



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة مtentouri
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs naturels de la monoamine oxydase B par criblage virtuel pour le traitement de la maladie de Parkinson

Présenté par : BENMAIZA Rihem Rym
SLIMANI Amina

Soutenu le : 24/06/2025

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme GUENDOUZE A. (MCA - Université Constantine 1-Frères Mentouri).

Encadrant : Mr MOKRANI E.H. (MCA - Université Constantine 1-Frères Mentouri).

Examinateuse : Mme TENIOU S. (MCB - Université Constantine 1-Frères Mentouri).

Année Universitaire
2024 - 2025

Remerciements

Avant toute chose, nous louons et remercions Allah, pour les bienfaits qu'il nous a accordés en nous dotant de la force, de la patience et de la volonté qui nous ont permis d'achever ce travail de recherche.

Nous exprimons notre profonde gratitude à Monsieur **MOKRANI E.H.** Maître de Conférences A à l'Université Constantine 1 – Frères Mentouri, pour le temps précieux qu'il nous a consacré et la qualité de son accompagnement en tant que rapporteur. Nous nous estimons particulièrement chanceux de l'avoir eu comme encadrant pour notre mémoire, tant pour ses conseils avisés que pour sa bienveillance.

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres de notre jury :

Mme GUENDOUZE A. Maitre de Conférences A à l'Université Constantine 1 – Frères Mentouri, Nous sommes profondément honorés de compter sur sa présence en tant que présidente du jury pour l'évaluation de notre mémoire.

Mme TENIOU S. Maitre de Conférences B à l'Université Constantine 1 – Frères Mentouri pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble de nos enseignants, qui ont marqué notre parcours éducatif par la richesse de leur enseignement, la qualité de leur accompagnement et leur dévouement constant.

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace Amina

Je dédie humblement ce mémoire

À toutes celles et tous ceux qui ont accompagné mon parcours, tant intellectuel que personnel, au fil de ces années d'études. À ceux qui m'ont vu évoluer, trébucher parfois, douter souvent, mais toujours me relever et avancer.

À mes très chers parents, Ahmed et Samira, qui incarnent pour moi le courage, la persévérance et la générosité. Leur amour inconditionnel, leur patience infinie, ainsi que leurs encouragements constants ont été le pilier de mon parcours universitaire. Leur confiance inébranlable m'a donné la force et la détermination nécessaires pour mener ce projet à son terme.

À ma petite sœur Takoua

Ainsi qu'à mes deux frères, Malik et Marouane, pour leur motivation et leur amour.

À ma famille, et en particulier à mon cousin Sami, qui m'a soutenu sans compter, toujours prêt à m'aider sans la moindre hésitation dans les moments où j'en avais le plus besoin.

À mes proches, qui m'ont offert des instants de répit, de joie et d'écoute lorsque le poids du travail se faisait sentir.

Une pensée toute particulière à ma meilleure amie Rayane, dont le soutien indéfectible et la présence bienveillante ont été d'un grand réconfort tout au long de ce parcours.

À mes enseignants et encadrants, pour la qualité de leur enseignement, leur rigueur et leur disponibilité.

À mon binôme, Rihem.

Ce mémoire est bien plus qu'un travail académique : il est le reflet d'un parcours, d'un engagement, et de nombreuses heures de réflexion.



Dédicace Rihem Rym

Avant toute chose, je rends grâce à **ALLAH**, Le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la force, la patience, la volonté et la santé tout au long de ces années d'études. C'est grâce à Sa bénédiction que j'ai pu avancer et atteindre ce stade de mon parcours.

Je dédie ce travail à mes chers parents, piliers de ma vie, qui n'ont jamais cessé de me soutenir, de croire en moi et de m'encourager, même dans les moments les plus difficiles. Que cette modeste reconnaissance exprime toute ma gratitude pour les innombrables sacrifices qu'ils ont consentis afin de me voir réussir.

À la mémoire de mon grand-père, dont le souvenir reste gravé dans mon cœur.

À ma grand-mère, pour son amour inconditionnel et ses prières silencieuses qui m'ont toujours accompagnée.

À ma sœur et à mon frère, pour leur affection, leur présence et leurs encouragements constants qui m'ont toujours apporté réconfort et motivation.

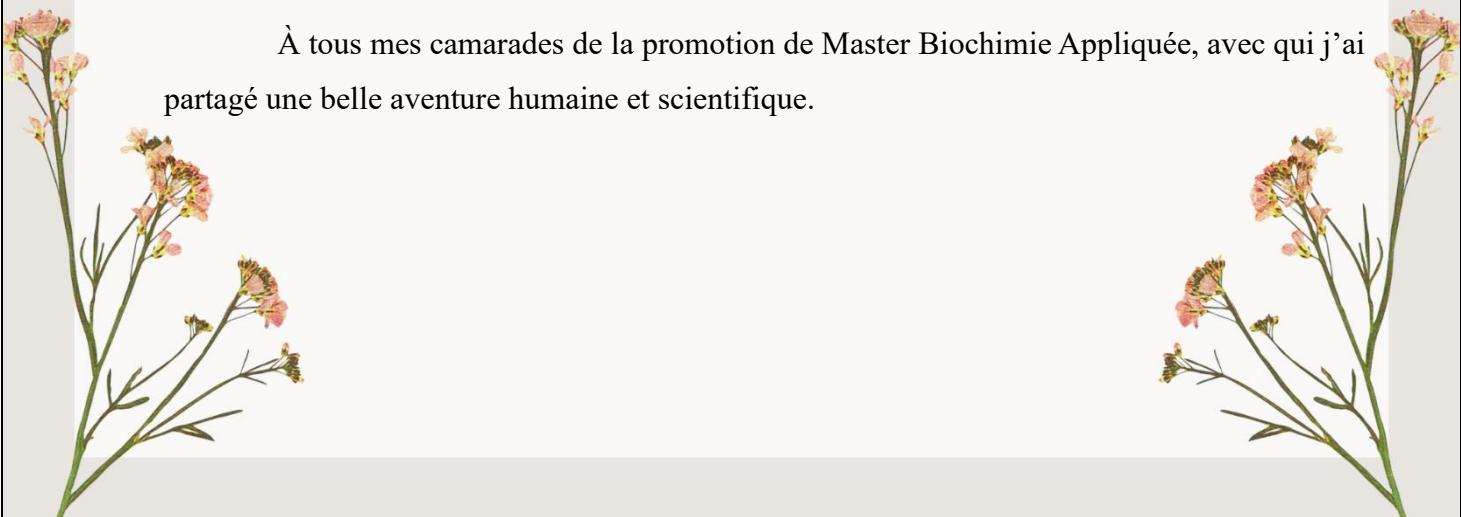
À mes grands-parents paternels, dont les valeurs, la sagesse et le soutien moral ont toujours été une source d'inspiration et de force.

À toute ma famille, pour leur affection et leur appui indéfectible.

Un grand merci à tous les enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Constantine 1 Frères Mentouri. Vous avez contribué pleinement à ma formation de Master.

À mon binôme Amina.

À tous mes camarades de la promotion de Master Biochimie Appliquée, avec qui j'ai partagé une belle aventure humaine et scientifique.



Tables des matières

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

Chapitre 1. Maladie de Parkinson

1. Introduction	3
2. Epidémiologie de la maladie	4
3. Complications de la maladie	6
3.1 Troubles moteurs	6
3.1.1 Tremblement parkinsonien	6
3.1.2 Akinésie.....	6
3.1.3 Rigidité (hypertonie extrapyramidal).....	6
3.2 Troubles non moteurs	7
4. Traitements dans la maladie de Parkinson.....	7
4.1. Traitements symptomatiques	7
4.1.1. Lévodopa (L-dopa)	7
4.1.2. Amantadine	8
4.2. Agonistes dopaminergiques.....	8
4.3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAOB).....	9
4.4. Inhibiteurs de la catéchol O-méthyl transférase (COMT).....	9

Chapitre 2. Monoamine oxydase B

1. Introduction	10
2. Structure	11
2.1 Domaine de liaison au FAD.....	11
2.2 Domaine de liaison au substrat.....	11
2.3 Domaine membranaire	12
3. Site actif.....	13
4. Mécanisme physiopathologique	14
5. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B.....	14
5.1 Inhibiteurs synthétiques.....	14
5.1.1 Inhibiteurs irréversibles	14
5.1.2 Inhibiteur réversible.....	16
5.2 Composés naturels inhibiteurs de la MAO-B.....	17

Chapitre 3. Docking moléculaire

1. Introduction	20
2. Principe du docking moléculaire	20
3. Reconnaissance moléculaire Protéine-Ligand.....	21

3.1 Liaisons hydrogène.....	21
3.2 Interaction ionique.....	22
3.3 Interaction de Van Der Walls	23
3.4 Interaction hydrophobe.....	23
4. Outils du docking moléculaire.....	23
4.1 Récepteur	23
4.2 Ligand.....	24
5. Programme de Docking moléculaire	24

Chapitre 4. Matériel et méthodes

1. Matériel.....	26
1.1. Programmes	26
1.1.1. FlexX	26
1.1.2. Biovia Discovery Studio.....	27
1.1.3 PDBaser	27
1.1.4 PyMOL	28
1.2 Banques de données	28
1.2.1. Protein Data Bank (PDB)	28
1.2.2. African Natural Products Database	29
1.3 Serveur.....	29
1.3.1. ADMETlab 3.0	29
2. Méthodes	30
2.1 Test de fiabilité du programme FlexX	30
2.1.1 Test RMSD	30
2.1.2 Analyse visuelle.....	31
2.2 Choix de la cible	31
2.3 Préparation de l'enzyme	32
2.4. Préparation de la chimiothèque	33
2.5 Criblage virtuel	33
2.6. Prédictions des propriétés ADMET	33
2.6.1. Propriétés physicochimiques	34
2.6.2. Propriétés pharmacocinétiques	34
2.6.3. Toxicité	36

Chapitre 5. Résultats et discussions

1. Test de fiabilité du programme FlexX	37
1.1 Test RMSD	37
1.2 Analyse visuelle.....	38
2. Etude des interactions du MAO-B -E92.....	39
3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la MAO-B : Criblage virtuel	42
4. Mode d'interaction des meilleurs inhibiteurs de la MOA-B	43

4.1. Cas de l'Hyrtioerectine-A.....	43
4.2. Cas du Teucrol	45
4.3. Cas de la catéchine	48
4.4. Analyse comparative des interactions des inhibiteurs de la MAO-B par rapport au standard.....	50
5. Filtrage ADMET	52
5.1. Propriétés physicochimiques	53
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	54
5.3 Prédiction de la toxicité potentielle	56
Conclusion et perspectives.....	58
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumés	

Liste des Figures

Figure 01. Neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson : Rôle de la substance noire et du déficit en dopamine.	4
Figure 02. Prévalence mondiale de la maladie de Parkinson en 2021	5
Figure 03. Structure de lévodopa (L-dopa).....	8
Figure 04. Structure de l'amantadine.....	8
Figure 05. Désamination oxydative des amines par les MAO	11
Figure 06. Représentation en ruban de la MAO humaine	12
Figure 07. Structure cristallographique de la MAO-B humaine (hMAO-B) en complexe avec la safinamide (Surface bleu) (PDB : 2V5Z). Le coenzyme flavine-adénine dinucléotide (FAD) est représenté en rouge. Les acides aminés Tyr398 et Tyr435, formant la « cage aromatique », sont illustrés en vert	13
Figure 08 : Structure de Sélégiline.	15
Figure 09. Structure de la Rasagiline.....	16
Figure 10. Structure de Safinamide.	16
Figure 11. Structure de MT-031.....	17
Figure 12. Structure de quelques inhibiteurs naturels de la MAO-B.	19
Figure 13. Principe général du docking moléculaire	21
Figure 14. Illustration de la liaison hydrogène.	22
Figure 15. Illustration de l'interaction ionique.	22
Figure 16. Diagramme des programmes de docking les plus cités	25
Figure 17. Interface graphique du programme FlexX version 2.3.2.	26
Figure 18. Interface graphique de Biovia Discovery Studio.	27
Figure 19. Interface du logiciel PyMOL.....	28
Figure 20. Page d'accueil de la PDB.	29
Figure 21. Interface du serveur ADMETlab 3.0	30
Figure 22. Résultats du test RMSD donnés en pourcentage.....	38
Figure 23. Superposition de la pose de référence du ligand E92 issu du complexe 6FW0 (bleu) et la pose simulée par FlexX (vert).....	39
Figure 24. Structure chimique du standard E92.	39
Figure 25. Représentation des interactions du complexe MAO-B-E92. Les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés et les interactions hydrophobes sont représentées en vert.	41
Figure 26. Illustration du positionnement du standard E92 dans le site actif de la MAO-B... <td>41</td>	41
Figure 27. Structure chimique de l'Hyrtioerectine A.	44
Figure 28. Représentation des interactions du complexe MOA-B – Hyrtioerectine-A.....	45
Figure 29. Illustration du positionnement de l'hyrtioerectine-A dans le site actif de la MAO-B.	45

Figure 30. Structure chimique du Teucrol	46
Figure 31. Représentation des interactions du complexe MOA-B-Teucrol.....	47
Figure 32. Illustration du positionnement du Teucrol dans le site actif de la MAO-B.....	48
Figure 33. Structure chimique de la Catéchine.....	48
Figure 34. Représentation des interactions du complexe MOA-B-Catéchine.....	49
Figure 35. Illustration du positionnement de la Catéchine dans le site actif de la MAO-B.	50

