



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



**Université Constantine 1 Frères Mentouri**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري**  
**كلية علوم الطبيعة والحياة**

قسم : الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

**Département :** Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

**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 innovante *in silico* des inhibiteurs anticancéreux de HDAC2 : approche hybride Surfflex-Dock, DiffDock-L basé sur l'apprentissage profond**

---

**Présenté par :** Rais Lamia

**Le :** 24/06/2025

Touil Ahmed Rami

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Mr MOKRANI E.H. (MCA- UFM Constantine 1).

**Encadrante :** Mme TENIOU S. (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examinateuse :** Mme GUENDOUZE A. (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire  
2024- 2025**

# **Remerciements**

Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu le Tout-Puissant qui nous a donné la force, la persévérance et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à Madame TENIOU S. (MCB à l'Université Frères Mentouri Constantine-1), pour l'encadrement qu'elle nous a offert tout au long de ce travail. Son accompagnement, sa disponibilité et ses précieux conseils ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions également Mme GUENDOUZE A. (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri) pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant d'évaluer ce travail en tant qu'examinatrice.

Nos sincères remerciements vont aussi à Monsieur MOKRANI E.H. (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri), pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury.

Enfin, nous adressons un grand merci à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration et à l'aboutissement de ce travail.

Merci

# Dédicace

**À mes chers parents, dont l'amour inconditionnel, le soutien constant, la patience et les sacrifices innombrables ont été les piliers de ma réussite : recevez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma gratitude éternelle.**

**À mes sœurs et mes frères, dont les encouragements, la bienveillance et les précieux conseils ont jalonné mon parcours : soyez assurés de toute ma reconnaissance et de mon affection.**

**À mes nièces et mes neveux, dont la gaieté et la fraîcheur apportent quotidiennement lumière et inspiration à ma vie : que ces quelques pages reflètent tout l'amour et la fierté que vous m'inspirez.**

**Je vous aime et vous en remercie du fond du cœur.**

**Rais Lamia**

# Dédicace

**À ma famille, pour votre présence, votre affection et tout l'amour que vous m'avez donné pendant ce parcours.**

**À mes parents, pour votre patience, votre soutien et votre confiance tout au long de mes études.**

**À mes sœurs, pour votre bienveillance, vos mots gentils, votre écoute et votre énergie positive dans les moments difficiles.**

**À mes amis, Merci pour votre présence, vos paroles motivantes et les souvenirs précieux créés tout au long de ce parcours.**

**Touil Ahmed Rami**

## Table des matières

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

### **Chapitre 1: Histone désacétylase 2**

1-Introduction .....	3
2- Histone désacétylase 2 .....	3
2-1-Structure .....	3
2-2- Site actif .....	4
3-2- Rôle physiologique .....	5
3- Contribution de HDAC2 dans la progression de différentes maladies .....	6
4-HDAC2 et son implication dans le cancer .....	7
4-1-Définition du cancer.....	7
4-2-HDAC2 et prolifération tumorale .....	8
4-3-HDAC2 dans Les cancers humains.....	8
5- Inhibiteurs de HDAC2 .....	11
5-1-Caractéristiques structurelles des inhibiteurs de HDAC2.....	11
5-2- Rôle des inhibiteurs.....	12
5-3- Inhibiteurs naturels .....	13
5-4- Inhibiteurs synthétiques .....	15

### **Chapitre 2 : Docking moléculaire**

1-Introduction .....	18
2- Docking moléculaire .....	18
2-1-Définition .....	18
2-2-Principe .....	18
3- Types du docking moléculaire .....	19
4- Interactions du docking moléculaire .....	20
5- Outils du docking moléculaire .....	21
5-1-Récepteur .....	21
5-2-Ligand .....	21
6- Etapes du docking .....	21

6-1- Docking .....	21
6-2- Scoring .....	21
7-Applications du Docking moléculaire .....	21
8- Logiciels du docking .....	22

## Chapitre 3 : Matériel et méthodes

1-Materiel .....	25
1-1-Microordinateur .....	25
1-2-Programmes .....	25
1-2-1-Surflex .....	25
1-2-2-DiffDock-L .....	26
1-2-3- Discovery studio visualizer .....	26
1-2-4-Microsoft excel .....	26
1-2-5-Open babel .....	26
1-2-6-PDBaser .....	26
1-2-7-ADMET lab 3.0 .....	27
1-2-8-ADMET-AI .....	27
1-3-Banques des données .....	27
1-3-1-Protein Data Bank (PDB) .....	27
1-3-2-PubChem .....	28
2-Méthodes .....	28
2-1-Protocol de docking avec surflex .....	28
2-1-1- test RMSD .....	28
2-1-2-Analyse visuelle .....	29
2-1-3-Préparation de l'enzyme .....	29
2-1-4-Préparation du ligand de référence .....	30
2-1-6-Identification théorique de nouveaux inhibiteurs ciblant la protéine 7ZZO .....	31
2-2-Protocole de Docking secondaire avec DiffDock-L .....	31
2-2-1-Analyse RMSD pour DiffDock-L .....	32
2-2-2-Inspection visuelle des poses DiffDock-L .....	33
2-2-3-Docking avec DiffDock-L .....	33
2-3-Prédiction des propriétés ADMET .....	33
2-3-1-Propriétés physicochimiques .....	33

2-3-2-Propriétés pharmacocinétiques .....	34
2-3-3-Tests de toxicité .....	35

## **Chapitre 4 : Résultats et Discussion**

1 – Validation du docking avec Surflex-Dock .....	36
2-Inspection visuelle des poses générées par Surflex .....	36
3-Validation du Docking avec DiffDock-L .....	37
4-Analyse visuelle des poses de DiffDock-L.....	38
5-Etude des interactions du complexe HDAC2-KIZ .....	38
6-Proposition de nouveaux inhibiteurs de la HDAC2.....	39
6-1-Etude des interactions du complexe HDAC2-S5.....	41
6-2-Etude des interactions du complexe HDAC2-S1 .....	41
6-3-Etude des interactions du complexe HDAC2-S15 .....	42
7-Prédictions des propriétés ADMET .....	44
7-1-Propriétés physico-chimiques .....	44
7-2-Propriétés pharmacocinétiques .....	45
7-3-Tests de toxicité .....	46
Conclusion.....	48
Références bibliographique	
Annexes	
Résumés	

# Listes des figures

<b>Figure 1 :</b> Schéma illustrant la structure du gène HDAC2, sa localisation sur le chromosome 6 (6q21), ses domaines fonctionnels et ses principales modifications post-traductionnelle.....	4
<b>Figure2 :</b> Structure du Site Actif de l'HDAC2 : (I) le tube lipophile, (II) machinerie catalytique et (III) chausson.....	5
<b>Figure 3 :</b> Contrôle épigénétique par HDAC2 de SMAD3-SKI dans les cellules souches tumorales BTSC.....	9
<b>Figure 4 :</b> Caractéristiques Structurelles Communes des Inhibiteurs de HDAC2.....	12
<b>Figure 5 :</b> Schéma représentant le mécanisme par lequel les inhibiteurs des HDAC favorisent l'acétylation des histones, entraînant des modifications de la structure de la chromatine, ainsi que l'acétylation de diverses protéines non histones.....	13
<b>Figure 6 :</b> Structure de Romidepsine.....	14
<b>Figure 7 :</b> Structure de Santacruzamate A.....	14
<b>Figure 8 :</b> Structure de Chrysine.....	15
<b>Figure 9 :</b> Structure de Vorinostat.....	15
<b>Figure 10 :</b> Structure de Quisinostat.....	16
<b>Figure 11 :</b> Structure de L'acide Valproïque.....	16
<b>Figure 12 :</b> Structure de BRD-3349.....	17
<b>Figure 13 :</b> théorie de la clé et de la serrure.....	19
<b>Figure 14 :</b> Les Différents Types d'études d'Amarrage basées Sur La Flexibilité des Récepteurs/Ligands pris en Compte dans Les Interactions Moléculaires.....	20
<b>Figure 15 :</b> Évaluation comparative de la popularité des logiciels de Docking moléculaire...	22
<b>Figure 16 :</b> Principe de fonctionnement de DiffDock.....	24
<b>Figure 17 :</b> Interface graphique de la plateforme ADMET-AI.....	27

<b>Figure 18</b> : Représentation du complexe 7ZZO générée avec Discovery Studio.....	29
<b>Figure 19</b> : Interface graphique de Diffdock L.....	32
<b>Figure 20</b> : Répartition (%) des résultats RMSD de Surflex selon deux intervalles : $\leq 2 \text{ \AA}$ et $> 2 \text{ \AA}$ .....	36
<b>Figure 21</b> : Superposition de la conformation cristalline du ligand extrait de 7ZZO (coloré en orange) avec la pose la mieux prédite (colorée en rose).....	37
<b>Figure 22</b> : Distribution en pourcentage des RMSD calculés avec DiffDock-L selon les seuils $\leq 2 \text{ \AA}$ et $> 2 \text{ \AA}$ .....	37
<b>Figure 23</b> : Superposition du ligand classé Rank6 (en bleu) avec le ligand de référence KIZ (en rouge), montrant un RMSD de 1,68 $\text{\AA}$ .....	38
<b>Figure 24</b> : Diagramme des interactions HDAC2-KIZ.....	39
<b>Figure 25</b> : Diagramme des interactions HDAC2-S5.....	41
<b>Figure 26</b> : Diagramme des interactions HDAC2-S1.....	42
<b>Figure 27</b> : Diagramme des interactions HDAC2-S15.....	43
<b>Figure 28</b> : Comparaison de l'absorption gastro-intestinale et de la toxicité clinique de S2 avec les molécules de DrugBank.....	47

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Programmes d'amarrage moléculaire prédominants.....	23
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques du complexe 7ZZO.....	30
<b>Tableau 3</b> : Résultats des 50 meilleurs composés sélectionnés par criblage virtuel via Surflex-Dock, puis soumis à redocking avec DiffDock-L.....	40
<b>Tableau 4</b> : Propriétés physico-chimiques de la Vorinostat ainsi que les composés S5, S1, S15.....	44
<b>Tableau 5</b> : Propriétés pharmacocinétique de la Vorinostat ainsi que les composés S5, S1, S15.....	45
<b>Tableau 6</b> : Comparaison des profils de toxicité de Vorinostat, S5, S1 et S15.....	46

# Liste des abréviations

- 3D** : Trois dimensions
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
- ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité
- ADMET-AI** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité – Intelligence Artificielle
- ADMETlab** : Laboratoire de prédition de l’Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité
- AGL** : Algorithme Génétique de Lamarckien
- AI** : Artificial Intelligence (Intelligence Artificielle)
- API** : Application Programming Interface (Interface de Programmation d’Application)
- ARN** : Acide Ribonucléique
- Å** : Angström
- Å<sup>2</sup>** : Angström carré
- BBB** : Blood Brain Barrier
- BTSCs** : Brain Tumor Stem Cells
- CSH** : Chorionic Somatomammotropin Hormone (Human Placental Lactogen)
- DiffDock-L** : DiffDock version Large
- Dmkn** : Dermokine
- DMPNN** : Directed Message Passing Neural Network (Réseau de neurones à propagation de messages dirigée)
- DS** : Discovery Studio
- FDA** : Food and Drug Administration
- GA** : Algorithme Génétique
- GI** : Gastro-intestinal
- GNN** : Graph Neural Network (Réseau de Neurones Graphiques)
- HAT** : Histone acétyle transférase
- HATs** : Histones acétyle transférases
- HDAC** : Histone désacétylase
- HDACi** : Inhibiteurs des histones désacétylases
- HDACs** : Histones désacétylases

**Hdac2** : Histone Desacetylase-2

**IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice 50

**ML** : Deep Learning (Apprentissage Profond)

**NCBI** : National Center for Biotechnology Information

**NIH** : National Institutes of Health

**nLF** : Nombre de liaisons flexibles

**nM** : Nano molaire

**nOHNH** : Nombre de donneurs d'hydrogène

**nON** : Nombre d'accepteurs d'hydrogène

**PDB** : Protein Data Bank (banque de données protéique)

**PM** : Poids moléculaire

**PSA** : Prostate-Specific Antigen

**r** : Coefficient de corrélation linéaire

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**RMSD** : Root Mean Square Deviation

**SA** : Accessibilité synthétique

**SAHA** : Suberoylanilide Hydroxamic Acid (Vorinostat)

**TSA** : Trichostatin A

**TPSA** : Surface totale polaire

**VPA** : Valproic Acid

**VS** : Virtual Screening (Criblage Virtuel)

---



# **INTRODUCTION**

## **GÉNÉRAL**

---



La découverte de nouveaux médicaments demeure un processus long, coûteux et marqué par un taux d'échec élevé, nécessitant en moyenne plus de dix ans de recherche et un investissement d'environ 2,6 milliards de dollars par molécule approuvée [1]. L'émergence de l'intelligence artificielle (IA), notamment de l'apprentissage automatique (ML) et de l'apprentissage profond (DL), a profondément transformé le domaine du criblage virtuel. En exploitant de vastes ensembles de données, ces approches permettent d'identifier des motifs complexes dans les structures chimiques et les activités biologiques, ce qui améliore considérablement la prédition des interactions ligand–cible. Cette contribution technologique favorise une identification plus fiable des candidats-médicaments [2].

La combinaison du docking moléculaire classique avec des algorithmes d'intelligence artificielle constitue une stratégie hybride de plus en plus adoptée, permettant d'optimiser la détection de candidats bioactifs en validant les poses de liaison et en affinant le criblage avec davantage de fiabilité et de pertinence [3,4].

Cette évolution se reflète dans des outils récents tels que DiffDock et sa version optimisée DiffDock-L, qui combine un modèle de diffusion à un réseau de neurones à graphes (GNN) pour effectuer le docking. Cette approche permet d'améliorer à la fois la précision et l'efficacité de la prédition des interactions ligand– protéine [4].

L'efficacité de ces approches repose sur le choix d'une enzyme cible pertinente sur le plan clinique, qui oriente de manière stratégique les efforts de modélisation thérapeutique.

Dans ce contexte, l'histone désacétylase 2 (HDAC2) se distingue comme une cible thérapeutique clé dans le traitement du cancer. En tant qu'enzyme nucléaire, HDAC2 contrôle le niveau d'acétylation des histones, modulant ainsi l'accessibilité à l'ADN et l'expression génique [5].

L'activité de HDAC2 régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaires. De nombreuses études ont rapporté une surexpression fréquente de cette enzyme dans divers cancers solides (cérébral, colorectal, hépatique, etc.) [5] son niveau élevé d'expression étant souvent associé à un pronostic clinique défavorable. Par ailleurs, des données expérimentales récentes ont démontré que l'inhibition spécifique de HDAC2 permet de freiner significativement la progression tumorale [6].

Il apparaît donc essentiel de concevoir de nouveaux inhibiteurs ciblant HDAC2 dans une perspective de thérapie anticancéreuse.

Dans le cadre de l'identification *in silico* d'inhibiteurs potentiels, ce mémoire adopte une approche hybride combinant le docking moléculaire classique et des méthodes d'apprentissage profond. À cette fin, deux outils complémentaires ont été sélectionnés : Surflex-Dock, représentant les méthodes traditionnelles de docking, et DiffDock-L, fondé sur le deep learning.

Afin d'évaluer la performance de ces logiciels, des simulations ont été réalisées sur un ensemble de 100 complexes protéine–ligand choisis aléatoirement à partir de la Protein Data Bank (PDB). La qualité des prédictions a été mesurée par le Root Mean Square Deviation (RMSD) entre les conformations générées et les structures expérimentales de référence, complétée par une évaluation visuelle des superpositions pour confirmer la cohérence structurale des résultats.

La stratégie méthodologique adoptée dans ce travail s'est articulée autour de plusieurs étapes successives. Tout d'abord, un criblage virtuel initial a été réalisé sur un ensemble de 1 616 composés, ciblant la cavité active de l'enzyme HDAC2, à l'aide de Surflex-Dock. Les composés les mieux classés à l'issue de cette première phase ont ensuite été soumis à un docking secondaire à l'aide de DiffDock-L.

Sur la base des scores de confiance générés par DiffDock-L, trois candidats prioritaires ont été sélectionnés pour une analyse plus approfondie. Une étude détaillée des interactions ligand–protéine a été menée pour ces molécules, afin de mieux comprendre les mécanismes de reconnaissance et d'affinité.

Enfin, les profils ADMET de chacun des trois composés ont été évalués à l'aide de deux plateformes prédictives basées sur l'intelligence artificielle, dans le but d'estimer leur potentiel pharmacocinétique et leur sécurité.

---



## **Chapitre 1 :**

### **PARTIE**

### **BIBLIOGRAPHIQUE**

---



## 1-Introduction

Les histones désacétylases (HDAC) forment une large famille d'enzymes capables de catalyser la désacétylation des groupes acétyles fixés sur les résidus de lysine, situés à l'extrémité N-terminale des protéines histones et non histones [7]. Ces enzymes modulent la structure de la chromatine, ce qui leur permet d'influencer l'expression génique et de réguler diverses fonctions cellulaires [8]. Essentiels à des processus tels que la prolifération, la différenciation et le développement cellulaires [9].

Une hyperactivité aberrante des HDAC, accompagnée d'une hypo acétylation des histones, est liée à des altérations de la transcription de gènes essentiels, contribuant ainsi au développement de diverses pathologies [7]. Notamment dans les affections cardiovasculaires, les pathologies métaboliques comme le diabète sucré, les maladies neurodégénératives, les processus inflammatoires chroniques, ainsi que dans le cancer [10].

Chez les mammifères, 18 isoformes de HDAC ont été identifiées, répartis en deux grandes catégories : les HDAC dépendants du zinc (HDAC1 à 11) et ceux dépendants du NAD<sup>+</sup>, également appelés sirtuines (SIRT1 à SIRT7). Les HDAC zinc-dépendants sont classés en trois sous-groupes, selon leur taille, leur localisation subcellulaire et leur homologie de séquence avec les désacétylases de levure : la classe I (HDAC1 à 3 et HDAC8), la classe II (HDAC4 à 7, HDAC9 et HDAC10) et la classe IV (HDAC11) [11].

## 2- Histone désacétylase 2

Parmi les HDAC classiques, HDAC2 se distingue par sa forte activité enzymatique et joue un rôle clé en formant le centre catalytique de complexes corépresseurs multiprotéiques [12].

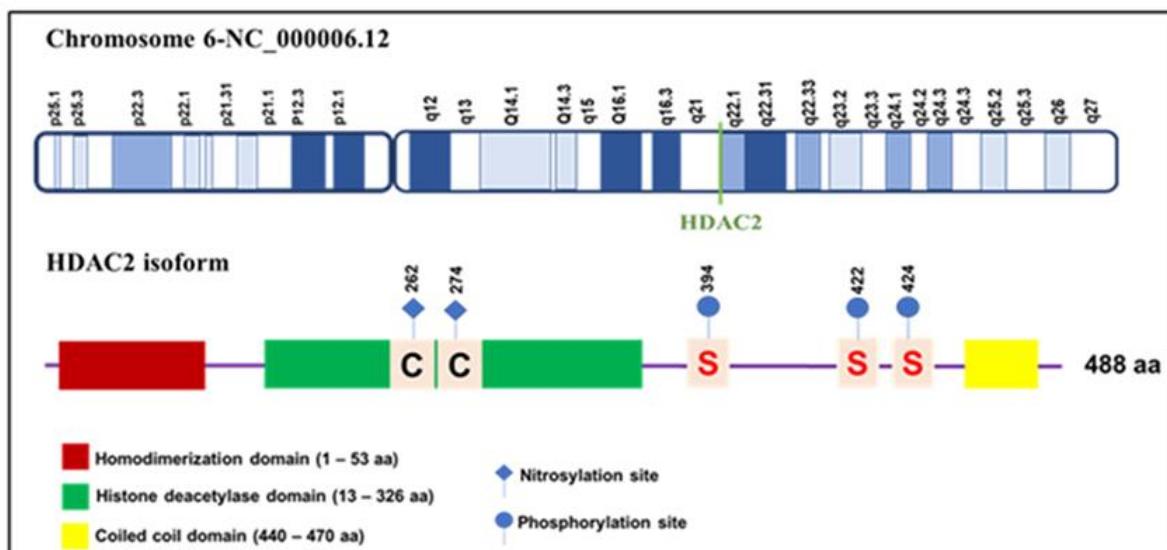
### 2-1-Structure

HDAC2 appartient à la famille des HDAC de classe I, et se localise principalement dans le noyau(**fig.1**). Il partage une homologie structurelle élevée et un mécanisme catalytique similaire à d'autres HDAC de classe I, notamment HDAC1.

HDAC2 possède un domaine désacétylase conservé, accompagné de courtes extensions amino- et carboxy-terminales, qui sont cruciales pour sa localisation, ainsi que pour le maintien de sa stabilité et de sa fonction [13].

HDAC2 a été identifié pour la première fois par Yang et al. En 1996. Il est également désigné sous divers autres noms, notamment HD2, RPD3, YAF1 et KDAC2. Composée de 488

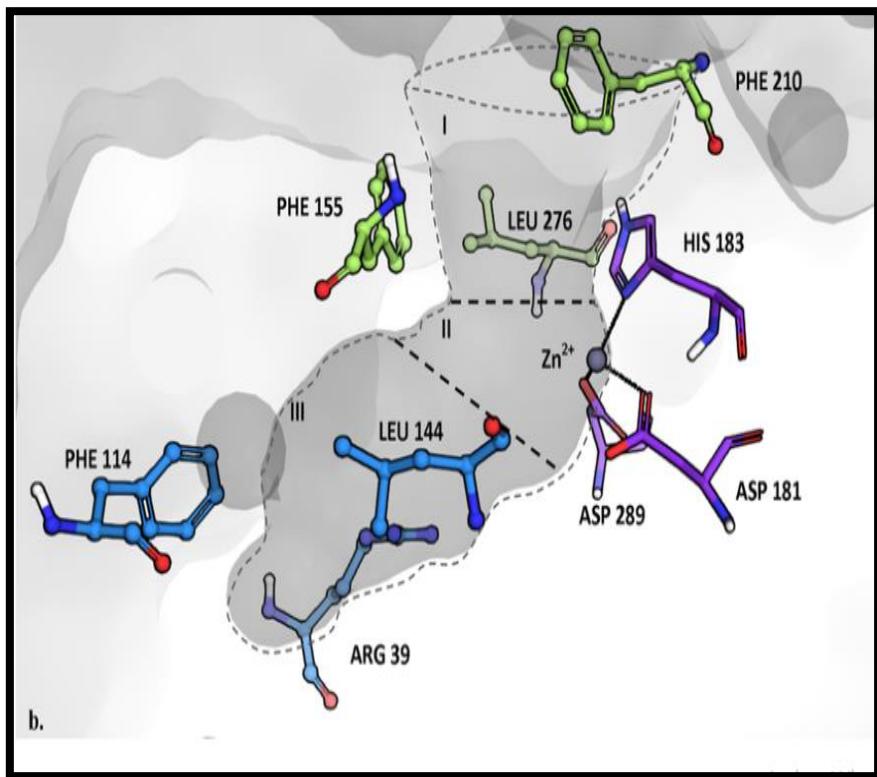
acides aminés et ayant une masse moléculaire de 56,4 kDa, la protéine est codée par le gène HDAC2, localisé sur le chromosome humain 6, en position 6q21. Ce gène s'étend sur 36 kbp et contient 14 exons de taille relativement courte. La région en amont du site d'initiation de la transcription est dépourvue de boîte TATA, tout en étant riche en guanine et cytosine [14].



**Figure 1 :** Schéma illustrant la structure du gène HDAC2, sa localisation sur le chromosome 6 (6q21), les domaines fonctionnels et les principales modifications post-traductionnelles de la protéine codée par ce gène.

## 2-2- Site actif

Le site actif de HDAC2 comprend une machinerie catalytique, un « tube » lipophile qui conduit à cette machinerie, ainsi qu'un « chausson » situé juste à côté (fig.2). Un atome de zinc est coordonné par l'aspartate 181, l'histidine 183 et l'aspartate 269. Le tube lipophile est formé par les résidus de glycine 154, phénylalanine 155, histidine 183, phénylalanine 210 et leucine 276. Les résidus du chausson incluent la tyrosine 29, la méthionine 35, la phénylalanine 114 et la leucine 144. Sa région désacétylase, quant à elle, est constituée de 314 résidus d'acides aminés. HDAC2 agit en formant de grands complexes répresseurs transcriptionnels, qui impliquent plusieurs protéines associées à des facteurs de transcription tels que YY1, MAD, SIN3 et N-COR. [14,15].



**Figure2 :** Structure du site actif de l'HDAC2 : (I) Le tube lipophile, (II) machinerie catalytique et (III) Le chausson [16].

### 3-2-Le Rôle physiologique

HDAC2 joue un rôle crucial dans la modification des structures de la chromatine et régule l'expression de nombreux gènes en tant que régulateur transcriptionnel [17].

HDAC2 remplit divers rôles fondamentaux dans l'organisme humain. Son activité est essentielle pour la régulation de la maturation du tissu cérébral, tant au cours du développement prénatal que postnatal. De plus, HDAC2 régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans des processus cognitifs tels que l'apprentissage, la mémoire et la plasticité synaptique [18].

HDAC2 joue un rôle essentiel dans la formation et l'homéostasie des cellules souches hématopoïétiques (CSH). La suppression spécifique de HDAC2 conduit à la perte des CSH ainsi que des progéniteurs hématopoïétiques précoce, ce qui perturbe l'expression des gènes clés pour la survie et le maintien des cellules souches, tels que Dmkn, Nurcks1 et Tpt1 [19].

HDAC2 joue un rôle fondamental dans la morphogenèse, la croissance et le développement du cœur, et contribue activement au maintien du phénotype et de la fonction cardiaques [20].

HDAC2, appartenant à la classe I des histones désacétylases, joue un rôle central dans la régulation des voies de signalisation cellulaire, de la réponse immunitaire ainsi que du contrôle de l'expression génique [13].

### 3-La Contribution de HDAC2 dans la progression de différentes maladies

#### ✚ Les Maladies neurodégénératives

HDAC2 est impliqué dans la pathogenèse de divers troubles neurologiques, notamment les altérations cognitives associées à la maladie d'Alzheimer. Sa surexpression au niveau de l'hippocampe a été associée à une diminution de la transcription de gènes clés tels que *BDNF* et *c-Fos*, entraînant une perte neuronale et des déficits mnésiques [18].

HDAC2 exerce son activité désacétylase sur les résidus d'histones situés au niveau des régions promotrices de nombreux gènes impliqués dans la plasticité synaptique. Notamment, une surexpression de HDAC2 a été observée dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ainsi que dans plusieurs modèles murins de cette pathologie [21].

HDAC2 est capable d'inhiber de manière réversible la transcription génique, compromettant ainsi les processus cognitifs liés à l'apprentissage et à la mémoire. La neuroligine 1 (NLGN1), une protéine postsynaptique essentielle à la régulation de l'excitabilité synaptique centrale et à la plasticité fonctionnelle, est particulièrement affectée dans ce contexte. Dans la MA, HDAC2 désacétyle les histones, favorisant leur interaction avec la protéine de liaison au méthyl-CpG 2 (MeCP2), ce qui entraîne une hyperméthylation du promoteur de *NLGN1* et une réduction de l'expression de son ARN messager. Cette cascade épigénétique aboutit à des altérations de la mémoire, positionnant la neuroligine comme un médiateur clé du mécanisme moléculaire par lequel HDAC2 contribue à la pathogenèse de la MA [22].

Il a également été démontré que l'activation de HDAC2 compromet la plasticité morphologique en déstabilisant la protéine cytosquelettique  $\alpha$ -tubuline, par le retrait du groupe acétyle sur la lysine 40 (K40) de cette dernière [23].

L'expression de HDAC2 est significativement augmentée dans le cortex préfrontal dorsolatéral chez les individus présentant un trouble dépressif majeur. Cette élévation est

également associée à une réduction des niveaux d'acétylation de l'histone H3 en lysine 9 (H3K9ac) dans l'hippocampe, notamment dans des contextes de sevrage alcoolique, suggérant un lien entre HDAC2, régulation épigénétique et altérations neuropsychiatriques [22].

### **Les Maladies hépatiques**

HDAC2 joue un rôle fonctionnel clé dans diverses pathologies hépatiques, notamment en modulant l'apoptose et la prolifération des hépatocytes, la régénération hépatique, le développement du carcinome hépatocellulaire, la fibrose hépatique ainsi que la stéatohépatite non alcoolique. Une expression aberrante de HDAC2 pourrait contribuer à la pathogenèse de ces affections, faisant de ses niveaux d'expression et de son activité enzymatique des biomarqueurs potentiels pour le diagnostic et le suivi des maladies du foie [13].

### **Les Maladies rénales**

Le silençage de HDAC2 inhibe la prolifération des fibroblastes rénaux en réduisant la phosphorylation de STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), une molécule clé de la signalisation impliquée dans la prolifération des fibroblastes rénaux et le développement de la fibrose rénale. Cette observation met en évidence le rôle crucial de HDAC2 dans la régulation de ces processus pathophysiologiques [24].

## **4-HDAC2 et son implication dans le cancer**

### **4-1-Définition du cancer**

Le cancer désigne un ensemble de maladies pouvant toucher diverses parties du corps. Il est également connu sous les termes de tumeurs malignes ou néoplasmes. L'une des caractéristiques principales du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales qui se développent au-delà de leurs frontières normales, envahissant ainsi les tissus voisins et pouvant se propager à d'autres organes, un phénomène appelé métastase. Les métastases étendues sont la principale cause de mortalité liée au cancer [25].

Il a été démontré que HDAC2 pourrait servir de biomarqueur potentiel pour le diagnostic précoce et la surveillance de divers types de carcinomes, en raison de son implication dans les processus tumoraux et de son expression anormale dans plusieurs formes de cancer [10].

