49431828	3,47
S59	163503960	3,46
S177	140421731	3,46

S233	137769650	3,46
S401	136458391	3,46
S890	82390031	3,46
S77	159633961	3,45
S325	137099829	3,45
S338	137219877	3,45
S343	136632542	3,45
S376	136327250	3,45
S817	95359648	3,45
S862	88139278	3,45
S963	67197168	3,45
S964	67197169	3,45
S294	136985861	3,44
S420	136140067	3,44
S639	117535740	3,44
S816	101017414	3,44
S903	83676434	3,44
S983	67859433	3,44
S244	137654126	3,43
S288	136985825	3,43
S381	136388443	3,43
S822	96607975	3,43
S839	91579816	3,43
S1084	53667309	3,43
S239	137772172	3,42
S607	117332309	3,42
S632	117533142	3,42
S828	96764030	3,42
S898	82609030	3,42
S1042	59024421	3,42
S1125	42553596	3,42
S441	135789106	3,41
S488	135589381	3,41
S75	159551118	3,4
S220	139231002	3,4
S521	132537493	3,4
S804	102911370	3,4
S285	136910760	3,39
S383	136392822	3,39
S461	135400932	3,39
S475	135488360	3,39
S588	117194885	3,39
S858	88099060	3,39
S859	88099248	3,39
S870	84740751	3,39

S447	135650572	3,38
S855	88097478	3,38
S856	88097643	3,38
S80	160608247	3,37
S129	154259055	3,37
S272	136776447	3,37
S845	89156972	3,37
S638	117535694	3,36
S696	111888855	3,36
S810	102124664	3,36
S1025	59122876	3,36
S79	160440875	3,35
S81	161059127	3,35
S545	123803380	3,35
S798	102910582	3,35
S186	141167237	3,34
S205	141622630	3,34
S578	118060669	3,34
S819	95359652	3,33
S319	137052768	3,32
S351	136269941	3,32
S417	136107876	3,32
S473	135471404	3,32
S580	118078152	3,32
S813	101545789	3,32
S1058	56705849	3,31
S137	148602491	3,3
S164	144271915	3,3
S463	135419562	3,3
S524	132309924	3,3
S619	117530693	3,3
S972	67416820	3,3
S973	67416821	3,3
S1097	49856009	3,3
S1119	44381485	3,3
S394	136392882	3,29
S614	117530394	3,29
S194	141189318	3,28
S577	118060601	3,28
S610	117339864	3,28
S872	80374126	3,28
S952	70202824	3,28
S114	153912592	3,27
S421	136141015	3,27
S449	135684866	3,27

S454	135699500	3,27
S559	119087404	3,27
S797	102910580	3,27
S979	67814078	3,27
S1023	59122838	3,27
S87	156780228	3,26
S165	144846135	3,26
S581	118078385	3,26
S563	119086736	3,25
S228	138404211	3,24
S236	137770895	3,24
S249	137320266	3,24
S416	136106917	3,24
S659	113412504	3,24
S763	107053802	3,24
S924	79090592	3,24
S1046	57475141	3,24
S232	137769316	3,23
S344	136650660	3,23
S346	136656658	3,23
S377	136342969	3,23
S398	136414019	3,23
S697	111888896	3,23
S698	111888897	3,23
S760	107045501	3,23
S766	107053868	3,23
S851	87501692	3,23
S1063	53686444	3,23
S1064	53705070	3,23
S179	140992038	3,22
S229	137903843	3,22
S257	136666615	3,22
S456	135715713	3,22
S575	118060471	3,22
S807	102013132	3,22
S832	97304909	3,22
S950	70202338	3,22
S356	136305905	3,21
S714	111972845	3,21
S715	111972846	3,21
S723	112021685	3,21
S724	112021686	3,21
S185	141135792	3,2
S896	82492214	3,2
S969	67416515	3,2