Liste des Tableaux

Tableau 01. Codes PDB des complexes MAO-B-Inhibiteur avec leur résolution.	31
Tableau 02. Classement, nom et énergie d'interaction des 3 meilleurs inhibiteurs de la MAO-B issus du criblage virtuel.	43
Tableau 03. Récapitulatif des interactions impliquées dans le site actif de la MAO-B par l'Hyrtioerectine-A, le Teucrol, la Catéchine ainsi que le standard. Les acides aminés clés de l'enzyme sont représentés en gras.	51
Tableau 04. Propriétés physico-chimiques de l'Hyrtioerectine-A, Teucrol, Catéchine ainsi que le standard E92.	53
Tableau 05. Propriétés pharmacocinétiques de l'Hyrtioerectine A, Teucrol, Catéchine ainsi que le standard E92.	54
Tableau 06. Tests de toxicité potentielle de l'Hyrtioerectine-A, Teucrol, Catéchine ainsi que le standard E92.	56

Liste des Annexes

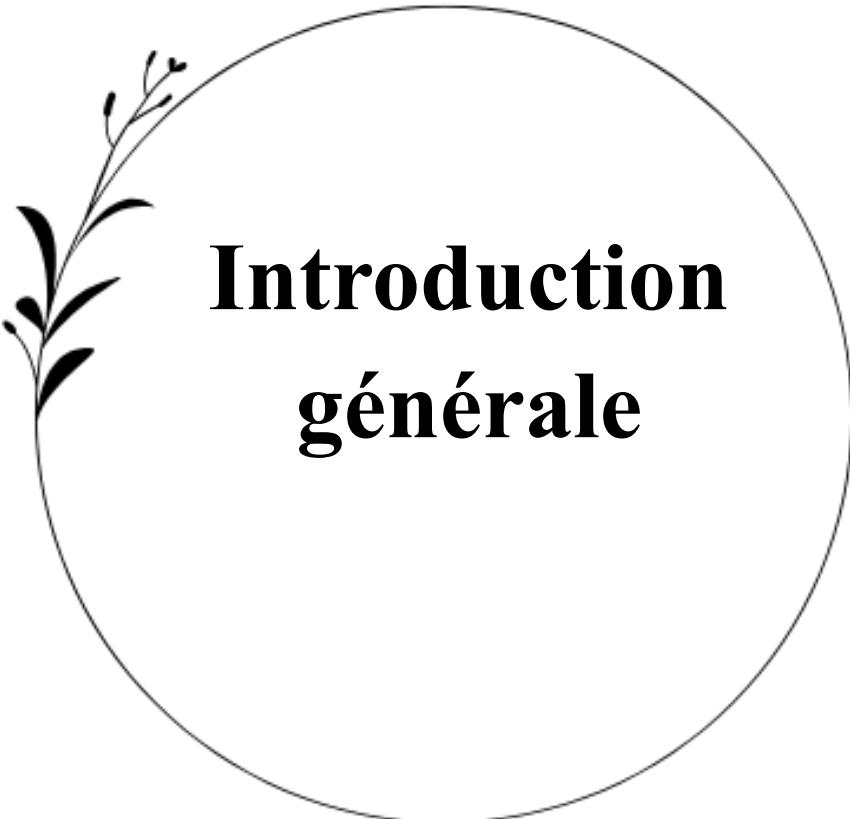
Annexe 01. Valeurs de RMSD des 100 complexes protéine-ligand étudiés.

Annexe 02. Classement des 180 composés naturels issus du criblage virtuel sur la MAO-B, présentant une énergie d'interaction plus favorable que celle du composé standard.

Liste des abréviations

- **3D** : Trois dimensions.
- **Å** : Angstrom.
- **ACD** : Available Chemical Directory.
- **ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité.
- **ANPDB**: African Natural Products Database.
- **BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique.
- **ChE** : Cholinesterase.
- **CL** : Clairance.
- **COMT** : Catéchol O-Méthyl Transférase.
- **Cryo-EM** : Cryo-microscopie Electronique.
- **CYP** : Cytochrome P450.
- **EANPDB**: Eastern African Natural Products Database.
- **EC** : Enzyme Commission.
- **EC₅₀**: Effective Concentration 50.
- **FAD** : Flavine Adénine Dinucléotide.
- **GABA** : Acide γ -aminobutyrique.
- **H₂O** : Molécule d'eau.
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène.
- **hERG**: human Ether-à-go-go-Related Gene.
- **HIA** : Absorption Intestinale humaine.
- **IC₅₀** : Concentration Inhibitrice 50.
- **Kcal/mol** : kilocalories par mole.
- **KDa** : kilo Dalton.
- **L-dopa** : La lévodopa.
- **Log P** : Coefficient de Partage Eau/Octanol.
- **Log S** : Solubilité dans l'eau.
- **MAO-A** : Monoamine Oxydase A.
- **MAO-B**: Monoamine Oxydase B.
- **MDDR**: MDL Drug Data Report.
- **MP** : Maladie de Parkinson.
- **MPP⁺** :1-méthyl-4-phényl-pyridinium.
- **MPTP** : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétra-hydro-pyridine.
- **NANPDB**: Northern African Natural Products Database.
- **NCI** : National Cancer Institute.
- **PDB** : Protein Data Bank.

- **PM** : Poid Moléculaire.
- **PSA** : L'aire de Surface Polaire.
- **QSAR** : Relations Quantitatives Structure-Activité.
- **RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.
- **RMSD**: Root Mean Square Deviation.
- **ROS** : Espèces Réactives de l'oxygène.
- **TPSA** : Surface Polaire Topologique.
- **VD** : Volume Distribution.



Introduction générale

Le développement d'un nouveau médicament constitue un processus long, coûteux et complexe, impliquant plusieurs étapes allant de l'identification d'une cible thérapeutique à la recherche de composés bioactifs, jusqu'aux essais cliniques. En moyenne, ce processus requiert entre 12 et 15 années de travail et un investissement financier avoisinant le milliard de dollars avant qu'un médicament puisse être commercialisé. Actuellement, les compagnies pharmaceutiques ont largement recours au docking moléculaire ; une méthode *in silico* qui consiste à prédire la conformation la plus favorable en d'un ligand sein de sa cible protéique. Cette approche vise à simplifier et à optimiser le processus complexe de découverte et de conception de nouveaux médicaments. Elle présente également l'avantage d'être plus rapide, plus facile à mettre en œuvre, et nettement moins coûteuse par rapport aux méthodes expérimentales traditionnelles (**Sethi et al., 2020**).

Dans le cadre de notre travail de master, nous avons eu recours au programme de docking moléculaire FlexX dans le but de contribuer au développement de nouveaux inhibiteurs ciblant la monoamine oxydase de type B (MAO-B), une enzyme dont le rôle est bien établi dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson (MP). Cette enzyme catalyse la dégradation de la dopamine, un neurotransmetteur essentiel à la régulation des fonctions motrices (**Tan et al., 2022**). Ce processus s'accompagne de la formation de 1-méthylpyridinium, une neurotoxine impliquée dans les mécanismes neurodégénératifs caractéristiques de cette maladie (**Chatzipieris et al., 2024**). Ainsi, l'inhibition de la MAO-B permet non seulement d'augmenter la disponibilité de la dopamine dans le cerveau, améliorant ainsi les symptômes moteurs, mais contribue également à réduire la production de métabolites toxiques, limitant les dommages neuronaux associés. Cette double action confère aux inhibiteurs de la MAO-B un intérêt thérapeutique majeur dans la prise en charge de la MP.

Actuellement, plusieurs inhibiteurs synthétiques de la MAO-B, tels que la sélégiline, la rasagiline ou encore la safinamide, sont couramment utilisés dans le traitement des symptômes moteurs de la MP (**Mormont, 2020**). Bien qu'ils aient démontré une efficacité notable, leur usage est souvent limité par divers effets indésirables, notamment des troubles cardiovasculaires, des interactions médicamenteuses et des effets neuropsychiatriques. Ces contraintes thérapeutiques ont stimulé un intérêt croissant pour l'identification de nouvelles alternatives, notamment issues du monde naturel. Les composés naturels suscitent une attention particulière en raison de leur faible toxicité, de leur bonne tolérance et de leur capacité potentielle à inhiber sélectivement la MAO-B. L'exploration de ces sources naturelles s'inscrit ainsi dans une stratégie innovante et complémentaire aux traitements actuels.

C'est dans cette optique que s'inscrit le présent travail, dont l'objectif est d'identifier de nouveaux inhibiteurs naturels de la MAO-B à travers un criblage virtuel basé sur la chimiothèque de la base de données *African Natural Products Database* (ANPDB), regroupant 6 910 composés naturels. Pour ce faire, nous avons utilisé FlexX, un programme de docking moléculaire reconnu pour sa rapidité et sa performance dans l'évaluation des interactions ligand-cible. Cet outil a permis de modéliser les interactions entre les molécules naturelles et le site actif de la MAO-B, tout en estimant leur affinité de liaison, facilitant ainsi la sélection des candidats les plus prometteurs pour une inhibition efficace de l'enzyme.

Dans un premier temps, la fiabilité de FlexX a été vérifiée en calculant la déviation quadratique moyenne (RMSD) sur 100 complexes protéine-ligand sélectionnés arbitrairement via la PDB. Une inspection visuelle a ensuite confirmé la bonne superposition des ligands expérimentaux avec ceux générés par le logiciel. Fort de cette validation, nous avons lancé un criblage virtuel de la chimiothèque de 6910 composés afin de repérer les molécules présentant la meilleure affinité pour la MAO-B. Les candidats les plus performants ont enfin été soumis à une évaluation théorique approfondie de leurs propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques (profil ADMET), garantissant ainsi la pertinence de ces inhibiteurs potentiels pour les étapes ultérieures du développement.



Chapitre 1.

Maladie de Parkinson

1. Introduction

Après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson (MP) est la deuxième pathologie neurodégénérative chronique la plus répandue à travers le monde (**Clément, 2024**). Elle est reconnue comme l'une des principales causes de handicap dans le monde, affectant considérablement la qualité de vie des patients et représentant un enjeu majeur de santé publique. En 1817, le médecin britannique James Parkinson fut le premier à identifier cette maladie et qui porte, depuis, son nom. Cette affection touche le système nerveux central, en particulier les structures cérébrales impliquées dans le contrôle des mouvements (**Frys, 2024**).

La MP est causée par la disparition progressive des neurones qui produisent la dopamine dans une zone du cerveau appelée la substance noire. La dopamine est essentielle pour contrôler les mouvements. Sa diminution entraîne un dérèglement du cerveau et provoque divers symptômes (**Frys, 2024**). En effet, cette maladie se manifeste surtout par des troubles du mouvement appelés "triade parkinsonienne" : tremblement au repos, lenteur des mouvements (bradykinésie) et raideur musculaire. Ces symptômes réduisent l'activité physique des patients et les poussent souvent à un mode de vie sédentaire (**Katra & Toon, 2024**). En plus des signes moteurs, la maladie provoque aussi des troubles non moteurs comme la dépression et des changements d'humeur, dont l'évolution reste encore mal comprise (**Romain, 2023**).

La MP est généralement liée à l'âge, avec près de 80 % des cas diagnostiqués entre 40 et 75 ans. Toutefois, elle peut aussi apparaître plus tôt, soit avant 20 ans (forme juvénile), soit entre 21 et 40 ans (forme précoce) (**Batselé et al., 2024**). Par ailleurs, les hommes présentent un risque deux fois plus élevé de développer cette maladie neurologique complexe que les femmes (**Frys, 2024**).

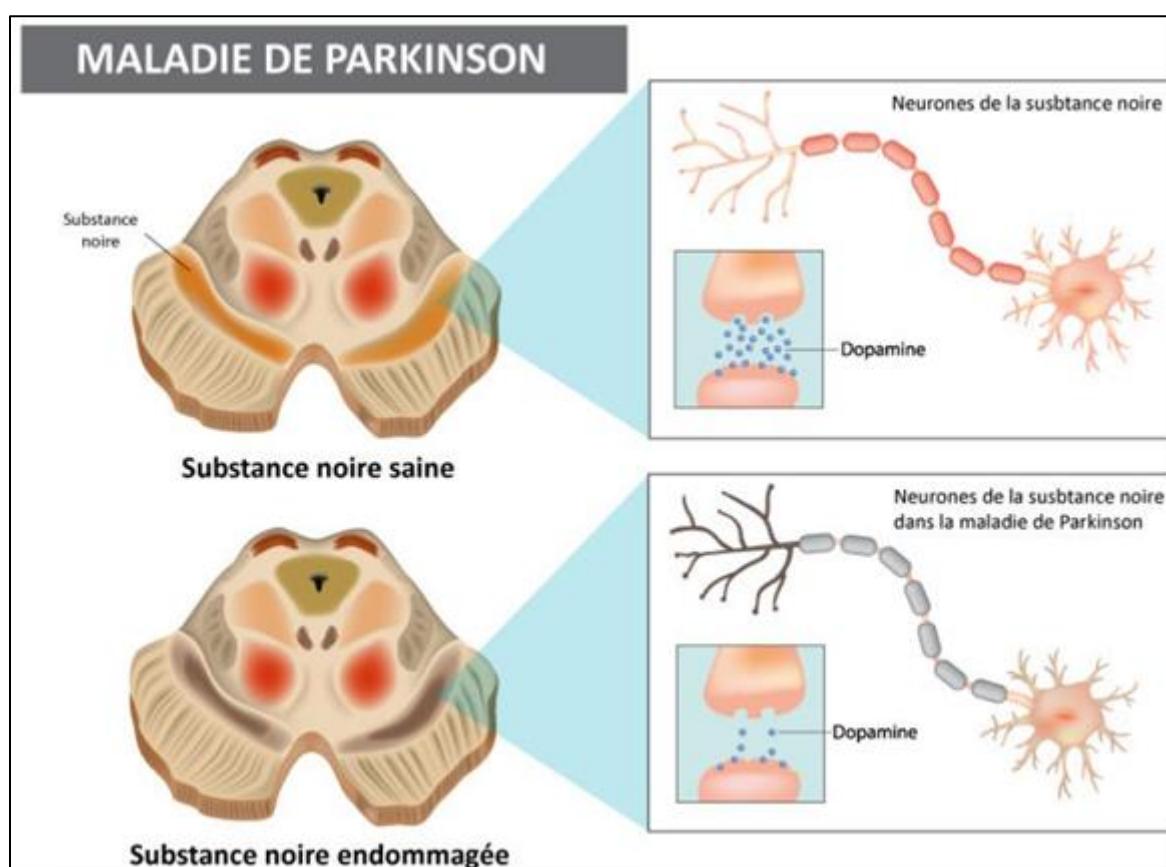


Figure 01. Neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson : Rôle de la substance noire et du déficit en dopamine.