#### 4-2-HDAC2 et prolifération tumorale

HDAC2 favorise la prolifération des cellules cancéreuses en modulant plusieurs processus fondamentaux :

HDAC2 joue un rôle de médiateur dans la signalisation de l'EGFR, favorisant ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. De plus, HDAC2 inhibe la voie de signalisation du facteur de croissance transformant  $\beta$ , un anti-oncogène, et contribue aux métastases de l'adénocarcinome canalaire pancréatique [11]. HDAC2 favorise l'induction de PD-L1 en régulant positivement la phosphorylation de JAK1, JAK2 et STAT1, ainsi que la translocation de STAT1 vers le noyau et son recrutement au promoteur de PD-L1 [26].

HDAC2 favorise la migration et l'invasion des cellules NSCLC en régulant positivement la fibronectine de manière dépendante du facteur nucléaire- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Il renforce également la stabilité de HIF-1 $\alpha$ , ce qui facilite l'invasion et la migration des cellules cancéreuses squameuses orales [10]. HDAC2 interagit avec le facteur de transcription YY1 et désacétyle les lysines 27 et 9 de l'histone H3. Cette modification épigénétique réprime l'expression du gène Cdh1, favorisant ainsi la migration cellulaire [27].

HDAC2 participe au maintien de l'expression des mutants de p53 dans des cellules PC humaines et murines génétiquement définies. Il réduit aussi l'expression de p21WAF1/CIP1, de manière indépendante de p53, et réprime directement les gènes p21 et p57, facilitant ainsi la transition du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.

HDAC2 stimule la prolifération en induisant une surexpression de protéines régulatrices du cycle cellulaire, notamment la cycline D1, la CDK4 (kinase dépendante de la cycline 4) et la forme phosphorylée de la protéine Rb (phospho-Rb) [17].

#### 4-3-HDAC2 dans Les cancers humains

##### Cancer cérébral

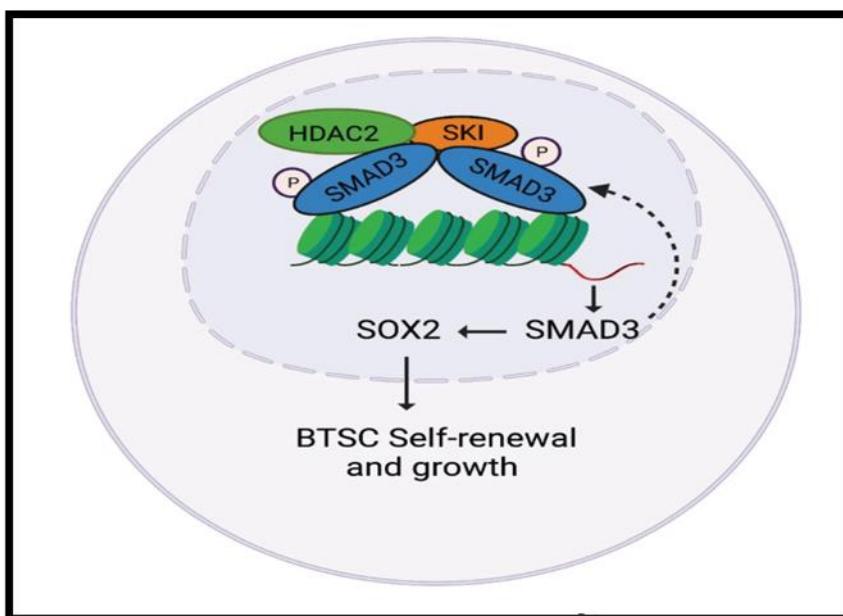
Le glioblastome constitue la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente et la plus aggressive chez l'adulte. Sa forte hétérogénéité intra tumorale et sa résistance aux thérapies conventionnelles, contribuent largement à son faible taux de survie et à sa mortalité élevée.

HDAC2 est fortement surexprimée dans les cellules tumorales du glioblastome, où elle contribue au maintien des mécanismes de survie cellulaire. Son inhibition altère significativement ces processus, induit l'apoptose et exerce un effet antiprolifératif marqué sur

les cellules tumorales, soulignant son implication essentielle dans la progression tumorale et le maintien des caractéristiques malignes du glioblastome [28].

HDAC2 régule, en interaction avec SMAD3-SKI, l'organisation de la chromatine et l'expression génique pour maintenir les propriétés souches et tumorigènes des cellules BTSCs dans le glioblastome. Sa surexpression seule favorise significativement l'auto-renouvellement et la prolifération des CSN normales. Notamment, une augmentation de l'abondance de SOX2, facteur central du maintien de l'identité des cellules souches, ainsi que du régulateur transcriptionnel SMAD3. (Fig.3)

L'inhibition de HDAC2 freine la croissance des cellules souches cancéreuses du glioblastome en perturbant la voie TGF- $\beta$ /SMAD3-SKI, ce qui en fait une cible thérapeutique prometteuse [29].



**Figure 3 :** Contrôle épigénétique par HDAC2 de SMAD3-SKI dans les cellules souches tumorales BTSC

#### ✚ Cancer de la prostate

Une surexpression de HDAC2 est corrélée à un pronostic défavorable, notamment par une réduction du temps de survie sans rechute du PSA. Par ailleurs, la signalisation  $\beta$ -adrénergique stimule l'induction de HDAC2, entraînant l'inhibition de la thrombospondine-1, un inhibiteur clé de l'angiogenèse, ce qui contribue à la progression du cancer de la prostate [14].

### **Carcinome hépatocellulaire**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue la forme la plus fréquente de cancer primitif du foie, représentant environ 85 % des cas. Il se positionne au troisième rang des cancers les plus répandus dans le monde, tant en termes d'incidence que de mortalité [14].

HDAC2 est largement exprimée dans divers tissus humains, bien que son niveau d'expression soit le plus faible dans le foie. Cependant, l'expression de HDAC2 est significativement plus élevée dans les tissus de carcinome hépatocellulaire (CHC) par rapport aux tissus hépatiques normaux, et cette surexpression est fortement associée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de CHC.

HDAC2 catalyse la désacétylation des extrémités N-terminales des histones H3 et H4, conduisant à une répression transcriptionnelle des gènes cibles. Par ailleurs, HDAC2 a été impliquée dans l'inhibition de l'apoptose et l'accélération de la progression du cycle cellulaire, notamment via la suppression de p53 et l'activation de l'expression de l'oncogène MYC, contribuant ainsi au phénotype malin des cellules tumorales.

HDAC2 joue un rôle oncogénique dans le CHC, induisant des altérations du cycle cellulaire et favorisant la prolifération cellulaire. Ainsi, HDAC2 apparaît comme un acteur clé de la progression tumorale dans le carcinome hépatocellulaire [30].

### **Cancer du colon**

L'implication de HDAC2 dans la progression du cancer du côlon a été clairement établie, son expression élevée étant positivement corrélée à l'agressivité tumorale. Ce lien suggère que HDAC2 pourrait constituer un biomarqueur pertinent, voire une cible thérapeutique potentielle dans cette pathologie. Par ailleurs, l'augmentation de l'expression de la claudine-1 une protéine impliquée dans les phénomènes d'invasion et de métastase a été observée dans les tumeurs coliques. L'inhibition spécifique de HDAC2, fréquemment surexprimé dans ces cellules tumorales, entraîne une diminution de l'expression de la claudine-1, soulignant ainsi le rôle régulateur de HDAC2 dans le contrôle transcriptionnel de cette molécule clé de l'oncogenèse colique [14].

### **Leucémie**

L'expression élevée de HDAC2 est fréquemment observée dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) et est associée à une évolution clinique défavorable, suggérant un lien potentiel entre HDAC2 et la gravité de la pathologie [31].

### ✚ Cancer gastrique

HDAC2 joue un rôle central dans la progression, l'invasion et la dissémination métastatique aux stades avancés du cancer gastrique. Sa surexpression est également associée à des processus de dédifférenciation cellulaire, contribuant ainsi à l'agressivité tumorale. L'élévation de l'expression de HDAC2 dans les tissus gastriques tumoraux conduit à l'inactivation de p16INK4a, une protéine suppresseur de tumeur essentielle impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire. À l'inverse, le silençage de HDAC2 permet de réactiver l'expression de p16INK4a, induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1/S, ainsi qu'une activation de protéines pro-apoptotiques. Par conséquent, des stratégies thérapeutiques combinées visant à inhiber l'activité de HDAC2 se sont montrées prometteuses pour induire l'apoptose et freiner la progression tumorale dans le cancer gastrique [14].

Les Métastases constituent un facteur déterminant dans la sévérité du cancer, en compliquant la prise en charge thérapeutique et en augmentant considérablement la mortalité. Compte tenu des limites de la chimiothérapie conventionnelle notamment sa faible spécificité et ses effets secondaires importants. L'intérêt se porte de plus en plus sur les histones désacétylases (HDAC), en particulier HDAC2, ainsi que sur leurs inhibiteurs. HDAC2 joue un rôle clé dans la régulation de l'expression génique et des mécanismes cellulaires impliqués dans la progression tumorale, faisant de cette enzyme une cible thérapeutique prometteuse [32].

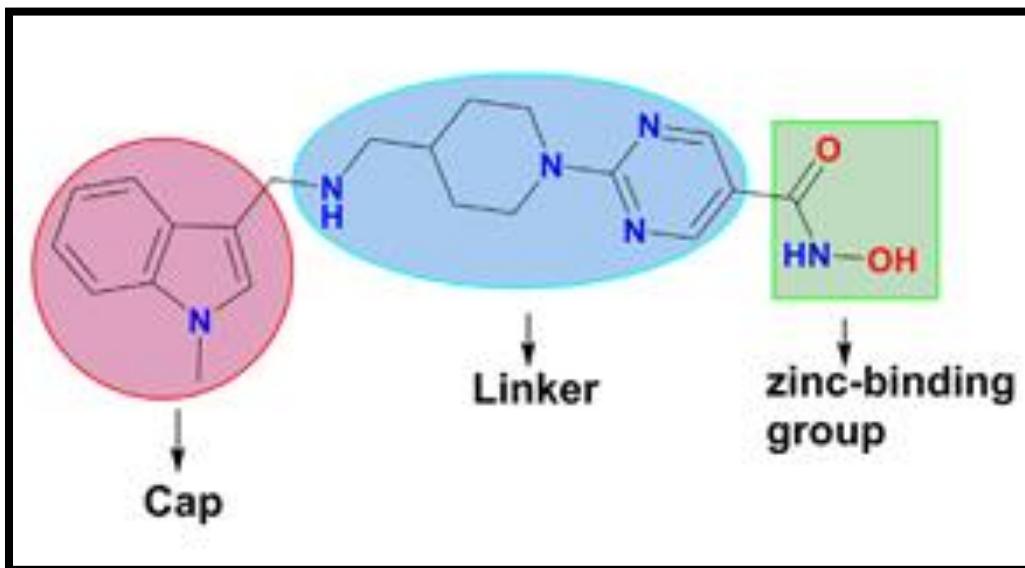
## 5-Les inhibiteurs de HDAC2

### 5-1-Caractéristiques structurelles des inhibiteurs de HDAC2

Les inhibiteurs se composent de trois caractéristiques structurelles essentielles (fig.4) :

- (1) une coiffe (cap).
- (2) un linker ou agent de liaison.
- (3) un groupe chélateur de zinc.

Ces éléments sont cruciaux pour l'activité inhibitrice de la molécule. Le groupe coiffe permet la reconnaissance spécifique de la surface de la protéine, le linker facilite l'accès au site catalytique de l'enzyme, et le groupe de liaison au zinc est indispensable pour la chélation avec l'ion  $Zn^{2+}$  au niveau du domaine catalytique [10].

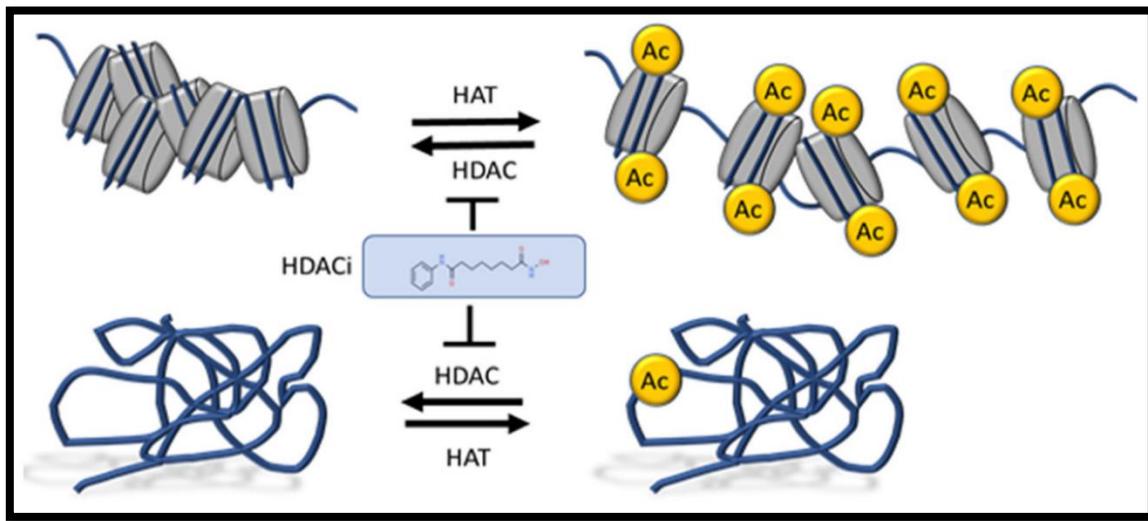


**Figure 4 : Caractéristiques structurelles communes des inhibiteurs de HDAC2.**

### 5-2-Le rôle des inhibiteurs

Les inhibiteurs d'HDAC (HDACis) utilisés possèdent un pharmacophore qui leur permet de se lier au site actif des HDACs, bloquant ainsi leur fonction (fig.5). Les HDAC de classe I, en particulier HDAC2, qui dépendent du zinc ( $Zn^{2+}$ ) pour leur activité désacétylase, subissent une altération de leur fonction lorsque les HDACis se lient à l'ion zinc présent dans leur site actif, perturbant ainsi leur activité enzymatique.

Dans le contexte du cancer, les inhibiteurs d'HDACs peuvent rétablir un niveau d'acétylation normal des protéines au sein des cellules tumorales, contribuant ainsi à la réactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Par ailleurs, les cellules cancéreuses se révèlent souvent plus sensibles à l'apoptose induite par les HDACis que les cellules normales, ce qui renforce l'intérêt thérapeutique de ces composés [33].



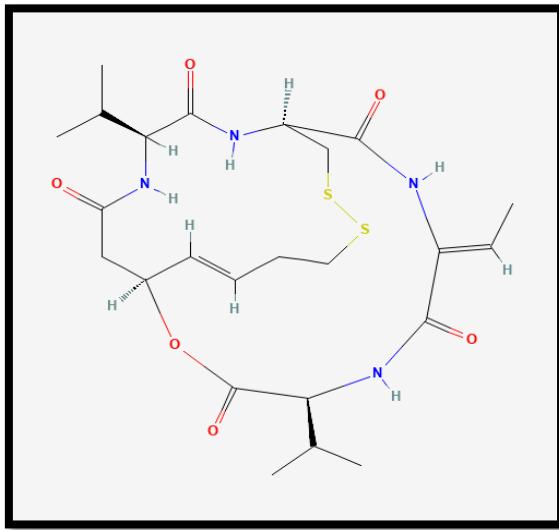
**Figure 5 :** Schéma représentant le mécanisme par lequel les inhibiteurs des HDAC favorisent l'acétylation des histones, entraînant des modifications de la structure de la chromatine, ainsi que l'acétylation de diverses protéines non histones [34].

Les inhibiteurs d'HDAC, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique, présentent des profils de spécificité variables selon les isoformes ciblées [33]. Certains composés ont été conçus pour cibler préférentiellement HDAC2, qui est fréquemment surexprimée dans divers types de cancers. Cette spécificité permet de moduler plus précisément l'activité enzymatique d'HDAC2, améliorant ainsi le potentiel thérapeutique [10].

### 5-3-Les inhibiteurs naturels

#### ✚ La Romidepsine

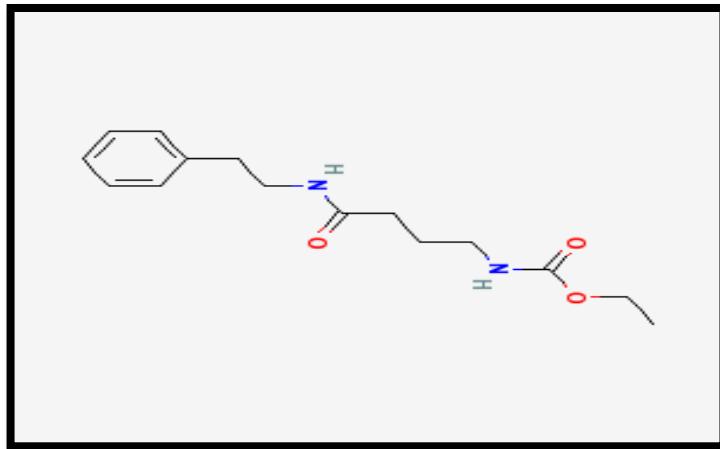
La Romidepsine, un inhibiteur de HDAC2, a été approuvée par la FDA en 2009 pour traiter le lymphome cutané à cellules T et en 2011 pour le lymphome à cellules T périphériques. Elle agit comme un promédicament, se réduisant à l'intérieur des cellules pour libérer sa forme active, qui interagit avec les ions  $Zn^{2+}$  dans les sites actifs des HDAC. La Romidepsine perturbe les phases G1 et G2/M du cycle cellulaire et induit l'apoptose dans les cancers du pancréas résistants aux traitements standards. Elle inhibe également l'angiogenèse en culture cellulaire sans provoquer de cytotoxicité, offrant une alternative plus sûre et plus efficace aux médicaments chimiothérapeutiques classiques [27]. L'efficacité de cet inhibiteur enzymatique est notamment démontrée par une valeur d' $IC_{50}$  de 1 nmol/L [35].



**Figure 6 :** La Structure de Romidepsine.

#### ✚ Le Santacruzamate A

Le Santacruzamate A, un inhibiteur puissant de HDAC2 dérivé de la cyanobactéries marine panaméenne, partage une structure similaire à celle du SAHA et présente une valeur IC<sub>50</sub> de 119 nM [14].



**Figure 7 :** La Structure de Santacruzamate A.

#### ✚ La Chrysine

La Chrysine est un flavonoïde naturel prometteur, principalement trouvé dans le miel et la propolis [36]. La chrysine agit comme un inhibiteur de l'enzyme HDAC2, induisant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 dans la lignée cellulaire de mélanome A375. Il a été rapporté que la chrysine exerce des effets anticancéreux sur trois lignées cellulaires de cancer du côlon (HT-55, HCA-7 et LoVo), avec une valeur IC<sub>50</sub> de 0,4 mM [37].

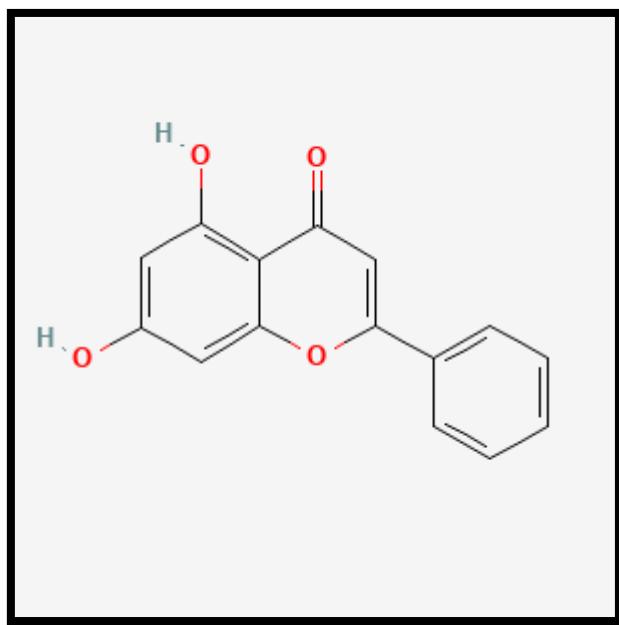


Figure 8 : La Structure de Chrysine.

#### 5-4-Les inhibiteurs synthétiques

##### ✚ Vorinostat

La FDA a validé l'utilisation du Vorinostat pour traiter le lymphome cutané à cellules T (LTC). Administré par voie orale, ce médicament cible spécifiquement les enzymes HDAC de classe 1 et de classe 2 en se liant à leurs sites actifs. Cette inhibition peut avoir des effets thérapeutiques dans certains cancers hématologiques, notamment ceux associés à des enzymes HDAC de ces classes [32].

Sa valeur d'IC<sub>50</sub> contre HDAC2 a été mesurée à 0.12 ± 0.01 µM [38].

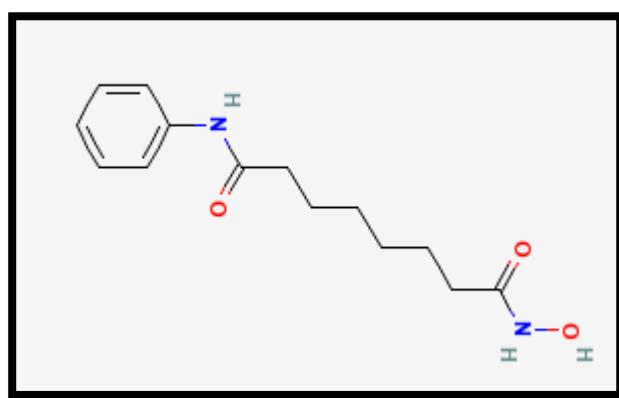
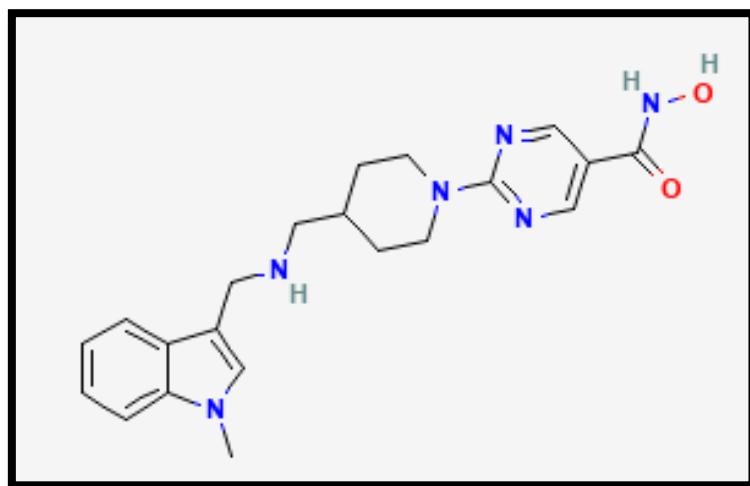


Figure 9 : La Structure de Vorinostat.

### ✚ Le Quisinostat

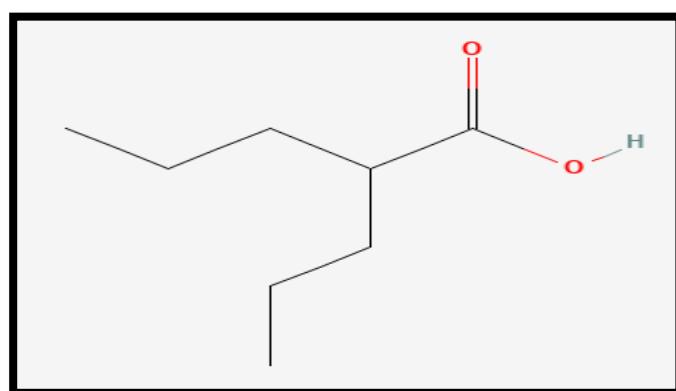
Le Quisinostat, un dérivé de l'acide hydroxamique développé par Janssen Pharmaceuticals, est un candidat-médicament expérimental pour le traitement du cancer. Ce composé a une sélectivité pour HDAC2, avec une valeur  $IC_{50}$  de 0,33 nM [10].



**Figure 10 :** La Structure de Quisinostat.

### ✚ L'acide Valproïque

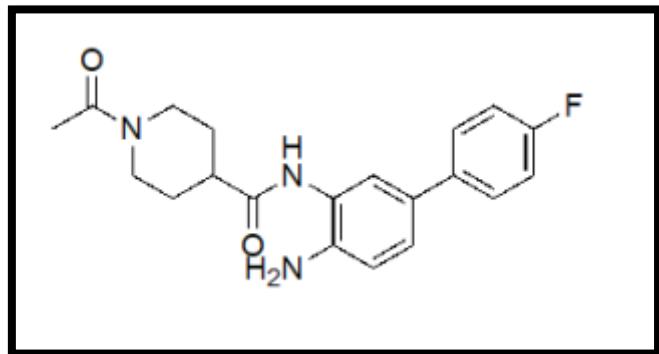
L'acide Valproïque (VPA), possède des applications thérapeutiques variées dans le traitement de divers troubles neurologiques [39]. L'acide valproïque (VPA) est également indiqué pour le traitement du cancer du pancréas, où il inhibe l'activité de l'enzyme HDAC à des concentrations variant entre 0,3 et 1,0 mM [40]. L'acide valproïque (VPA) est un inhibiteur de HDAC2 approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) [41].



**Figure 11 :** La Structure de L'acide Valproïque.

 **Le BRD-3349**

Il a été rapporté que le BRD-3349, un dérivé de benzamide, possède des propriétés neuroprotectrices et présente une sélectivité marquée pour HDAC2, avec une valeur de 0,033 nM [10].



**Figure 12 :** La Structure de BRD-3349 [35].

---



## Chapitre 2 :

# DOCKING

# MOLÉCULAIRE

---



## 1-Introduction

L'identification de composés bioactifs ciblant une protéine d'intérêt à partir de vastes bibliothèques moléculaires constitue un enjeu central du développement pharmaceutique. Toutefois, la réalisation expérimentale des mesures d'affinité de liaison pour des dizaines, voire des centaines de milliers de molécules représente un processus à la fois long, complexe et onéreux. Dans ce contexte, la mise en œuvre de méthodes de prédition *in silico* des affinités de liaison apparaît comme une stratégie prometteuse permettant de rationaliser la sélection des candidats, et ainsi de réduire significativement les coûts et les délais associés à la découverte de nouveaux médicaments [42].

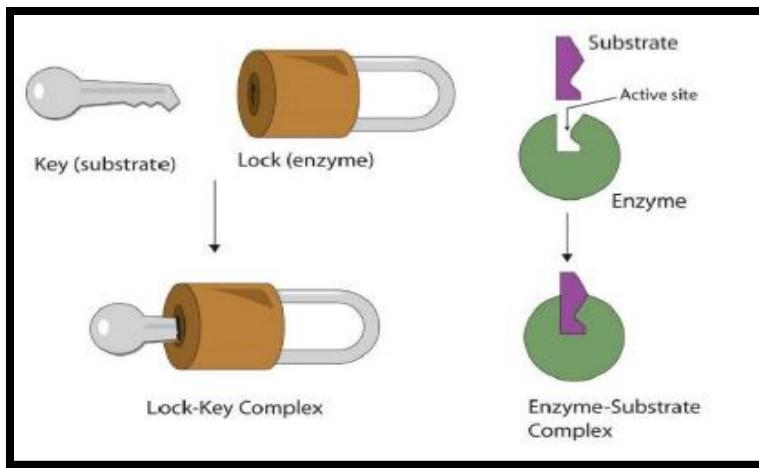
## 2-Le Docking moléculaire

### 2-1-Définition

L'Amarrage Moléculaire est une technique de modélisation computationnelle puissante, largement utilisée pour explorer les interactions moléculaires impliquées dans les mécanismes d'action de composés pharmacologiquement actifs [43]. L'amarrage moléculaire permet d'identifier de nouveaux ligands en explorant de larges bases de données virtuelles, et sert aussi de base pour optimiser leur structure ou étudier leur mode d'action [44]. L'amarrage moléculaire vise à prédire à la fois la position d'une petite molécule au sein du site actif d'une protéine cible et son affinité de liaison [45].

### 2-2-Principe

Le modèle de la Serrure et de la clé (fig. 13), proposé par Emil Fischer en 1890, illustre le mécanisme des processus biologiques. Dans ce modèle, un substrat se fixe au site actif d'une macromolécule de la même manière qu'une clé s'insère dans une serrure. Les sites actifs des biomolécules possèdent des caractéristiques stéréochimiques spécifiques qui sont essentielles pour leur interaction avec les substrats [46].



**Figure 13 :** La théorie de la clé et de la serrure [47]

### 3-Les types du Docking moléculaire

Les approches d'amarrage moléculaire diffèrent selon le degré de flexibilité intégré. Trois types sont généralement distingués : rigide, semi-flexible et flexible, en fonction de la prise en compte des variations conformationnelles du récepteur et du ligand, telles que les isomères, tautomères ou états d'ionisation. (Fig. 14)

#### ✚ Rigide

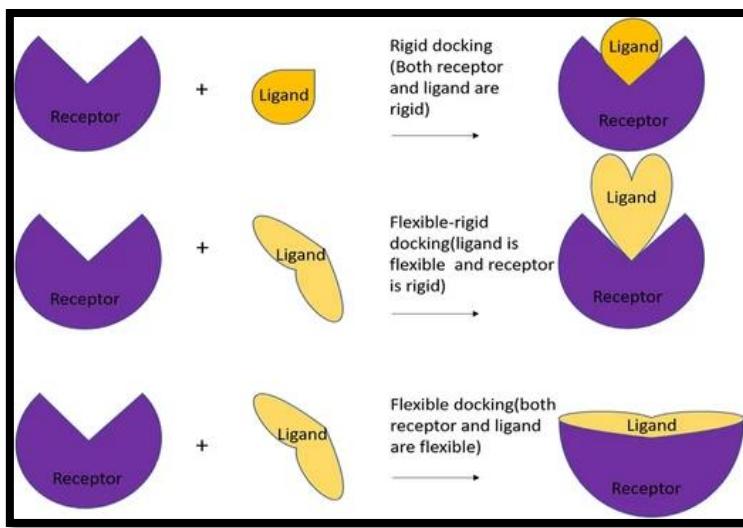
L'amarrage rigide considère récepteur et ligand comme immobiles, ce qui le rend adapté aux grands complexes moléculaires [48]. Une certaine flexibilité du ligand peut être intégrée en utilisant des conformations pré-générées ou en tolérant un léger chevauchement atomique avec la protéine [49].