S970	67416516	3,2
S989	68556673	3,2
S1093	50963521	3,2
S188	141167239	3,19
S477	135504459	3,19
S733	112026220	3,19
S734	112026221	3,19
S865	84622864	3,19
S1008	65333653	3,19
S425	135934034	3,18
S318	137052767	3,17
S561	119088595	3,17
S611	117339865	3,17
S739	112039393	3,17
S740	112039394	3,17
S951	70202823	3,17
S1053	57052033	3,17
S241	137772452	3,16
S397	136405173	3,16
S434	135746945	3,16
S821	95432456	3,16
S962	67188183	3,16
S1055	57113470	3,16
S1080	54499936	3,16
S282	136886661	3,15
S954	70593004	3,15
S438	135771178	3,14
S480	135513656	3,14
S701	111889150	3,14
S702	111889151	3,14
S834	92460519	3,14
S1089	53392061	3,14
S100	155100539	3,13
S101	155100540	3,13
S251	137255823	3,13
S255	136665616	3,13
S321	137055369	3,13
S448	135683202	3,13
S451	135699169	3,13
S460	135400613	3,13
S481	135514935	3,13
S556	121393685	3,13
S685	111707375	3,13
S703	111889183	3,13
S915	84132720	3,13

S929	74764475	3,13
S955	66640776	3,13
S126	154238862	3,12
S264	136704303	3,12
S86	162302687	3,11
S592	117287825	3,11
S773	107235557	3,11
S923	84175632	3,11
S1031	59987069	3,11
S1032	60012976	3,11
S1087	53391523	3,11
S637	117535667	3,1
S644	117586619	3,1
S692	111888280	3,1
S693	111888281	3,1
S769	107054617	3,1
S1098	49856567	3,1
S444	135635567	3,09
S966	67415659	3,09
S967	67415660	3,09
S1048	57475151	3,09
S132	154373828	3,08
S170	145363924	3,08
S311	136986362	3,08
S352	136275308	3,08
S102	154866580	3,07
S359	136314055	3,07
S320	137052769	3,06
S526	131637818	3,06
S602	117307846	3,06
S747	112187900	3,06
S748	112187901	3,06
S919	84134245	3,06
S242	137772453	3,05
S511	133652213	3,05
S107	153723884	3,04
S119	154068250	3,04
S128	154244226	3,04
S211	142140860	3,04
S682	111705658	3,04
S683	111705659	3,04
S1003	64490978	3,04
S553	121548061	3,03
S650	116839088	3,03
S1096	49944610	3,03

S276	136843700	3,02
S466	135442590	3,02
S329	137167897	3,01
S332	137190017	3,01
S606	117332308	3,01
S1076	54356938	3,01
S557	121452801	3
S1113	46738580	3
S105	154759162	2,99
S198	141322828	2,99
S237	137770896	2,98
S699	111888976	2,98
S700	111888977	2,98
S350	136250598	2,97
S486	135558233	2,97
S615	117530535	2,97
S721	111983969	2,97
S757	107045495	2,97
S933	72901665	2,97
S92	156821070	2,96
S108	153725289	2,96
S112	153859669	2,96
S411	136081248	2,96
S674	111530932	2,96
S675	111530933	2,96
S943	69300472	2,96
S947	69605053	2,96
S1060	56711274	2,96
S1062	56666179	2,96
S111	153844055	2,95
S176	140411923	2,95
S277	136847236	2,95
S988	68554380	2,95
S227	138404187	2,94
S323	137082059	2,94
S520	132577362	2,94
S633	117533169	2,94
S1045	57475138	2,94
S226	139081197	2,93
S528	129859872	2,93
S268	136742284	2,92
S678	111701460	2,92
S679	111701461	2,92
S980	67814080	2,92
S88	156780229	2,91

S266	136732698	2,91
S335	137201456	2,91
S349	136235554	2,91
S378	136342978	2,91
S405	136491372	2,91
S414	136086940	2,91
S491	135606982	2,91
S574	118060397	2,91
S1049	57475152	2,91
S263	136700933	2,9
S431	135907656	2,9
S465	135439500	2,9
S755	107045487	2,9
S831	96783850	2,9
S103	154803759	2,89
S408	136025073	2,89
S507	133507358	2,89
S987	68553905	2,89
S158	142938785	2,88
S159	142938786	2,88
S260	136679131	2,88
S204	141622626	2,87
S384	136392823	2,87
S427	135801836	2,87
S622	117530924	2,87
S645	117586807	2,87
S836	91620096	2,87
S986	68553588	2,87
S218	139555071	2,86
S1047	57475150	2,86
S1100	49821488	2,86
S134	151805930	2,85
S597	117303079	2,85
S758	107045497	2,85
S938	72172909	2,85
S182	141075373	2,84
S961	67187914	2,84
S238	137771687	2,83
S391	136392846	2,83
S400	136457272	2,83
S426	135951482	2,83
S483	135531674	2,82
S878	82293041	2,82
S974	67417401	2,82
S306	136985940	2,81