2. Epidémiologie de la maladie

La MP constitue un enjeu majeur de santé publique et figure parmi les maladies neurodégénératives les plus fréquentes. Elle représente 10 à 20 % des cas de maladies neurodégénératives, avec une prévalence moyenne d'environ 1 % chez les personnes de plus de 60 ans. Cette prévalence varie selon les pays, étant généralement plus élevée dans les populations âgées, leur taux croissant lui confère un poids socio-économique important (Frys, 2024).

À l'échelle mondiale, le nombre de personnes atteintes de la MP a fortement augmenté ces dernières années, passant de 6,1 millions de cas en 2016 à 9,4 millions en 2020. L'incidence de la maladie est estimée entre 4,5 et 21 cas pour 100 000 habitants par an, avec des taux plus élevés observés dans les pays industrialisés par rapport aux pays en développement (Belarbi *et al.*, 2022). Les populations européennes et nord-américaines sont particulièrement concernées. Cette progression constante confère à la maladie un impact socio-économique croissant à l'échelle mondiale (Chabbouh *et al.*, 2024).

Les études épidémiologiques sur la MP en Afrique rapportent des taux de prévalence et d'incidence plus faibles que ceux observés en Europe et en Amérique du Nord. Ces différences peuvent s'expliquer par des facteurs géographiques, environnementaux, génétiques ainsi que par la diversité des facteurs de risque. Toutefois, la maladie semble plus fréquente en Afrique du Nord qu'en Afrique subsaharienne (Okunoye & Olaitan, 2023). Une étude génomique récente menée sur des populations africaines a identifié un nouveau facteur de risque génétique : le gène GBA1. Un variant spécifique de ce gène, Rs3115534-G, a été associé à un risque accru de développer la maladie chez les personnes d'ascendance africaine sans avoir été détecté dans les populations européennes. Ce variant a été retrouvé chez 39 % des cas étudiés (Olagunju, 2023).

Au niveau national, une étude prospective menée au service de neurologie du CHU de Blida entre 2006 et 2018 a inclus 488 patients atteints de la MP. Parmi eux, 25 % présentaient une forme précoce (début avant 50 ans), avec un âge moyen de $33,44 \pm 5,51$ ans. La maladie touchait majoritairement les hommes. La consanguinité a été observée dans 35 % des cas, et des antécédents familiaux ont été retrouvés chez 18,85 % des cas index. Ces données suggèrent une fréquence notable des formes précoces et familiales de la maladie en Algérie, avec un rôle probable de la consanguinité (Benmahdjoub *et al.*, 2022).

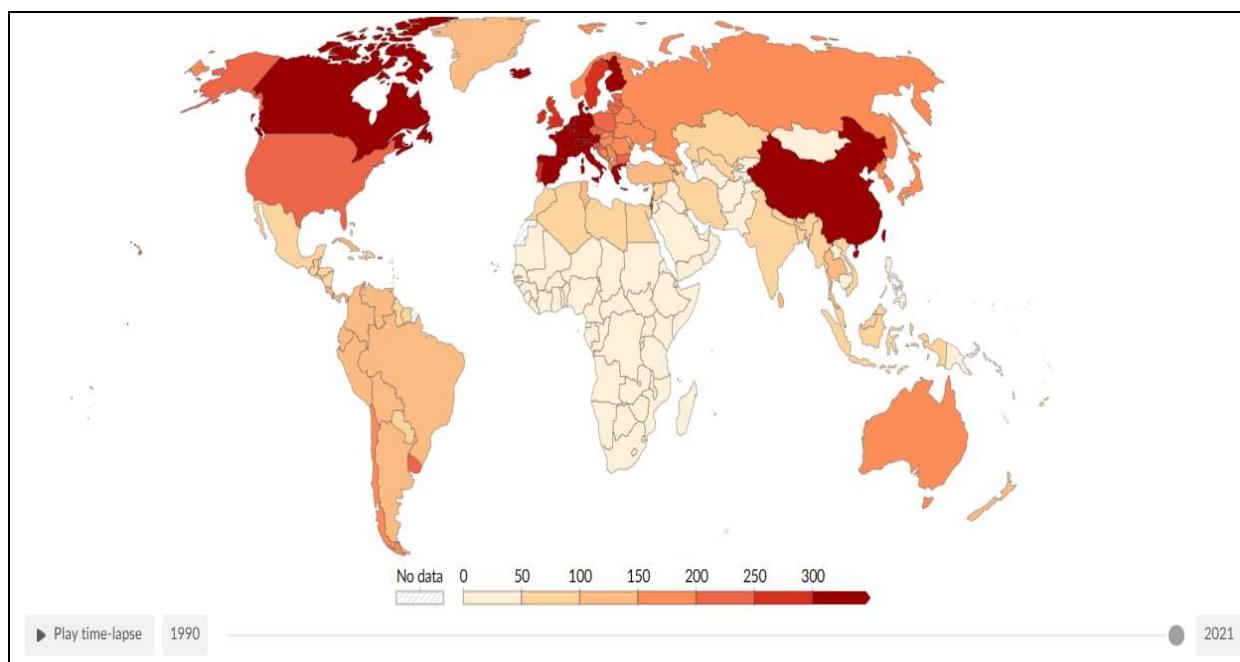


Figure 02. Prévalence mondiale de la maladie de Parkinson en 2021 (Parkinson's diseases prevalence, 2024).

3. Complications de la maladie

La MP est une pathologie chronique et progressive qui se manifeste par une combinaison de symptômes moteurs et non moteurs (Azaiez, 2024). L'évolution et la progression de la maladie ainsi que l'expression clinique des symptômes varient d'un patient à l'autre. Certains individus peuvent présenter l'ensemble des manifestations associées tandis que d'autres n'en développeront qu'une partie (Azaiez, 2024). Ces manifestations altèrent fortement la qualité de vie des patients rendant la gestion de la maladie difficile et exigeant une prise en charge multidisciplinaire pour le traitement et le soutien.

3.1 Troubles moteurs

3.1.1 Tremblement parkinsonien

Le tremblement parkinsonien survient principalement au repos. Il affecte souvent les membres supérieurs et devient particulièrement visible lorsque le patient est debout, les bras détendus le long du corps ou en marchant. Il se manifeste par des mouvements lents, rythmés et saccadés des mains ou des bras. Ce tremblement peut s'intensifier sous l'effet d'émotions fortes, du stress ou d'un effort mental. Il débute généralement de manière unilatérale touchant un seul côté du corps avant de s'étendre progressivement (Azaiez, 2024 ; Frys, 2024).

3.1.2 Akinésie

Se manifeste par une réduction notable et une lenteur marquée dans le déclenchement des mouvements, affectant principalement les mouvements automatiques comme la marche et la mimique faciale. Son intensité peut varier au fil du temps et être influencée par des facteurs tels que l'émotion ou la fatigue (Azaiez, 2024).

3.1.3 Rigidité (hypertonie extrapyramidale)

Se définit par une résistance soutenue à la mobilisation passive d'un membre entraînant une altération de la fluidité des mouvements. Initialement asymétrique, elle tend à se généraliser, affectant les muscles axiaux, proximaux et distaux. Cette rigidité contribue aux modifications posturales, caractérisées par une posture courbée en position debout, souvent associée à des douleurs marquées (Azaiez, 2024 ; Frys, 2024).

3.2 Troubles non moteurs

Les symptômes non moteurs ont généralement un impact plus significatif sur la qualité de vie que les symptômes moteurs eux-mêmes (**Aubignat *et al.*, 2020**), dont la manifestation varie d'un patient à l'autre (**Frys, 2024**) :

Troubles psychiques (complications neuropsychiatriques) : L'anxiété, la dépression, l'apathie, la nervosité, l'hyperémotivité et le stress (**Ponchard, 2023 ; Frys, 2024**).

Troubles cognitifs : varient considérablement et peuvent affecter diverses capacités cognitives. Lorsqu'ils sont plus graves et impactent de manière significative la vie quotidienne, ils sont désignés sous le terme de "démence parkinsonienne" (**Ponchard, 2023 ; Frys, 2024**).

On peut également citer d'autres types de troubles telles que les troubles gastro-intestinaux (mastication difficile, hypersalivation, nausée, perte de poids, constipation), les troubles du sommeil (insomnie, somnolence, syndrome des jambes sans repos, crampe nocturne), les troubles visuels (vision floue, altération des visions de couleurs) et les troubles intellectuels (**Ponchard, 2023 ; Frys, 2024**).

4. Traitements dans la maladie de Parkinson

Actuellement, plusieurs traitements sont disponibles pour la MP, et d'autres sont en phase de développement. Cependant, cette maladie neurodégénérative demeure incurable, les traitements existants étant principalement destinés à soulager les symptômes.

4.1. Traitements symptomatiques

4.1.1. Lévodopa (L-dopa)

La lévodopa, également appelée L-dopa, est un précurseur de la dopamine. Son administration permet de compenser le déficit en dopamine observé dans la MP, contribuant ainsi à atténuer les symptômes. Contrairement à la dopamine, la lévodopa est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Une fois dans le cerveau, elle est convertie en dopamine par l'enzyme dopa-décarboxylase. Pour éviter une conversion prématuée en dopamine en périphérie, la lévodopa est généralement administrée en association avec la carbidopa ou le bensérazide, des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase. Cette association permet d'optimiser l'efficacité du traitement en assurant une concentration adéquate de dopamine au niveau cérébral (**Mormont, 2020**).

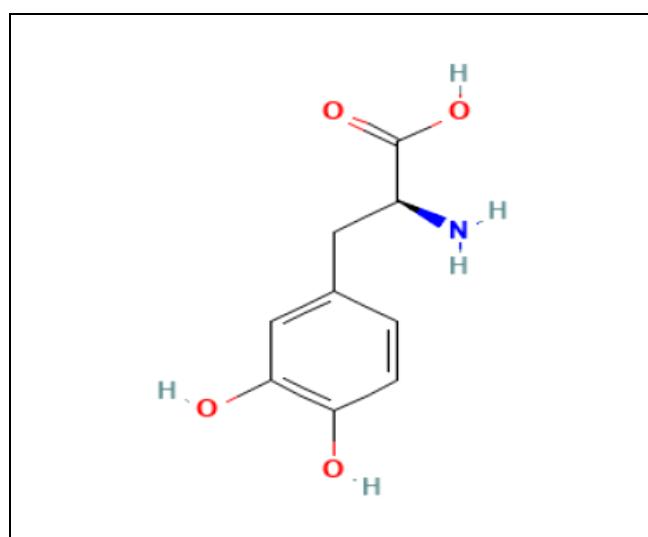


Figure 03. Structure de lévodopa (L-dopa).

4.1.2. Amantadine

Initialement développé comme agent antiviral, l'amantadine s'est révélé efficace dans le traitement de la MP, en particulier pour atténuer les dyskinésies et réduire les fluctuations motrices des symptômes (Isaacson & Jenner, 2025).

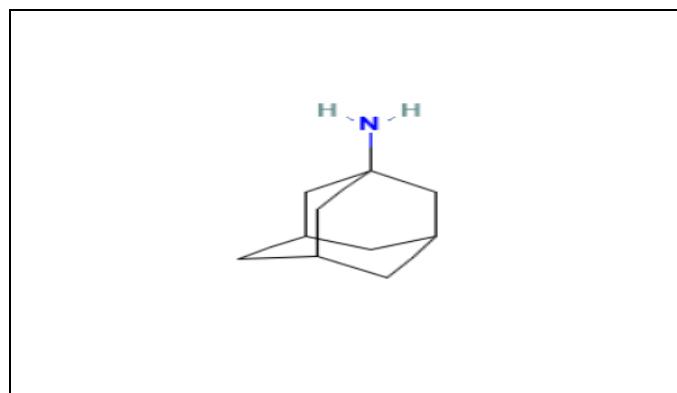


Figure 04. Structure de l'amantadine.

4.2. Agonistes dopaminergiques

Une autre stratégie thérapeutique pour pallier le déficit en dopamine consiste à administrer des agonistes dopaminergiques, c'est-à-dire des molécules capables de mimer l'action de la dopamine en se liant à ses récepteurs au niveau des neurones. Ces composés stimulent directement les récepteurs dopaminergiques, sans nécessiter de conversion préalable. On distingue notamment les dérivés de l'ergot de seigle, tels que la pergolide et la

bromocriptine, et les agonistes non ergotés, comme le ropinirole et le pramipexole, qui sont mieux tolérés (**Mormont, 2020**).