#### ✚ Semi flexible

L'amarrage semi-flexible suppose une protéine rigide et un ligand flexible, permettant d'explorer différentes conformations du ligand. Il est particulièrement adapté aux interactions entre petites molécules et macromolécules comme les protéines ou les acides nucléiques [48,50].

#### ✚ Docking flexible

Dans l'amarrage flexible, à la fois le ligand et le récepteur sont mobiles, avec des conformations recalculées à chaque rotation. La meilleure pose de liaison est sélectionnée en évaluant l'énergie d'interaction et l'occupation des cellules de la surface conformationnelle [51,52].



**Figure 14 :** Les Différents Types d'études d'Amarrage basées Sur La Flexibilité des Récepteurs/Ligands pris en Compte dans Les Interactions Moléculaires [53].

#### 4-Les Interactions du Docking moléculaire

L'amarrage moléculaire vise à identifier l'interaction optimale entre un ligand et une protéine cible, tout en estimant l'énergie de liaison libérée. Cette énergie, influencée par diverses forces, est calculée à l'aide de formules empiriques [48].

- ✚ **Liaison hydrogène :** Une liaison hydrogène est une interaction électrostatique entre un atome électronégatif (**l'accepteur**), qui porte une charge partielle négative, et un atome d'hydrogène partiellement chargé positivement, lié de manière covalente à un autre atome électronégatif (**le donneur**) avec une valeur énergétique de 2 à 5kcal/mol [54].
- ✚ **Les Interactions hydrophobes :** valant ~0,37 kcal/mol par groupe  $-\text{CH}_2-$ , poussent les régions non polaires à se regrouper et, se renforçant avec la longueur des chaînes alkyles, peuvent surpasser d'autres forces faibles pour stabiliser la liaison ligand-récepteur et la structure protéique [55].
- ✚ **Les Interactions électrostatiques :** agissent à distance entre les dipôles chargés.
- ✚ **Interactions de Van Der Waals :** Les interactions de Van der Waals, présentes à très courte distance entre atomes ou molécules, jouent un rôle clé dans la concordance stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [56].

## 5-Les outils du Docking moléculaire

**5-1-Récepteur :** La biologie structurale progresse rapidement grâce à des méthodes expérimentales telles que la RMN, la cristallographie aux rayons X et la Cryomicroscopie électronique, qui permettent de déterminer les structures tridimensionnelles de nombreuses protéines déposées dans la Protein Data Bank [57]. Toutefois, En l'absence de structure expérimentale, la modélisation par homologie permet de prédire celle d'une protéine cible à partir de protéines homologues aux structures connues [58].

**5-2-Ligand :** Le choix du ligand est une étape clé pour la réussite du Docking moléculaire. Sa structure 3D peut être obtenue de deux façons : soit en consultant des chimiothèques – bases de données, parfois commerciales, comme PubChem, ZINC ou la Chimiothèque Nationale Française – soit en récupérant des ligands depuis la PDB ou la littérature, puis en les dessinant, optimisant et exportant dans divers formats (pdb, mol, mol2...) à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire tels que ChemDraw, ArgusLab, Titan ou Sybyl. [59].

## 6-Les étapes du docking

Le Docking moléculaire comprend deux étapes principales :

**6-1-Docking :** cette étape consiste à modéliser la conformation du ligand (généralement une petite molécule), ainsi que sa position et son orientation dans le site de liaison de la protéine cible [60].

**6-2-Scoring :** Consiste à classer les poses de ligand selon plusieurs critères (énergie de liaison, complémentarité de forme, etc.) et à ne retenir que celles obtenant les meilleurs scores pour des études expérimentales [61].

## 7-Applications du Docking moléculaire

L'amarrage moléculaire offre une variété d'applications dans divers domaines, principalement dans la conception de médicaments et la compréhension des interactions moléculaires. Voici quelques-unes de ses principales applications :

### Conception des médicaments

L'amarrage moléculaire est essentiel dans le processus de conception de médicaments. Il permet de prédire la capacité d'un ligand à se lier à une protéine cible, en identifiant les sites

d'amarrage potentiels. Grâce à des fonctions de notation, il peut être utilisé pour déterminer les meilleurs candidats médicaments en fonction de leur interaction avec la protéine d'intérêt.

### ✚ Optimisation des ligands

Cette technique permet de prédire l'orientation dans laquelle un ligand se lierait à la protéine, facilitant ainsi l'optimisation du design du médicament et l'amélioration de son efficacité.

### ✚ Amarrage protéine-protéine

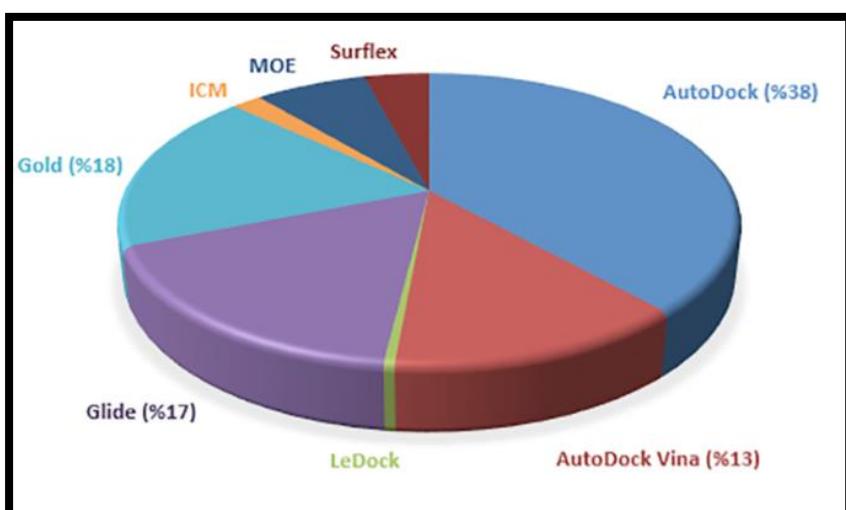
L'amarrage est couramment utilisé pour analyser les interactions entre deux protéines, ce qui est crucial pour comprendre de nombreux processus biologiques.

### ✚ Préparation à la recherche expérimentale

Avant toute étude expérimentale, l'amarrage moléculaire est utilisé pour démontrer la faisabilité d'une réaction biochimique, ce qui permet de planifier des expériences de manière plus ciblée et informée [49].

## 8-Les logiciels du Docking

Il existe divers logiciels de Docking moléculaire (fig.15), choisis en fonction des besoins, de la disponibilité et des capacités des ordinateurs. AutoDock est le plus populaire, suivi de GOLD et Glide, tandis qu'AutoDock Vina a vu sa popularité croître ces dernières années [62].



**Figure 15 : Évaluation comparative de la popularité des logiciels de Docking moléculaire.**

**Tableau N 01 : Programmes d'amarrage moléculaire prédominants [63]**

Logiciel	Algorithme	Site
<b>AutoDock</b>	Algorithme génétique lamarckien.	<a href="http://autodock.scripps.edu/">http://autodock.scripps.edu/</a>
<b>Gold</b>	Algorithme génétique	<a href="http://www.ccdc.cam.ac.uk/">http://www.ccdc.cam.ac.uk/</a>
<b>Glide</b>	Recherche systématique complète de la conformation, L'espace d'orientation et de position du Ligand	<a href="http://www.schrodinger.com/">http://www.schrodinger.com/</a>
<b>AutoDock Vina</b>	Optimiseur global de recherche locale itérée	<a href="http://vina.scripps.edu/">http://vina.scripps.edu/</a>

### **Surflex-Dock**

Surflex-Dock est un outil d'amarrage moléculaire qui prédit l'affinité et le mode de liaison des ligands aux protéines en utilisant la fonction de notation Hammerhead, basée sur la complémentarité des formes et les interactions électrostatiques [64]. Le programme Surflex-Dock utilise un protomol pour décrire le site de Docking. Le protomol est construit à partir de trois types de sondes :

- C=O, représentant les accepteurs de liaison hydrogène.
- NH, représentant les donneurs de liaison hydrogène.
- CH<sub>4</sub>, représentant les zones hydrophobes.

Le ligand est fragmenté et assemblé progressivement en optimisant l'alignement de ses fragments sur le protomol afin de maximiser la complémentarité chimique [65].

### **DiffDock-L**

DiffDock-L représente une amélioration du modèle DiffDock, reposant sur les processus de diffusion pour le Docking moléculaire. Comme la version initiale, il génère les poses directement dans l'espace des degrés de liberté du ligand (translation, rotation, torsion), ce qui permet une exploration plus fine du site de liaison. Cette nouvelle version conserve

l'architecture de base tout en intégrant un ensemble enrichi de données d'entraînement, renforçant ainsi sa capacité de généralisation à des cibles protéiques variées [66,67].

DiffDock et sa version étendue, DiffDock-L, exploitent des réseaux de neurones à graphes équivariants intégrés dans un processus de diffusion probabiliste pour réaliser un amarrage aveugle, c'est-à-dire sans connaissance préalable du site de liaison [68].

DiffDock échantillonne les poses de ligand en exécutant un processus de diffusion inverse, qui transforme de manière itérative une distribution initiale bruyante sur les poses du ligand en une distribution structurée apprise par le modèle (Fig.16). Ce processus peut être considéré comme le raffinement progressif de poses aléatoires via des mises à jour de leurs translations, rotations et angles de torsion [66].

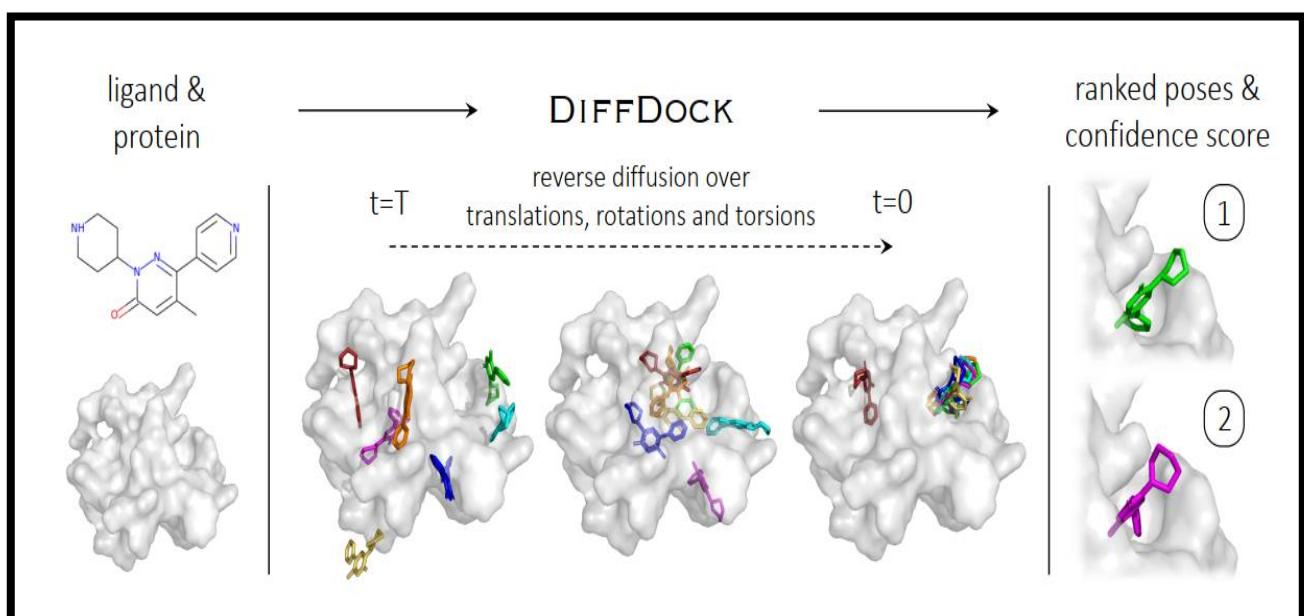


Figure 16 : Principe de fonctionnement de DiffDock



## Chapitre 3 :

# MATÉRIEL ET MÉTHODES



## 1-Matériel

Afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs de l'HDAC2, nous avons appliqué une approche de criblage virtuel par Docking moléculaire. Cette méthode permet d'évaluer l'affinité de ligands pour le site actif de la cible, en s'appuyant sur des outils bio-informatiques et des bases de données spécialisées, selon un protocole rigoureux de préparation et d'analyse.

Pour cela, nous avons utilisé un matériel adapté et des logiciels spécifiques permettant la préparation, le traitement et l'analyse des composés.

### 1-1-Microordinateur

Pour Surflex-Dock

Ordinateur 1 : Ordinateur portable avec Windows 10 Professionnel (64 bits), Intel® Core™ i5-4200U @ 2.30 GHz, 8 Go de RAM, SSD 240 Go,

Ordinateur 2 : Ordinateur portable avec Windows 10 Professionnel (64 bits), Intel® Core™ i5-6200U @ 2.40 GHz, 8 Go de RAM, SSD 256 Go,

Pour Diffdock-L

Ordinateur tout-en-un puissant, équipé de Windows 10 Professionnel (64 bits), d'un processeur Intel® Core™ i5-7440HQ @ 2.81 GHz, de 16 Go de mémoire RAM, d'un SSD de 500 Go. Le processeur HQ (High Performance Quad-core) est adapté aux logiciels de traitement graphique ou aux logiciels professionnels lourds nécessitant une grande capacité de calcul, comme DiffDock-L.

### 1-2-Programmes

Afin de réaliser la partie pratique de ce travail, nous avons utilisés plusieurs programmes dont :

#### 1-2-1-Surflex

L'ensemble des calculs de Docking moléculaire a été effectué à l'aide de la version 1.3 du logiciel Surflex-Dock. Ce programme, est reconnu pour sa précision dans la prédiction des poses de ligands. Il génère plusieurs positions possibles et sélectionne la meilleure grâce à une fonction de score [69].

### **1-2-2-DiffDock-L**

DiffDock-L, dernière version du modèle DiffDock, constitue une méthode représentative de prédiction de poses fondée sur l'apprentissage profond [70].

En s'appuyant sur des modèles génératifs d'intelligence artificielle, il surpasse les approches d'amarrage classiques ainsi que les précédents modèles d'apprentissage automatique, en particulier dans les scénarios d'amarrage à l'aveugle, tant en termes de précision que de qualité structurelle. Toutefois, ces performances accrues s'accompagnent d'un coût computationnel élevé, comparable à celui des méthodes d'amarrage traditionnelles.

DiffDock-L rapporte un score de confiance pour chaque pose d'amarrage générée, ce score de confiance est spécifique au ligand et ne peut être utilisé que pour classer les poses du même ligand [71]. Le modèle utilise un score de confiance pour évaluer la qualité des poses de liaison générées par le modèle génératif [72].

### **1-2-3- Discovery studio visualizer**

Le logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer est utilisé pour la visualisation tridimensionnelle et l'analyse des interactions ligand-protéine, offrant des outils avancés pour l'exploration structurale et la représentation graphique des complexes moléculaires [73].

### **1-2-4-Microsoft excel**

Microsoft Excel 2021 LTSC Professional Plus, logiciel de gestion et d'analyse de données développé par Microsoft, a été utilisé dans cette étude pour organiser et structurer les résultats du criblage virtuel. Il a facilité le tri, le filtrage et l'analyse des composés en fonction de leurs scores de Docking, optimisant ainsi leur sélection et leur interprétation [74].

### **1-2-5-Open babel**

Open Babel (v2.4.1) est un outil open-source de chimie computationnelle utilisé dans cette étude pour convertir, préparer et optimiser les structures, en particulier celles des ligands, en vue des simulations de Docking moléculaire [75].

### **1-2-6-PDBaser**

PDBaser (version 2.0) a été développé en Python, s'appuyant sur Biopython et Open Babel, pour extraire de manière rapide et intuitive les ligands et les chaînes des fichiers PDB de protéines, simplifiant ainsi le processus de préparation [76].

## 1-2-7-ADMET lab 3.0

ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com>) est une plateforme web gratuite, offrant l'évaluation de 119 paramètres ADMET, physico-chimiques et de chimie médicinale sur plus de 400 000 composés, grâce à un modèle multi-tâche DMPNN couplé à descripteurs moléculaires pour des prédictions rapides, précises et robustes, enrichies d'estimations d'incertitude, et accessible via une API dédiée [77].

## 1-2-8-ADMET-AI

ADMET-AI, une plateforme d'apprentissage automatique dédiée à la prédition ADMET, accessible en ligne ou localement (fig.17), capable d'analyser un million de molécules en 3,1 heures, avec une vitesse jusqu'à 45 % supérieure et une précision améliorée par rapport aux autres outils existants. Elle se distingue par une fonctionnalité unique : des prédictions comparatives fondées sur un référentiel de 2 579 médicaments approuvés (DrugBank) [78,79].

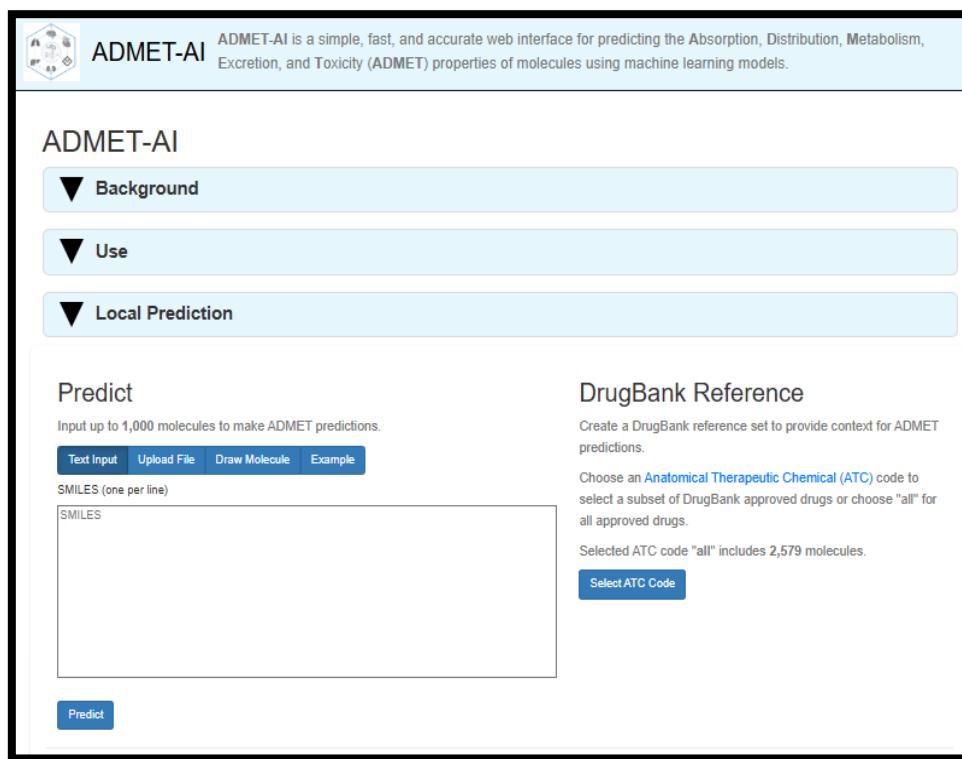


Figure 17 : Interface graphique de la plateforme ADMET-AI [80]

## 1-3-Banques des données

### 1-3-1-Protein Data Bank (PDB)

La Banque de données sur les protéines (PDB) a été créée en tant que première ressource numérique en libre accès dans les domaines de la biologie et de la médecine. Aujourd'hui, elle

constitue une référence mondiale pour l'accès aux données expérimentales essentielles à la recherche scientifique. Accessible via un portail Internet et des archives téléchargeables, la PDB fournit des informations sur les structures tridimensionnelles des molécules du vivant, issues de tous les organismes [81].

### **1-3-2-PubChem**

PubChem, développé par les NIH en 2004, est une base de données ouverte regroupant des informations sur les structures chimiques, leurs propriétés et activités biologiques. Elle contient principalement des petites molécules et est largement utilisée par la communauté scientifique mondiale [82].

## **2-Méthodes**

Dans le cadre de notre étude visant à identifier de nouveaux inhibiteurs de l'histone désacétylase 2 (HDAC2), nous avons effectué deux tests de fiabilité.

### **2-1-Protocol de Docking avec surflex**

#### **2-1-1-Le test RMSD**

Root-Mean-Square Deviation (RMSD) a été utilisé pour évaluer la fiabilité des poses prédites à partir d'un ensemble de 100 complexes cristallographiques extraits de la Protein Data Bank (PDB). La précision des résultats générés par Surflex a été mesurée en comparant les conformations prédites aux structures expérimentales. Une RMSD inférieure ou égale à 2,0 Å est généralement considérée comme indicative d'une bonne superposition, témoignant d'une prédiction fiable du mode de liaison du ligand [83].

Le calcul de la déviation quadratique moyenne (RMSD) a été réalisé en considérant uniquement les atomes lourds. Cette analyse a permis d'évaluer la similarité entre la conformation prédite et la conformation de référence du ligand.

L'opération a été effectuée en utilisant la commande suivante :

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

Cette étape supplémentaire vise à optimiser la valeur du RMSD lorsque celle-ci dépasse 2 Å. L'optimisation a été effectuée à l'aide de la commande suivante :

**Surflex-dock oprrms final-0.mol2 ligand.mol2**

## 2-1-2-Analyse visuelle

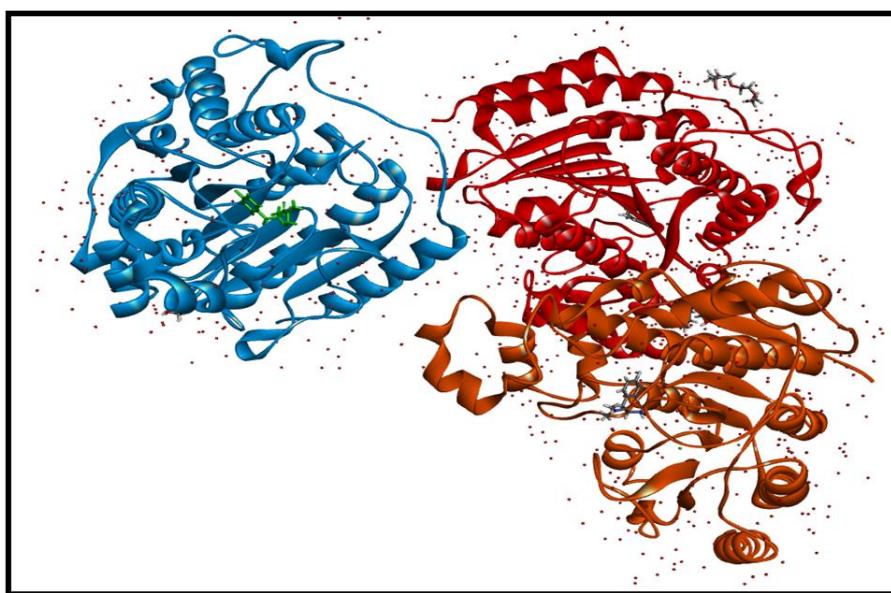
Une analyse visuelle a été réalisée à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer afin d'atteindre deux objectifs principaux.

-Elle a permis de vérifier la fiabilité du résultat du RMSD en superposant le ligand de référence issu de la structure cristallographique (PDB) avec la conformation générée par le Docking moléculaire (Final-0).

-Cette étape a servi à identifier et à dénombrer les différentes interactions stabilisatrices établies entre le ligand docké et le site actif de l'enzyme.

## 2-1-3-Préparation de l'enzyme

La cible de notre étude est l'histone désacétylase 2 (HDAC2) de l'espèce *Homo sapiens*, dont la structure cristallographique, sans mutation, en complexe avec un inhibiteur est disponible sous le code PDB 7ZZO. Cette structure, déterminée par diffraction des rayons X à une résolution de 2,00 Å, révèle le site actif de l'enzyme lié à son ligand inhibiteur. Publiée et déposée le 25 mai 2022, elle constitue la base structurale de notre protocole de Docking moléculaire. (Fig. 18)



**Figure 18 :** Représentation des trois chaînes du complexe 7ZZO générée avec Discovery Studio.

PDBaser a été utilisé pour supprimer les molécules d'eau, les ions ainsi que le ligand co-cristallisé, ne conservant que la structure protéique, enregistrée au format pdb. Cette structure a ensuite été convertie en format mol2 à l'aide d'Open Babel 2.4.1, afin d'assurer sa compatibilité avec Surflex-Dock.

Les caractéristiques de ce complexe sont regroupées dans le tableau ci -dessous :

**Tableau 2 :** Caractéristiques du complexe 7ZZO.

Code PDB	Résolution (Å)	Nombre de chaînes	Nombre des AA /chaine	Organisme
7ZZO	2.00 Å	A, B, C	498	<i>Homo sapiens</i>

#### 2-1-4-Préparation du ligand de référence

La séparation du ligand KIZ du complexe cristallin a été effectuée à l'aide de PDBaser, en éliminant l'ensemble des éléments non désirés tels que la protéine, les molécules d'eau et les ions métalliques. Le ligand isolé a ensuite été sauvegardé au format mol2, adapté pour une utilisation dans Surflex-Dock.

#### 2-1-5-Les étapes du Docking

Le Docking moléculaire a été effectué à l'aide du logiciel Surflex en suivant le protocole décrit ci-après.

##### Étape 1 : Génération du protomol

Cette étape consiste à localiser le site actif de l'enzyme en construisant une pseudo-molécule appelée *protomol*. Cette opération a été réalisée à l'aide de la commande suivante :

**Surflex-dock proto ligand.mol2 protein.mol2 pl**

##### Etape 2 : le Docking moléculaire

Le Docking moléculaire a été effectué en utilisant la protéine cible, le protomol et le ligand, chacun enregistré au format mol2.

À l'aide du logiciel Surflex, dix (10) conformations optimales du ligand au sein du site actif de l'enzyme ont été générées. Ces poses ont été classées par ordre décroissant en fonction de leur score d'affinité (Final-0, Final-1, ..., Final-9), indiquant la qualité de l'interaction ligand-récepteur.

Le Docking a été réalisé en exécutant la commande suivante :

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

### **2-1-6-Identification théorique de nouveaux inhibiteurs ciblant la protéine 7ZZO**

À partir du ligand de référence KIZ, une recherche de composés similaires a été réalisée dans la base de données PubChem. En appliquant un seuil de similarité de 92 %, 1616 molécules présentant une forte ressemblance structurelle ont été identifiées. Après leur téléchargement au format .sdf, ces composés ont été convertis au format mol2, compatible avec le logiciel Surflex. L'ensemble des ligands ainsi préparés a ensuite été soumis à un criblage virtuel ciblant le site actif de l'enzyme 7ZZO, dans le but de prédire leur affinité potentielle envers cette dernière.

### **2-2-Protocole de Docking secondaire avec DiffDock-L**

L'intégration de DiffDock-L est évaluée selon plusieurs critères, notamment son efficacité en criblage virtuel, la qualité de l'échantillonnage des poses générées, ainsi que sa complémentarité avec les méthodes d'amarrage classiques [84].

DiffDock-L, une version améliorée du modèle de Docking basé sur les modèles de diffusion. La dernière version disponible sur la branche principale du dépôt GitHub officiel a été utilisée, avec les modèles pré-entraînés par défaut et sans ajustement spécifique (<https://github.com/gcorso/DiffDock>) [85].

L'installation a été effectuée sous Windows via Conda, avec exécution des calculs dans un environnement Ubuntu sous WSL. Les simulations ont été lancées à l'aide de l'interface Gradio.

Le lancement de l'interface graphique de DiffDock-L requiert l'exécution de trois étapes dans un terminal Ubuntu. (**Fig.19**)

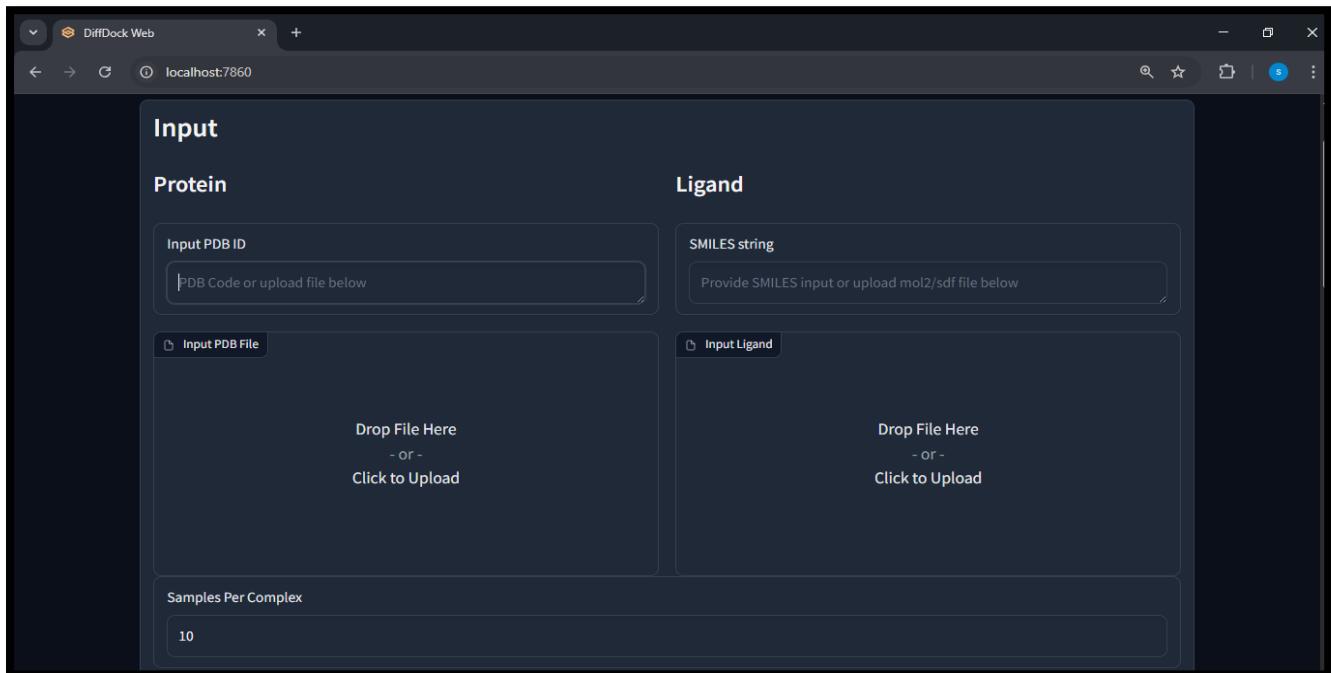
- 1) **Activer l'environnement Conda avec la commande** : conda activate diffdock
- 2) **Se placer dans le dossier du projet** : cd ~/DiffDock
- 3) **Lancer l'interface graphique Gradio** : python app/main.py

L'interface s'ouvre ensuite automatiquement en local à l'adresse suivante

<http://127.0.0.1:7860>

Elle permet de charger une protéine au format pdb, un ligand au format sdf ou mol2, ainsi que sa représentation au format smiles.