S89	156780234	2,8
S1043	57457056	2,8
S141	150399484	2,79
S990	68558624	2,79
S206	141976299	2,78
S412	136081250	2,78
S1110	46901661	2,78
S219	139555297	2,77
S920	84134246	2,77
S942	71156428	2,77
S261	136689037	2,76
S435	135748750	2,76
S573	118060327	2,76
S91	156821058	2,75
S93	156821074	2,75
S281	136866279	2,75
S829	96764031	2,75
S68	157175245	2,74
S152	142655605	2,74
S160	143126636	2,74
S516	133790354	2,74
S591	117287824	2,74
S533	124301755	2,73
S97	155961474	2,72
S286	136961756	2,72
S432	135743630	2,72
S433	135746938	2,72
S844	88433301	2,72
S860	88138949	2,72
S1052	57260685	2,72
S737	112039029	2,71
S738	112039030	2,71
S1075	54351560	2,71
S1122	40114640	2,71
S175	140220653	2,7
S554	121503470	2,7
S756	107045493	2,7
S240	137772451	2,68
S278	136847237	2,68
S541	124143463	2,68
S178	140690016	2,67
S484	135533879	2,67
S590	117287823	2,67
S1024	59122864	2,67
S270	136759629	2,66

S287	136967033	2,66
S476	135499594	2,66
S589	117287822	2,66
S936	72701664	2,66
S941	70866489	2,66
S213	142265851	2,65
S729	112026026	2,65
S730	112026027	2,65
S823	96613193	2,65
S869	84740748	2,65
S209	142140828	2,64
S259	136678530	2,64
S616	117530579	2,64
S984	68383442	2,64
S275	136815313	2,63
S539	125980656	2,63
S1035	58039107	2,63
S327	137144354	2,62
S348	136227643	2,62
S284	136910719	2,61
S455	135699732	2,61
S457	135716823	2,61
S113	153871589	2,59
S439	135781417	2,59
S704	111972171	2,59
S705	111972172	2,59
S965	67415470	2,59
S200	141366682	2,58
S706	111972251	2,58
S707	111972252	2,58
S867	84683828	2,58
S1077	54388442	2,58
S66	162640052	2,57
S157	142938624	2,57
S341	136613718	2,57
S443	135635233	2,57
S337	137219369	2,56
S279	136852042	2,55
S808	102124657	2,55
S546	123883355	2,54
S485	135536668	2,53
S570	118060094	2,53
S1054	57106050	2,53
S1123	41455480	2,53
S150	142630356	2,52

S212	142140861	2,52
S712	111972781	2,52
S713	111972782	2,52
S957	66695467	2,52
S993	68907854	2,52
S317	137052766	2,51
S339	136541345	2,51
S735	112039023	2,51
S736	112039024	2,51
S558	119087403	2,5
S127	154240843	2,49
S280	136852043	2,49
S582	118078484	2,49
S225	139080709	2,48
S775	107917709	2,48
S1121	44241970	2,48
S651	116844688	2,47
S838	91441828	2,47
S458	135721704	2,46
S184	141125844	2,44
S467	135449510	2,44
S848	89710022	2,44
S971	67416644	2,44
S500	134329399	2,43
S1028	59435317	2,43
S725	112021689	2,42
S726	112021690	2,42
S809	102124658	2,42
S140	150169540	2,4
S224	139079547	2,4
S776	107918760	2,4
S944	69300709	2,4
S1033	57914348	2,4
S1067	54055882	2,4
S1030	59796418	2,39
S305	136985921	2,38
S429	135822092	2,38
S446	135648529	2,38
S759	107045499	2,38
S968	67415841	2,37
S283	136900765	2,35
S469	135459538	2,34
S676	111698487	2,33
S677	111698488	2,33
S1021	59058862	2,33