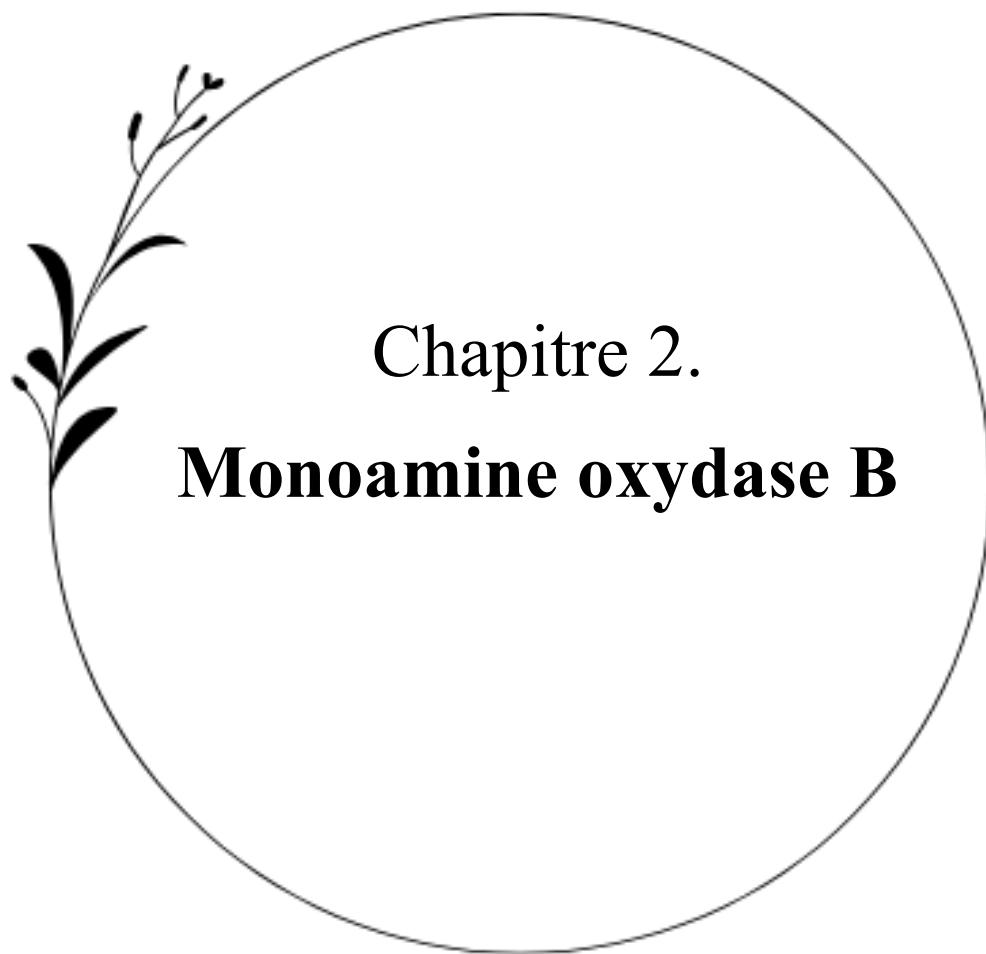
À cela s'ajoute l'apomorphine, un puissant agoniste dopaminergique utilisé principalement pour le traitement des fluctuations motrices sévères chez les patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson. Elle est souvent administrée par voie sous-cutanée en raison de sa faible biodisponibilité orale, permettant une action rapide en cas de blocage moteur (**Vérin et al., 2024**).

4.3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAOB)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B constituent une autre classe de médicaments utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Ils agissent en inhibant l'enzyme MAO-B, responsable de la dégradation de la dopamine dans le cerveau, ce qui permet de prolonger l'effet de la dopamine endogène ou administrée. Parmi les molécules les plus couramment utilisées figurent la sélegiline (**DEPRENYL ®**), la rasagiline (**AZILECT ®**) et la safinamide (**XADAGO ®**) (**Knez et al., 2024**). C'est à cette classe médicamenteuse que nous nous intéressons dans le présent travail.

4.4. Inhibiteurs de la catéchol O-méthyl transférase (COMT)

Les inhibiteurs de la Catéchol O-Méthyl Transférase (COMT) sont utilisés en association avec la lévodopa pour améliorer son efficacité. Ils agissent en bloquant l'enzyme COMT, qui dégrade la lévodopa en périphérie, prolongeant ainsi sa demi-vie et augmentant sa disponibilité au niveau cérébral. Cela permet de réduire les fluctuations motrices et de prolonger la durée d'action de chaque dose de lévodopa (**Mormont, 2020**). Les principaux inhibiteurs de la COMT utilisés en clinique sont l'entacapone et tolcapone (**Corvol, 2020**).



Chapitre 2.

Monoamine oxydase B

1. Introduction

Les enzymes sont des protéines spécialisées qui agissent comme des catalyseurs biologiques accélérant les réactions chimiques indispensables à la vie cellulaire. Parmi elles, la monoamine oxydase (MAO) se distingue par son rôle crucial dans le métabolisme des neurotransmetteurs et suscite un intérêt croissant en tant que cible thérapeutique notamment dans le contexte des maladies neurodégénératives telles que la MP (**Höfs et al., 2020**).

Classée sous le numéro EC 1.4.3.4 (**Chen et al., 2016**), la MAO est une enzyme localisée principalement dans la membrane externe des mitochondries, aussi bien dans le cerveau que dans divers tissus périphériques. Elle intervient dans la désamination oxydative des amines biogènes ; un processus fondamental pour la régulation des niveaux de neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou encore la noradrénaline. Ce mécanisme enzymatique entraîne la transformation des amines primaires et secondaires en imines, lesquelles sont ensuite hydrolysées en aldéhydes (**Özdemir et al., 2021**). Ce processus joue un rôle essentiel dans le contrôle de la concentration des neurotransmetteurs, assurant ainsi l'équilibre neurochimique nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux central.

La MAO existe sous deux isoformes principales : MAO-A et MAO-B, codées par des gènes distincts situés sur le chromosome X. Ces isoenzymes sont toutes deux des flavoprotéines contenant le cofacteur flavine-adénine-dinucléotide (FAD), indispensable à leur activité catalytique (**Mateev et al., 2023**). Dans le cerveau humain, environ 80 % de l'activité enzymatique est attribuée à la MAO-B, prédominante dans les neurones catécholaminergiques. En revanche, la MAO-A est principalement exprimée dans les neurones sérotoninergiques et histaminergiques (**Binici et al., 2023**).

Parmi les deux isoformes de la monoamine oxydase, la MAO-B revêt une importance particulière dans le contexte de la maladie de Parkinson. Alors que la MAO-A est principalement active dans les neurones présynaptiques sérotoninergiques, la MAO-B se localise majoritairement dans les cellules gliales du cerveau, où elle dégrade la dopamine extracellulaire. Cette spécificité confère à la MAO-B un rôle central dans le métabolisme de la dopamine, un neurotransmetteur dont la dégénérescence est au cœur de la physiopathologie parkinsonienne (**Tan et al., 2022**). Avec l'âge, on observe une augmentation du nombre de cellules gliales, entraînant une élévation corrélative de l'activité de la MAO-B. Cette hyperactivité conduit à une production accrue de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) lors de la désamination oxydative, générant un stress oxydatif délétère pour les neurones dopaminergiques. Ce mécanisme contribue directement à la perte progressive de ces neurones.

dans la substance noire, caractéristique de la maladie de Parkinson (**Chatzipieris et al., 2024**). De ce fait, la MAO-B constitue une cible thérapeutique stratégique pour ralentir la neurodégénérescence et atténuer les symptômes moteurs chez les patients parkinsoniens (Voir figure 05).

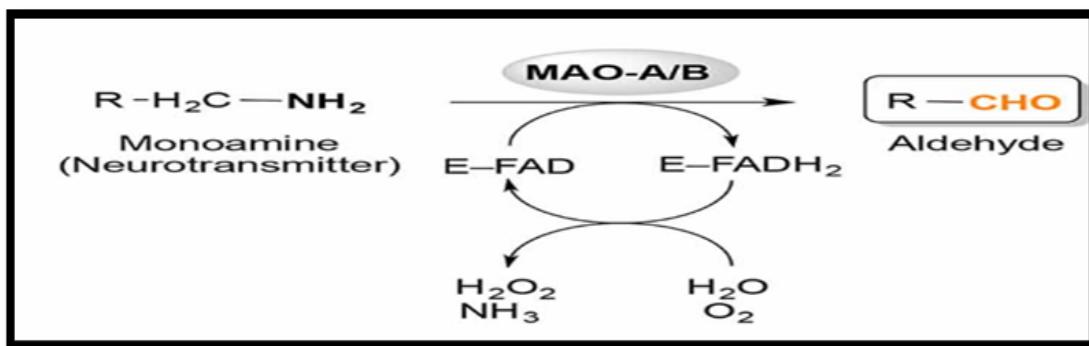


Figure 05. Désamination oxydative des amines par les MAO (Yeung et al., 2019).

2. Structure

La monoamine oxydase de type B (MAO-B) est une enzyme homodimérique, chaque monomère étant composé de 520 résidus d'acides aminés pour une masse moléculaire avoisinant les 60 kDa (**Proteopedia, 2025**). Sa structure tridimensionnelle, de nature globulaire, est organisée en trois domaines fonctionnels distincts, chacun jouant un rôle spécifique dans la reconnaissance du substrat, la catalyse enzymatique et l'ancrage membranaire (**Son et al., 2008**).

2.1 Domaine de liaison au FAD

Le domaine de liaison au FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) joue un rôle central dans l'activité catalytique de la MAO-B. Le FAD est localisé dans une poche hydrophobe située au cœur de la protéine où il est stabilisé par une liaison covalente avec le résidu Cys397. Ce positionnement profond et spécifique permet un environnement favorable à la réaction d'oxydation. Plusieurs résidus clés, notamment Tyr398 et Tyr435, interagissent directement avec le FAD contribuant ainsi à sa stabilisation et au bon positionnement du substrat dans le site actif. Ce domaine assure ainsi le transfert efficace des électrons durant la désamination oxydative ; processus essentiel au bon fonctionnement enzymatique (**Binda et al., 2007**).

2.2 Domaine de liaison au substrat

Ce domaine est responsable de la spécificité de substrat de la MAO-B. Il joue également un rôle clé dans les mécanismes d'inhibition compétitive, notamment par des inhibiteurs de

type réversible. Cette région forme une cavité hydrophobe étroite et allongée, délimitée par des résidus majoritairement aromatiques (comme Phe, Tyr) et aliphatiques (comme Ile, Leu). Ces acides aminés forment un environnement favorable à l'interaction avec les chaînes latérales hydrophobes des substrats. De plus, une triade catalytique structurée au sein de cette cavité joue un rôle central dans l'orientation, la reconnaissance spécifique et l'activation des molécules cibles, facilitant leur oxydation par le FAD. Cette organisation fine du site actif assure à la MAO-B sa sélectivité et son efficacité catalytique remarquables (Son *et al.*, 2008).

2.3 Domaine membranaire

Le domaine membranaire de la monoamine oxydase B joue un rôle essentiel dans l'ancrage de l'enzyme à la membrane externe des mitochondries, où elle exerce son activité. Ce domaine est composé d'un segment transmembranaire hydrophobe, généralement situé à l'extrémité C-terminale du polypeptide, qui traverse la bicoche lipidique (résidus 520-526). Il assure non seulement la fixation stable de l'enzyme à la membrane, mais aussi l'orientation correcte du site catalytique vers le cytosol, facilitant ainsi l'accès des substrats cytoplasmiques (Son *et al.*, 2008).

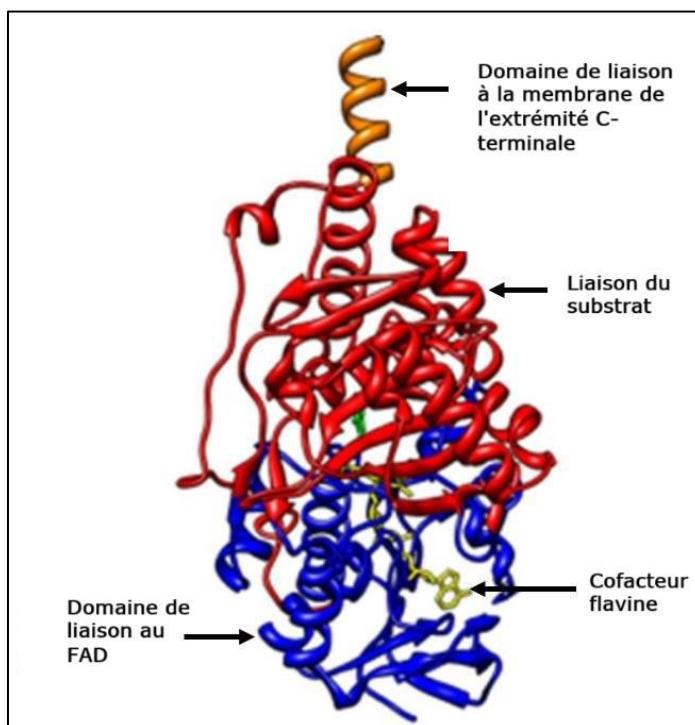


Figure 06. Représentation en ruban de la MAO humaine (Gaweska & Fitzpatrick, 2011).

3. Site actif

Le site actif de la MAO-B présente une architecture structurale complexe organisée en trois domaines fonctionnels distincts : la cavité d'entrée, la poche à substrat et la cage aromatique. Ensemble, ils forment une cavité active d'un volume d'environ 700 \AA^3 ; une dimension suffisante pour accueillir et interagir avec des molécules de taille moyenne, telles que les neurotransmetteurs. Ces domaines sont majoritairement hydrophobes, à l'exception de la cage aromatique qui contient des groupes chimiques capables d'interagir avec les parties polaires des molécules, notamment les groupes aminés (Mateev *et al.*, 2023).

La cavité d'entrée et la poche à substrat sont séparées par une « boucle » constituée de quatre résidus d'acides aminés (Phe168, Leu171, Ile199 et Tyr326), qui joue un rôle essentiel dans la stabilisation du complexe enzyme-ligand et dans l'orientation du substrat vers le site catalytique. Parmi eux, le résidu Ile199 agit comme une véritable « porte dynamique », adoptant des conformations ouvertes ou fermées selon la présence ou l'absence d'un ligand. Enfin, la cage aromatique, formée par le cofacteur FAD ainsi que les résidus **Tyr398** et **Tyr435**, assure la polarisation des groupes amines des ligands, augmentant ainsi leur réactivité et favorisant la catalyse. Ces particularités structurales et fonctionnelles confèrent à la MAO-B une spécificité et une efficacité catalytique exceptionnelles, faisant d'elle une cible thérapeutique de choix dans le traitement des maladies neurodégénératives (Mateev *et al.*, 2023).