Une fois le calcul terminé, une vue 3D s'affiche avec un score de confiance, accompagnée d'un fichier compressé contenant les dix poses générées dans le dossier /tmp/.



**Figure 19 :** Interface graphique de Diffdock L.

### 2-2-1-Analyse RMSD pour DiffDock-L

L'évaluation de DiffDock-L a été réalisée sur 100 complexes PDB en utilisant les modèles pré-entraînés et les paramètres par défaut (10 poses par complexe, classées selon le score de confiance), sans modification des hyperparamètres.

Les complexes ont été préparés à l'aide de PDbaser, permettant la génération d'une seule chaîne pour la protéine (au format pbd) et du ligand de référence (au format sdf/ mol2 et smiles), puis les poses générées ont été extraites pour l'analyse.

Pour chaque complexe, le RMSD entre la pose prédictive (rank 1) et la conformation cristallographique du ligand (ligand de référence) a été calculé à l'aide d'Open Babel (v2.4.1). Seuls les atomes lourds du ligand ont été pris en compte afin de fournir une mesure plus robuste et moins sensible aux différences d'hydrogénéation. [86,87]

La commande utilisée est la suivante, exécutée directement dans l'invite de commande :

**obrms rank1.sdf ref\_ligand.sdf**

## 2-2-2-Inspection visuelle des poses DiffDock-L

Une inspection visuelle a été réalisée pour les poses présentant un RMSD inférieur à 2 Å, afin de confirmer la superposition correcte et la cohérence des interactions ligand-récepteur par rapport à la conformation expérimentale native.

## 2-2-3-Docking avec DiffDock-L

Afin de renforcer la fiabilité des prédictions initiales issues de Surflex-Dock et de limiter les faux positifs, un Docking secondaire ciblé a été réalisé sur les 50 ligands les mieux classés, spécifiquement sur la cible HDAC2, à l'aide de DiffDock-L. Cette étape s'inscrit dans une démarche de validation croisée, en tenant compte des limites inhérentes aux algorithmes de Docking, qui peuvent influencer la précision des poses générées [88].

Pour cette étape, les 50 ligands les mieux classés ont été téléchargés depuis PubChem, au format sdf et avec leur représentation smiles. Le Docking avec DiffDock-L a été réalisé sur la même chaîne cible (au format pdb), préparée via PDBAser, conformément aux exigences du logiciel qui nécessite les ligands à la fois en format sdf et en smiles.

## 2-3-Prédition des propriétés ADMET

### 2-3-1-Propriétés physicochimiques

#### La règle de Lipinski

La "règle des 5" de Lipinski a identifié des paramètres majeurs influençant la biodisponibilité orale : la lipophilie, le poids moléculaire, ainsi que le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène. Les donneurs sont définis comme les atomes d'azote et d'oxygène liés à un hydrogène, et les accepteurs comme ceux portant des doublets libres. Selon cette règle, un composé risque de présenter une mauvaise absorption ou perméabilité s'il dépasse certains seuils pour ces critères.

- Un poids moléculaire supérieur à 500 Da.
- Plus de 5 donneurs de liaisons hydrogènes.
- Plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogènes.
- Un coefficient de partage ( $\text{Log}(P)$ ) supérieur à 5.
- Nombre de liaisons flexibles inférieur à 15. [69,89].

### **La règle de veber**

La règle de Veber met en évidence la flexibilité moléculaire et la surface polaire comme facteurs clés influençant la biodisponibilité orale. Selon ce modèle semi-empirique, un composé présente de meilleures chances d'être bien absorbé par voie orale si sa surface polaire est inférieure ou égale à  $140 \text{ \AA}^2$  et s'il possède au maximum 10 liaisons rotatives [89].

### **Solubilité dans l'eau**

La solubilité dans l'eau, définie comme la capacité d'un composé à se dissoudre dans l'eau pour former une solution homogène, est essentielle pour évaluer le devenir environnemental des composés organiques [90].

### **Accessibilité à la synthèse**

La prédiction de l'accessibilité synthétique correspond à l'estimation de la facilité avec laquelle une molécule peut être synthétisée en laboratoire. Elle joue un rôle essentiel dans la conception moléculaire assistée par ordinateur [91].

## **2-3-2-Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique (PK) étudie le devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle s'intéresse aux quatre étapes clés du processus ADME : absorption, distribution, métabolisme et excrétion [92].

### **La perméabilité BBB**

La barrière hémato-encéphalique assure une régulation précise des échanges métaboliques et protège le cerveau des agents toxiques sanguins [93]. Cependant, cette sélectivité restreint considérablement l'accès des agents thérapeutiques, limitant ainsi l'efficacité des traitements ciblant le système nerveux central [94].

### **Inhibition des cytochromes P450**

L'inhibition des enzymes CYP450, principale cause d'interactions médicamenteuses, peut être réversible ou irréversible. Chaque type requiert une stratégie clinique spécifique, d'où l'importance de bien comprendre ces mécanismes pour prévenir les effets indésirables [95].

### **Absorption gastro-intestinale**

Le tube digestif représente un environnement pharmacologique complexe et exigeant, dans lequel les médicaments administrés par voie orale sont conçus soit pour exercer une action locale, soit pour franchir la barrière épithéliale afin d'accéder à la circulation systémique et atteindre leur cible thérapeutique [96].

### 2-3-3-Tests de toxicité

#### ✚ Le test d'ames

Le test d'Ames, mis au point dans les années 1970, est un outil de dépistage rapide largement utilisé pour évaluer le potentiel mutagène de composés chimiques. Il repose sur l'utilisation de souches spécifiques de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, conçues pour détecter les altérations de l'ADN, et joue un rôle clé dans l'identification précoce des risques génotoxiques, notamment en toxicologie pharmaceutique [97].

#### ✚ Le test de la cancérogénicité

Le cancer résulte de l'accumulation d'altérations génomiques, causées de manière directe ou indirecte. Les cancérogènes se divisent en deux types selon leur mode d'action :

**Les génotoxiques**, qui endommagent directement l'ADN.

**Les non génotoxiques**, qui provoquent le cancer sans interagir directement avec l'ADN [98].

#### ✚ Le test de l'inhibition de hERG

Le canal hERG représente une antécible majeure en découverte pharmaceutique, en raison de son implication dans le risque d'arythmies cardiaques. Son inhibition, fréquente avec de nombreuses structures médicamenteuses, peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, un effet indésirable surveillé de près par les agences réglementaires [99].

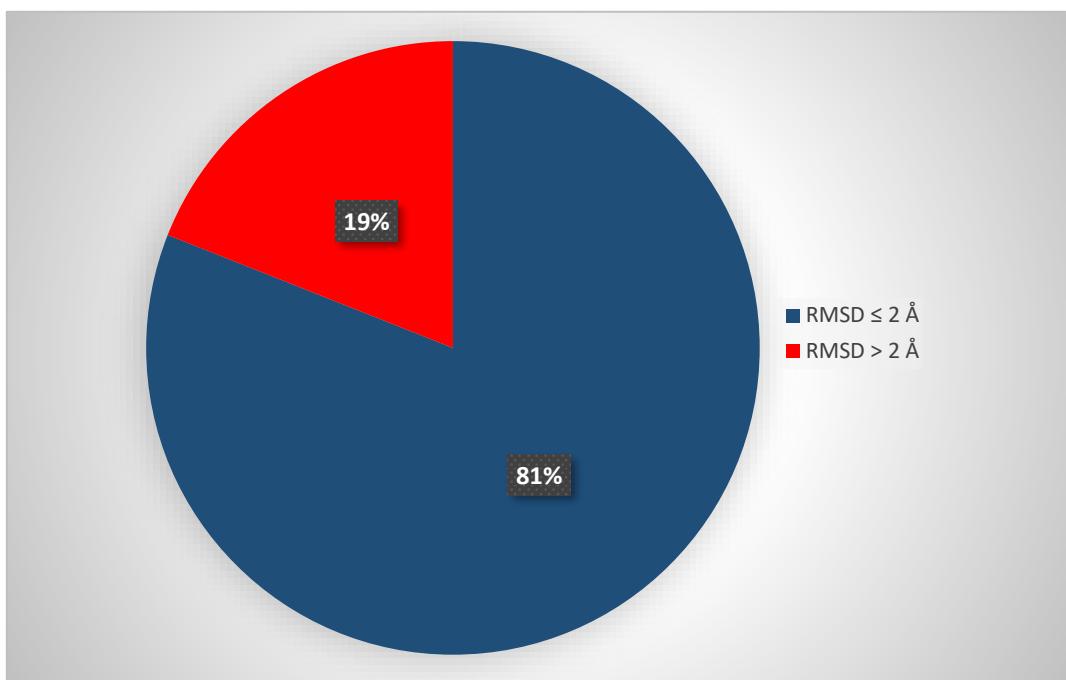


## Chapitre 4 : RÉSULTATS ET DISCUSSION



## 1 – Validation du Docking avec Surflex-Dock

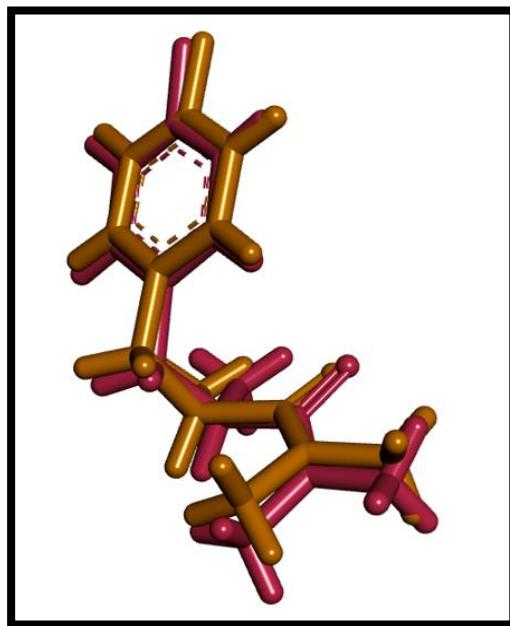
Avant de réaliser l'étude d'amarrage moléculaire, le protocole d'amarrage a été évalué en calculant la valeur RMSD de 100 complexes protéine-ligand issus de la PDB. Le mode de liaison prédit était considéré comme fiable si la valeur RMSD était inférieure à 2,0 Å. Dans nos résultats, Surflex-Dock a montré une bonne capacité à reproduire les données expérimentales. En effet, 81 % des valeurs RMSD obtenues étaient inférieures à 2 Å (Tableau 1), ce qui indique que ce programme est capable de reproduire avec précision le mode de liaison d'un ligand co-cristallin. [100].



**Figure 20 :** Répartition (%) des résultats RMSD de Surflex selon deux intervalles :  $\leq 2$  Å et  $> 2$  Å.

## 2-Inspection visuelle des poses générées par Surflex

La figure 21 illustre une superposition quasi identique entre la pose expérimentale du ligand **KIZ** (en orange) et sa conformation dockée dans le complexe **7ZZO** (en rose), confirmant la capacité de Surflex à reproduire une conformation proche de la structure cristallographique.

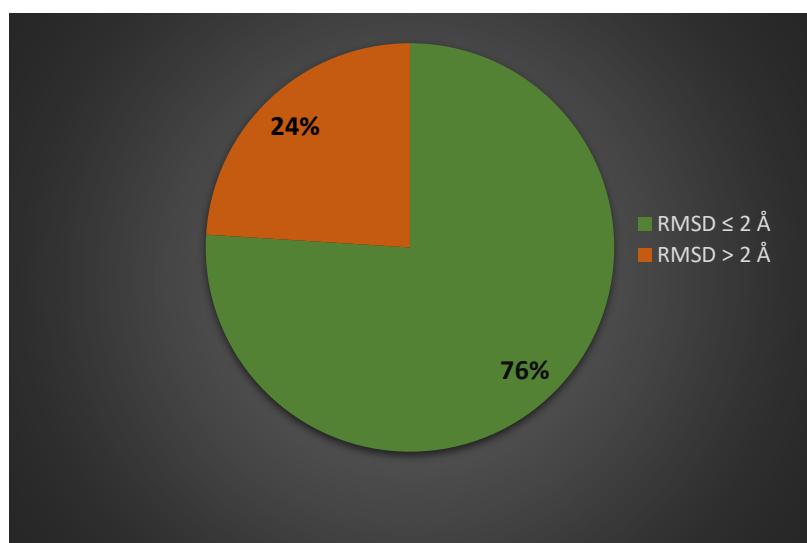


**Figure 21 :** Superposition de la conformation cristalline du ligand extrait de **7ZZO** (coloré en orange) avec la pose la mieux prédictive (colorée en rose).

### 3-Validation du Docking avec DiffDock-L

Par ailleurs, un second protocole de Docking a été mis en place. Un nouveau calcul du RMSD a été effectué sur les mêmes molécules afin de valider l'utilisation de Diffdock-L.

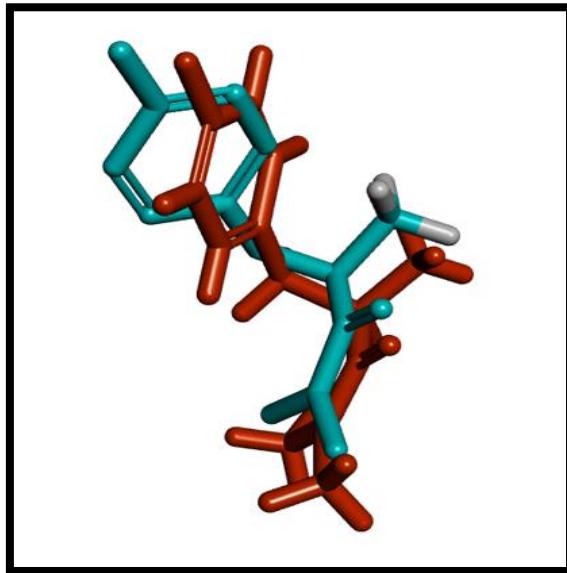
Les résultats ont révélé que 76 % des ligands affichaient un RMSD inférieur à 2 Å, traduisant une excellente concordance avec les structures expérimentales. Ces faibles écarts confirment la fiabilité du protocole à reproduire fidèlement les interactions ligand-protéine.



**Figure 22 :** Distribution en pourcentage des RMSD calculés avec DiffDock-L selon les seuils  $\leq 2 \text{ \AA}$  et  $> 2 \text{ \AA}$ .

#### 4-Analyse visuelle des poses de DiffDock-L

L'évaluation structurelle de la pose la mieux prédictée par DiffDock-L, met en évidence une superposition conforme à la conformation cristallographique du ligand de référence **KIZ** avec cette pose. L'écart RMSD obtenu égal 1,68 Å. Ce résultat souligne la robustesse du protocole de prédition dans la reproduction fidèle de l'orientation expérimentale du ligand.



**Figure 23 :** Superposition de la pose la mieux prédictée (en bleu) avec le ligand de référence **KIZ** (en rouge), montrant un RMSD de 1,68 Å.

#### 5-Etude des interactions du complexe HDAC2-KIZ

Le ligand se lie au site actif de l'HDAC2 par un réseau coordonné d'interactions (**fig24**). Tout d'abord, plusieurs liaisons hydrogène conventionnelles stabilisent son ancrage, notamment une liaison entre l'atome de fluor porté par le noyau phénolique du ligand et Arg A :39. Ensuite, le groupement amine du ligand forme un double pont hydrogène combiné avec les résidus Asp A :181 et Asp A :269, ainsi qu'une liaison supplémentaire avec His A :145. L'oxygène du groupement carbonyle amide participe également à une liaison hydrogène conventionnelle avec Tyr A : 308. Le complexe présente un score d'affinité de 4,22, obtenu via Surflex-Dock.

Deux liaisons de type carbone–hydrogène impliquent His A :146, et une liaison halogène est observée avec Gly A :305. Le ligand interagit aussi par des contacts  $\pi$ –soufre avec Met A :35 et Cys A :156. Les interactions hydrophobes sont assurées par un contact alkyle avec Leu A :276, ainsi que par des interactions  $\pi$ –alkyles avec His A :146, Phe A :155, Leu A :144, Phe A :210 et His A :183. Enfin, une interaction amide– $\pi$  stacking entre le groupe amide de Gly

A :305 et le cycle aromatique du ligand rigidifie l'arrangement tridimensionnel et optimise l'orientation du ligand dans la cavité.

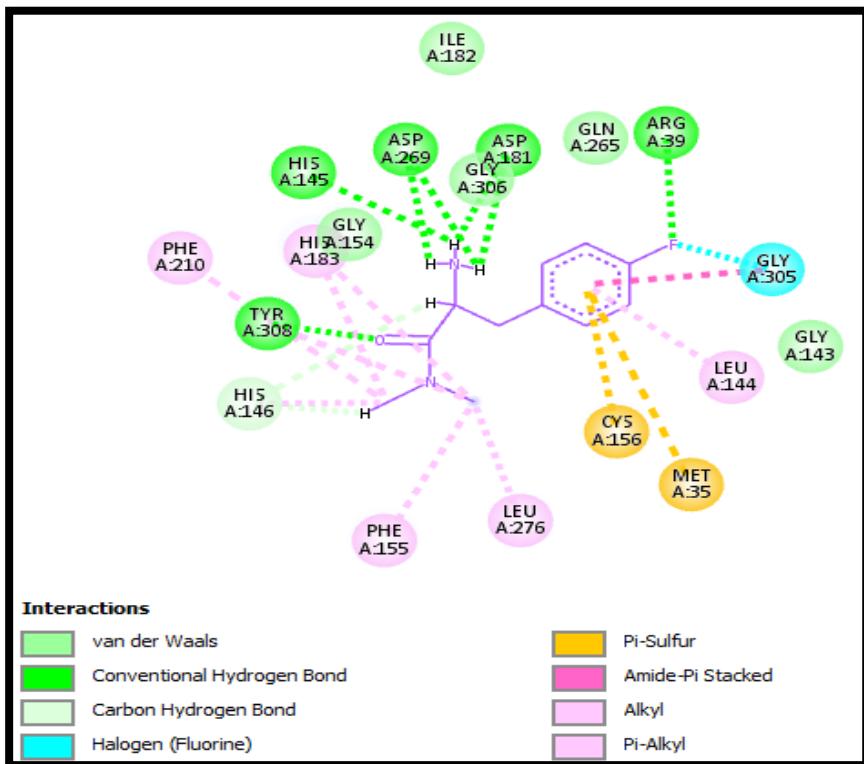


Figure 24 : Diagramme des interactions HDAC2-KIZ

## 6-Proposition de nouveaux inhibiteurs de la HDAC2

À partir du ligand de référence **KIZ**, une recherche de composés similaires a été menée dans la base de données PubChem en appliquant un seuil de similarité de **92 %**, ce qui a permis d'identifier 1616 molécules analogues. Après conversion des fichiers (**sdf en mol2**) pour compatibilité avec Surflex, ces composés ont été soumis à un criblage virtuel ciblant le site actif de l'enzyme **7ZZO**, afin d'évaluer leur affinité potentielle. Les 50 ligands les mieux scorés (**Tableau3**) ont ensuite fait l'objet d'un redocking à l'aide de DiffDock-L. les trois premiers composés, sélectionnés selon leur score de confiance obtenu via DiffDock-L et de la qualité de leurs interactions avec la cible, ont été retenus pour une analyse visuelle approfondie.

Les poses générées par **DiffDock-L** pour **S1**, **S5** et **S15** ont été utilisées pour l'analyse des interactions avec la cible **HDAC2**, car cet outil s'appuie sur un modèle de diffusion couplé à un réseau neuronal optimisé pour traiter les structures moléculaires complexes.

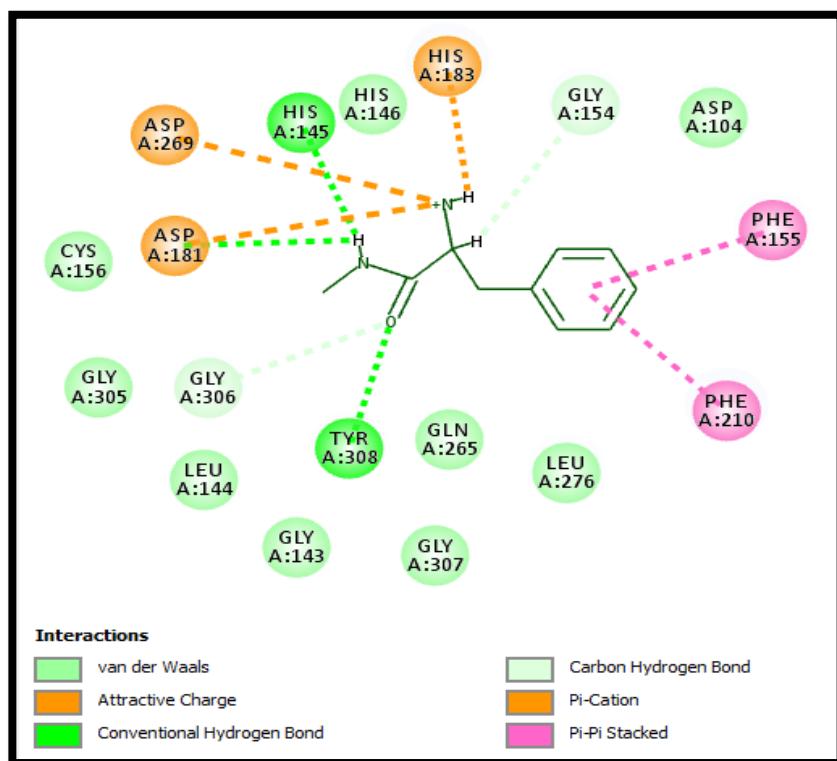
**Tableau 3** : Résultats des **50 meilleurs** composés sélectionnés par criblage virtuel via Surflex-Dock, puis soumis à un redocking avec DiffDock-L.

N	CID	Score d'affinité (Surflex)	Score de Confiance Diffdock-L
<b>KIZ</b>	<b>164890220</b>	<b>4.22</b>	<b>0.16</b>
<b>1</b>	<b>40618648</b>	<b>6.14</b>	<b>0.40</b>
<b>2</b>	<b>78985755</b>	<b>5.85</b>	<b>-0.04</b>
<b>3</b>	<b>62664729</b>	<b>5.81</b>	<b>-0.47</b>
<b>4</b>	<b>22691287</b>	<b>5.77</b>	<b>0.12</b>
<b>5</b>	<b>23548413</b>	<b>5.6</b>	<b>0.41</b>
<b>6</b>	<b>28181004</b>	<b>5.56</b>	<b>-0.07</b>
<b>7</b>	<b>24694455</b>	<b>5.55</b>	<b>-0.15</b>
<b>8</b>	<b>119289012</b>	<b>5.55</b>	<b>-0.13</b>
<b>9</b>	<b>56831875</b>	<b>5.55</b>	<b>0.02</b>
<b>10</b>	<b>80114703</b>	<b>5.54</b>	<b>-0.51</b>
<b>11</b>	<b>103831405</b>	<b>5.39</b>	<b>-0.58</b>
<b>12</b>	<b>11276051</b>	<b>5.37</b>	<b>0.02</b>
<b>13</b>	<b>103795216</b>	<b>5.37</b>	<b>-1.21</b>
<b>14</b>	<b>106285880</b>	<b>5.32</b>	<b>-0.71</b>
<b>15</b>	<b>36688998</b>	<b>5.3</b>	<b>0.35</b>
<b>16</b>	<b>78985549</b>	<b>5.29</b>	<b>-0.26</b>
<b>17</b>	<b>28170714</b>	<b>5.25</b>	<b>0.19</b>
<b>18</b>	<b>104861316</b>	<b>5.22</b>	<b>-0.05</b>
<b>19</b>	<b>120505749</b>	<b>5.22</b>	<b>-0.05</b>
<b>20</b>	<b>54862363</b>	<b>5.21</b>	<b>-0.46</b>
<b>21</b>	<b>119289021</b>	<b>5.19</b>	<b>-0.60</b>
<b>22</b>	<b>119289022</b>	<b>5.19</b>	<b>-0.49</b>
<b>23</b>	<b>113263964</b>	<b>5.17</b>	<b>-0.56</b>
<b>24</b>	<b>7127601</b>	<b>5.15</b>	<b>0.03</b>
<b>25</b>	<b>80372215</b>	<b>5.14</b>	<b>-0.34</b>
<b>26</b>	<b>81777070</b>	<b>5.14</b>	<b>-0.91</b>
<b>27</b>	<b>8751493</b>	<b>5.14</b>	<b>-0.45</b>
<b>28</b>	<b>126595720</b>	<b>5.12</b>	<b>-0.58</b>
<b>29</b>	<b>47112906</b>	<b>5.11</b>	<b>-0.52</b>
<b>30</b>	<b>55029717</b>	<b>5.11</b>	<b>-0.04</b>
<b>31</b>	<b>120508242</b>	<b>5.1</b>	<b>-0.20</b>
<b>32</b>	<b>7127603</b>	<b>5.09</b>	<b>-0.50</b>
<b>33</b>	<b>110833187</b>	<b>5.07</b>	<b>-0.08</b>
<b>34</b>	<b>121329431</b>	<b>5.07</b>	<b>-0.12</b>
<b>35</b>	<b>107158690</b>	<b>5.05</b>	<b>-0.25</b>
<b>36</b>	<b>107568796</b>	<b>5.05</b>	<b>-0.13</b>
<b>37</b>	<b>107158649</b>	<b>5.05</b>	<b>-0.17</b>
<b>38</b>	<b>115737800</b>	<b>5.03</b>	<b>-0.05</b>
<b>39</b>	<b>7127602</b>	<b>5.0</b>	<b>-0.14</b>
<b>40</b>	<b>157539843</b>	<b>4.99</b>	<b>-0.24</b>
<b>41</b>	<b>157365122</b>	<b>4.99</b>	<b>0.06</b>
<b>42</b>	<b>158456315</b>	<b>4.99</b>	<b>-0.11</b>
<b>43</b>	<b>157365121</b>	<b>4.99</b>	<b>-0.03</b>
<b>44</b>	<b>115737823</b>	<b>4.98</b>	<b>0.02</b>
<b>45</b>	<b>164890220</b>	<b>4.97</b>	<b>0.21</b>
<b>46</b>	<b>20305647</b>	<b>4.95</b>	<b>-0.53</b>

<b>47</b>	<b>73972634</b>	<b>4.94</b>	<b>-0.52</b>
<b>48</b>	<b>71051876</b>	<b>4.85</b>	<b>-0.95</b>
<b>49</b>	<b>86976259</b>	<b>4.85</b>	<b>0.12</b>
<b>50</b>	<b>73972314</b>	<b>4.85</b>	<b>-0.88</b>

### 6-1-Etude des interactions du complexe HDAC2-S5

Le ligand est stabilisé dans la cavité active de l'HDAC2 (score=0.41) par un réseau d'interactions complémentaires (**fig25**). D'abord, trois liaisons hydrogène conventionnelles stabilisent l'ensemble, l'azote amide se lie à His A :145 et Asp A :181, tandis que l'oxygène du carbonyle amide interagit avec Tyr A :308. Ensuite, Deux liaisons carbone–hydrogène renforcent cet ancrage polaire, la première impliquant l'oxygène de l'amide avec Gly A :306 et l'autre entre le carbone et Gly A :154. Parallèlement, Les interactions électrostatiques attractives font intervenir l'azote ( $N^+$ ) avec Asp A :181 et Asp A :269, complétées par une interaction  $\pi$ –cation avec His A :183. Enfin, deux empilements  $\pi$ – $\pi$  entre le cycle aromatique du ligand et Phe A :155 ainsi que Phe A :210 assurent la rigidification hydrophobe et optimisent la stabilité du complexe.



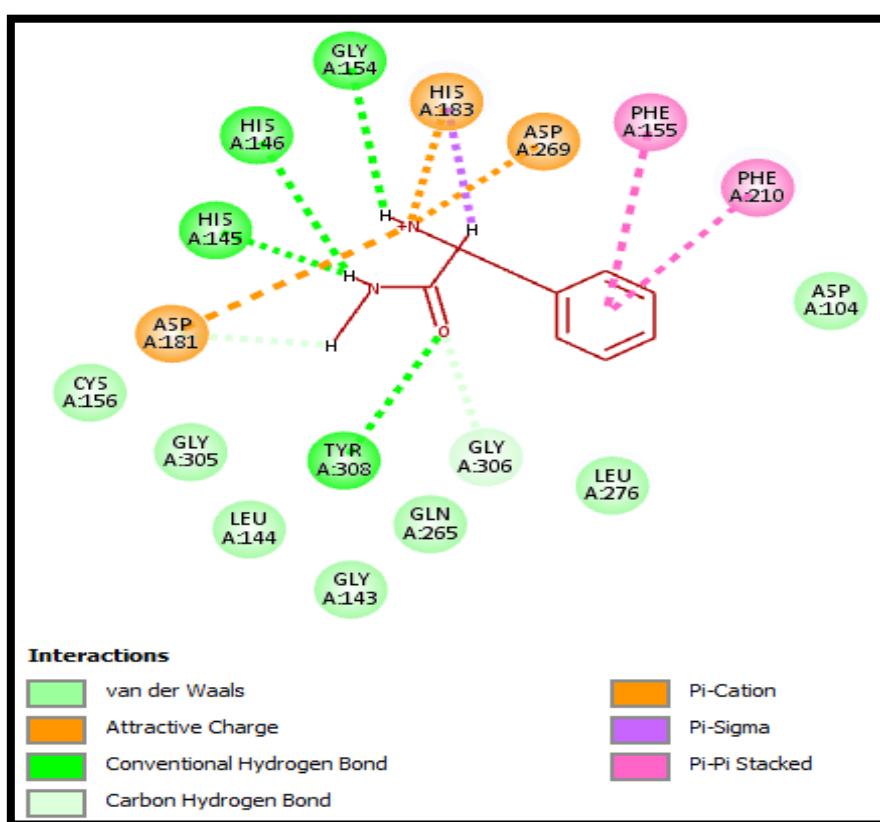
**Figure 25 : Diagramme des interactions HDAC2-S5**

### 6-2-Etude des interactions du complexe HDAC2-S1

Le ligand étudié s'ancre solidement au site actif de l'HDAC2 (score = 0,40) grâce à un réseau diversifié d'interactions (**fig26**) :

Des liaisons hydrogène conventionnelles stabilisatrices incluent la fonction amine protonée ( $\text{N}^+$ ), qui forme une liaison avec Gly A :154, tandis que la fonction amide contribue par deux liaisons supplémentaires via son azote avec His A :145 et His A :146, et par son oxygène carbonyle avec Tyr A : 308. En parallèle, des liaisons hydrogène carbone complètent cet ancrage : l'oxygène carbonyle de l'amide interagit avec Gly A :306, et son azote est engagé dans une liaison avec Asp A :181.