S85	161521455	2,32
S180	141010521	2,32
S489	135591552	2,32
S586	117171157	2,32
S842	90743969	2,31
S1044	57457109	2,31
S94	156821095	2,3
S690	111887928	2,3
S691	111887929	2,3
S70	158073548	2,28
S423	135915344	2,28
S424	135915345	2,28
S506	133297480	2,28
S667	113910695	2,28
S1074	54350061	2,28
S223	139235351	2,26
S997	69207250	2,25
S173	145364366	2,24
S530	129400057	2,24
S901	83483475	2,24
S579	118078028	2,21
S497	134329508	2,18
S96	156339441	2,16
S192	141167258	2,16
S741	112039399	2,16
S742	112039400	2,16
S493	135607946	2,15
S992	68780781	2,15
S215	142606163	2,12
S482	135526581	2,12
S931	73427427	2,11
S1061	56717454	2,1
S471	135460583	2,09
S527	131241998	2,09
S333	137196581	2,07
S72	158397611	2,06
S138	148968569	2,06
S762	107045612	2,06
S146	146611485	2,02
S171	145364040	2,02
S440	135789105	2
S688	111887874	1,97
S689	111887875	1,97
S708	111972593	1,97
S709	111972594	1,97

S300	136985905	1,96
S125	154236766	1,95
S494	135614731	1,95
S487	135563562	1,94
S172	145364093	1,91
S1022	59122821	1,89
S666	113910692	1,88
S254	137314088	1,86
S998	66573407	1,83
S534	124301756	1,81
S727	112026022	1,81
S728	112026023	1,81
S76	159569739	1,76
S450	135696550	1,75
S529	129400056	1,71
S668	113910698	1,61
S761	107045610	1,57
S542	123540487	1,13
S716	111973223	-0,49
S717	111973224	-0,49
S123	154170621	-0,93
S53	164728656	-2
S863	85649580	-3,47
S44	165845914	-3,48
S56	164663677	-3,83
S18	166273347	-4,72
S47	165864075	-7,12
S52	164728625	-7,31
S25	166399997	-7,35
S40	165692925	-7,41
S61	163850596	-7,56
S42	165734860	-7,65
S48	165944920	-7,72
S50	165969707	-7,75
S550	122192368	-7,77
S19	166303961	-7,85
S55	164662415	-7,97
S1041	58748804	-8
S2	167466440	-8,98
S1	167466422	-9,3
S62	164016759	-9,54
S34	166158090	-9,71
S65	163393973	-9,73
S33	166158077	-9,95
S64	163393938	-9,95

S32	166158076	-10,02
S45	165849388	-10,28
S60	163538190	-10,36
S43	165783563	-11,01
S49	165948349	-12,34
S8	166885096	-12,86
S26	166400027	-12,93
S6	166734583	-12,96
S1039	58748795	-13
S58	163419147	-14,53
S46	165852330	-15,47
S10	167204495	-15,54
S11	167204500	-15,72
S41	165706972	-16,68
S38	165654007	-16,81
S16	166195278	-16,96
S13	166450927	-17,23
S17	166264020	-17,48
S57	164562125	-17,53
S35	166158196	-18,46
S169	145021999	-19,07
S14	166177437	-19,09
S31	166158033	-19,09
S5	167469217	-19,28
S36	165626386	-19,34
S1040	58748802	-20,04
S29	166157928	-20,28
S3	167469050	-20,59
S7	166734604	-20,95
S4	167469054	-21,13
S39	165691946	-21,99
S15	166177440	-22,03
S37	165627368	-22,86
S22	166383164	-22,88
S51	165605718	-23,2
S154	142854504	-26,07
S24	166383174	-26,35
S12	166450926	-26,38
S23	166383166	-26,88
S82	161312114	-26,97
S27	166407893	-28,53
S9	166940683	-28,56
S30	166158018	-30,51
S21	166316648	-31,19
S28	166157900	-33,3

S54	164639697	-35,41
S73	158622385	-42,54
S63	164089145	-43,14
S135	153007430	-44,76
S20	166312627	-45,48
S479	135509831	-112,5
S437	135767069	-152,69