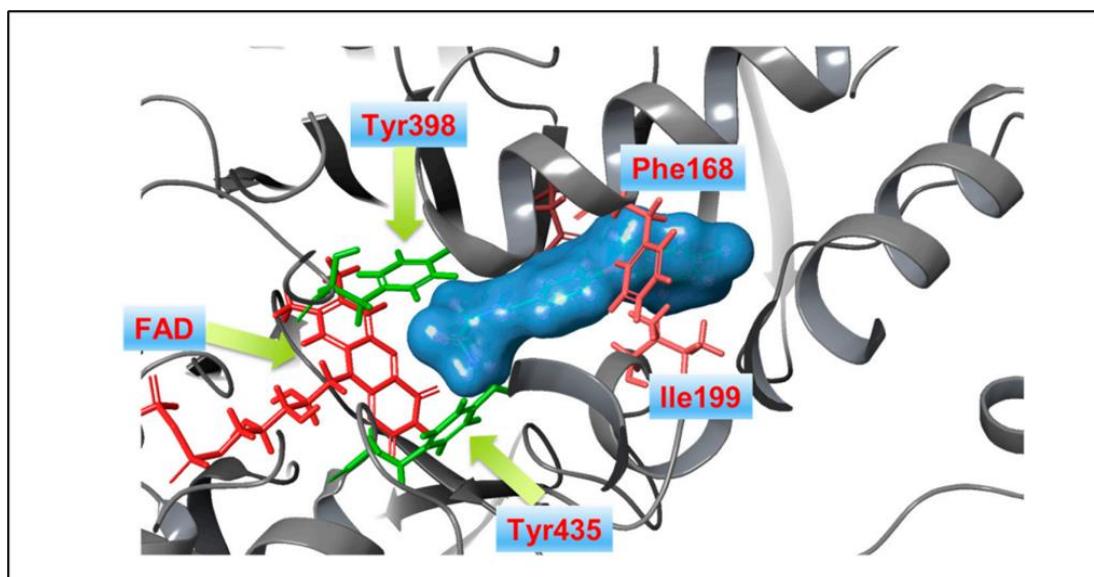


Figure 07. Structure cristallographique de la MAO-B humaine (hMAO-B) en complexe avec la safinamide (Surface bleu) (PDB : 2V5Z). Le coenzyme flavine-adenine dinucléotide (FAD) est représenté en rouge. Les acides aminés Tyr398 et Tyr435, formant la « cage aromatique », sont illustrés en vert (Mateev *et al.*, 2023).

4. Mécanisme physiopathologique

La MAO-B joue un rôle clé dans la physiopathologie de la MP, en particulier par son implication dans le métabolisme de la dopamine. Elle participe à la synthèse aberrante de GABA et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) au niveau des astrocytes réactifs. Le GABA produit par ces cellules exerce un effet tonique inhibiteur sur l'activité des neurones dopaminergiques (Nam *et al.*, 2022), tandis que les dysfonctionnements mitochondriaux associés entraînent une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées à partir du peroxyde d'hydrogène, contribuant ainsi à la progression de la maladie Parkinson (Chatzipieris *et al.*, 2024).

Par ailleurs, des composés comme le MPTP (1-méthyl-4-phénylpyridinium), connu pour inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, provoquent une neurotoxicité sévère. Le MPTP traverse la barrière hémato-encéphalique, est converti en MPP^+ par la MAO-B dans les astrocytes, entraînant des dommages oxydatifs aux protéines et la formation d'inclusions semblables aux corps de Lewy, caractéristiques des maladies neurodégénératives (Bej *et al.*, 2024). Ainsi, en raison de son rôle central dans le métabolisme de la dopamine et la production de composés neurotoxiques, la MAO-B représente une cible thérapeutique majeure dans la lutte contre la maladie de Parkinson (Höfs *et al.*, 2020). Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B) ont montré des résultats prometteurs pour soulager les symptômes moteurs et réduire le stress oxydatif associé à la MP (Wu & Lin, 2024).

5. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) occupent une place essentielle dans la prise en charge de la MP. En bloquant l'activité de la MAO-B, ces agents réduisent la dégradation de la dopamine cérébrale, augmentant ainsi sa disponibilité et contribuant à l'amélioration des symptômes moteurs.

5.1 Inhibiteurs synthétiques

Les inhibiteurs synthétiques de la MAO-B constituent une classe importante d'agents thérapeutiques utilisés principalement dans le traitement de la MP. Ces composés peuvent être utilisés seuls ou avec la lécodopa pour renforcer les effets et prolonger l'action de la dopamine. On distingue dans cette classe :

5.1.1 Inhibiteurs irréversibles

Les inhibiteurs synthétiques et irréversibles de la MAO-B représentent une classe essentielle de composés développés pour le traitement de la MP. En se liant de manière

covalente à l'enzyme, ces inhibiteurs empêchent durablement la dégradation de la dopamine, augmentant ainsi sa disponibilité cérébrale. Parmi eux, la sélégiline et la rasagiline se distinguent par leur efficacité symptomatique et leur capacité à potentialiser les effets de la lévodopa (**Knez et al., 2024**).

•Sélégiline

La sélégiline est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B utilisé dans le traitement précoce de la MP. En empêchant la dégradation de la dopamine, elle augmente sa disponibilité cérébrale et prolonge l'effet de la lévodopa. Un traitement quotidien de 10 mg permet de retarder d'environ neuf mois l'apparition d'une invalidité nécessitant l'introduction de la lévodopa chez des patients n'ayant jamais été traités (**Mormont, 2020**). La sélégiline présente une forte affinité pour la MAO-B, avec une IC_{50} de $0,021 \pm 0,003 \mu\text{g/ml}$, ce qui souligne son efficacité inhibitrice (**Merghany et al., 2025**).

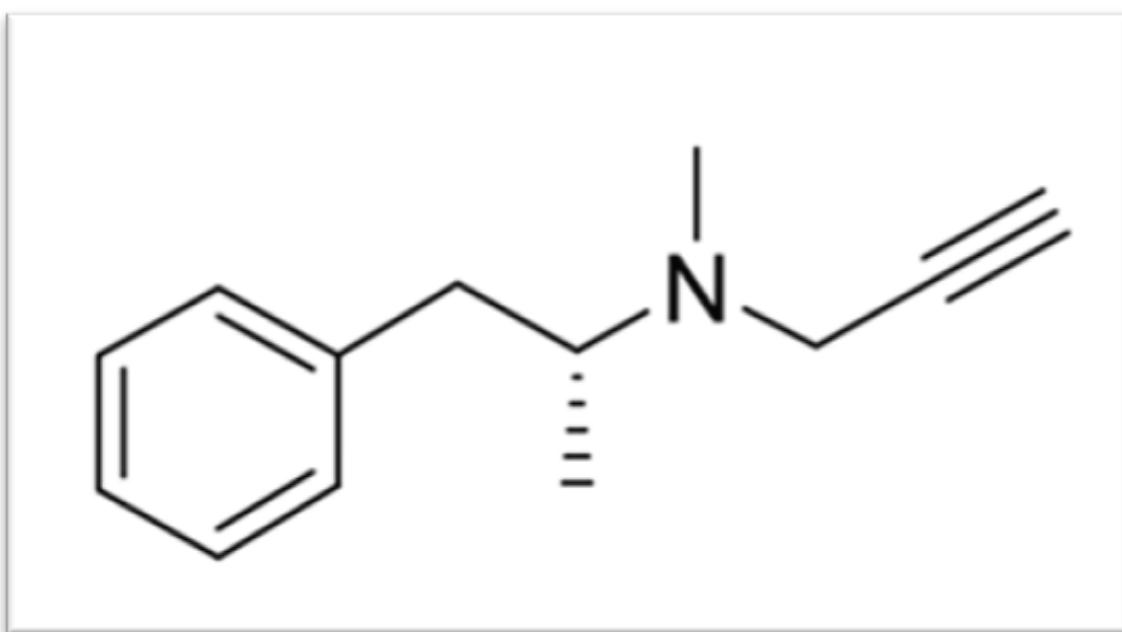


Figure 08 : Structure de Sélégiline.

•Rasagiline

La rasagiline est un inhibiteur sélectif et irréversible de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B), utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Un traitement par rasagiline à raison de 1 ou 2 mg/jour pendant 26 semaines s'est révélé significativement supérieur au placebo pour réduire les symptômes moteurs et la sévérité globale de la maladie, tout en présentant une excellente tolérance (**Mormont, 2020**). La rasagiline montre une efficacité pharmacologique notable, avec une concentration efficace à 50 % (EC_{50}) évaluée à $0,896 \mu\text{mol/L}$ (**Fan et al., 2024**).

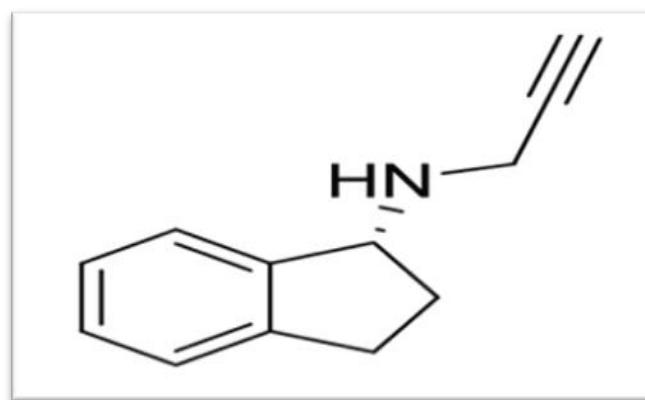


Figure 09. Structure de la Rasagiline.

5.1.2 Inhibiteur réversible

- **Safinamide**

Le safinamide est un inhibiteur réversible de la MAO-B ayant moins d'effets secondaires que les inhibiteurs irréversibles cités précédemment. En plus de son effet inhibiteur à l'égard de la MAO-B, ce composé permet également de moduler les canaux sodiques et calciques, réduisant ainsi l'excès de libération de glutamate. Cette action combinée permet d'améliorer les symptômes moteurs tout en ayant un effet neuroprotecteur potentiel (**Knez et al., 2024**). Administré généralement à la dose de 50 à 100 mg/jour, le safinamide a montré une bonne tolérance et une efficacité dans la réduction des fluctuations motrices chez les patients présentant des complications liées au traitement prolongé par lévodopa (**Nomoto et al., 2022**).

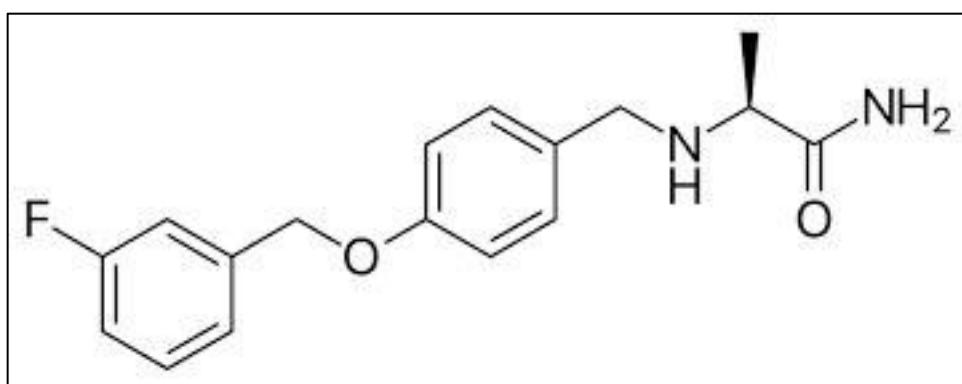


Figure 10. Structure de Safinamide.

- **MT-031**

La MT-031 est un nouvel inhibiteur conçu pour cibler à la fois la MAO-B et la cholinestérase (ChE). Elle a été développée dans le but d'offrir une stratégie thérapeutique multi-cible pour le traitement de la MP et des troubles associés. Sur le plan structural, ce

composé résulte de la fusion du groupement propargyle de la rasagiline avec la structure de la rivastigmine, un inhibiteur de la ChE utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Figure 11). Grâce à cette conception innovante, la MT-031 exerce une inhibition irréversible de la MAO-B (**Liu et al., 2022**).

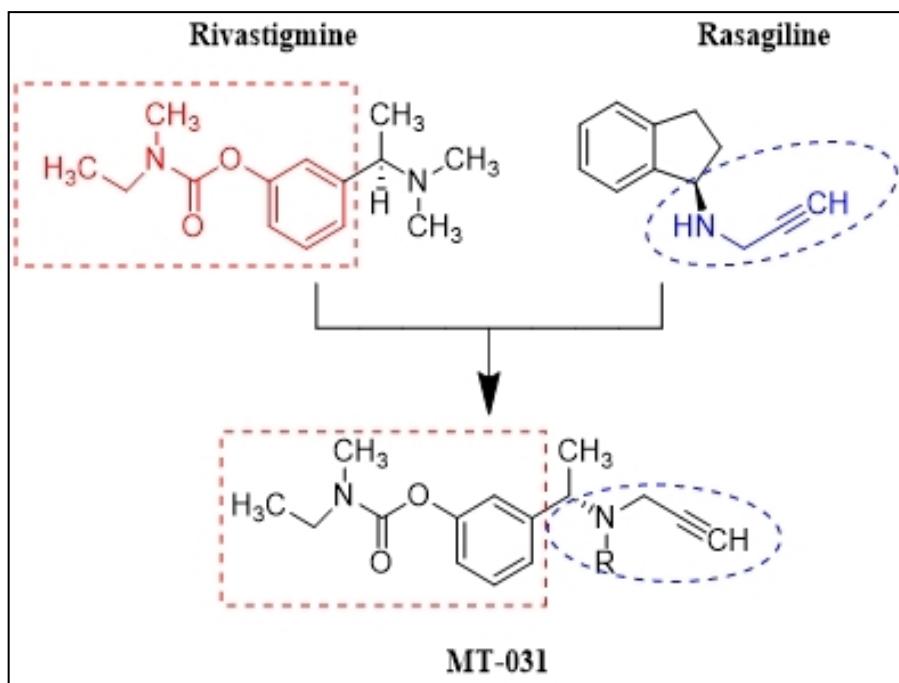


Figure 11. Structure de MT-031(**Liu et al., 2022**).