À ces interactions s'ajoutent des interactions électrostatiques attractives entre l'azote protoné ( $\text{N}^+$ ) et les résidus Asp A :181 et Asp A :269, ainsi qu'une interaction  $\pi$ -cation entre ce même  $\text{N}^+$  et l'imidazole de His A : 183. Enfin, des interactions hydrophobes spécifiques, par deux empilements  $\pi$ - $\pi$  avec Phe A :155 et Phe A :210, ainsi qu'une interaction  $\pi$ -sigma avec His A :183, renforcent et rigidifient encore davantage le complexe ligand-protéine.

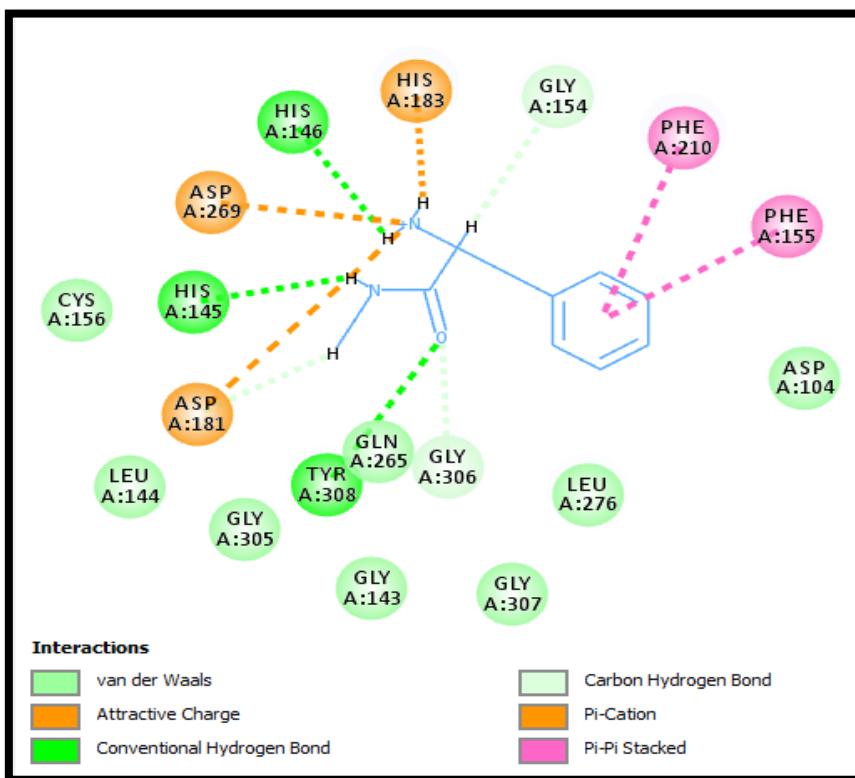


**Figure 26 :** Diagramme des interactions HDAC2-S1

### 6-3-Etude des interactions du complexe HDAC2-S15

Le composé **S15** se lie au site actif de l'HDAC2 (score=0.35) via un réseau d'interactions complémentaires (**fig27**). Il forme trois liaisons hydrogène conventionnelles : entre l'oxygène carbonyle de sa fonction amide et Tyr A :308, entre l'hydrogène de cette amide et His A :145, ainsi qu'entre l'azote de sa fonction amine et His A :146, et forme trois liaisons

carbone hydrogène, respectivement avec Gly A :306 (via l'oxygène carbonyle), Asp A :181 (via l'azote de l'amine) et Gly A :154 (via un atome de carbone du composé). Par ailleurs, un azote chargé du composé s'engage par deux interactions électrostatiques attractives avec Asp A :181 et Asp A :269, tout en établissant une liaison  $\pi$ -cation avec His A :183. Enfin, deux empilements  $\pi$ - $\pi$  entre le noyau phénolique et les résidus Phe A :155 et Phe A :210.



**Figure 27 :** Diagramme des interactions HDAC2-S15

Les différences observées entre les composés **S1**, **S5** et **S15** s'expliquent principalement par le score de liaison plus élevé obtenu pour **S1** (Surflex 6,14 ; DiffDock-L 0,40). Indiquant une meilleure affinité prédictive pour le site actif de l'HDAC2. Ce composé se distingue par la présence d'interactions non-covalentes supplémentaires et cruciales : il établit non seulement des interactions  $\pi$ - $\pi$  attractives et  $\pi$ -cation marquées, mais aussi une liaison hydrogène classique ainsi qu'une interaction  $\pi$ - $\sigma$ , toutes deux absentes chez **S5** et **S15**.

Bien que le ligand **KIZ** établisse davantage d'interactions, celles du composé **S1** sont plus fortes énergétiquement et de haute qualité. L'interaction  $\pi$ -cation augmente l'affinité de liaison (gain de 2 à 5 kcal/mol) [101]. Les charges attractives contribuent de manière essentielle à l'affinité de liaison [102], Le  $\pi$ - $\pi$  stacking stabilise sa conformation et maintient ses fonctions [103]. Cette combinaison confère à **S1** un avantage qualitatif, faisant de lui un meilleur candidat que **KIZ**.

## 7-Prédictions des propriétés ADMET

### 7-1-Propriétés physico-chimiques

Les composés prometteurs **S1**, **S5** et **S15** ont ensuite été soumis à une analyse prédictive de leurs propriétés physico-chimiques à l'aide du serveur **ADMETlab 3.0**. Le vorinostat, un médicament largement utilisé dans le traitement de certains cancers, a été choisie comme molécule de référence pour les comparaisons.

Par rapport à vorinostat, les trois candidats présentent un poids moléculaire réduit et moins de liaisons flexibles, améliorant potentiellement leur stabilité conformationnelle. Leur surface polaire totale et leur Log P plus faibles se traduisent par une solubilité aqueuse accrue. De plus, ils satisfont parfaitement aux règles de Lipinski et de Veber, tout en restant aisément synthétisables. (**Tab 4**)

**Tableau 4 :** Propriétés physico-chimiques de **Vorinostat** ainsi que les composés **S5**, **S1**, **S15**.

Propriétés	Vorinostat	S5	S1	S15
<b>Formule</b>	C14H20N2O3	C10H15N2O+	C10H15N2O+	C10H15N2O+
<b>PM (g/mol)</b> <b>Poids moléculaire</b>	264.15	178.11	178.11	178.11
<b>nLF</b> <b>Nombre de liaisons Flexibles</b>	10.0	4.0	4.0	4.0
<b>nON</b> <b>Nombre d'accepteur D'hydrogène</b>	5.0	3.0	3.0	3.0
<b>nOHNH</b> <b>Nombre de donneurs D'hydrogène</b>	3.0	3.0	3.0	3.0
<b>Log P</b>	1.177	0.093	0.282	0.296
<b>TPSA Å<sup>2</sup></b>	78.43	55.12	55.12	55.12
<b>Règle de Lipinski</b>	Parfaitement Conforme	Parfaitement Conforme	Parfaitement Conforme	Parfaitement Conforme
<b>Règle de Veber</b>	Parfaitement Conforme	Parfaitement Conforme	Parfaitement Conforme	Parfaitement Conforme
<b>Solubilité dans l'eau</b>	Solubilité modérée	Très soluble	Très soluble	Très soluble
<b>Accessibilité à la synthèse</b>	Facile à synthétiser	Facile à synthétiser	Facile à synthétiser	Facile à synthétiser

## 7-2-Propriétés pharmacocinétiques

Une analyse comparative des propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs, présentant un poids moléculaire identique mais des caractéristiques distinctes, a été réalisée à l'aide de la plateforme **ADMET-AI**. Cette démarche visait à identifier le composé le plus prometteur en tant que candidat médicament. **Vorinostat (Zolina)**, un médicament anticancéreux, Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 5.

Dans **ADMET-AI**, chaque valeur comprise entre **0 et 1** représente une **probabilité prédictive** par le modèle. À titre d'exemple, une valeur proche de 1 peut indiquer une bonne biodisponibilité, tandis que pour un paramètre de toxicité, elle suggère un risque élevé. Inversement, une valeur proche de 0 reflète une faible probabilité de toxicité ou une biodisponibilité limitée, selon le paramètre évalué.

**Tableau 5 :** Propriétés pharmacocinétique du **Vorinostat** ainsi que les composés **S5, S1, S15**.

Propriétés	Vorinostat	S5	S1	S15
<b>BBB</b>	0.96	0.89	0.87	0.86
<b>Biodisponibilité</b>	0,86	0.75	<b>0.81</b>	0.78
<b>Absorption intestinale humaine</b>	0.99	1.00	0.99	0.99
<b>Inhibition du CYP1A2</b>	0 .51	0.09	0.17	0.16
<b>Inhibition du CYP2C19</b>	0.50	0.08	<b>0.04</b>	0.05
<b>Inhibition du cyp2d6</b>	0,11	0.02	0.03	0.02
<b>Inhibition du Cyp 2c9</b>	0,22	6.62e-04	<b>2.73e-04</b>	3.70e-04
<b>Inhibition du Cyp 3a4</b>	0,12	0.01	0.01	0.02
<b>Substrat du CYP3A4</b>	0.7	0.33	<b>0.28</b>	0.30
<b>Substrat du CYP2D6</b>	0,17	0,31	0,42	0,35
<b>Substrat du CYP2C9</b>	0,25	0,21	0,20	0,20

Tous les composés étudiés, y compris vorinostat, franchissent efficacement la barrière hémato-encéphalique, assurant une distribution optimale vers le système nerveux central.

Le composé **S5** combine une absorption gastro-intestinale solide à une biodisponibilité satisfaisante, le composé **S1** assure une exposition systémique élevée et prévisible grâce à une absorption optimale, et le composé **S15** offre une bonne absorption, le vorinostat, à son tour présente une excellente absorption et une forte biodisponibilité.

Les trois candidats présentent un profil métabolique plus favorable ; en revanche, vorinostat se caractérise par une inhibition marquée des isoformes CYP et une affinité élevée pour le CYP3A4, ce qui accroît les risques d'interactions médicamenteuses et de clairance prématuée.

### 7-3-Tests de toxicité

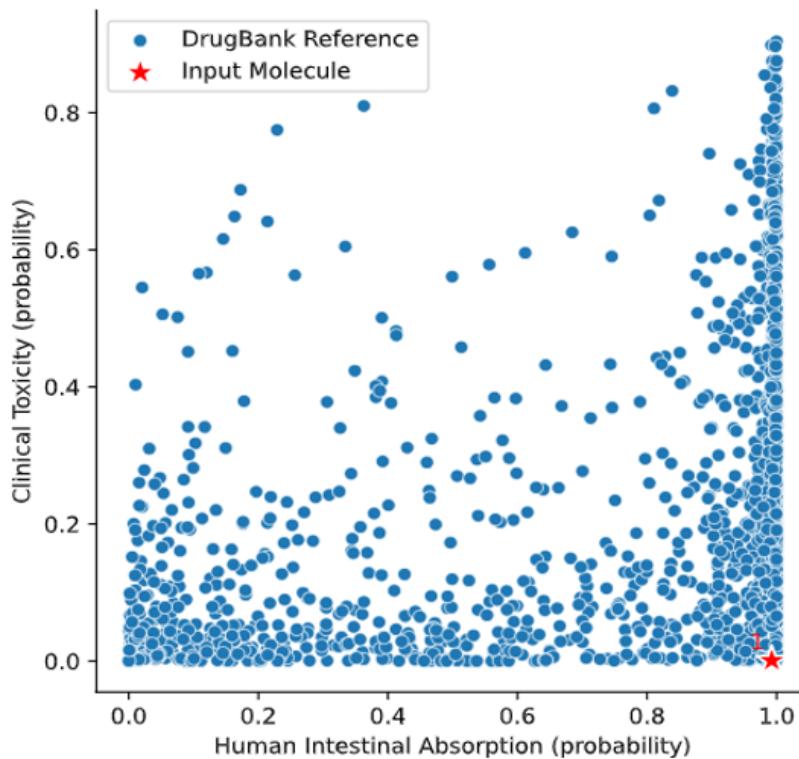
Les paramètres toxicologiques ont été évalués à l'aide du serveur **ADMET-AI**.

**Tableau 6** : Comparaison des profils de toxicité de vorinostat, **S5**, **S1** et **S15**

Propriétés	Vorinostat	S5	S1	S15
<b>Blocage hERG</b>	0.61	0.05	0.05	0.05
<b>Mutagénicité</b>	0.59	0.06	0.08	0.08
<b>Cancérogénicité</b>	0.56	0.16	<b>0.14</b>	0.15

Les trois composés surpassent clairement vorinostat en termes de sécurité prédictive (blocage hERG, mutagénicité et cancérogénicité). Ils représentent donc de meilleurs points de départ pour un développement ultérieur, en réduisant les risques cardiotoxiques et génotoxiques. (**Tab 6**)

Parmi les trois dérivés évalués, le composé **S1** se distingue comme le meilleur compromis global. En effet, il présente la plus faible probabilité de cancérogénicité (0,14) tout en conservant une biodisponibilité élevée (0,81), gage d'une bonne fraction de molécule active disponible *in vivo*. Sur le plan métabolique, il inhibe peu les isoformes clés du cytochrome P450 (notamment CYP2C19 à 0,04 et CYP2C9 à  $2,73 \times 10^{-4}$ ), ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses, et il n'est que faiblement substrat de CYP3A4 (0,28), limitant sa biotransformation prématuée (**tab5**). Son profil de blocage de l'hERG (0,05) et de mutagénicité (0,08) reste équivalent à celui des autres composés, tout en offrant l'équilibre optimal entre absorption intestinale et perméabilité membranaire. Ces caractéristiques font du composé **S1** la molécule la plus prometteuse pour un développement ultérieur.



**Figure 28 :** Comparaison de l'absorption gastro-intestinale et de la toxicité clinique de **S1** avec les molécules de DrugBank.

Le graphe obtenu du ADMET-AI (**fig.28**), montre que chaque point représente une molécule issue de la base DrugBank, évaluée selon son absorption gastro-intestinale (axe X) et sa toxicité clinique (axe Y). La molécule **S1**, indiquée en rouge, présente une excellente absorption gastro-intestinale 0.99 ainsi qu'une toxicité très faible presque nulle. Elle se positionne donc dans la « zone idéale » des candidats-médicaments, combinant bonne absorption gastro-intestinale et profil de sécurité favorable, ce qui en fait un composé prometteur pour un développement ultérieur.

---



# Conclusion

---



L'objectif principal de ce mémoire était de proposer de nouveaux inhibiteurs potentiels de l'histone désacétylase 2 (HDAC2) comme traitement anticancéreux. À cette fin, nous avons mis en œuvre des approches de docking moléculaire en recourant aux logiciels Surflex-Dock et DiffDock L.

Après avoir évalué et confirmé la fiabilité de ces deux programmes sur un ensemble de 100 complexes arbitrairement sélectionnés dans la base de données PDB.

Un criblage virtuel via Surflex-Dock a été réalisé sur un ensemble de 1 616 analogues chimiques d'un inhibiteur de référence, dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs de l'histone désacétylase 2 (HDAC2).

Les 50 composés les mieux classés ont été soumis à un second processus de docking à l'aide de DiffDock-L. À l'issue de ce second docking, les composés **S1**, **S5** et **S15** se sont distingués avec des scores de confiance respectifs de **0.40**, **0.41** et **0.35** obtenus via DiffDock L. qui ont eu un score d'affinité respectivement de **6.14**, **5.60** et **5.3** selon Surflex-Dock.

Surflex-Dock s'avère un outil à la fois performant et robuste. L'application de DiffDock-L a permis d'affiner le classement des trois composés, de poids moléculaire équivalent, en révélant un nombre accru d'interactions et en confirmant la première position du composé **S1** telle qu'établie initialement par Surflex-Dock. Ces scores indiquent un bon alignement structural et une probabilité significative de liaison fiable au site actif de la HDAC 2.

En outre, ces trois composés ont non seulement affiché des scores de confiance supérieurs à ceux du composé de référence **KIZ**, mais ont également établi un nombre d'interactions de haute qualité supérieur à **KIZ** et, via DiffDock, un nombre d'interactions encore plus élevé qu'avec Surflex-Dock, renforçant ainsi leur potentiel en tant qu'inhibiteurs efficaces.

L'évaluation *in silico* de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques révèle un profil « *drug-like* » satisfaisant pour les trois composés **S1**, **S5** et **S15**, avec toutefois une supériorité nette de **S1** qui en fait le candidat le plus prometteur pour de futures études expérimentales.

Il est recommandé, dans le prolongement de cette étude *in silico*, d'évaluer l'activité biologique de ces composés *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider leur efficacité en tant qu'inhibiteurs de la HDAC2.

---



## Références

## bibliographique

---



- [1] Khan, M. K., Raza, M., Shahbaz, M., Hussain, I., Khan, M. F., Xie, Z., Shah, S. S. A., Tareen, A. K., Bashir, Z., & Khan, K. (2024). The recent advances in the approach of artificial intelligence (AI) towards drug discovery. *Frontiers in Chemistry*, 12, 1408740. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1408740>
- [2] Sharma, S., Chaubey, A., Pathan, M. N., & Tyagi, S. (2024). AI-powered virtual screening for drug discovery: Methods and challenges. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 6(2), 157-164. <https://doi.org/10.33545/26647222.2024.v6.i2b.136>
- [3] Noor, F., Junaid, M., Almalki, A. H., Almaghrabi, M., Ghazanfar, S., & Tahir Ul Qamar, M. (2024). Deep learning pipeline for accelerating virtual screening in drug discovery. *Scientific Reports*, 14(1), 28321. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79799-w>
- [4] Wu, Y., Ma, L., Li, X., Yang, J., Rao, X., Hu, Y., Xi, J., Tao, L., Wang, J., Du, L., Chen, G., & Liu, S. (2024). The role of artificial intelligence in drug screening, drug design, and clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1459954. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1459954>
- [5] Jo, H., Shim, K., Kim, H.-U., Jung, H. S., & Jeoung, D. (2023). HDAC2 as a target for developing anti-cancer drugs. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, 2048-2057. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.03.016>
- [6] Wang, M., Liao, J., Wang, J., Xu, M., Cheng, Y., Wei, L., & Huang, A. (2024). HDAC2 promotes autophagy-associated HCC malignant progression by transcriptionally activating LAPTm4B. *Cell Death & Disease*, 15(8), 593. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06981-3>
- [7] Kulthinee, S., Yano, N., Zhuang, S., Wang, L., & Zhao, T. C. (2022). Critical Functions of Histone Deacetylases (HDACs) in Modulating Inflammation Associated with Cardiovascular Diseases. *Pathophysiology*, 29(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030038>
- [8] Zhang, S.-Y., Zhang, L.-Y., Wen, R., Yang, N., & Zhang, T.-N. (2024). Histone deacetylases and their inhibitors in inflammatory diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 179, 117295. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117295>
- [9] Shukla, S., & Tekwani, B. L. (2020). Histone Deacetylases Inhibitors in Neurodegenerative Diseases, Neuroprotection and Neuronal Differentiation. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00537>
- [10] Gediya, P., Parikh, P. K., Vyas, V. K., & Ghate, M. D. (2021). Histone deacetylase 2 : A potential therapeutic target for cancer and neurodegenerative disorders. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 216, 113332. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113332>
- [11] Bai, P., Mondal, P., Bagdasarian, F. A., Rani, N., Liu, Y., Gomm, A., Tocci, D. R., Choi, S. H., Wey, H.-Y., Tanzi, R. E., Zhang, C., & Wang, C. (2022). Development of a potential PET probe for HDAC6 imaging in Alzheimer's disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(10), Article 10. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.05.017>
- [12] Hess, L., Moos, V., & Seiser, C. (2023). Development of a cellular model mimicking specific HDAC inhibitors. In O. H. Krämer (Ed.), *HDAC/HAT function assessment and*

inhibitor development (Vol. 2589, pp. 51–73). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2788-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2788-4_4)

[13] Liu, Y.-R., Wang, J.-Q., Huang, Z.-G., Chen, R.-N., Cao, X., Zhu, D.-C., Yu, H.-X., Wang, X.-R., Zhou, H.-Y., Xia, Q., & Li, J. (2021). Histone deacetylase-2 : A potential regulator and therapeutic target in liver disease (Review). International Journal of Molecular Medicine, 48(1), Article 1. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4964>

[14] Shetty, M. G., Pai, P., Deaver, R. E., Satyamoorthy, K., & Babitha, K. S. (2021). Histone deacetylase 2 selective inhibitors : A versatile therapeutic strategy as next generation drug target in cancer therapy. Pharmacological Research, 170, 105695. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105695>

[15] Ganai, S. A. (2020). Singlet anticancer therapy through histone deacetylase inhibitors as epi-weapons and its shortcomings. In S. A. Ganai (Ed.), Histone deacetylase inhibitors in combinatorial anticancer therapy (pp. 173–201). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-8179-3\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-15-8179-3_9)

[16] Raja, A., Shekhar, N., Singh, H., Prakash, A., & Medhi, B. (2022). In-silico discovery of dual active molecule to restore synaptic wiring against autism spectrum disorder via HDAC2 and H3R inhibition. PLOS ONE, 17(7), Article 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268139>

[17] Jo, H., Shim, K., Kim, H.-U., Jung, H. S., & Jeoung, D. (2023). HDAC2 as a target for developing anti-cancer drugs. Computational and Structural Biotechnology Journal, 21, 2048-2057. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.03.016>

[18] Kumar, V., Kundu, S., Singh, A., & Singh, S. (2022). Understanding the Role of Histone Deacetylase and their Inhibitors in Neurodegenerative Disorders : Current Targets and Future Perspective. Current Neuropharmacology, 20(1), Article 1. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210609160017>

[19] Wang, P., Wang, Z., & Liu, J. (2020). Role of HDACs in normal and malignant hematopoiesis. Molecular Cancer, 19(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1127-7>

[20] Wang, Z., Zhao, Y. T., & Zhao, T. C. (2021). Histone deacetylases in modulating cardiac disease and their clinical translational and therapeutic implications. Experimental Biology and Medicine, 246(2), Article 2. <https://doi.org/10.1177/1535370220944128>

[21] Atluri, V. S. R., Tiwari, S., Rodriguez, M., Kaushik, A., Yndart, A., Kolishetti, N., Yatham, M., & Nair, M. (2020). Inhibition of Amyloid-Beta Production, Associated Neuroinflammation, and Histone Deacetylase 2-Mediated Epigenetic Modifications Prevent Neuropathology in Alzheimer's Disease in vitro Model. Frontiers in Aging Neuroscience, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00342>

[22] Zhang, L.-Y., Zhang, S.-Y., Wen, R., Zhang, T.-N., & Yang, N. (2024). Role of histone deacetylases and their inhibitors in neurological diseases. Pharmacological Research, 208, 107410. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107410>

- [23] Rahman, A. F. M. T., Bulbule, S., Belayet, J. B., Benko, A., Gottschalk, C. G., Frick, D. N., Arnold, L. A., Hossain, M. M., & Roy, A. (2024). JRM-28, a Novel HDAC2 Inhibitor, Upregulates Plasticity-Associated Proteins in Hippocampal Neurons and Enhances Morphological Plasticity via Activation of CREB : Implications for Alzheimer's Disease. *Cells*, 13(23), Article 23. <https://doi.org/10.3390/cells13231964>
- [24] Liu, H. (2021). The roles of histone deacetylases in kidney development and disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, 25(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01995-5>
- [25] World Health Organization. (2025, February 3). Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [26] Xu, P., Xiong, W., Lin, Y., Fan, L., Pan, H., & Li, Y. (2021). Histone deacetylase 2 knockout suppresses immune escape of triple-negative breast cancer cells via downregulating PD-L1 expression. *Cell Death & Disease*, 12(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04047-2>
- [27] Wang, D., Yang, Y., Cao, Y., Meng, M., Wang, X., Zhang, Z., Fu, W., Duan, S., & Tang, L. (2023). Histone deacetylase inhibitors inhibit lung adenocarcinoma metastasis via HDAC2/YY1 mediated downregulation of Cdh1. *Scientific Reports*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38848-6>
- [28] Kwak, S., Park, S.-H., Kim, S.-H., Sung, G.-J., Song, J.-H., Jeong, J.-H., Kim, H., Ha, C. H., Kim, S. W., & Choi, K.-C. (2022). miR-3189-targeted GLUT3 repression by HDAC2 knockdown inhibits glioblastoma tumorigenesis through regulating glucose metabolism and proliferation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02305-5>
- [29] Bahia, R. K., Hao, X., Hassam, R., Cseh, O., Bozek, D. A., Luchman, H. A., & Weiss, S. (2023). Epigenetic and molecular coordination between HDAC2 and SMAD3-SKI regulates essential brain tumour stem cell characteristics. *Nature Communications*, 14(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40776-y>
- [30] Wang, M., Liao, J., Wang, J., Xu, M., Cheng, Y., Wei, L., & Huang, A. (2024). HDAC2 promotes autophagy-associated HCC malignant progression by transcriptionally activating LAPTM4B. *Cell Death & Disease*, 15(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06981-3>
- [31] Gu, S., Hou, Y., Dovat, K., Dovat, S., Song, C., & Ge, Z. (2023). Synergistic effect of HDAC inhibitor Chidamide with Cladribine on cell cycle arrest and apoptosis by targeting HDAC2/c-Myc/RCC1 axis in acute myeloid leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00383-5>
- [32] Parveen, R., Harihar, D., & Chatterji, B. P. (2023). Recent histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer*, 129(21), Article 21. <https://doi.org/10.1002/cncr.34974>

- [33] Verza, F. A., Das, U., Fachin, A. L., Dimmock, J. R., & Marins, M. (2020). Roles of Histone Deacetylases and Inhibitors in Anticancer Therapy. *Cancers*, 12(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/cancers12061664>
- [34] Karagiannis, D., & Rampias, T. (2021). HDAC Inhibitors : Dissecting Mechanisms of Action to Counter Tumor Heterogeneity. *Cancers*, 13(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/cancers13143575>
- [35] Abdallah, D. I., De Araujo, E. D., Patel, N. H., Hasan, L. S., Moriggl, R., Krämer, O. H., & Gunning, P. T. (2023). Medicinal chemistry advances in targeting class I histone deacetylases. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 757-779. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00166>
- [36] Gao, S., Siddiqui, N., Etim, I., Du, T., Zhang, Y., & Liang, D. (2021). Developing nutritional component chrysanthemum as a therapeutic agent : Bioavailability and pharmacokinetics consideration, and ADME mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142, 112080. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112080>
- [37] Raina, R., Afroze, N., Kedhari Sundaram, M., Haque, S., Bajbouj, K., Hamad, M., & Hussain, A. (2021). Chrysanthemum inhibits propagation of HeLa cells by attenuating cell survival and inducing apoptotic pathways. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(5), 2206-2220. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202103\\_25253](https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_25253)
- [38] Guardigni, M., Greco, G., Poeta, E., Santini, A., Tassinari, E., Bergamini, C., Zalambani, C., De Simone, A., Andrisano, V., Uliassi, E., Monti, B., Bolognesi, M. L., Fimognari, C., & Milelli, A. (2024). Integrating a quinone substructure into histone deacetylase inhibitors to cope with Alzheimer's disease and cancer. *RSC Medicinal Chemistry*, 15(6), Article 6. <https://doi.org/10.1039/d4md00175c>
- [39] Rahman, M., Awosika, A. O., & Nguyen, H. (2025). Valproic Acid. In StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>
- [40] Blaauwboer, A., Van Koetsveld, P. M., Mustafa, D. A. M., Dumas, J., Dogan, F., Van Zwienen, S., Van Eijck, C. H. J., & Hofland, L. J. (2022). The Class I HDAC Inhibitor Valproic Acid Strongly Potentiates Gemcitabine Efficacy in Pancreatic Cancer by Immune System Activation. *Biomedicines*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030517>
- [41] Al-Griw, M. A., Alshibani, Z. O., Alghazeer, R., Elhensheri, M., Tabagh, Refaat. M., Eskandani, A. A., Alansari, W. S., Habibulla, M. M., & Shamlan, G. (2022). Histone deacetylase 2 inhibitor valproic acid attenuates bisphenol A-induced liver pathology in male mice. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12937-4>
- [42] Yang, C., Chen, E. A., & Zhang, Y. (2022). Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era. *Molecules*, 27(14), 4568. <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>
- [43] Bekkouch, A., Merzouki, M., El Mostafi, H., Elhessni, A., Chalouqi, A., Mesfioui, A., & Touzani, R. (2024). Potential inhibition of ALDH by argan oil compounds, computational

approach by docking, ADMET and molecular dynamics. Moroccan Journal of Chemistry, 12(2), 676-695. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/MORJCHEM-V12I2.41774>

[44] Paggi, J. M., Pandit, A., & Dror, R. O. (2024). The Art and Science of Molecular Docking. Annual Review of Biochemistry, 93(1), 389-410. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000>

[45] Knight, I. S., Mailhot, O., Tang, K. G., & Irwin, J. J. (2024). DockOpt : A Tool for Automatic Optimization of Docking Models. Journal of Chemical Information and Modeling, 64(3), 1004-1016. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01406>

[46] Chen, G., Seukep, A. J., & Guo, M. (2020). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. Marine Drugs, 18(11), 545. <https://doi.org/10.3390/md18110545>

[47] Raval, K., & Ganatra, T. (2022). Basics, types and applications of molecular docking : A review. IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology, 7(1), 12-16. <https://doi.org/10.18231/j.ijcaap.2022.003>

[48] Tao, X., Huang, Y., Wang, C., Chen, F., Yang, L., Ling, L., Che, Z., & Chen, X. (2020). Recent developments in molecular docking technology applied in food science : A review. International Journal of Food Science & Technology, 55(1), 33-45. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14325>

[49] Poudyal, B. (2021). Molecular Docking Technique. National Journal of Pharmaceutical Sciences, 1(1), 08–14. Retrieved from <https://www.pharmajournal.net/article/2/1-1-4-281.pdf>

[50] Boggula, N., Katta, S., Mahaboobi, S., Megavath, S., Mukherjee, J., & Tadikonda, R. R. (2023). Molecular docking – An overview. Chemistry Research Journal, 8(5), 24–34. <https://www.researchgate.net/publication/380175167>

[51] Bhagat, R. T., Butle, S. R., Khobragade, D. S., Wankhede, S. B., Prasad, C. C., Mahure, D. S., & Armarkar, A. V. (2021). Molecular Docking in Drug Discovery. Journal of Pharmaceutical Research International, 46-58. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i30B31639>

[52] Dnyandev, K. M., Babasaheb, G. V., Chandrashekhar, K. V., Chandrakant, M. A., & Vasant, O. K. (2021). A Review on Molecular Docking. International Research Journal of Pure and Applied Chemistry, 60-68. <https://doi.org/10.9734/irjpac/2021/v22i330396>

[53] Mohanty, M., & Mohanty, P. S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems : A tutorial review. Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly, 154(7), 683-707. <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>

[54] Zhou, Y., Parisini, T., & Polycarpou, M. M. (2015). Detection of drift sensor faults in a class of nonlinear uncertain systems. 2015 54th IEEE Conference on Decision and Control (CDC), 3169-3174. <https://doi.org/10.1109/CDC.2015.7402694>.