RÉSUMÉ

Résumé

Le docking moléculaire est une approche qui permet de prédire les interactions entre un ou plusieurs ligands à l'égard d'une cible thérapeutique donnée. Dans notre travail, nous avons utilisé le programme Surflex afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs de la Tryptophane 2,3-dioxygénase ; cible thérapeutique pour le traitement de plusieurs maladies neurologiques telles que la dépression, l'anxiété, l'Alzheimer et le Parkinson. Le criblage virtuel d'une collection de 1126 similaires dérivés de **LM10** (puissant inhibiteur de la TDO) fait ressortir les composés **S916**, **S928**, **S628** comme de nouveaux inhibiteurs théoriquement plus affins envers le TDO avec les scores respectives de 6.37, 6.08 et 5.98 M⁻¹. L'étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous renseigne de manière positive sur le profil ADME de ces composés qui peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs de cette enzyme.

Mots clés : ADME, Docking, Inhibiteur, Surflex, TDO.

Abstract

Molecular docking is an approach that predicts the interactions between one or more ligands with respect to a given therapeutic target. In our work, we used the Surflex program to search for new Tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitors; therapeutic target for the treatment of several neurological diseases such as depression, anxiety, Alzheimer's and Parkinson's. The virtual screening of a collection of 1126 similar derivatives of **LM10** (potent TDO inhibitor) highlights compounds **S916**, **S928**, **S628** as new theoretically more affine inhibitors towards TDO with the respective scores of 6.37, 6.08 and 5.98 M⁻¹. The predictive study of the physicochemical and pharmacokinetic properties provides us with positive information on the ADME profile of these compounds which can be proposed as new inhibitors of this enzyme.

Key words: ADME, Docking, Inhibitor, Surflex, TDO

الملخص

الالتحام الجزيئي هو نهج يتنبأ بالتفاعلات بين واحد أو أكثر من الروابط فيما يتعلق بهدف علاجي معين. في عملنا ، استخدمنا برنامج Surflex للبحث عن مثبطات 2-Tryptophan 3-dioxygenase الجديدة ؛ الهدف العلاجي لعلاج عدة أمراض عصبية مثل الاكتئاب والقلق والزهايمر ومرض باركنسون. يسلط الفحص الافتراضي لمجموعة من 1126 مشتقاً مشابهاً للـ LM10 (مثبط TDO قوي) الضوء على المركبات S916 و S928 و S628 كمثبطات نظرية جديدة تجاه TDO مع الدرجات ذات الصلة من 6.37 و 6.08 و 5.98. توفر لنا الدراسة التنبؤية للخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية معلومات إيجابية عن ملف تعريف ADME لهذه المركبات والتي يمكن اقتراحها كمثبطات جديدة لهذا الإنزيم.

الكلمات المفتاحية: ADME, Docking, مثبط, Surflex, TDO

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : DADOU Tesnime
BOUHEBEL Ala

Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la Tryptophane 2,3-dioxygénase pour le traitement des troubles neurologiques

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée.

Résumé

Le docking moléculaire est une approche qui permet de prédire les interactions entre un ou plusieurs ligands à l'égard d'une cible thérapeutique donnée. Dans notre travail, nous avons utilisé le programme Surflex afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs de la Tryptophane 2,3-dioxygénase ; cible thérapeutique pour le traitement de plusieurs maladies neurologiques telles que la dépression, l'anxiété, l'Alzheimer et le Parkinson. Le criblage virtuel d'une collection de 1126 similaires dérivés de **LM10** (puissant inhibiteur de la TDO) fait ressortir les composés **S916**, **S928**, **S628** comme de nouveaux inhibiteurs théoriquement plus affins envers le TDO avec les scores respectives de 6.37, 6.08 et 5.98 M⁻¹. L'étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous renseigne de manière positive sur le profil ADME de ces composés qui peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs de cette enzyme.

Mots-clés : ADME, Docking, Inhibiteur, Surflex, TDO.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biochimie Appliquée (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Président : CHIKHI A (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrant : MOKRANI E H (Maitre de Conférences A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : GUENDOZ A (Maitre de Conférences B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).