5.2 Composés naturels inhibiteurs de la MAO-B

En plus des composés synthétiques précités, De nombreux composés naturels ont été identifiés comme inhibiteurs potentiels de la MAO-B. Ces molécules, extraites de plantes médicinales ou d'aliments, représentent une source précieuse pour le développement de nouvelles thérapies contre la MP et d'autres troubles neurodégénératifs. L'utilisation de ces inhibiteurs naturels ouvre la voie à des approches thérapeutiques combinant une bonne efficacité pharmacologique avec une meilleure tolérance.

Plusieurs composés naturels ont été identifiés comme inhibiteurs potentiels de la monoamine oxydase de type B (MAO-B), offrant des perspectives prometteuses pour le traitement des maladies neurodégénératives. Parmi eux, la curcumine, extraite du curcuma (**Nadjafi et al., 2019**), et la rhamnétine, un flavonoïde dérivé de plantes médicinales, montrent une inhibition significative de la MAO-B, associée à des propriétés antioxydantes (**Malik et al., 2025**). La berbérine, un alcaloïde présent dans diverses plantes (**Chaurasiya et al., 2016**), ainsi que la génistéine, un isoflavone du soja, exercent également une inhibition notable de cette enzyme (**Zarmouh et al., 2016**). D'autres molécules comme la sédanolide et le néocnidilide

(Fan et al., 2024), issus de plantes de la famille des Apiacées, ainsi que la quercétine, un flavonoïde abondant dans de nombreux fruits et légumes, ont démontré une forte affinité pour la MAO-B (Baul & Rajiniraja, 2018). De plus, l' α -viniférine, un stilbénioïde isolé de la vigne (Banerjee et al., 2024), et l'acide ellagique, un polyphénol retrouvé dans les grenades et les baies, complètent cette liste en montrant une activité inhibitrice intéressante (Khatri & Juvekar, 2016). L'ensemble de ces composés naturels combine effets neuroprotecteurs et inhibition enzymatique, positionnant ces molécules comme des candidats sérieux pour de futures approches thérapeutiques. C'est à cette stratégie thérapeutique, reposant sur l'exploitation d'inhibiteurs naturels de la MAO-B, que nous nous intéressons dans le présent travail, dont l'objectif est de développer de nouveaux inhibiteurs naturels de cette enzyme par une approche de criblage virtuel.

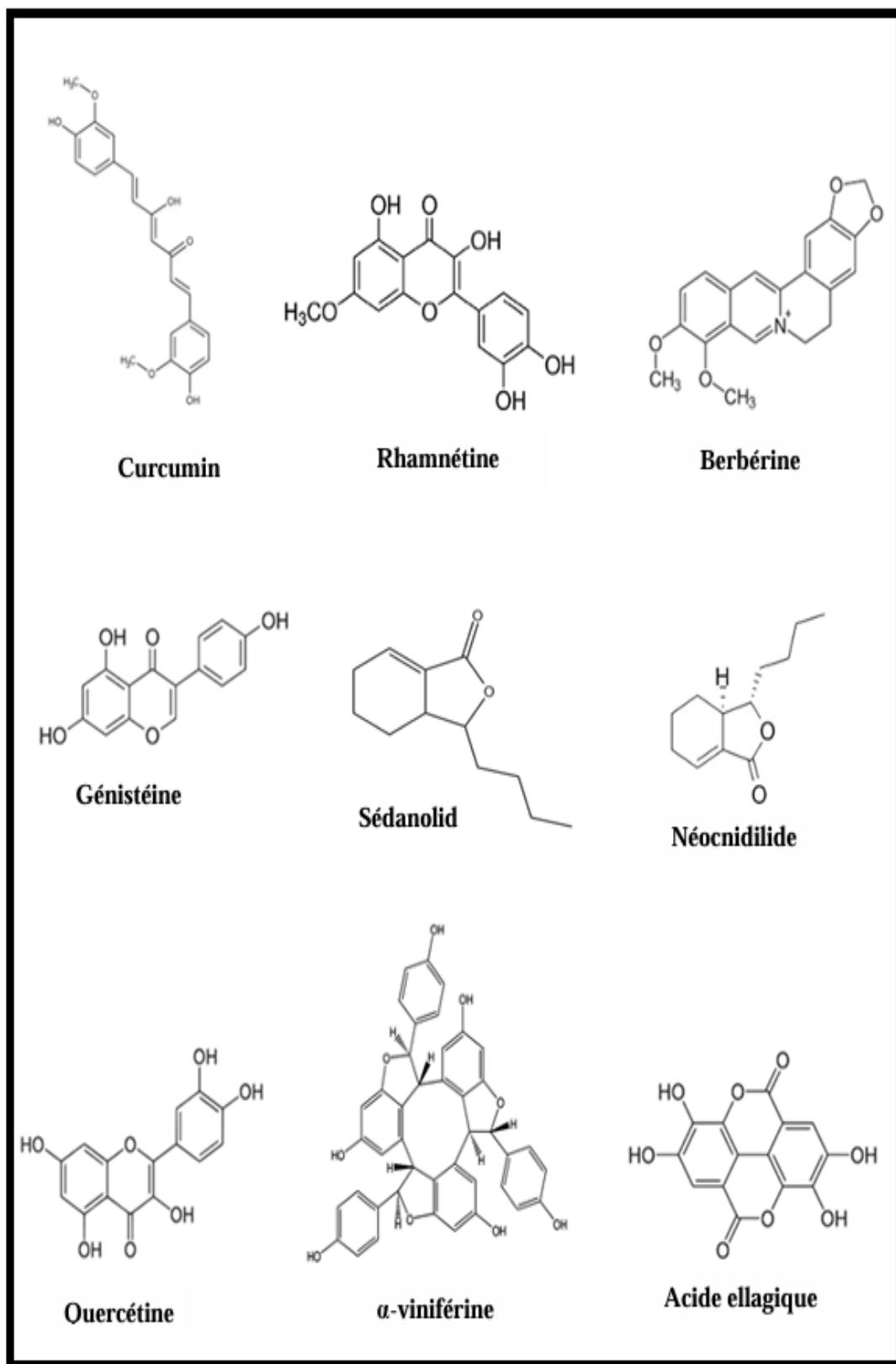
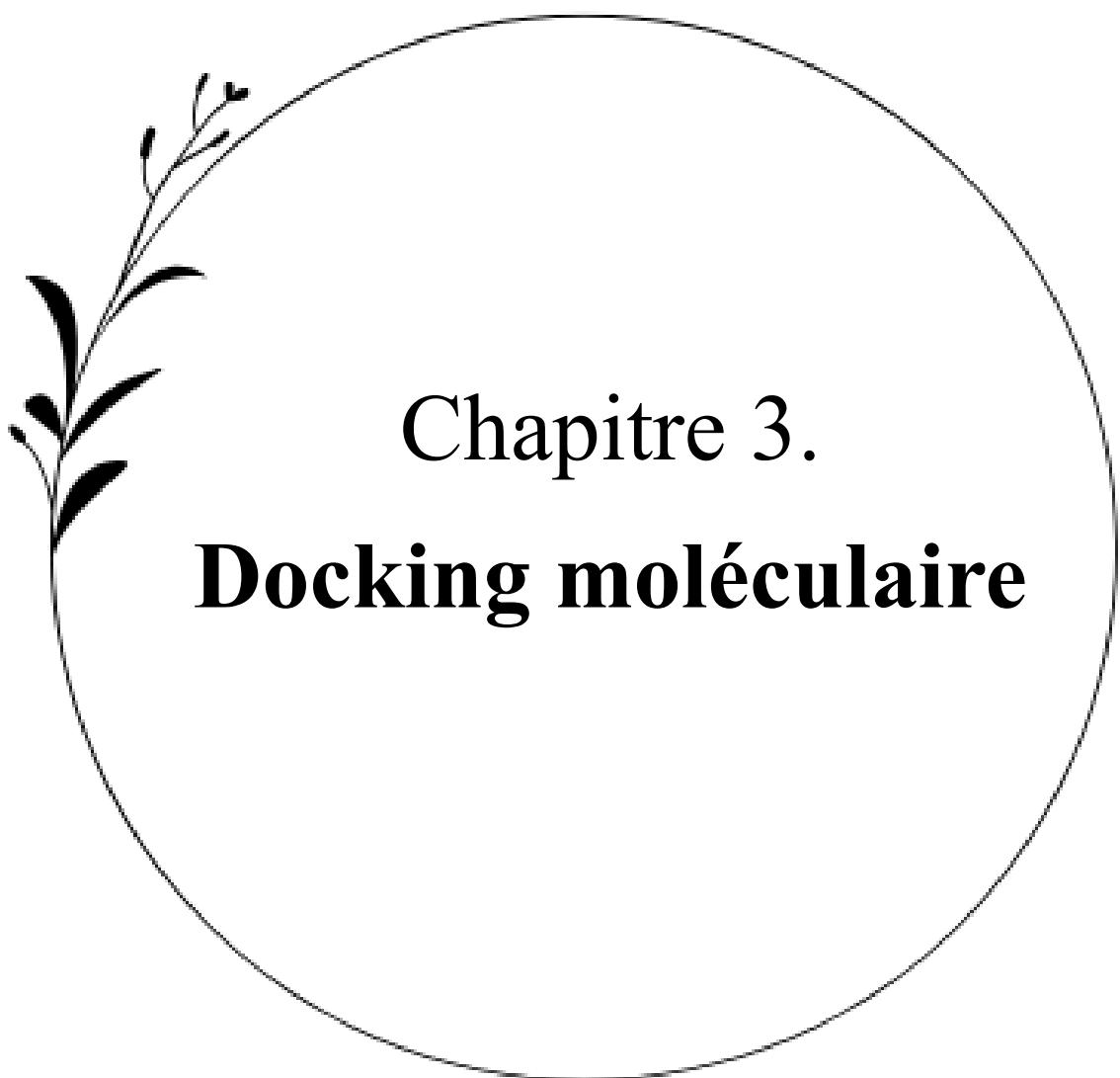


Figure 12. Structure de quelques inhibiteurs naturels de la MAO-B.



Chapitre 3.

Docking moléculaire

1. Introduction

La découverte et le développement d'un nouveau médicament, depuis l'identification de la cible thérapeutique jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, constitue un processus long, complexe et particulièrement coûteux. En moyenne, ce parcours s'étend sur plus de 12 ans et nécessite un investissement estimé à environ 2,6 milliards de dollars (**Mohs & Greig, 2017**).

Dans le passé, la méthode conventionnelle utilisée pour la conception de nouveaux médicaments (*Drug Design*) était le criblage à haut débit (HTS, pour *High Throughput Screening*). Cette approche repose sur l'évaluation *in vitro* de l'activité biologique d'un grand nombre de composés dans le but d'identifier ceux ayant un potentiel pharmacologique avant de les optimiser et de les tester *in vivo*. Toutefois, les méthodes expérimentales de criblage à haut débit présentent des limitations, notamment l'incapacité de tester une vaste collection de molécules (chimiothèque) tout en respectant des contraintes budgétaires. C'est dans cette optique que le développement de stratégies alternatives, telles que le criblage virtuel par Docking moléculaire, est devenu nécessaire (**Mokrani, 2012**).

Le criblage virtuel par docking moléculaire est l'une des méthodes les plus couramment utilisées dans les premières phases du *drug-design* en raison de sa capacité à prédire, avec une précision considérable, la conformation la plus favorable d'un grand nombre de ligands à l'égard d'un site actif donnée. Suite au développement des premiers algorithmes dans les années 1980, le docking moléculaire est devenu un outil incontournable dans la découverte de nouveaux médicaments (**Ferreira et al., 2015**).

2. Principe du docking moléculaire

Le docking moléculaire est une technique computationnelle largement utilisée dans la conception de nouveaux médicaments. Il permet de modéliser les interactions entre un ligand et son récepteur, tout en évaluant l'affinité de liaison au sein du complexe protéine-ligand. Le docking moléculaire se déroule en deux étapes principales :

La première étape, appelée **Docking**, consiste à prédire le mode d'interaction et de positionnement le plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur protéique.

La deuxième étape, appelée **Scoring**, consiste à estimer et à évaluer les différentes poses du ligand générées lors de la phase initiale, afin de sélectionner les plus pertinentes en fonction de leur score, généralement exprimé en termes d'énergie d'interaction (**Boucherit, 2014**).

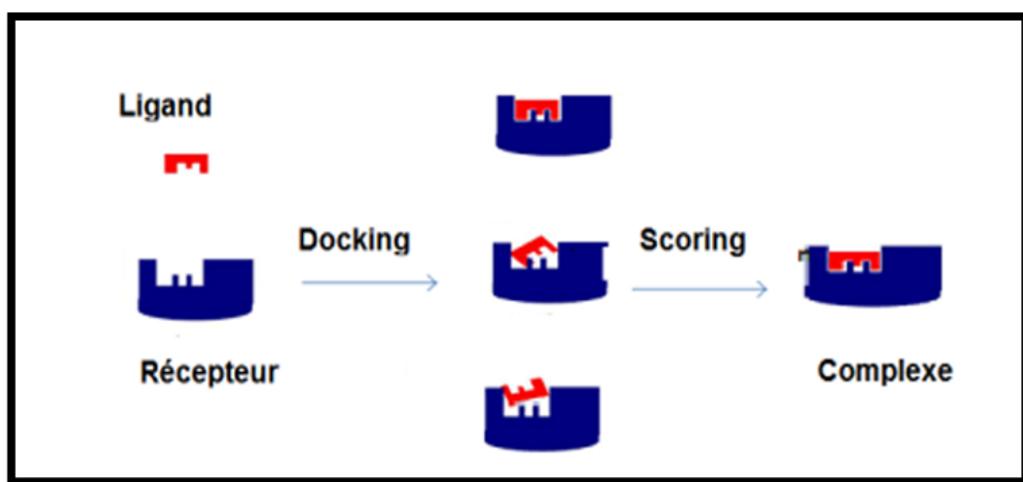


Figure 13. Principe général du docking moléculaire (Dekkiche & Benaiche, 2018).