- [55] Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Background of QSAR and historical developments. In Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sciences and risk assessment (pp. 1–23). Academic Press.
- [56] Kawaï, S., Foster, A. S., Björkman, T., Nowakowska, S., Björk, J., Federici Canova, P., Gade, L. H., Jung, T. A., & Meyer, E. (2016). Van der Waals interactions and the limits of isolated atom models at interfaces. *Nature Communications*, 7, Article 11559. <https://doi.org/10.1038/ncomms11559>
- [57] Shirali, A., Stebliankin, V., Karki, U., Shi, J., Chapagain, P., & Narasimhan, G. (2025). A comprehensive survey of scoring functions for protein docking models. *BMC Bioinformatics*, 26(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12859-024-05991-4>
- [58] Abul Seoud, R., El Gali, N., & Abdel Malek, M. (2024). Protein 3D structure prediction Using Homology Method. *Fayoum University Journal of Engineering*, 7(2), 338-346. <https://doi.org/10.21608/fuje.2024.345050>
- [59] E. H. Mokrani, 2012“Contribution A L ’ Amélioration De L ’ Activité Biologique Des Inhibiteurs De La Dipeptidyl-Peptidase 4 Dans Le Diabète De Type 2 Par Simulation Informatique Thèse Magister Université Frères Mentouri Constantine.,” Pp. 2011–2012.
- [60] Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In *Progress in Medicinal Chemistry* (Vol. 60, p. 273-343). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
- [61] Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking : An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 47(4), 409-443. <https://doi.org/10.1002/prot.10115>
- [62] Muhammed, M. T., & Aki-Yalcin, E. (2024). Molecular Docking : Principles, Advances, and Its Applications in DrugDiscovery. *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(3), 480-495. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>
- [63] Zhang, B., Li, H., Yu, K., & Jin, Z. (2022). Molecular docking-based computational platform for high-throughput virtual screening. *CCF Transactions on High Performance Computing*, 4(1), 63-74. <https://doi.org/10.1007/s42514-021-00086-5>
- [64] Mathur, N., Sai Chandragiri, S., Sarita, Shandily, S., Mukeshbhai Santoki, K., Navinchandra Vadhavana, N., Shah, S., & Chandra, M. (2024). *In Silico Docking : Protocols for Computational Exploration of Molecular Interactions*. In Č. Podlipnik (Éd.), *Biomedical Engineering* (Vol. 27). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005527>
- [65] Bouvier, G. (2010). Étude d’inhibiteurs de l’intégrase du VIH-1 par RMN et modélisation moléculaire : Développement et validation d’un outil de criblage virtuel [Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie]. <https://theses.hal.science/tel-01097499v1>
- [66] Corso, G., Stärk, H., Jing, B., Barzilay, R., & Jaakkola, T. (2022). DiffDock : Diffusion Steps, Twists, and Turns for Molecular Docking (Version 2). arXiv. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2210.01776>

- [67] Corso, G., Deng, A., Fry, B., Polizzi, N., Barzilay, R., & Jaakkola, T. (2024). Deep Confident Steps to New Pockets: Strategies for Docking Generalization. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.2402.18396>
- [68] Buttenschoen, M., Morris, G. M., & Deane, C. M. (2024). PoseBusters : AI-based docking methods fail to generate physically valid poses or generalise to novel sequences. *Chemical Science*, 15(9), 3130-3139. <https://doi.org/10.1039/D3SC04185A>
- [69] Jain, A. N. (2003). Surflex: Fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(4), 499–511. <https://doi.org/10.1021/jm020406h>
- [70] Vu, T. N. L., Fooladi, H., & Kirchmair, J. (2025). Integrating Machine Learning-Based Pose Sampling with Established Scoring Functions for Virtual Screening. *Chemistry*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-96kzg>
- [71] Voitsitskyi, T., Bdzhola, V., Stratiichuk, R., Koleiev, I., Ostrovsky, Z., Vozniak, V., Khropachov, I., Henitsoi, P., Popryho, L., Zhytar, R., Yesylevskyy, S., Nafieiev, A., & Starosyla, S. (2024). Augmenting a training dataset of the generative diffusion model for molecular docking with artificial binding pockets. *RSC Advances*, 14(2), 1341-1353. <https://doi.org/10.1039/D3RA08147H>
- [72] Wu, M.-H., Xie, Z., & Zhi, D. (2025). A Folding-Docking-Affinity framework for protein-ligand binding affinity prediction. *Communications Chemistry*, 8(1), 108. <https://doi.org/10.1038/s42004-025-01506-1>
- [73] BIOVIA, Dassault Systèmes. (2019). Discovery Studio Visualizer (Version 2019) [Computer software]. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
- [74] Microsoft Corporation. (2021). Microsoft Excel (Version LTSC 2021 Pro Plus) [Computer software]. <https://www.microsoft.com/en-us/microsoft-365/excel>
- [75] O’Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>
- [76] Mokrani, E. H., Abdelaziz, A., Akakba, N., Teniou, S., Demmak, R. G., & Bensegueni, A. (2022). Molecular Docking and Drug-likeness Prediction of New Potent Tubulin Colchicine Binding Site Inhibitors for Potential Antitumor Drug. *Cumhuriyet Science Journal*, 43(3), 398-403. <https://doi.org/10.17776/csj.1063966>
- [77] Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., Wu, Z., Peng, J., Deng, Y., Wang, W., Wu, C., Lyu, A., Zeng, X., Zhao, W., Hou, T., & Cao, D. (2024). ADMETlab 3.0 : An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W422-W431. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae236>

- [78] Swanson, K., Walther, P., Leitz, J., Mukherjee, S., Wu, J. C., Shivnaraine, R. V., & Zou, J. (2023). ADMET-AI : A machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries. *Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1101/2023.12.28.573531>
- [79] Swanson, K., Walther, P., Leitz, J., Mukherjee, S., Wu, J. C., Shivnaraine, R. V., & Zou, J. (2024). ADMET-AI : A machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries. *Bioinformatics*, 40(7), btae416. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae416>
- [80] Greenstone Bio. (2024). ADMET prediction platform. <https://admet.ai.greenstonebio.com/>
- [81] Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank. (n.d.). RCSB PDB: Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/>
- [82] National Center for Biotechnology Information. (n.d.). PubChem. U.S. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [83] Temsi, S. E., & Hammim, O. (2023). Application du programme de docking moléculaire Surflex pour la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la protéine chaperonne Hsp90 (Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire).
- [84] Cerón-Carrasco, J. P., Plisson, F., & Bissaro, M. (2025). Integrating Machine Learning-Based Pose Sampling with Established Scoring Functions for Virtual Screening. *ChemRxiv*. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-96kzg>
- [85] Corso, G. (2023). DiffDock: Diffusion Steps, Twists, and Turns for Molecular Docking (Version 1.0) [Computer software]. GitHub. <https://github.com/gcorso/DiffDock>
- [86] Ha, E. J., Lwin, C. T., & Durrant, J. D. (2020). LigGrep : A tool for filtering docked poses to improve virtual-screening hit rates. *Journal of Cheminformatics*, 12(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00471-2>
- [87] Meli, R., & Biggin, P. C. (2020). spyrmsd : Symmetry-corrected RMSD calculations in Python. *Journal of Cheminformatics*, 12(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00455-2>
- [88] Xu, M., Shen, C., Yang, J., Wang, Q., & Huang, N. (2022). Systematic Investigation of Docking Failures in Large-Scale Structure-Based Virtual Screening. *ACS Omega*, 7(43), 39417-39428. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05826>
- [89] L', M. (2023). Étude de la relation structure-perméabilité de macrocycles semi-peptidiques au-delà de la règle des 5 de Lipinski (Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Programme de pharmacologie).
- [90] Letinski, D. J., Redman, A. D., Birch, H., & Mayer, P. (2021). Inter-laboratory comparison of water solubility methods applied to difficult-to-test substances. *BMC Chemistry*, 15(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13065-021-00778-7>

- [91] Chen, S., & Jung, Y. (2024). Estimating the synthetic accessibility of molecules with building block and reaction-aware SAScore. *Journal of Cheminformatics*, 16(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13321-024-00879-0>
- [92] University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry, Ivanović, V., Rančić, M., University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry, Arsić, B., University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry, Pavlović, A., & University of Niš, Faculty of Science and Mathematics, Department of Chemistry. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Chemia Naissensis*, 3(1), 171-181. <https://doi.org/10.46793/ChemN3.1.171I>
- [93] Kadry, H., Noorani, B., & Cucullo, L. (2020). A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids and Barriers of the CNS*, 17(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00230-3>
- [94] Fu, B. M., Zhao, Z., & Zhu, D. (2020). Blood-Brain Barrier (BBB) Permeability and Transport Measurement In Vitro and In Vivo. In K. Turksen (Ed.), *Permeability Barrier* (Vol. 2367, p. 105-122). Springer US. [https://doi.org/10.1007/7651\\_2020\\_308](https://doi.org/10.1007/7651_2020_308)
- [95] Deodhar, M., Al Rihani, S. B., Arwood, M. J., Darakjian, L., Dow, P., Turgeon, J., & Michaud, V. (2020). Mechanisms of CYP450 Inhibition: Understanding Drug-Drug Interactions Due to Mechanism-Based Inhibition in Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 12(9), 846. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090846>
- [96] Bashiardes, S., & Christodoulou, C. (2024). Orally Administered Drugs and Their Complicated Relationship with Our Gastrointestinal Tract. *Microorganisms*, 12(2), 242. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020242>
- [97] Thomas, D. N., Wills, J. W., Tracey, H., Baldwin, S. J., Burman, M., Williams, A. N., Harte, D. S. G., Buckley, R. A., & Lynch, A. M. (2024). Ames test study designs for nitrosamine mutagenicity testing: Qualitative and quantitative analysis of key assay parameters. *Mutagenesis*, 39(2), 78-95. <https://doi.org/10.1093/mutage/ged033>
- [98] Jacobs, M. N., Colacci, A., Corvi, R., Vaccari, M., Aguila, M. C., Corvaro, M., Delrue, N., Desaulniers, D., Erych, N., Jacobs, A., Luijten, M., Madia, F., Nishikawa, A., Ogawa, K., Ohmori, K., Paparella, M., Sharma, A. K., & Vasseur, P. (2020). Chemical carcinogen safety testing: OECD expert group international consensus on the development of an integrated approach for the testing and assessment of chemical non-genotoxic carcinogens. *Archives of Toxicology*, 94(8), 2899-2923. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02784-5>
- [99] Garrido, A., Lepailleur, A., Mignani, S. M., Dallemande, P., & Rochais, C. (2020). hERG toxicity assessment: Useful guidelines for drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 195, 112290. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112290>

- [100] Merzoug, A., Boucherit, H., Khaled, R., Chefiri, A., Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2021). Molecular docking study of the acetylcholinesterase inhibition. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 34(1), 20-27. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0005>
- [101] Dougherty, D. A. (2012). The cation- $\pi$  interaction. *Accounts of Chemical Research*, 46(4), 885–893. <https://doi.org/10.1021/ar300265y>
- [102] Issa, N. T., Byers, S. W., & Dakshanamurthy, S. (2022). ES-Screen: A novel electrostatics-driven method for drug discovery virtual screening. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14830. <https://doi.org/10.3390/ijms232314830>
- [103] Zhuang, W.-R., Wang, Y., Cui, P.-F., Xing, L., Lee, J., Kim, D., Jiang, H.-L., & Oh, Y.-K. (2019). Applications of  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions in the design of drug-delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 294, 311–326. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.014>

---



# Annexes

---



**Annexe N°1 :** Les valeurs de RMSD des 100 mêmes complexes générés avec Surflex-Dock et DiffDock-L.

N°	Codes PDB Du Complexes	Code PDB du Ligand	RMSD (Å) Surflex-Dock	RMSD (Å) Diffdock-L
1	3h0e	H0E	1.313	0.833
2	1BIO	SOA	0.558	0.264
3	1LHC	DP7	2.304	0.392
4	1M17	AQ4	1.951	1.210
5	1AQ1	STU	1.765	0.329
6	2E2B	406	1.978	1.060
7	3E5A	VX6	0.519	0.589
8	3EY4	MI1	1.338	0.444
9	3VV6	B00	1.219	0.591
10	2IVT	AMP	1.897	0.929
11	5YCP	BRL	1.187	0.498
12	1M2Z	DEX	1.501	0.865
13	3ERT	OHT	1.883	0.604
14	1Q5K	TMU	0.608	0.421
15	7D5B	66F	0.647	0.799
16	3G90	J72	0.957	0.296
17	4Y5H	519	1.302	0.761
18	1BHX	R56	2.510	1.266
19	2V0Z	C41	2.238	1.230
20	6COX	S58	0.160	8.578
21	1HWK	117	2.287	36.859
22	1DMW	HBI	0.148	8.403
23	1TBF	VIA	1.448	0.575
24	8W4T	VZF	2.150	4.679
25	4X6I	3Y1	0.161	0.704
26	7ZZO	KIZ	0.978	6.18
27	4EXS	X8Z	1.573	0.869
28	4HG7	NUT	1.920	1.911
29	4HHY	15R	1.860	1.490
30	1YET	GDM	1.910	1.971
31	1B8O	IMH	1.635	0.468
32	1C1E	ENH	0.040	4.631
33	1E66	HUX	1.718	0.371
34	1BOZ	PRD	1.985	4.019
35	1FJS	Z34	2.353	0.476
36	8EG5	UCI	0.356	8.117
37	1RWK	158	1.026	3.667
38	2F7E	2EA	1.442	0.400
39	2JDT	I5S	0.993	0.862
40	1L2S	STC	0.171	0.236
41	1R4L	XX5	1.246	8.866
42	4WZV	E40	1.769	0.506
43	1N2V	BDI	0.360	0.378
44	1OHR	1UN	1.436	0.878

45	1P62	GEO	0.779	0.368
46	1QCF	PP1	1.429	0.353
47	4Q9Z	PZW	2.353	0.822
48	6ZFH	QV2	0.798	11.049
49	1W1P	GIO	1.715	0.476
50	1T46	STI	1.583	0.573
51	2ZJN	F1N	2.921	10.206
52	4XXS	SI5	0.483	0.615
53	4DJU	0KK	0.090	0.233
54	2V1J	C44	2.252	0.833
55	1U1B	PAX	1.828	3.440
56	1XKK	FMM	3.371	0.885
57	1YWR	LI9	1.797	0.306
58	2C7V	MTX	1.795	7.975
59	5DC5	B3N	2.043	2.009
60	2FVD	LIA	1.041	0.819
61	2J4Z	626	2.840	0.423
62	2P33	J07	1.787	0.780
63	1G36	R11	1.595	0.316
64	5TFT	P6U	0.991	6.923
65	3D0E	G93	1.882	0.881
66	6PGO	OJ1	2.735	15.351
67	2XNI	TR8	2.030	1.428
68	1A8I	GLS	1.291	0.811
69	4M0E	1YL	1.494	0.281
70	2EEP	AIO	1.733	0.533
71	3S4Q	NK0	1.411	0.281
72	1RP7	TZD	1.266	1.389
73	2Q93	B21	1.275	0.151
74	1CSH	AMX	1.504	1.120
75	7M2K	GZM	1.650	2.584
76	5L2S	6ZV	0.884	0.626
77	4IGH	1EA	0.447	3.746
78	3E9K	3XH	0.248	3.156
79	2I6B	89I	2.945	0.689
80	7F98	JE6	1.534	0.797
81	3ERD	DES	0.603	0.212
82	3RZ3	U94	0.424	1.834
83	8OWZ	KZU	1.148	1.780
84	4BVH	OCZ	1.545	0.825
85	1OJA	ISN	1.085	9.336
86	3OOT	SSR	1.860	0.604
87	3OG7	032	2.435	0.308
88	6C6P	EMV	1.943	12.077
89	3AI8	HNQ	1.135	0.442
90	3VP3	BP8	0.077	19.63
91	6DGT	GFJ	1.442	0.616
92	1E7U	KWT	1.409	0.969

<b>93</b>	4AG8	AXI	<b>2.631</b>	0.480
<b>94</b>	4FOB	0US	<b>3.174</b>	0.558
<b>95</b>	3PP0	03Q	1.145	1.033
<b>96</b>	4R1V	3E8	1.729	0.831
<b>97</b>	2IVU	ZD6	1.127	0.666
<b>98</b>	5FTO	YMX	1.704	0.638
<b>99</b>	3GEN	B43	<b>4.003</b>	0.267
<b>100</b>	3EQM	ASD	1.226	<b>2.247</b>

**Annexe N°2 : Score d'affinité des 1616 composés du criblage virtuel sur HDAC2**

Num	CID	Score	Num	CID	Score	Num	CID	Score
			<b>01</b>	437612	2.93	<b>02</b>	3549327	3.40
<b>03</b>	9859744	3.21	<b>04</b>	10176363	2.93	<b>05</b>	11276051	<b>5.37</b>
<b>06</b>	22691287	<b>5.77</b>	<b>07</b>	122640286	3.07	<b>08</b>	163894241	2.84
<b>09</b>	3549327	3.40	<b>10</b>	11008771	2.30	<b>11</b>	67725372	-116.30
<b>12</b>	164890222	3.48	<b>13</b>	164890220	<b>4.97</b>	<b>14</b>	28191648	<b>4.31</b>
<b>15</b>	69688153	<b>4.31</b>	<b>16</b>	22691172	<b>4.60</b>	<b>17</b>	16748886	1.75
<b>18</b>	13149604	1.93	<b>19</b>	11008771	2.30	<b>20</b>	56831874	3.40
<b>21</b>	10038446	1.41	<b>22</b>	10560386	2.29	<b>23</b>	22326960	1.40
<b>24</b>	22822209	<b>4.34</b>	<b>25</b>	61154501	1.69	<b>26</b>	75482524	3.02
<b>27</b>	94695238	1.14	<b>28</b>	112701389	1.42	<b>29</b>	112701409	1.61
<b>30</b>	115733874	3.98	<b>31</b>	13689669	2.93	<b>32</b>	15926065	3.45
<b>33</b>	13001853	3.98	<b>34</b>	14485315	-1.12	<b>35</b>	17918503	3.59
<b>36</b>	22327131	1.25	<b>37</b>	22958938	-7.91	<b>38</b>	22958941	-1.10
<b>39</b>	22958942	-4.77	<b>40</b>	22958945	-4.53	<b>41</b>	22960652	3.44
<b>42</b>	45795201	2.11	<b>43</b>	50916464	1.43	<b>44</b>	54111884	1.80
<b>45</b>	54511144	2.95	<b>46</b>	57238385	0.76	<b>47</b>	57536273	0.18
<b>48</b>	57536277	2.83	<b>49</b>	57814934	-1.15	<b>50</b>	57814971	3.02
<b>51</b>	59083072	1.22	<b>52</b>	59904878	3.58	<b>53</b>	60047162	3.79
<b>54</b>	66751081	3.65	<b>55</b>	67554744	1.98	<b>56</b>	67554894	-0.60
<b>57</b>	68523109	0.41	<b>58</b>	68524780	1.71	<b>59</b>	68526355	0.90
<b>60</b>	68526430	-1.11	<b>61</b>	68528150	2.72	<b>62</b>	68552444	0.99
<b>63</b>	68766247	3.69	<b>64</b>	68904498	-1.45	<b>65</b>	68910463	0.30
<b>66</b>	70247492	1.63	<b>67</b>	70247493	2.34	<b>68</b>	70919875	3.77
<b>69</b>	71051876	<b>4.85</b>	<b>70</b>	71051882	1.65	<b>71</b>	75581237	1.76
<b>72</b>	77509328	1.71	<b>73</b>	82673126	2.84	<b>74</b>	83296365	2.09
<b>75</b>	83334728	2.71	<b>76</b>	89007819	1.76	<b>77</b>	89064194	2.16
<b>78</b>	89064274	1.78	<b>79</b>	89101505	3.97	<b>80</b>	89160432	0.94
<b>81</b>	126569410	0.84	<b>82</b>	126569392	4.15	<b>83</b>	123223492	2.25
<b>84</b>	122640284	3.07	<b>85</b>	121329431	<b>5.07</b>	<b>86</b>	121329401	<b>4.42</b>
<b>87</b>	119083555	3.07	<b>88</b>	116850516	2.25	<b>89</b>	90334772	4.15
<b>90</b>	89160459	0.84	<b>91</b>	126569472	2.61	<b>92</b>	126595678	<b>4.59</b>
<b>93</b>	126595720	<b>5.12</b>	<b>94</b>	126595726	3.45	<b>95</b>	126595848	3.60
<b>96</b>	139568864	1.67	<b>97</b>	139569086	1.67	<b>98</b>	139882165	-4.82
<b>99</b>	139882166	-0.88	<b>100</b>	141026798	0.61	<b>101</b>	89152706	2.03
<b>102</b>	141087639	1.11	<b>103</b>	141870361	3.05	<b>104</b>	141870443	3.25
<b>105</b>	142072159	1.44	<b>106</b>	142904152	1.20	<b>107</b>	142904162	-0.67
<b>108</b>	142971308	4.15	<b>109</b>	143845938	<b>4.75</b>	<b>110</b>	152750982	0.08
<b>111</b>	152754825	-6.39	<b>112</b>	153805137	-0.48	<b>113</b>	154455832	0.61
<b>114</b>	154937920	-0.10	<b>115</b>	156899613	2.95	<b>116</b>	157022621	0.47
<b>117</b>	9301915	3.16	<b>118</b>	166794517	2.95	<b>119</b>	167442544	3.79
<b>120</b>	169087192	2.01	<b>121</b>	7581988	3.65	<b>122</b>	8751493	<b>5.14</b>
<b>123</b>	8751497	3.08	<b>124</b>	8751934	<b>4.49</b>	<b>125</b>	12968595	<b>4.81</b>
<b>126</b>	28181464	3.40	<b>127</b>	50916637	1.43	<b>128</b>	169782003	3.79
<b>129</b>	169967454	4.02	<b>130</b>	170223592	2.44	<b>131</b>	8751938	2.85
<b>132</b>	8756893	<b>4.43</b>	<b>133</b>	8756894	3.04	<b>134</b>	8756935	3.91
<b>135</b>	8756936	<b>4.59</b>	<b>136</b>	9301311	3.63	<b>137</b>	9301915	3.68
<b>138</b>	9476009	2.95	<b>139</b>	10561294	2.12	<b>140</b>	11694646	<b>4.71</b>
<b>141</b>	14460609	1.35	<b>142</b>	14485296	2.59	<b>143</b>	14485298	2.87
<b>144</b>	22326983	4.02	<b>145</b>	22690828	<b>4.49</b>	<b>146</b>	22690829	3.36
<b>147</b>	22691018	4.21	<b>148</b>	22691019	3.71	<b>149</b>	23405977	1.94

<b>150</b>	24693906	3.06	<b>151</b>	24698613	<b>4.30</b>	<b>152</b>	24700215	3.71
<b>153</b>	24701687	4.16	<b>154</b>	24702095	3.91	<b>155</b>	24703674	3.55
<b>156</b>	27742661	2.99	<b>157</b>	28194020	3.90	<b>158</b>	28197444	3.20
<b>159</b>	28707465	1.95	<b>160</b>	28707689	2.47	<b>161</b>	28707905	2.38
<b>162</b>	28708111	1.37	<b>163</b>	31425334	<b>4.77</b>	<b>164</b>	31749163	2.60
<b>165</b>	31749871	1.90	<b>166</b>	31948719	4.07	<b>167</b>	42313071	3.52
<b>168</b>	43056860	1.15	<b>169</b>	43086185	1.37	<b>170</b>	43086444	1.61
<b>171</b>	43136645	1.50	<b>172</b>	43136665	0.53	<b>173</b>	43136667	0.79
<b>174</b>	43401438	1.74	<b>175</b>	43566279	3.46	<b>176</b>	43566283	3.96
<b>177</b>	43566306	<b>4.36</b>	<b>178</b>	43649324	<b>4.39</b>	<b>179</b>	43649378	3.73
<b>180</b>	43649638	3.72	<b>181</b>	43650021	4.04	<b>182</b>	43650074	<b>4.75</b>
<b>183</b>	43650332	<b>4.43</b>	<b>184</b>	45824814	-1.31	<b>185</b>	45842579	0.58
<b>186</b>	47007649	2.35	<b>187</b>	47112857	1.66	<b>188</b>	47112906	<b>5.11</b>
<b>189</b>	47112946	3.74	<b>190</b>	47112952	3.31	<b>191</b>	47112996	<b>4.68</b>
<b>192</b>	47113017	3.65	<b>193</b>	47244734	3.00	<b>194</b>	47344405	1.91
<b>195</b>	47344420	3.87	<b>196</b>	47416395	2.44	<b>197</b>	51072660	0.28
<b>198</b>	48198561	3.10	<b>199</b>	51079751	3.36	<b>200</b>	51305410	1.76
<b>201</b>	53527968	2.15	<b>202</b>	53559415	1.96	<b>203</b>	53563202	2.72
<b>204</b>	53576095	2.35	<b>205</b>	54862363	<b>5.21</b>	<b>206</b>	54869718	0.28
<b>207</b>	54870491	-2.64	<b>208</b>	54923503	1.38	<b>209</b>	54923695	3.37
<b>210</b>	54923791	2.86	<b>211</b>	54923841	2.64	<b>212</b>	54928332	<b>4.25</b>
<b>213</b>	55008685	0.29	<b>214</b>	55008884	0.29	<b>215</b>	55085859	2.46
<b>216</b>	55100919	<b>4.33</b>	<b>217</b>	55101063	<b>4.54</b>	<b>218</b>	55139725	2.64
<b>219</b>	55140112	2.64	<b>220</b>	55142453	4.07	<b>221</b>	55150771	2.89
<b>222</b>	55241193	3.18	<b>223</b>	56351849	1.88	<b>224</b>	60360640	1.07
<b>225</b>	60589377	2.36	<b>226</b>	60891004	3.87	<b>227</b>	60928587	<b>4.78</b>
<b>228</b>	60939359	0.46	<b>229</b>	60939900	0.35	<b>230</b>	60946142	0.88
<b>231</b>	60946154	0.97	<b>232</b>	60947050	-1.08	<b>233</b>	60947329	-1.36
<b>234</b>	60947888	0.23	<b>235</b>	61154384	3.99	<b>235</b>	61163564	0.23
<b>237</b>	61163939	0.88	<b>238</b>	61164512	0.97	<b>239</b>	61164902	-0.19
<b>240</b>	61172988	3.17	<b>241</b>	61178119	2.10	<b>242</b>	61348576	1.76
<b>243</b>	61348720	2.37	<b>244</b>	61348723	3.76	<b>245</b>	61348782	2.60
<b>244</b>	61349132	2.94	<b>247</b>	61349146	1.98	<b>248</b>	61349888	2.34
<b>249</b>	61349947	2.67	<b>250</b>	61349952	1.88	<b>251</b>	61350344	1.63
<b>252</b>	61350850	2.73	<b>253</b>	62534659	1.78	<b>254</b>	62535817	1.94
<b>255</b>	62615426	3.38	<b>256</b>	62664729	<b>5.81</b>	<b>257</b>	62673298	1.61
<b>258</b>	62673469	1.81	<b>259</b>	62674173	1.69	<b>260</b>	63007510	<b>4.60</b>
<b>261</b>	63007688	0.34	<b>262</b>	63007689	3.11	<b>263</b>	63008241	3.23
<b>264</b>	63008242	3.93	<b>265</b>	63008411	3.22	<b>266</b>	63008947	3.22
<b>267</b>	63009131	3.27	<b>268</b>	63225133	1.25	<b>269</b>	63225501	1.61
<b>270</b>	63225597	2.22	<b>271</b>	63249423	1.37	<b>272</b>	63249723	2.10
<b>273</b>	63250452	0.53	<b>274</b>	63255024	0.38	<b>275</b>	63255033	0.46
<b>276</b>	63255410	1.49	<b>277</b>	63337309	1.42	<b>278</b>	63337436	1.21
<b>279</b>	63337751	0.20	<b>280</b>	63337787	0.46	<b>281</b>	63337835	-0.76
<b>282</b>	63341071	-0.57	<b>283</b>	63730528	<b>4.43</b>	<b>284</b>	63730628	3.24
<b>285</b>	63731252	<b>4.51</b>	<b>286</b>	63731738	3.03	<b>287</b>	63731983	<b>4.44</b>
<b>288</b>	63732790	3.04	<b>289</b>	63732924	4.08	<b>290</b>	63733032	<b>4.37</b>
<b>291</b>	63733401	3.53	<b>292</b>	63753519	0.86	<b>293</b>	63753705	1.78
<b>294</b>	63753722	4.11	<b>295</b>	63754035	0.04	<b>296</b>	63754173	2.79
<b>297</b>	63754498	2.13	<b>298</b>	63754538	2.16	<b>299</b>	63754952	1.04
<b>300</b>	63755036	3.34	<b>301</b>	63755117	1.42	<b>302</b>	63755163	1.06
<b>303</b>	63755364	<b>4.72</b>	<b>304</b>	63755519	1.64	<b>305</b>	63755572	3.17
<b>304</b>	63755711	1.51	<b>307</b>	63755905	4.11	<b>308</b>	63756056	1.40

<b>309</b>	63863712	-0.40	<b>310</b>	63872135	0.15	<b>311</b>	63873460	1.47
<b>312</b>	63909600	0.49	<b>313</b>	63910186	-0.95	<b>314</b>	63911779	0.08
<b>315</b>	64011000	1.48	<b>316</b>	64014000	2.03	<b>317</b>	64015005	-1.31
<b>318</b>	64015814	3.02	<b>319</b>	64021092	0.76	<b>320</b>	64021101	0.66
<b>321</b>	64021487	0.54	<b>322</b>	64026277	2.48	<b>323</b>	64027065	2.35
<b>324</b>	64081849	1.87	<b>325</b>	64082704	2.13	<b>326</b>	64083790	3.15
<b>327</b>	64173977	1.96	<b>328</b>	64173984	2.79	<b>329</b>	64175076	2.92
<b>330</b>	64979325	2.15	<b>331</b>	64979349	0.22	<b>332</b>	64980056	0.66
<b>333</b>	65191033	3.44	<b>334</b>	65191174	4.14	<b>335</b>	65191321	<b>4.77</b>
<b>336</b>	65191361	3.86	<b>337</b>	65191459	3.80	<b>338</b>	65191496	<b>4.82</b>
<b>339</b>	65417020	2.54	<b>340</b>	65418102	2.64	<b>341</b>	65449741	2.62
<b>342</b>	65536802	-2.98	<b>343</b>	65536998	3.93	<b>344</b>	65808217	3.12
<b>345</b>	65811798	<b>4.43</b>	<b>346</b>	65812692	<b>4.52</b>	<b>347</b>	65812696	3.82
<b>348</b>	66181679	1.07	<b>349</b>	66182035	0.64	<b>350</b>	66182089	1.25
<b>351</b>	66183177	1.69	<b>352</b>	66183302	2.18	<b>353</b>	66184392	2.09
<b>354</b>	72020299	0.44	<b>355</b>	73953442	3.77	<b>356</b>	73953443	2.81
<b>357</b>	73953444	2.78	<b>358</b>	73954407	2.96	<b>359</b>	73954408	3.34
<b>360</b>	73954409	3.84	<b>361</b>	73955270	3.62	<b>362</b>	73955271	2.35
<b>363</b>	73955272	2.74	<b>364</b>	73955378	2.00	<b>365</b>	73955379	2.98
<b>366</b>	73955380	2.19	<b>367</b>	73956558	1.77	<b>368</b>	73956559	0.84
<b>369</b>	73956560	0.89	<b>370</b>	73960300	4.16	<b>371</b>	73960301	3.53
<b>372</b>	73960304	2.01	<b>373</b>	73960305	3.14	<b>374</b>	73960306	1.39
<b>375</b>	73960307	2.12	<b>376</b>	73960310	2.61	<b>377</b>	73960316	0.53
<b>378</b>	73960357	-1.51	<b>379</b>	73960408	2.48	<b>380</b>	73960409	3.57
<b>381</b>	73960412	2.18	<b>382</b>	73960413	3.24	<b>383</b>	73960414	2.42
<b>384</b>	73960415	2.75	<b>385</b>	73960418	0.36	<b>386</b>	73960424	1.76
<b>387</b>	73960464	2.81	<b>388</b>	73960516	3.17	<b>389</b>	73960519	3.08
<b>390</b>	73960525	2.86	<b>391</b>	73960624	3.43	<b>392</b>	73960627	2.97
<b>393</b>	73960633	3.51	<b>394</b>	73960732	3.40	<b>395</b>	73960735	2.19
<b>396</b>	73960741	2.63	<b>397</b>	73962115	2.04	<b>398</b>	73962116	-0.75
<b>399</b>	73962121	-0.17	<b>400</b>	73962125	-0.66	<b>401</b>	73962126	-0.23
<b>402</b>	73962128	0.08	<b>403</b>	73962129	0.39	<b>404</b>	73962130	-0.86
<b>405</b>	73962131	1.37	<b>406</b>	73962132	0.65	<b>407</b>	73962135	0.19
<b>408</b>	73962136	-3.71	<b>409</b>	73962141	-3.11	<b>410</b>	73962182	-4.47
<b>411</b>	73962183	-2.13	<b>412</b>	73962223	-1.60	<b>413</b>	73962224	1.65
<b>414</b>	73962229	-0.60	<b>415</b>	73962233	-1.48	<b>416</b>	73962234	-0.28
<b>417</b>	73962236	0.64	<b>418</b>	73962237	0.79	<b>419</b>	73962238	-0.09
<b>420</b>	73962239	-0.56	<b>421</b>	73962240	0.24	<b>422</b>	73962243	1.31
<b>423</b>	73962244	-3.57	<b>424</b>	73962249	-1.13	<b>425</b>	73962290	-1.33
<b>426</b>	73962291	-7.27	<b>427</b>	73962331	-0.16	<b>428</b>	73962332	1.90
<b>429</b>	73962337	-0.35	<b>430</b>	73962341	1.20	<b>431</b>	73962342	2.07
<b>432</b>	73962344	1.41	<b>433</b>	73962345	1.89	<b>434</b>	73962346	-1.56
<b>435</b>	73962347	-2.19	<b>436</b>	73962348	-0.54	<b>437</b>	73962351	1.31
<b>438</b>	73962352	-1.73	<b>439</b>	73962357	-1.77	<b>440</b>	73962398	-0.97
<b>441</b>	73962399	-1.41	<b>442</b>	73962439	1.79	<b>443</b>	73962440	-0.95
<b>444</b>	73962445	-2.64	<b>445</b>	73962449	-0.80	<b>446</b>	73962450	1.51
<b>447</b>	73962452	0.59	<b>448</b>	73962453	-0.74	<b>449</b>	73962454	2.13
<b>450</b>	73962455	-1.91	<b>451</b>	73962456	-2.13	<b>452</b>	73962459	-0.50
<b>453</b>	73962460	0.40	<b>454</b>	73962465	2.24	<b>455</b>	73962506	-0.54
<b>456</b>	73962507	0.26	<b>457</b>	73962547	2.07	<b>458</b>	73962548	-0.00
<b>459</b>	73962553	-3.33	<b>460</b>	73962557	2.18	<b>461</b>	73962558	2.32
<b>462</b>	73962560	0.77	<b>463</b>	73962561	-0.17	<b>464</b>	73962562	1.33
<b>465</b>	73962563	1.23	<b>466</b>	73962564	2.14	<b>467</b>	73962567	0.91

<b>468</b>	73962568	-1.50	<b>469</b>	73962573	-3.08	<b>470</b>	73962614	-3.77
<b>471</b>	73962615	-2.76	<b>472</b>	73962655	1.95	<b>473</b>	73962656	0.34
<b>474</b>	73962661	-0.03	<b>475</b>	73962665	-0.02	<b>474</b>	73962666	-1.87
<b>477</b>	73962668	1.07	<b>478</b>	73962669	-0.62	<b>479</b>	73962670	-0.79
<b>480</b>	73962671	-0.08	<b>481</b>	73962672	2.31	<b>482</b>	73962675	-1.27
<b>483</b>	73962676	-1.52	<b>484</b>	73962681	-1.99	<b>485</b>	73962722	-0.51
<b>486</b>	73962723	-1.85	<b>487</b>	73965485	2.94	<b>488</b>	73965486	2.39
<b>489</b>	73965487	3.12	<b>490</b>	73966440	3.50	<b>491</b>	73966441	3.76
<b>492</b>	73966442	3.47	<b>493</b>	73967302	3.20	<b>494</b>	73967303	2.76
<b>495</b>	73967304	2.69	<b>496</b>	73967410	1.94	<b>497</b>	73967411	1.97
<b>498</b>	73967412	2.31	<b>499</b>	73968583	1.19	<b>500</b>	73968584	2.60
<b>501</b>	73968585	-0.71	<b>502</b>	73972307	3.93	<b>503</b>	73972308	3.49
<b>504</b>	73972311	2.78	<b>505</b>	73972312	3.26	<b>506</b>	73972313	<b>4.37</b>
<b>507</b>	73972314	<b>4.85</b>	<b>508</b>	73972317	3.70	<b>509</b>	73972323	3.67
<b>510</b>	73972364	4.03	<b>511</b>	73972415	3.43	<b>513</b>	73972416	<b>4.38</b>
<b>513</b>	73972419	2.36	<b>514</b>	73972420	3.41	<b>515</b>	73972421	<b>4.31</b>
<b>516</b>	73972422	4.08	<b>517</b>	73972425	1.92	<b>518</b>	73972431	1.34
<b>519</b>	73972471	1.37	<b>520</b>	73972523	3.58	<b>521</b>	73972526	<b>4.30</b>
<b>522</b>	73972532	3.75	<b>523</b>	73972631	3.48	<b>524</b>	73972634	<b>4.94</b>
<b>525</b>	73972640	3.82	<b>526</b>	73972739	<b>4.56</b>	<b>527</b>	73972742	2.44
<b>528</b>	73972748	3.14	<b>529</b>	73974108	1.88	<b>530</b>	73974109	0.58
<b>531</b>	73974114	1.25	<b>532</b>	73974118	1.50	<b>533</b>	73974119	-1.24
<b>534</b>	73974121	2.76	<b>535</b>	73974122	-0.53	<b>536</b>	73974123	0.12
<b>537</b>	73974124	0.41	<b>538</b>	73974125	-1.37	<b>539</b>	73974128	-3.94
<b>540</b>	73974129	1.49	<b>541</b>	73974134	-1.21	<b>542</b>	73974175	-5.78
<b>543</b>	73974176	-8.13	<b>544</b>	73974216	1.33	<b>545</b>	73974217	0.69
<b>546</b>	73974222	1.79	<b>547</b>	73974226	2.62	<b>548</b>	73974227	-0.01
<b>549</b>	73974229	0.18	<b>550</b>	73974230	2.17	<b>551</b>	73974231	1.07
<b>552</b>	73974232	2.43	<b>553</b>	73974233	0.98	<b>554</b>	73974236	2.29
<b>555</b>	73974237	2.11	<b>556</b>	73974242	0.52	<b>557</b>	73974283	2.02
<b>558</b>	73974284	1.54	<b>559</b>	73974324	-3.12	<b>560</b>	73974325	0.51
<b>561</b>	73974330	1.83	<b>562</b>	73974334	-0.22	<b>563</b>	73974335	-4.33
<b>564</b>	73974337	1.78	<b>565</b>	73974338	2.79	<b>566</b>	73974339	-2.50
<b>567</b>	73974340	-5.20	<b>568</b>	73974341	0.53	<b>569</b>	73974344	3.31
<b>570</b>	73974345	0.72	<b>571</b>	73974350	-2.18	<b>572</b>	73974391	-1.30
<b>573</b>	73974392	-6.27	<b>574</b>	73974432	1.01	<b>575</b>	73974433	1.18
<b>576</b>	73974438	0.41	<b>577</b>	73974442	0.90	<b>578</b>	73974443	1.20
<b>579</b>	73974445	2.73	<b>580</b>	73974446	0.67	<b>581</b>	73974447	0.07
<b>581</b>	73974448	1.38	<b>583</b>	73974449	0.21	<b>584</b>	73974452	0.82
<b>585</b>	73974453	2.42	<b>586</b>	73974458	0.67	<b>587</b>	73974499	0.92
<b>588</b>	73974500	-0.61	<b>589</b>	73974540	-1.46	<b>590</b>	73974541	1.86
<b>591</b>	73974546	0.76	<b>592</b>	73974550	0.11	<b>593</b>	73974551	-5.07
<b>594</b>	73974553	3.61	<b>595</b>	73974554	-1.46	<b>596</b>	73974555	1.35
<b>597</b>	73974556	-1.12	<b>598</b>	73974557	0.05	<b>599</b>	73974560	-3.58
<b>600</b>	73974561	2.54	<b>601</b>	73974566	-6.30	<b>602</b>	73974607	-4.60
<b>603</b>	73974654	1.74	<b>604</b>	73974649	2.18	<b>605</b>	73974648	0.88
<b>606</b>	73974608	-5.95	<b>607</b>	73974659	1.02	<b>608</b>	73974658	2.20
<b>609</b>	73974661	2.48	<b>610</b>	75429825	2.02	<b>611</b>	73974715	-3.76
<b>612</b>	73974714	-1.99	<b>613</b>	73974673	0.83	<b>614</b>	73974668	0.51
<b>615</b>	73974667	1.59	<b>616</b>	73974664	1.48	<b>617</b>	73974663	-0.23
<b>618</b>	73974662	2.51	<b>619</b>	75494268	3.93	<b>620</b>	78984833	0.43
<b>621</b>	78984830	2.47	<b>622</b>	78807110	1.39	<b>623</b>	78805420	1.74
<b>624</b>	78799808	0.84	<b>625</b>	78789833	2.56	<b>626</b>	78789811	2.27

<b>627</b>	78782613	3.14	<b>628</b>	78782560	3.01	<b>629</b>	77996274	3.51
<b>630</b>	79992610	0.23	<b>631</b>	79025484	3.77	<b>632</b>	79025480	<b>4.44</b>
<b>633</b>	79025464	3.88	<b>634</b>	79023197	4.12	<b>635</b>	79009410	3.95
<b>636</b>	78985728	3.45	<b>637</b>	78985611	-2.14	<b>638</b>	78985570	0.74
<b>639</b>	78985436	0.10	<b>640</b>	80126339	0.15	<b>641</b>	80115578	-0.01
<b>642</b>	80114703	<b>5.54</b>	<b>643</b>	80114547	3.90	<b>644</b>	80114103	0.51
<b>645</b>	80114040	3.48	<b>646</b>	80114039	1.82	<b>647</b>	80113960	2.87
<b>648</b>	79994431	0.23	<b>649</b>	79992728	-0.49	<b>650</b>	80367829	2.22
<b>651</b>	80367749	2.28	<b>652</b>	80367748	2.51	<b>653</b>	80367672	2.20
<b>654</b>	80367671	2.81	<b>655</b>	80127235	3.67	<b>656</b>	80127162	<b>4.78</b>
<b>657</b>	80126654	1.55	<b>658</b>	80126453	2.40	<b>659</b>	80126417	3.01
<b>660</b>	80372278	3.76	<b>661</b>	80372215	<b>5.14</b>	<b>662</b>	80372057	3.51
<b>663</b>	80372047	2.22	<b>664</b>	80371899	2.83	<b>665</b>	80368863	2.12
<b>666</b>	80368641	<b>4.71</b>	<b>667</b>	80368560	<b>4.69</b>	<b>668</b>	80368489	0.14
<b>669</b>	80368332	-1.69	<b>670</b>	80385306	1.25	<b>671</b>	80385302	1.13
<b>672</b>	80385281	1.94	<b>673</b>	80385280	3.31	<b>674</b>	80385271	3.77
<b>675</b>	80375577	0.79	<b>676</b>	80375576	2.04	<b>677</b>	80372531	4.14
<b>678</b>	80372356	<b>4.31</b>	<b>670</b>	80372294	4.18	<b>680</b>	80389436	2.20
<b>681</b>	80389417	2.53	<b>682</b>	80389289	3.21	<b>683</b>	80389287	<b>4.37</b>
<b>684</b>	80389272	<b>4.52</b>	<b>685</b>	80388841	2.50	<b>686</b>	80388840	2.36
<b>687</b>	80388828	2.64	<b>688</b>	80387324	1.14	<b>689</b>	80385337	2.94
<b>690</b>	80696959	3.53	<b>691</b>	80696786	3.85	<b>692</b>	80696644	3.19
<b>693</b>	80505026	1.09	<b>694</b>	80504906	-0.34	<b>695</b>	80504864	1.85
<b>696</b>	80391381	-1.45	<b>697</b>	80391320	2.68	<b>698</b>	80391300	1.69
<b>699</b>	80389557	4.03	<b>700</b>	81426398	2.54	<b>701</b>	81426274	2.10
<b>702</b>	81426229	2.62	<b>703</b>	81425357	1.64	<b>704</b>	81425120	1.90
<b>705</b>	81425012	2.37	<b>706</b>	80698220	<b>4.43</b>	<b>707</b>	80697514	2.78
<b>708</b>	80697510	2.32	<b>709</b>	80697231	3.74	<b>710</b>	82297477	-1.49
<b>711</b>	82128103	3.94	<b>712</b>	82128102	1.92	<b>713</b>	81777070	<b>5.14</b>
<b>714</b>	81712368	2.65	<b>715</b>	81708147	1.75	<b>716</b>	81707738	1.83
<b>717</b>	81428345	2.64	<b>718</b>	81427144	2.23	<b>719</b>	81426973	1.56
<b>720</b>	84169728	1.46	<b>721</b>	84169727	3.05	<b>722</b>	83530105	2.83
<b>723</b>	82705650	1.61	<b>724</b>	82705294	1.82	<b>725</b>	82705261	0.44
<b>726</b>	82705114	1.69	<b>727</b>	82704910	0.32	<b>728</b>	82704817	-0.11
<b>729</b>	82297478	1.01	<b>730</b>	84283536	3.52	<b>731</b>	84283507	2.82
<b>732</b>	84199291	0.73	<b>733</b>	84199290	0.01	<b>734</b>	84199289	2.54
<b>735</b>	84198025	1.76	<b>736</b>	84198024	1.57	<b>737</b>	84198023	2.24
<b>738</b>	84169736	1.30	<b>739</b>	84169729	2.63	<b>740</b>	93339906	<b>4.33</b>
<b>741</b>	93339890	3.99	<b>742</b>	93246437	<b>4.50</b>	<b>743</b>	91774495	2.71
<b>744</b>	86976259	<b>4.85</b>	<b>745</b>	86930217	1.63	<b>746</b>	86929363	1.51
<b>747</b>	86848716	1.74	<b>748</b>	86779915	1.44	<b>749</b>	84366211	2.03
<b>750</b>	94180283	2.45	<b>751</b>	94180282	2.01	<b>752</b>	94151075	3.99
<b>753</b>	93868486	3.46	<b>754</b>	93868485	3.25	<b>755</b>	93618696	-3.13
<b>756</b>	93618695	3.16	<b>757</b>	93605256	2.15	<b>758</b>	93605255	2.39
<b>759</b>	93339993	4.01	<b>760</b>	96357953	3.63	<b>761</b>	96357949	2.03
<b>762</b>	95357661	0.62	<b>763</b>	95357660	0.54	<b>764</b>	95357659	2.33
<b>765</b>	95357658	1.90	<b>764</b>	95181299	0.95	<b>767</b>	95181298	0.44
<b>768</b>	94690777	1.62	<b>769</b>	94684558	1.15	<b>770</b>	15889651	2.08
<b>771</b>	102638829	1.26	<b>772</b>	99849650	-0.79	<b>773</b>	99849649	-1.60
<b>774</b>	99849647	0.62	<b>775</b>	99849646	1.44	<b>776</b>	99637122	1.61
<b>777</b>	99637121	2.22	<b>778</b>	97325197	1.87	<b>779</b>	97325196	3.27
<b>780</b>	103440930	1.04	<b>781</b>	102874164	1.20	<b>782</b>	102874118	1.96
<b>783</b>	102783573	1.96	<b>784</b>	102783531	1.89	<b>785</b>	102639099	-0.08

<b>786</b>	102639085	2.67	<b>787</b>	102639034	2.34	<b>788</b>	102638936	-0.32
<b>789</b>	102638914	-0.59	<b>790</b>	103831289	-2.64	<b>791</b>	103831180	0.48
<b>792</b>	103831137	1.07	<b>793</b>	103795216	<b>5.37</b>	<b>794</b>	103512795	2.16
<b>795</b>	103512788	3.81	<b>796</b>	103512664	<b>4.27</b>	<b>797</b>	103512649	<b>4.51</b>
<b>798</b>	103441108	0.02	<b>799</b>	103441018	0.66	<b>800</b>	102638907	2.70
<b>801</b>	120831541	4.27	<b>802</b>	120833163	3.81	<b>803</b>	120832339	2.16
<b>804</b>	104872782	3.04	<b>805</b>	104872809	3.03	<b>806</b>	104873009	3.51
<b>807</b>	112497262	1.64	<b>808</b>	119582737	1.42	<b>809</b>	119584262	1.61
<b>810</b>	113264051	1.40	<b>811</b>	119330192	3.42	<b>812</b>	113265735	3.15
<b>813</b>	113265740	2.03	<b>814</b>	115733563	1.73	<b>815</b>	115733564	2.89
<b>816</b>	115733566	1.58	<b>817</b>	119305711	3.98	<b>818</b>	116850187	2.00
<b>819</b>	116850193	2.62	<b>820</b>	116850194	2.40	<b>821</b>	119289022	<b>5.19</b>
<b>822</b>	119297973	1.70	<b>823</b>	119306860	1.49	<b>824</b>	119306880	0.49
<b>825</b>	119325460	-0.84	<b>826</b>	119325468	0.98	<b>827</b>	119325478	1.35
<b>828</b>	119325479	0.27	<b>829</b>	119328124	-3.31	<b>830</b>	119328123	2.62
<b>831</b>	119581237	3.09	<b>832</b>	119581585	-2.63	<b>833</b>	119581671	0.34
<b>834</b>	119581673	0.99	<b>835</b>	119582173	1.73	<b>836</b>	119583041	1.52
<b>837</b>	119583267	2.40	<b>838</b>	119583639	1.80	<b>839</b>	119584127	2.14
<b>840</b>	119584769	1.19	<b>841</b>	119584777	2.28	<b>842</b>	119664777	-3.46
<b>843</b>	119739106	1.46	<b>844</b>	119786839	0.40	<b>845</b>	119786852	0.32
<b>846</b>	119828067	1.07	<b>847</b>	119869336	3.97	<b>848</b>	120506125	4.21
<b>849</b>	120506260	4.06	<b>850</b>	120506744	3.36	<b>851</b>	120506815	<b>4.27</b>
<b>852</b>	120508389	4.05	<b>853</b>	120651744	1.98	<b>854</b>	120651970	3.69
<b>855</b>	120653248	3.68	<b>856</b>	120654639	3.04	<b>857</b>	120655072	3.32
<b>858</b>	120827088	4.01	<b>859</b>	120828686	2.90	<b>860</b>	121661029	4.01
<b>861</b>	121661033	4.01	<b>862</b>	121824346	3.59	<b>863</b>	121824838	3.08
<b>864</b>	121824878	3.26	<b>865</b>	121825533	1.92	<b>866</b>	143937221	2.44
<b>867</b>	144323804	1.39	<b>868</b>	15547694	2.06	<b>869</b>	157365121	<b>4.99</b>
<b>870</b>	157365122	<b>4.99</b>	<b>871</b>	157539843	<b>4.99</b>	<b>872</b>	157802801	2.25
<b>873</b>	158456315	<b>4.99</b>	<b>874</b>	121614975	<b>4.60</b>	<b>875</b>	119262417	1.75
<b>876</b>	120607799	3.37	<b>877</b>	119264229	1.11	<b>878</b>	120607803	1.57
<b>879</b>	419358	<b>4.34</b>	<b>880</b>	119314933	2.16	<b>881</b>	119280651	-0.39
<b>882</b>	43271352	-3.05	<b>883</b>	43272158	2.32	<b>884</b>	119294254	-0.48
<b>885</b>	119322166	3.26	<b>886</b>	119263956	4.04	<b>887</b>	119270747	<b>4.75</b>
<b>888</b>	119273294	<b>4.43</b>	<b>889</b>	119294252	1.08	<b>890</b>	119314932	2.14
<b>891</b>	119280896	2.92	<b>892</b>	119280650	1.48	<b>893</b>	119299419	1.79
<b>894</b>	119299421	1.75	<b>895</b>	119259964	0.38	<b>896</b>	119259960	0.46
<b>897</b>	119259955	1.49	<b>898</b>	7127604	3.44	<b>899</b>	119261370	3.53
<b>900</b>	119261366	2.32	<b>901</b>	119261361	<b>4.43</b>	<b>902</b>	13689668	<b>4.32</b>
<b>903</b>	121614298	2.39	<b>904</b>	119297968	3.94	<b>905</b>	119297971	1.15
<b>906</b>	121514689	1.14	<b>907</b>	102992897	2.06	<b>908</b>	103188617	0.97
<b>909</b>	103188620	0.68	<b>910</b>	103188646	0.97	<b>911</b>	103188705	-0.99
<b>912</b>	103188765	-0.99	<b>913</b>	103797382	2.75	<b>914</b>	103797386	4.08
<b>915</b>	103797425	3.87	<b>916</b>	103814207	<b>4.28</b>	<b>917</b>	103814217	<b>4.28</b>
<b>918</b>	103814241	3.77	<b>919</b>	103814914	3.69	<b>920</b>	103814923	3.69
<b>921</b>	103814947	<b>4.52</b>	<b>922</b>	104861316	<b>5.22</b>	<b>923</b>	104868578	1.23
<b>924</b>	104921235	3.16	<b>925</b>	104983720	1.82	<b>926</b>	104983759	1.25
<b>927</b>	104983765	2.91	<b>928</b>	104983856	0.66	<b>929</b>	104983866	2.19
<b>930</b>	104983869	1.30	<b>931</b>	104983872	3.13	<b>932</b>	104983873	1.36
<b>933</b>	104983875	1.91	<b>934</b>	104983876	0.05	<b>935</b>	104983878	2.33
<b>936</b>	104983879	-0.15	<b>937</b>	104983939	0.41	<b>938</b>	104983940	-1.41
<b>939</b>	104984043	-0.61	<b>940</b>	104984044	1.00	<b>941</b>	104984099	2.34
<b>942</b>	104984293	-1.86	<b>943</b>	104984326	2.56	<b>944</b>	104984401	-0.35

<b>945</b>	104984440	0.71	<b>946</b>	104984708	1.72	<b>947</b>	104984732	2.04
<b>948</b>	104984843	2.66	<b>949</b>	106313913	1.28	<b>950</b>	106313927	1.08
<b>951</b>	106314029	1.08	<b>952</b>	119281166	1.64	<b>953</b>	112497263	1.49
<b>954</b>	112497264	2.95	<b>955</b>	112497271	2.21	<b>956</b>	112497278	3.53
<b>957</b>	112701398	2.55	<b>958</b>	113264255	3.43	<b>959</b>	113264256	1.32
<b>960</b>	113465681	<b>4.50</b>	<b>961</b>	113498613	<b>4.73</b>	<b>962</b>	113498620	4.14
<b>963</b>	113507833	2.94	<b>964</b>	113581353	1.04	<b>965</b>	113581398	1.04
<b>966</b>	113651970	1.12	<b>967</b>	113651971	2.76	<b>968</b>	113652013	2.27
<b>969</b>	113652045	1.30	<b>970</b>	113652046	0.76	<b>971</b>	113652047	2.31
<b>972</b>	113652048	0.81	<b>973</b>	113652329	0.71	<b>974</b>	113652393	1.91
<b>975</b>	113652415	1.71	<b>976</b>	113775654	1.76	<b>977</b>	113775668	2.87
<b>978</b>	113775674	1.76	<b>979</b>	114265144	2.24	<b>980</b>	114924608	3.28
<b>981</b>	114924649	1.82	<b>982</b>	114924840	2.27	<b>983</b>	114924855	1.25
<b>984</b>	114924872	2.91	<b>985</b>	114925134	0.66	<b>986</b>	114925197	3.97
<b>987</b>	114925215	1.36	<b>988</b>	114925218	0.81	<b>989</b>	114925219	0.05
<b>990</b>	114925222	0.65	<b>991</b>	114925224	-0.15	<b>992</b>	114925379	0.41
<b>993</b>	114925381	-1.41	<b>994</b>	114926655	1.46	<b>995</b>	114926657	1.00
<b>996</b>	114927074	2.34	<b>997</b>	114928038	-1.86	<b>998</b>	114928127	2.56
<b>999</b>	114928375	-0.35	<b>1000</b>	114929244	2.41	<b>1001</b>	114929245	3.03
<b>1002</b>	114929274	2.04	<b>1003</b>	115733571	2.36	<b>1004</b>	115734583	2.72
<b>1005</b>	115737390	1.38	<b>1006</b>	116034634	<b>4.50</b>	<b>1007</b>	102992756	2.72
<b>1008</b>	102992843	2.06	<b>1009</b>	61959550	-4.14	<b>1010</b>	61960699	3.69
<b>1011</b>	61960722	-4.14	<b>1012</b>	61960897	2.35	<b>1013</b>	62119501	3.86
<b>1014</b>	62198761	3.32	<b>1015</b>	62199485	3.22	<b>1016</b>	62639881	3.15
<b>1017</b>	62641146	4.09	<b>1018</b>	62642617	4.02	<b>1019</b>	63692947	1.11
<b>1020</b>	63693665	1.11	<b>1021</b>	63753939	2.75	<b>1022</b>	63754389	3.00
<b>1023</b>	63754497	2.17	<b>1024</b>	63755397	2.12	<b>1025</b>	63958631	-0.75
<b>1026</b>	63959282	-0.75	<b>1027</b>	64082819	1.71	<b>1028</b>	64082829	1.71
<b>1029</b>	70298314	1.32	<b>1030</b>	75429824	2.02	<b>1031</b>	75482523	3.02
<b>1032</b>	77828094	2.83	<b>1033</b>	78037378	0.24	<b>1034</b>	78948148	<b>4.48</b>
<b>1035</b>	78948150	2.31	<b>1036</b>	78955115	0.64	<b>1037</b>	78957833	3.30
<b>1038</b>	78984583	0.57	<b>1039</b>	78984754	<b>4.54</b>	<b>1040</b>	78985360	0.75
<b>1041</b>	78985381	2.45	<b>1042</b>	78985382	0.11	<b>1043</b>	78985390	3.19
<b>1044</b>	78985391	4.00	<b>1045</b>	78985407	1.84	<b>1046</b>	78985446	1.75
<b>1047</b>	78985447	4.20	<b>1048</b>	78985507	-2.19	<b>1049</b>	78985522	2.51
<b>1050</b>	78985523	2.86	<b>1051</b>	78985535	3.17	<b>1052</b>	78985549	<b>5.29</b>
<b>1053</b>	78985583	2.88	<b>1054</b>	78985602	1.44	<b>1055</b>	78985606	1.38
<b>1056</b>	78985610	1.39	<b>1057</b>	78985623	3.78	<b>1058</b>	78985631	1.52
<b>1059</b>	78985632	0.42	<b>1060</b>	78985633	2.66	<b>1061</b>	78985637	-0.52
<b>1062</b>	78985662	2.15	<b>1063</b>	78985688	3.54	<b>1064</b>	78985689	3.84
<b>1065</b>	78985694	0.92	<b>1066</b>	78985711	3.84	<b>1067</b>	78985719	-2.29
<b>1068</b>	78985730	1.76	<b>1069</b>	78985740	3.83	<b>1070</b>	78985742	3.11
<b>1071</b>	78985750	3.85	<b>1072</b>	78985751	3.11	<b>1073</b>	78985755	<b>5.85</b>
<b>1074</b>	78985760	0.70	<b>1075</b>	78986441	<b>4.35</b>	<b>1076</b>	78986976	3.56
<b>1077</b>	78991363	2.59	<b>1078</b>	78991366	3.64	<b>1079</b>	79469787	-0.03
<b>1080</b>	79470482	1.06	<b>1081</b>	79471100	1.06	<b>1082</b>	79489536	-4.53
<b>1083</b>	79490266	-2.18	<b>1084</b>	79490282	-2.18	<b>1085</b>	80395577	2.24
<b>1086</b>	80395667	2.67	<b>1087</b>	80395950	<b>4.80</b>	<b>1088</b>	81424660	0.85
<b>1089</b>	81424917	0.73	<b>1090</b>	81425250	0.73	<b>1091</b>	81808470	<b>4.50</b>
<b>1092</b>	121614297	<b>4.59</b>	<b>1093</b>	81808657	2.39	<b>1094</b>	81808812	1.33
<b>1095</b>	81809040	1.06	<b>1096</b>	81809066	1.06	<b>1097</b>	82938809	<b>4.66</b>
<b>1098</b>	82944712	3.71	<b>1099</b>	82944933	<b>4.66</b>	<b>1100</b>	93271171	0.99
<b>1101</b>	93372536	0.90	<b>1102</b>	93372537	1.20	<b>1103</b>	93372542	1.53