3. Reconnaissance moléculaire Protéine-Ligand

Le docking moléculaire se concentre sur l'analyse des interactions impliquées dans la formation des complexes protéine-ligand. Les interactions non covalentes, bien qu'énergétiquement plus faibles et caractérisées par des distances interatomiques plus grandes que les liaisons covalentes, jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance moléculaire. Leur prise en compte est donc indispensable en raison de leur fréquence et de leur importance dans le processus de découverte de nouvelles molécules bioactives.

3.1 Liaisons hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction attractive qui se forme entre un atome d'hydrogène électropositif, lié à un donneur d'hydrogène (tel que l'azote, l'oxygène ou le fluor) et un atome électronégatif agissant comme accepteur d'hydrogène. Cette interaction joue un rôle clé dans la stabilisation des complexes moléculaires. Elle se caractérise par des distances généralement comprises entre 1,2 et 4,0 Å et des angles allant de 90 à 180 degrés, l'intensité de la liaison augmentant à mesure que l'angle se rapproche de la linéarité idéale (Champagne, 2015).

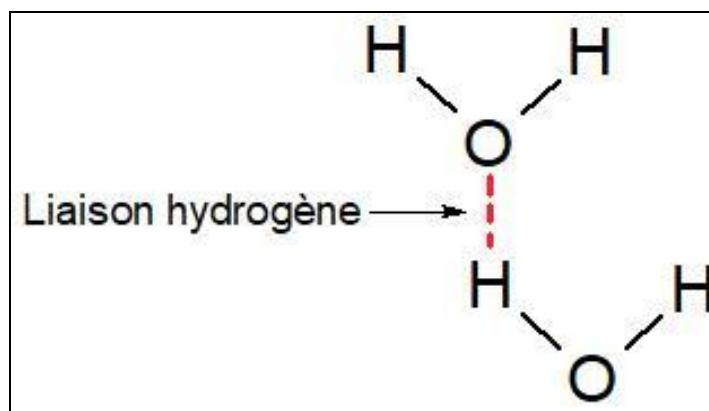


Figure 14. Illustration de la liaison hydrogène.

3.2 Interaction ionique

Les interactions ioniques jouent un rôle déterminant dans la formation des complexes protéine-ligand. Elles résultent de l'attraction électrostatique entre des groupes chargés de signes opposés, comme un résidu acide (chargé négativement) sur la protéine et un groupement basique (chargé positivement) sur le ligand (Futura Sciences, 2025). Ces interactions, généralement plus fortes que les liaisons hydrogène, présentent des énergies de liaison pouvant aller à 5 kcal/mol, contribuant ainsi de manière significative à la stabilité et à la spécificité du complexe formé (Khodja, 2020).

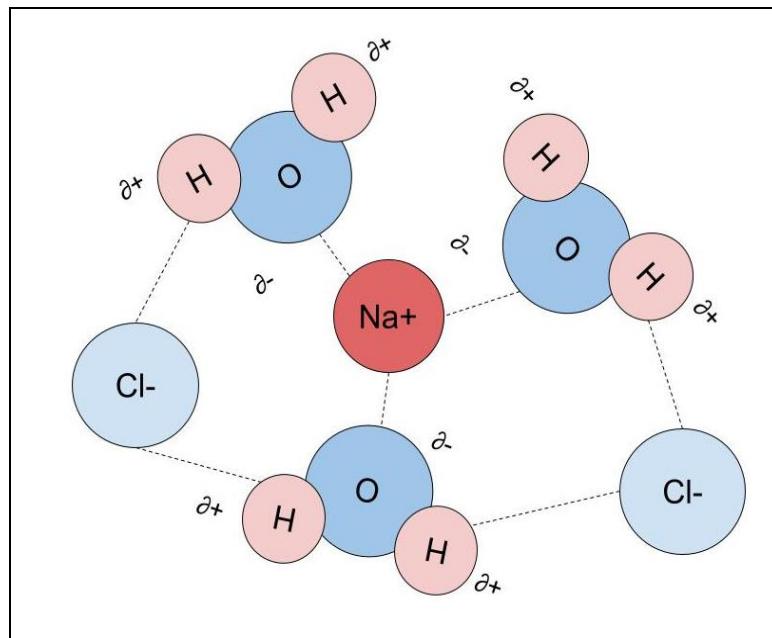


Figure 15. Illustration de l'interaction ionique.

3.3 Interaction de Van Der Walls

Ces interactions correspondent à des forces électrostatiques faibles qui s'exercent entre atomes ou molécules à très courte distance, généralement entre 3 et 4 Å. Bien que leur énergie individuelle soit modeste, de l'ordre de 0,5 à 1 kcal/mol, leur contribution devient significative en raison du grand nombre d'interactions pouvant se former simultanément au sein d'un complexe protéine-ligand (**Meddour & Rouaissia, 2020**).

3.4 Interaction hydrophobe

Les substances dépourvues d'atomes chargés sont incapables de s'hydrater et tendent ainsi à former des interactions apolaires par regroupement des atomes hydrophobes, minimisant leur contact avec l'eau (**Houri & Bahita, 2019**). Ces interactions jouent un rôle clé dans la reconnaissance ligand-récepteur, mais aussi dans la conception de médicaments, où l'équilibre entre les propriétés hydrophobes et hydrophiles est crucial pour assurer la solubilité dans le milieu biologique, notamment sanguin (**Shinada, 2019**).

4. Outils du docking moléculaire

La réalisation d'un docking moléculaire repose sur trois éléments essentiels : une macromolécule protéique servant de cible, un ligand représentant la petite molécule à évaluer, et un logiciel de docking chargé de prédire la conformation optimale du ligand au sein du site actif de la protéine cible.

4.1 Récepteur

Dans le cadre du docking moléculaire, il est indispensable de disposer de la structure tridimensionnelle (3D) du récepteur, généralement une protéine. La principale ressource pour obtenir ces structures est la Protein Data Bank (PDB) ; une banque de données internationale dédiée au stockage et à la consultation des structures 3D de macromolécules biologiques. En Mai 2025, cette banque comporte environ 235000 entrées dont la quasi-majorité sont des protéines issues de tous les règnes du vivant. Accessible librement en ligne à l'adresse <http://www.rcsb.org/pdb/>, la PDB fournit des structures majoritairement déterminées par cristallographie aux rayons X, mais aussi par résonance magnétique nucléaire (RMN) et, de plus en plus, par cryo-microscopie électronique (Cryo-EM) (**Zardecki et al., 2021**).

Lorsque la structure de la cible n'est pas encore répertoriée dans les bases de données, mais qu'une protéine présentant une séquence similaire y est disponible, la modélisation par homologie constitue une approche privilégiée pour prédire et reconstruire sa structure tridimensionnelle (**Krid, 2008**).

4.2 Ligand

En docking moléculaire, le choix du ligand constitue une étape déterminante pour assurer une bonne compatibilité avec le site actif de la cible. Le choix du ligand doit être pertinent pour garantir une compatibilité optimale avec la spécificité du site actif de la cible (Tifourak, 2019). La structure tridimensionnelle (3D) des ligands peut être récupérée à partir de bases de données spécialisées telles ZINC, PubChem, Available Chemical Directory (ACD), MDL Drug Data Report (MDDR), la base de données du National Cancer Institute (NCI) ou encore la base de données African Natural Products Database (ANPDB). Il est à souligner que cette dernière base de données a été exploitée dans le cadre de ce travail en vue de rechercher de nouveaux inhibiteurs naturels de la MAO-B. Il est également possible de concevoir et modéliser des ligands sur mesure à l'aide de logiciels de construction moléculaire comme ChemSketch, ChemDraw ou Titan. Ces outils permettent non seulement d'optimiser la structure des molécules mais aussi de les exporter dans des formats compatibles avec les études *in silico* tels que .pdb, .mol où .mol2 (Stefaniu, 2019).

5. Programme de Docking moléculaire

Au cours des deux dernières décennies, plus de soixante outils et programmes de docking moléculaire ont été développés à des fins aussi bien académiques que commerciales. Parmi les plus utilisés, on peut citer DOCK (Venkatachalam *et al.*, 2003), AutoDock (Morris *et al.*, 1998), FlexX (Rarey *et al.*, 1996), Surflex (Jain, 2003), GOLD (Jones *et al.*, 1997), ICM (Schapira *et al.*, 2003), Glide (Friesner *et al.*, 2004), CDOCKER, LigandFit (Venkatachalam *et al.*, 2003), MCDock, FRED (McGann *et al.*, 2003), MOE-Dock (Corbeil *et al.*, 2012), LeDock (Zhao & Caflisch, 2013), AutoDock Vina (Trott & Olson, 2010), rDock (Ruiz-Carmona *et al.*, 2014) et UCSF DOCK (Allen *et al.*, 2015). Ces outils se distinguent par leurs algorithmes, leur vitesse d'exécution, leur précision de prédiction ou encore leur facilité d'intégration dans des pipelines de criblage virtuel (Pagadala *et al.*, 2017).

Dans notre travail, nous avons choisi d'utiliser le programme FlexX. Il utilise des approches basées sur des fragments en utilisant des algorithmes systématiques, tels que la construction incrémentale et l'appariement de graphes. Il s'agit d'un logiciel commercial. Toutefois, des licences académiques ou des versions d'essai peuvent être proposées en fonction de l'institution ou du projet de recherche (Torres *et al.*, 2019).

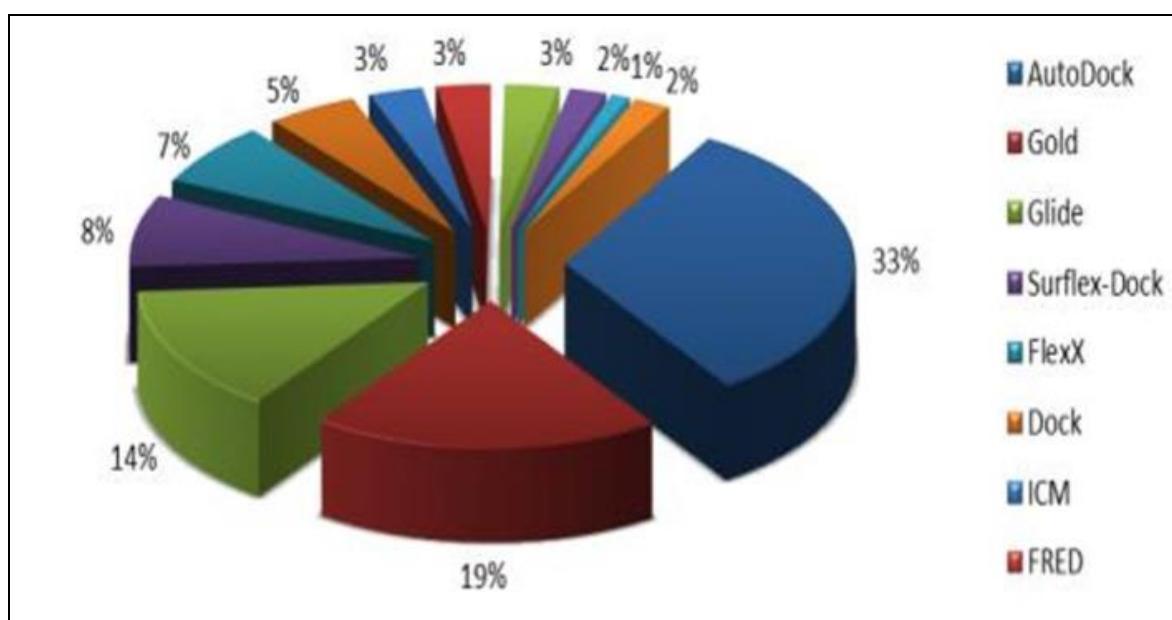


Figure 16. Diagramme des programmes de docking les plus cités (Meng *et al.*, 2012).



Chapitre 4.

Matériel et méthodes

1. Matériel

Dans le présent travail, le docking moléculaire a été mise en œuvre dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs naturels de la MAO-B, une enzyme clé impliquée dans le métabolisme des neurotransmetteurs et cible thérapeutique dans les maladies neurodégénératives telles que la MP. Pour mener à bien cette étude, nous avons utilisé le matériel suivant :

1.1. Programmes

1.1.1. FlexX

Le logiciel de docking moléculaire utilisé dans notre travail est FlexX version 2.3.2. Développé pour effectuer des amarrages rapides et précis, FlexX est l'un des premiers programmes à avoir introduit une approche incrémentale pour le placement des ligands dans le site actif. Il utilise un algorithme basé sur la décomposition du ligand en fragments, permettant une exploration efficace des conformations possibles dans l'environnement protéique. FlexX est largement reconnu pour sa rapidité d'exécution et son efficacité dans les études de criblage virtuel (Rarey *et al.*, 1996).