<b>1104</b>	93372855	-1.38	<b>1105</b>	93372856	2.99	<b>1106</b>	93372859	1.79
<b>1107</b>	56831878	1.66	<b>1108</b>	12653779	2.30	<b>1109</b>	28202689	3.81
<b>1110</b>	28203727	0.94	<b>1111</b>	28203729	2.21	<b>1112</b>	28206031	<b>4.30</b>
<b>1113</b>	28206453	<b>4.56</b>	<b>1114</b>	28206590	0.47	<b>1115</b>	28206592	3.16
<b>1116</b>	28365351	0.92	<b>1117</b>	28365353	3.51	<b>1118</b>	28707903	2.86
<b>1119</b>	28707911	2.48	<b>1120</b>	28983176	1.40	<b>1121</b>	40613168	4.01
<b>1122</b>	43263477	2.16	<b>1123</b>	43264262	1.28	<b>1124</b>	43265038	<b>4.25</b>
<b>1125</b>	43265867	1.49	<b>1126</b>	43267228	1.69	<b>1127</b>	43268807	-0.39
<b>1128</b>	43269622	-0.28	<b>1129</b>	43270488	2.41	<b>1130</b>	119280898	2.39
<b>1131</b>	119281167	2.32	<b>1132</b>	43272993	2.06	<b>1133</b>	43273815	-0.48
<b>1134</b>	43274609	0.17	<b>1135</b>	43295004	0.39	<b>1136</b>	43295932	3.26
<b>1137</b>	43374241	1.26	<b>1138</b>	43375311	2.17	<b>1139</b>	43570269	2.46
<b>1140</b>	43571236	1.46	<b>1141</b>	43572263	1.94	<b>1142</b>	43579132	-0.44
<b>1143</b>	43588723	2.65	<b>1144</b>	43588748	-4.07	<b>1145</b>	43588837	-0.61
<b>1146</b>	43589724	<b>4.71</b>	<b>1147</b>	54871946	-1.44	<b>1148</b>	54871960	1.01
<b>1149</b>	54871968	1.78	<b>1150</b>	54871995	1.51	<b>1151</b>	54872998	-2.62
<b>1152</b>	54892028	2.90	<b>1153</b>	54913392	3.56	<b>1154</b>	172564213	1.62
<b>1155</b>	55029717	<b>5.11</b>	<b>1156</b>	55030025	<b>4.26</b>	<b>1157</b>	55030026	3.76
<b>1158</b>	55033313	3.86	<b>1159</b>	55102112	3.15	<b>1160</b>	55150348	1.08
<b>1161</b>	55209460	3.01	<b>1162</b>	55209551	3.54	<b>1163</b>	55210579	2.86
<b>1164</b>	55226570	-0.41	<b>1165</b>	60938436	1.39	<b>1166</b>	60945629	-1.12
<b>1167</b>	60945632	1.39	<b>1168</b>	60945995	1.76	<b>1169</b>	60946680	0.14
<b>1170</b>	60953936	0.05	<b>1171</b>	60963470	4.00	<b>1172</b>	60995063	4.08
<b>1173</b>	61149372	3.89	<b>1174</b>	61153869	-0.65	<b>1175</b>	61153993	0.36
<b>1176</b>	61154002	1.54	<b>1177</b>	61154333	2.92	<b>1178</b>	61154674	3.92
<b>1179</b>	61155192	1.48	<b>1180</b>	61155209	1.08	<b>1181</b>	61155527	1.94
<b>1182</b>	61155785	1.49	<b>1183</b>	61155789	-0.88	<b>1184</b>	61155885	-0.64
<b>1185</b>	61156059	1.03	<b>1186</b>	61156114	0.80	<b>1187</b>	61156396	0.95
<b>1188</b>	61156452	-1.09	<b>1189</b>	61156468	-1.19	<b>1190</b>	61163184	0.14
<b>1191</b>	61163359	-1.12	<b>1192</b>	61163635	0.05	<b>1193</b>	61164166	1.05
<b>1194</b>	61165058	0.03	<b>1195</b>	61165259	-0.78	<b>1196</b>	61248880	3.73
<b>1197</b>	61249641	3.73	<b>1198</b>	61349333	3.22	<b>1199</b>	61512748	<b>4.42</b>
<b>1200</b>	61512872	<b>4.42</b>	<b>1201</b>	61878042	1.79	<b>1202</b>	61879474	1.75
<b>1203</b>	61958556	2.04	<b>1204</b>	61958932	<b>4.43</b>	<b>1205</b>	61959526	3.69
<b>1206</b>	61959545	2.04	<b>1207</b>	159700243	2.93	<b>1208</b>	10607786	2.41
<b>1209</b>	11737484	-0.18	<b>1210</b>	117708917	0.60	<b>1211</b>	117710453	1.15
<b>1212</b>	123925030	0.65	<b>1213</b>	126517062	0.60	<b>1214</b>	126517300	-0.85
<b>1215</b>	12653777	4.01	<b>1216</b>	129099300	<b>4.27</b>	<b>1217</b>	130371628	-0.09
<b>1218</b>	131444257	2.30	<b>1219</b>	69930768	1.93	<b>1220</b>	135274796	3.64
<b>1221</b>	137544886	2.27	<b>1222</b>	13851005	3.84	<b>1223</b>	156361685	1.67
<b>1224</b>	156361686	1.67	<b>1225</b>	142951152	3.68	<b>1226</b>	141007532	0.52
<b>1227</b>	141790754	4.20	<b>1228</b>	142050187	2.49	<b>1229</b>	142252286	1.22
<b>1230</b>	142904159	0.53	<b>1231</b>	14308254	1.36	<b>1232</b>	14308255	1.63
<b>1233</b>	144041071	3.31	<b>1234</b>	146429274	3.91	<b>1235</b>	152748481	3.14
<b>1236</b>	153709917	1.75	<b>1237</b>	153723179	2.80	<b>1238</b>	153805136	3.14
<b>1239</b>	160258543	2.79	<b>1240</b>	161728297	1.27	<b>1241</b>	163511621	0.11
<b>1242</b>	166503898	0.11	<b>1243</b>	166554446	4.20	<b>1244</b>	170200617	<b>4.23</b>
<b>1245</b>	19037328	3.27	<b>1246</b>	20305647	<b>4.95</b>	<b>1247</b>	20343077	0.50
<b>1248</b>	90926968	1.40	<b>1249</b>	22326993	1.61	<b>1250</b>	22691288	2.10
<b>1251</b>	23548413	<b>5.60</b>	<b>1252</b>	24689409	3.62	<b>1253</b>	24691464	3.02
<b>1254</b>	56831875	<b>5.55</b>	<b>1255</b>	24694740	2.85	<b>1256</b>	24702501	3.81
<b>1257</b>	24704236	2.90	<b>1258</b>	24705818	3.16	<b>1259</b>	24711795	1.11
<b>1260</b>	28168920	1.57	<b>1261</b>	28168923	3.62	<b>1262</b>	28170714	<b>5.25</b>

<b>1263</b>	28173928	3.98	<b>1264</b>	28174002	3.53	<b>1265</b>	28174004	3.44
<b>1266</b>	28181004	<b>5.56</b>	<b>1267</b>	28181466	4.21	<b>1268</b>	28183864	3.56
<b>1269</b>	28199555	3.75	<b>1270</b>	28199557	4.17	<b>1271</b>	28199560	3.63
<b>1272</b>	28199563	<b>4.69</b>	<b>1273</b>	24190752	<b>4.34</b>	<b>1274</b>	169235943	2.16
<b>1275</b>	155713726	2.93	<b>1276</b>	54223410	2.87	<b>1277</b>	59904519	-1.72
<b>1278</b>	160782440	3.58	<b>1279</b>	60060249	1.49	<b>1280</b>	172593162	2.14
<b>1281</b>	28208958	3.78	<b>1282</b>	142904143	1.71	<b>1283</b>	68552443	0.99
<b>1284</b>	69636252	4.06	<b>1285</b>	69719714	3.93	<b>1286</b>	70247604	2.09
<b>1287</b>	70247608	2.09	<b>1288</b>	70337104	2.93	<b>1289</b>	70919917	2.87
<b>1290</b>	71211471	2.87	<b>1291</b>	7127601	<b>5.15</b>	<b>1292</b>	7127602	<b>5.00</b>
<b>1293</b>	7127603	<b>5.09</b>	<b>1294</b>	142198538	2.03	<b>1295</b>	89903641	1.06
<b>1296</b>	22311776	4.01	<b>1297</b>	13851004	3.22	<b>1298</b>	69931274	3.84
<b>1299</b>	14308246	2.68	<b>1300</b>	14308247	2.94	<b>1301</b>	14515701	1.66
<b>1302</b>	163408460	2.06	<b>1303</b>	15926064	3.33	<b>1304</b>	18654719	-0.46
<b>1305</b>	21303297	1.60	<b>1306</b>	21710738	1.61	<b>1307</b>	142463846	1.61
<b>1308</b>	22691174	3.50	<b>1309</b>	22691321	1.75	<b>1310</b>	22810719	0.32
<b>1311</b>	24694900	4.03	<b>1312</b>	24705730	4.22	<b>1313</b>	28181797	<b>4.72</b>
<b>1314</b>	28205851	<b>4.74</b>	<b>1315</b>	36688998	<b>5.30</b>	<b>1316</b>	40618648	<b>6.14</b>
<b>1317</b>	43125971	1.67	<b>1318</b>	53685946	3.55	<b>1319</b>	53856450	0.74
<b>1320</b>	54148047	0.13	<b>1321</b>	69688590	2.87	<b>1322</b>	54324515	1.45
<b>1323</b>	54395098	4.09	<b>1324</b>	54419464	1.76	<b>1325</b>	54475821	1.56
<b>1326</b>	157704384	-1.72	<b>1327</b>	142364566	1.49	<b>1328</b>	60073890	1.52
<b>1329</b>	172359079	2.14	<b>1330</b>	61165306	1.05	<b>1331</b>	63692967	0.57
<b>1332</b>	142063943	0.99	<b>1333</b>	69053477	-0.33	<b>1334</b>	69636251	4.06
<b>1335</b>	10263474	0.37	<b>1336</b>	160713560	2.41	<b>1337</b>	12653778	2.30
<b>1338</b>	119585368	3.33	<b>1339</b>	119664778	3.54	<b>1340</b>	119665145	4.21
<b>1341</b>	119666447	3.97	<b>1342</b>	119666574	3.71	<b>1343</b>	119667670	<b>4.59</b>
<b>1344</b>	119722788	2.94	<b>1345</b>	119722800	<b>4.27</b>	<b>1346</b>	119722802	2.82
<b>1347</b>	119739107	1.46	<b>1348</b>	119739117	-0.04	<b>1349</b>	119786838	0.40
<b>1350</b>	119786853	0.32	<b>1351</b>	119855332	2.70	<b>1352</b>	120172815	2.30
<b>1353</b>	120504699	<b>4.55</b>	<b>1354</b>	120505749	<b>5.22</b>	<b>1355</b>	120506126	4.21
<b>1356</b>	120506261	4.06	<b>1357</b>	120506745	3.36	<b>1358</b>	120506816	<b>4.27</b>
<b>1359</b>	120508242	<b>5.10</b>	<b>1360</b>	120508390	4.05	<b>1361</b>	120651675	3.25
<b>1362</b>	120651745	1.98	<b>1363</b>	120651971	3.69	<b>1364</b>	120652071	3.24
<b>1365</b>	120652867	3.06	<b>1366</b>	120652869	3.99	<b>1367</b>	120653249	3.68
<b>1368</b>	120654638	3.04	<b>1369</b>	120654841	3.39	<b>1370</b>	120655073	3.32
<b>1371</b>	120826666	4.17	<b>1372</b>	120826751	3.86	<b>1373</b>	120826827	4.02
<b>1374</b>	120827089	4.01	<b>1375</b>	120828687	2.90	<b>1376</b>	120831287	<b>4.68</b>
<b>1377</b>	121216180	3.97	<b>1378</b>	121219308	2.41	<b>1379</b>	121571599	2.05
<b>1380</b>	121685278	0.60	<b>1381</b>	121685279	0.87	<b>1382</b>	121685280	0.85
<b>1383</b>	121822595	0.49	<b>1384</b>	124435166	1.78	<b>1385</b>	124435167	1.37
<b>1386</b>	124469462	0.36	<b>1387</b>	124469463	1.86	<b>1388</b>	124469464	0.38
<b>1389</b>	124469465	1.16	<b>1390</b>	124517159	0.51	<b>1391</b>	124517160	-0.69
<b>1392</b>	124517161	-0.29	<b>1393</b>	124517162	-2.12	<b>1394</b>	124517332	0.87
<b>1395</b>	124517333	-1.89	<b>1396</b>	124517334	-1.42	<b>1397</b>	124517335	1.77
<b>1398</b>	124576144	3.33	<b>1399</b>	124576145	1.42	<b>1400</b>	124658541	1.17
<b>1401</b>	124658542	1.64	<b>1402</b>	125505202	3.43	<b>1403</b>	125505706	3.46
<b>1404</b>	161351001	4.01	<b>1405</b>	127121119	4.01	<b>1406</b>	127121977	2.94
<b>1407</b>	129996133	2.58	<b>1408</b>	130706289	3.29	<b>1409</b>	13118309	3.37
<b>1410</b>	142063925	2.30	<b>1411</b>	13149603	1.93	<b>1412</b>	131872047	1.64
<b>1413</b>	131952134	3.11	<b>1414</b>	133709264	2.28	<b>1415</b>	133772959	0.16
<b>1416</b>	133882849	2.38	<b>1417</b>	133943969	0.29	<b>1418</b>	133978743	2.17
<b>1419</b>	133978753	-0.62	<b>1420</b>	134028812	0.99	<b>1421</b>	13601874	1.45

<b>1422</b>	136516009	1.33	<b>1423</b>	13689667	<b>4.32</b>	<b>1424</b>	142050186	2.49
<b>1425</b>	142198689	3.73	<b>1426</b>	142888704	0.57	<b>1427</b>	142904158	0.53
<b>1428</b>	143059631	3.91	<b>1429</b>	145505192	1.47	<b>1430</b>	164890221	<b>4.61</b>
<b>1431</b>	121614974	<b>4.34</b>	<b>1432</b>	119262183	3.44	<b>1433</b>	113639999	2.24
<b>1434</b>	113640008	2.12	<b>1435</b>	113736084	2.86	<b>1436</b>	113747672	0.57
<b>1437</b>	113824441	<b>4.32</b>	<b>1438</b>	113824459	2.69	<b>1439</b>	113824462	3.26
<b>1440</b>	113975795	4.12	<b>1441</b>	113975808	3.79	<b>1442</b>	113975832	<b>4.45</b>
<b>1443</b>	114266972	3.69	<b>1444</b>	114828548	-0.83	<b>1445</b>	114831893	2.48
<b>1446</b>	114831927	1.92	<b>1447</b>	114831928	2.96	<b>1448</b>	114831966	1.98
<b>1449</b>	114831967	2.18	<b>1450</b>	114926271	3.20	<b>1451</b>	114926694	-0.10
<b>1452</b>	114926723	-1.20	<b>1453</b>	114927966	3.36	<b>1454</b>	114928690	1.48
<b>1455</b>	114929402	2.41	<b>1456</b>	115152556	1.62	<b>1457</b>	115152557	3.03
<b>1458</b>	115152563	3.00	<b>1459</b>	115159811	2.11	<b>1460</b>	115159820	1.04
<b>1461</b>	115159821	2.32	<b>1462</b>	115269328	-3.12	<b>1463</b>	115269336	-0.48
<b>1464</b>	115269337	-3.84	<b>1465</b>	115269532	0.40	<b>1466</b>	115269540	0.14
<b>1467</b>	115269541	0.60	<b>1468</b>	115714440	0.07	<b>1469</b>	115714443	-1.86
<b>1470</b>	119260864	1.73	<b>1471</b>	119260869	2.89	<b>1472</b>	119260871	1.58
<b>1473</b>	115733578	<b>4.55</b>	<b>1474</b>	115733581	3.45	<b>1475</b>	115737729	<b>4.35</b>
<b>1476</b>	115737800	<b>5.03</b>	<b>1477</b>	115737801	3.80	<b>1478</b>	115737823	<b>4.98</b>
<b>1479</b>	116123503	-0.16	<b>1480</b>	116123567	0.73	<b>1481</b>	116123665	1.01
<b>1482</b>	116298839	4.19	<b>1483</b>	116298914	2.78	<b>1484</b>	116651616	3.42
<b>1485</b>	116651667	2.99	<b>1486</b>	116651808	1.03	<b>1487</b>	116651901	3.01
<b>1488</b>	116652037	3.03	<b>1489</b>	116652067	3.13	<b>1490</b>	116817300	3.24
<b>1491</b>	116817301	3.33	<b>1492</b>	116817314	2.52	<b>1493</b>	116849049	3.76
<b>1494</b>	116849143	4.06	<b>1495</b>	116849144	3.22	<b>1496</b>	116850208	2.75
<b>1497</b>	116850482	2.22	<b>1498</b>	116850515	2.77	<b>1499</b>	116850529	3.64
<b>1500</b>	116850583	3.97	<b>1501</b>	116850584	3.34	<b>1502</b>	116851371	2.07
<b>1503</b>	119288903	3.36	<b>1504</b>	119289012	<b>5.55</b>	<b>1505</b>	119289021	<b>5.19</b>
<b>1506</b>	119289026	4.20	<b>1507</b>	119297972	1.70	<b>1508</b>	119306859	1.49
<b>1509</b>	119306879	0.49	<b>1510</b>	119306882	0.57	<b>1511</b>	119325459	-0.84
<b>1512</b>	119325467	0.98	<b>1513</b>	157534391	-0.96	<b>1514</b>	119325480	0.27
<b>1515</b>	119325681	1.19	<b>1516</b>	119345193	0.36	<b>1517</b>	119345205	-0.30
<b>1518</b>	119496972	3.36	<b>1519</b>	119581236	3.09	<b>1520</b>	119581584	-2.63
<b>1521</b>	119581670	0.34	<b>1522</b>	119581672	0.99	<b>1523</b>	119582172	1.73
<b>1524</b>	119582716	1.81	<b>1525</b>	119582959	1.78	<b>1526</b>	119583040	1.52
<b>1527</b>	119583266	2.40	<b>1528</b>	119583638	1.80	<b>1529</b>	119584126	2.14
<b>1530</b>	119584768	1.19	<b>1531</b>	119584776	2.28	<b>1532</b>	119585276	2.79
<b>1533</b>	103831352	0.72	<b>1534</b>	103831403	3.23	<b>1535</b>	103831405	<b>5.39</b>
<b>1536</b>	103831577	-2.15	<b>1537</b>	103831663	3.92	<b>1538</b>	120383310	3.04
<b>1539</b>	120383340	3.03	<b>1540</b>	120383569	3.51	<b>1541</b>	104903445	3.23
<b>1542</b>	104984012	1.77	<b>1543</b>	104984048	-0.10	<b>1544</b>	104984055	0.88
<b>1545</b>	104984254	0.45	<b>1546</b>	104984521	3.48	<b>1547</b>	104984850	2.26
<b>1548</b>	105937369	3.96	<b>1549</b>	105937562	3.85	<b>1550</b>	105937576	3.94
<b>1551</b>	106285880	<b>5.32</b>	<b>1552</b>	106286322	<b>4.34</b>	<b>1553</b>	106286344	3.89
<b>1554</b>	106608976	1.45	<b>1555</b>	106609054	0.51	<b>1556</b>	106609451	2.43
<b>1557</b>	107158649	<b>5.05</b>	<b>1558</b>	107158690	<b>5.05</b>	<b>1559</b>	107158819	<b>4.40</b>
<b>1560</b>	107568796	<b>5.05</b>	<b>1561</b>	107569642	<b>4.73</b>	<b>1562</b>	110280276	2.83
<b>1563</b>	110280290	2.10	<b>1564</b>	110280373	0.70	<b>1565</b>	110297655	3.11
<b>1566</b>	110301500	2.73	<b>1567</b>	110301502	1.61	<b>1568</b>	110408059	3.31
<b>1569</b>	110413940	1.08	<b>1570</b>	110414045	1.51	<b>1571</b>	110620313	1.64
<b>1572</b>	110620314	2.37	<b>1573</b>	110620384	1.57	<b>1574</b>	110620398	2.60
<b>1575</b>	110622586	0.73	<b>1576</b>	110755312	4.17	<b>1577</b>	110833186	3.63
<b>1578</b>	110833187	<b>5.07</b>	<b>1579</b>	110833190	3.53	<b>1580</b>	110833191	<b>4.63</b>

<b>1581</b>	110833291	3.47	<b>1582</b>	110833292	<b>4.62</b>	<b>1583</b>	110852476	3.25
<b>1584</b>	110852544	3.28	<b>1585</b>	112465164	0.18	<b>1586</b>	112465165	1.62
<b>1587</b>	112502154	1.04	<b>1588</b>	112511748	1.00	<b>1589</b>	112511749	1.14
<b>1590</b>	112990780	3.59	<b>1591</b>	112990798	<b>4.62</b>	<b>1592</b>	113051999	2.01
<b>1593</b>	113052025	3.95	<b>1594</b>	113052026	3.07	<b>1595</b>	113052134	3.53
<b>1596</b>	113052160	3.81	<b>1597</b>	113052161	<b>4.64</b>	<b>1598</b>	113052672	1.69
<b>1599</b>	113052696	1.34	<b>1600</b>	113052697	1.06	<b>1601</b>	113260197	1.04
<b>1602</b>	113263755	3.85	<b>1603</b>	113263964	<b>5.17</b>	<b>1604</b>	119305708	1.40
<b>1605</b>	113264052	4.11	<b>1606</b>	119584247	3.15	<b>1607</b>	119584792	2.03
<b>1608</b>	113500181	3.36	<b>1609</b>	113548531	3.36	<b>1610</b>	113639766	0.65
<b>1611</b>	113639997	2.22	<b>1612</b>	113639998	2.39	<b>1613</b>	81808654	<b>4.59</b>
<b>1614</b>	54978889	1.39	<b>1615</b>	24694455	<b>5.55</b>	<b>1616</b>	61154327	2.14

---



# RÉSUMÉ

---



## Résumé

HDAC2 (Histone Deacetylase 2) est une enzyme de classe I jouant un rôle central dans la régulation épigénétique de l'expression génique et constituant une cible thérapeutique prometteuse pour diverses pathologies, notamment le cancer et les troubles neurologiques. Dans cette étude, nous avons employé deux approches de docking moléculaire : Surflex-Dock et le nouvel algorithme DiffDock-L, afin de proposer de potentiels inhibiteurs sélectifs de HDAC2. Un criblage virtuel a mis en évidence trois composés, nommés **S1**, **S5** et **S15**, présentant des scores de liaison respectifs de 6,14 ; 5,60 et 5,30 sur Surflex-Dock, et de 0,40 ; 0,41 et 0,35 sur DiffDock-L. Les profils ADMET de ces molécules ont été prédits à l'aide de serveurs basés sur l'apprentissage profond, révélant des propriétés pharmacocinétiques favorables pour un développement ultérieur.

**Mots-clés :** Histone désacétylase 2, Docking moléculaire, Inhibiteurs, DiffDock-L, Surflex-Dock, Apprentissage profond, ADMET.

## Abstract

Histone Deacetylase 2 (HDAC2) is a class I enzyme that plays a central role in the epigenetic regulation of gene expression and represents a promising therapeutic target for various diseases, including cancer and neurological disorders. In this study, we employed two molecular docking approaches Surflex-Dock and the novel DiffDock-L algorithm to propose potential selective inhibitors of HDAC2. Virtual screening identified three compounds, designated **S1**, **S5**, and **S15**, with binding scores of 6.14, 5.60, and 5.30, respectively, using Surflex-Dock, and 0.40, 0.41, and 0.35 using DiffDock-L. ADMET profiles of these molecules were predicted using deep learning-based servers, revealing favorable pharmacokinetic properties for further development.

**Keywords:** Histone deacetylase 2, Molecular docking, Inhibitors, DiffDock-L, Surflex-Dock, Deep learning, ADMET.

**الملخص:**

إن إنزيم HDAC2 (هيبستون ديسيتيلاز 2) من الصنف الأول يلعب دوراً محورياً في التنظيم الجيني عبر الآليات اللاجينية، ويعُد هدفاً علاجياً واعداً لعدة أمراض، لا سيما السرطان والاضطرابات العصبية. في هذه الدراسة، تم استخدام نهجين في الالتحام الجزيئي، وهما Surflex-Dock والخوارزمية الحديثة DiffDock ، لاقتراح مثبطات محتملة ذات انتقائية عالية تجاه HDAC2. أظهر الفحص الافتراضي ثلاثة مركبات واعده، أطلق عليها أسماء S1 و S5 و S15 ، وسجلت درجات ارتباط قدرها 6.14 و 5.60 و 5.30 على التوالي باستخدام Surflex-Dock ، و 0.40 و 0.41 و 0.35 باستخدام DiffDock-L. كما تم التنبؤ بالخصائص الحركية الدوائية (ADMET) لهذه المركبات عبر خوادم تعتمد على التعلم العميق، حيث أظهرت نتائج مشجعة لتطويرها مستقبلاً كعوامل علاجية.

**الكلمات المفتاحية:** بنزاع الأسيتيل من المهستونات 2، الالتحام الجزيئي ، مثبطات، L-Dock، Surflex-Dock، DiffDock-L، ADMET، التعلم العميق، الخصائص الدوائية.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : Rais Lamia Touil Ahmed Rami
<b>Conception innovante <i>in silico</i> des inhibiteurs anticancéreux de HDAC2 : approche hybride Surflex-Dock, DiffDock-L basé sur l'apprentissage profond</b>	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée.	
<p><b>Résumé</b></p> <p>HDAC2 (Histone désacétylase 2) est une enzyme de classe I jouant un rôle central dans la régulation épigénétique de l'expression génique et constituant une cible thérapeutique prometteuse pour diverses pathologies, notamment le cancer et les troubles neurologiques. Dans cette étude, nous avons employé deux approches de docking moléculaire : Surflex-Dock et le nouvel algorithme DiffDock-L, afin de proposer de potentiels inhibiteurs sélectifs de HDAC2. Un criblage virtuel a mis en évidence trois composés, nommés <b>S1</b>, <b>S5</b> et <b>S15</b>, présentant des scores de liaison respectifs de <b>6,14 ; 5,60 et 5,30</b> sur Surflex-Dock, et de <b>0,40 ; 0,41 et 0,35</b> sur DiffDock-L. Les profils ADMET de ces molécules ont été prédits à l'aide de serveurs basés sur l'apprentissage profond, révélant des propriétés pharmacocinétiques favorables pour un développement ultérieur.</p>	
<p><b>Mots-clés :</b> Histone désacétylase 2, Docking moléculaire, Inhibiteurs, DiffDock-L, Surflex-Dock Apprentissage profond, ADMET.</p>	
<p><b>Laboratoires de recherche :</b> Laboratoire de Biochimie Appliquée</p>	
<p><b>Président du jury :</b> Mr MOKRANI E.H. (MCA- UFM Constantine 1).</p>	
<p><b>Encadrant :</b> Mme TENIOU S. (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	
<p><b>Examinateur(s) :</b> Mme GUENDOUZE A. (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	