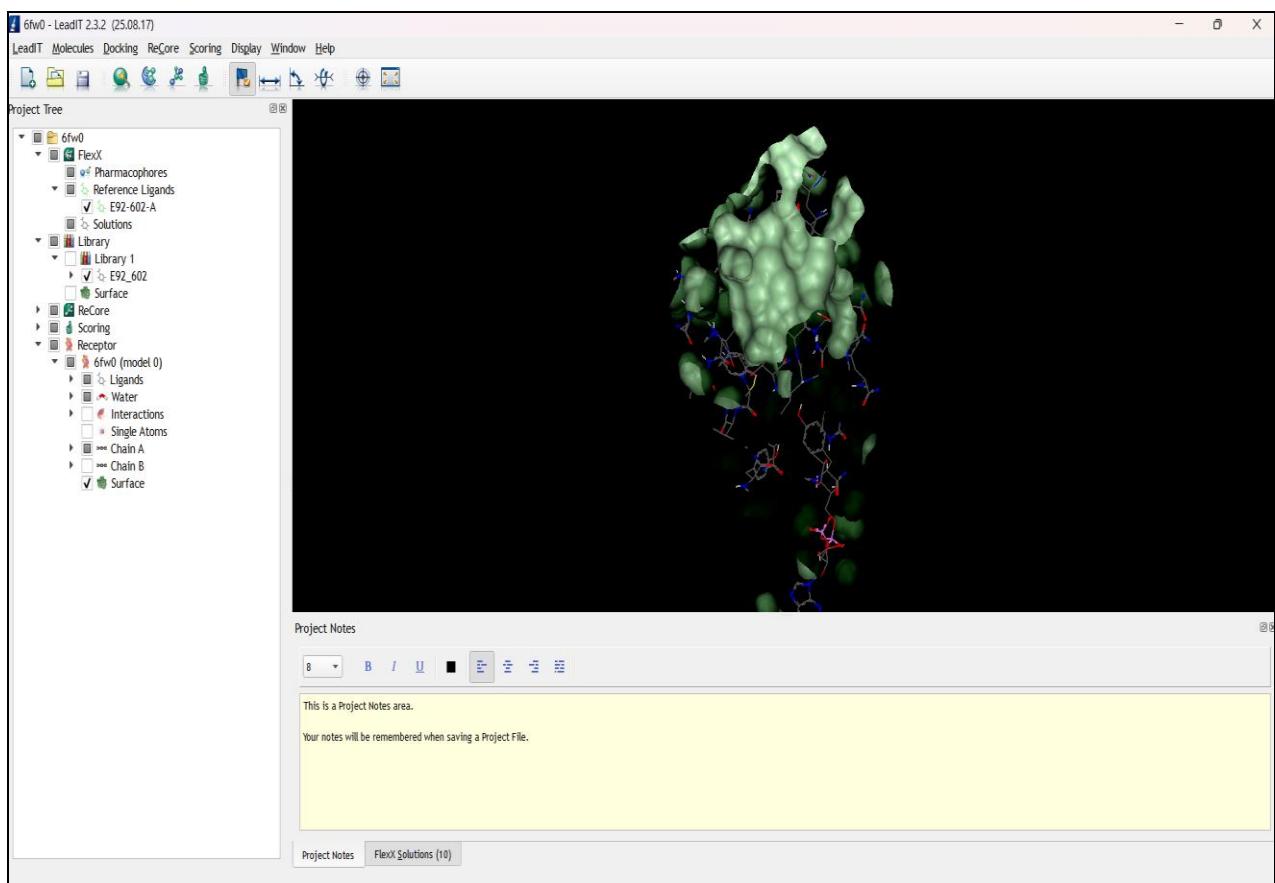


Figure 17. Interface graphique du programme FlexX version 2.3.2.

1.1.2. Biovia Discovery Studio

Biovia Discovery Studio (version v19.1.0.18287) constitue le deuxième logiciel utilisé dans le cadre de ce travail. Il s'agit d'un outil de visualisation moléculaire gratuit et largement utilisé, permettant d'examiner en détail les interactions entre un ligand et sa cible protéique. Ce programme polyvalent prend en charge de nombreuses applications en chimie médicinale et en modélisation moléculaire, notamment la construction moléculaire des ligands, la modélisation pharmacophorique, les analyses QSAR, les simulations moléculaires ainsi que l'évaluation des propriétés ADME et de la toxicité prédictive (Pawar & Rohane, 2021). Dans cette étude, Discovery Studio a été principalement utilisé pour visualiser la superposition entre le ligand de référence et sa pose prédictée, après validation par le test RMSD.

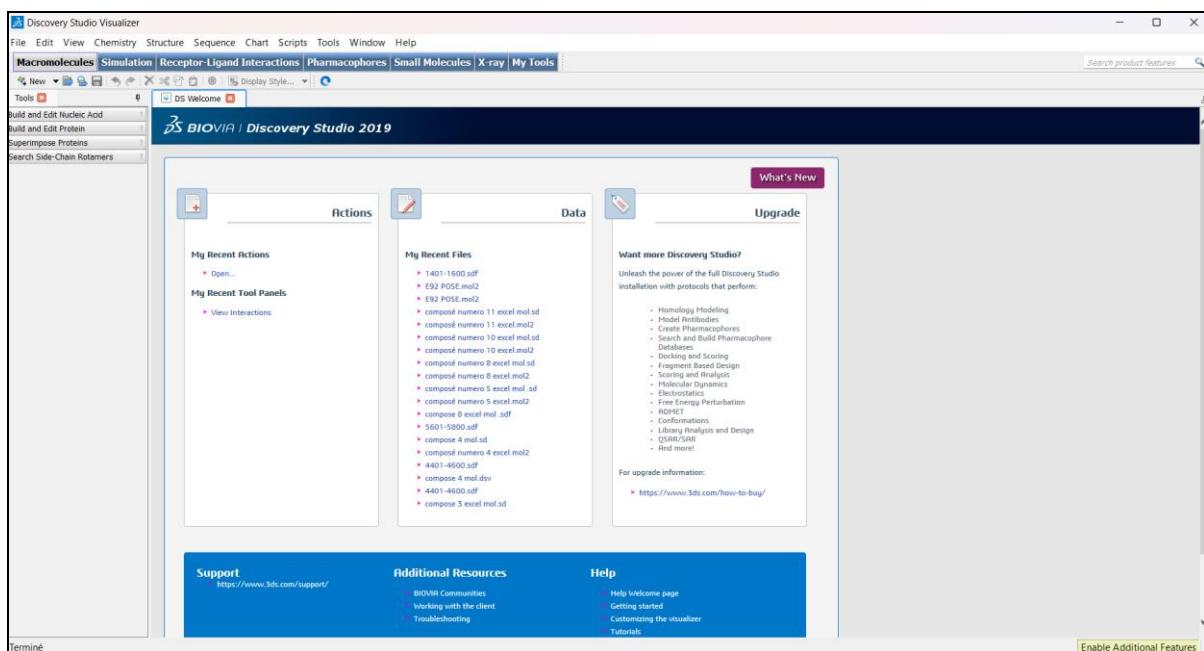


Figure 18. Interface graphique de Biovia Discovery Studio.

1.1.3 PDBaser

PDBaser est un outil bioinformatique conçu pour simplifier et accélérer la préparation des structures tridimensionnelles des protéines, en particulier dans le cadre des études de docking moléculaire. Il propose plusieurs fonctionnalités telles que la visualisation en deux dimensions des ligands, l'extraction individuelle des chaînes protéiques dans divers fichiers et formats ainsi que l'identification du site actif à partir d'un ligand de référence. Grâce à son interface intuitive et à ses fonctions avancées, ce logiciel permet d'optimiser les étapes complexes liées à la modélisation et à l'analyse des interactions entre protéines et ligands. Dans le cadre de notre étude, cet outil a été employé pour séparer le ligand et la protéine issus d'un

seul complexe en vue d'effectuer le test de fiabilité basé sur le calcul du RMSD (**Mokrani et al., 2022**).

1.1.4 PyMOL

PyMOL est un logiciel libre et gratuit de visualisation moléculaire, développé par Warren Delano. Il se distingue par ses nombreuses fonctionnalités avancées, telles que la représentation précise des structures, l'édition moléculaire ou encore la génération d'images de haute qualité. Largement adopté dans le domaine de la recherche, PyMOL figure parmi les outils les plus utilisés pour la réalisation de figures destinées aux publications scientifiques (**Yuan et al., 2017**). Dans le cadre de notre étude, ce logiciel a été employé pour générer les figures illustrant le positionnement des ligands au sein du site actif ciblé.



Figure 19. Interface du logiciel PyMOL.

1.2 Banques de données

1.2.1. Protein Data Bank (PDB)

La Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org/pdb/homeest>) est une banque de données mondiale libre regroupant des structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques, en particulier les protéines qui sont déterminées par cristallographie aux rayons X, par RMN ou par microscopie électronique (**Choudhary et al., 2025**). Dans le cadre de notre étude, nous avons exploité la PDB pour récupérer la structure tridimensionnelle de notre enzyme cible, la MAOB, ainsi que celles des 100 complexes utilisés pour réaliser le test RMSD.



Figure 20. Page d'accueil de la PDB.

1.2.2. African Natural Products Database

La biodiversité exceptionnelle du continent africain se traduit par une richesse remarquable en produits naturels dont les propriétés médicinales et traditionnelles sont reconnues depuis des siècles. Afin de valoriser et centraliser ces molécules d'origine naturelle, l'*African Natural Products Database* (ANPDB) a été développée. Cette chimiothèque virtuelle vise à collecter, organiser et rendre accessibles ces composés pour des applications diverses, notamment dans le domaine pharmaceutique. L'ANPDB est disponible gratuitement sur le site web suivant : <https://african-compounds.org/anpdb/>. Elle regroupe les données de deux bases régionales : la Northern African Natural Products Database (NANPDB), qui contient environ 4500 molécules (période 1962–2016), et la Eastern African Natural Products Database (EANPDB), qui inclut 1870 molécules (période 1962–2019) (Ntie-Kang *et al.*, 2017). Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé l'ensemble des molécules présentes dans cette chimiothèque pour identifier de nouveaux inhibiteurs potentiels de la MAO-B.

1.3 Serveur

1.3.1. ADMETlab 3.0

ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/server/evaluationCal>) est une version améliorée et gratuite de la plateforme ADMETlab, offrant un accès à un large éventail de modèles prédictifs pour évaluer les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques d'un composé donné. Nous avons utilisé ce serveur pour prédire les propriétés ADMET des composés naturels identifiés dans notre travail comme étant de nouveaux inhibiteurs de la MAO-B.

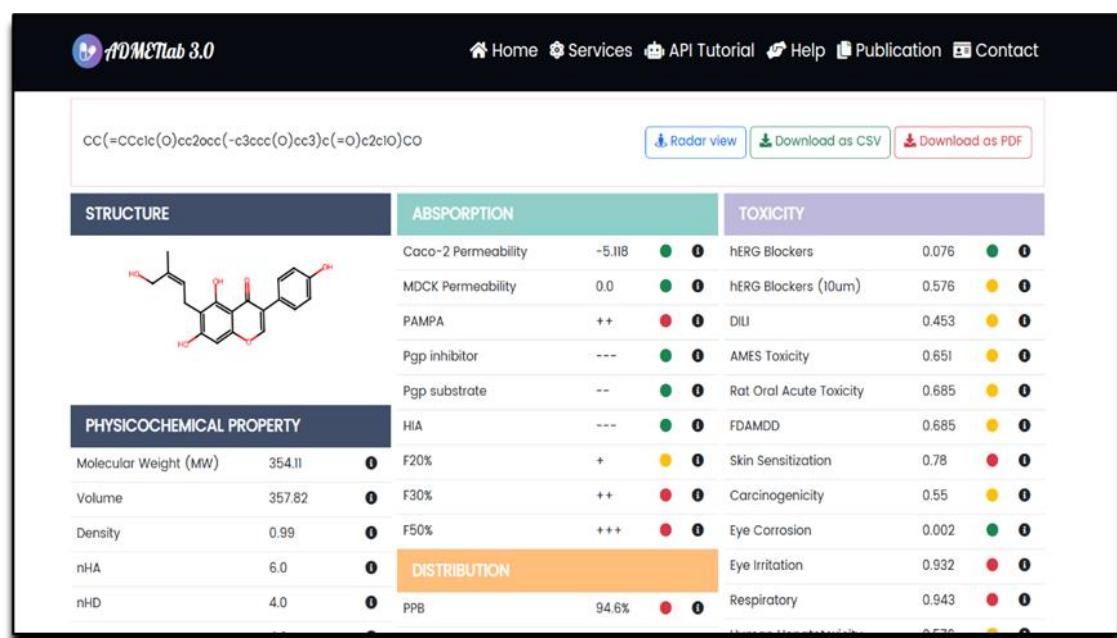


Figure 21. Interface du serveur ADMETlab 3.0

2. Méthodes

2.1 Test de fiabilité du programme FlexX

Avant de procéder à l'étude *in silico* de l'inhibition de la MAO-B, il était indispensable de vérifier la fiabilité du programme de docking moléculaire FlexX afin d'assurer la validité des résultats obtenus. Pour ce faire, deux tests complémentaires ont été réalisés :

- L'écart quadratique moyen ou le RMSD (*Root Mean Square Deviation*).
- L'analyse visuelle.

2.1.1 Test RMSD

Le test RMSD est une mesure statistique permettant d'évaluer l'écart spatial entre la conformation expérimentale d'un ligand de référence et celle prédictive par un logiciel de docking moléculaire (Eric & Zhang, 2019). Il est important de noter que le test RMSD évalue la précision de l'algorithme de positionnement du ligand dans le site actif et non la qualité du score d'affinité. La préiction est considérée acceptable (fiable) si la valeur est inférieure ou égale à 2 Å. Au-delà de cette valeur seuil, la préiction est considérée comme non adéquate (Ramírez & Caballero, 2018).

Dans le cadre de notre étude, le test RMSD a été effectué sur un ensemble de 100 complexes protéine-ligand sélectionnés de manière arbitraire à partir de la PDB. Chaque

complexe a été préparé en séparant la protéine de son ligand, puis la valeur de RMSD a été calculée à l'aide du logiciel FlexX.

2.1.2 Analyse visuelle

L'analyse visuelle constitue une étape complémentaire au test RMSD. Elle permet de vérifier la fiabilité du logiciel FlexX en observant la superposition entre la conformation théorique du ligand (simulée par le logiciel) et sa pose de référence expérimentale, obtenue à partir de la base de données PDB. Dans notre étude, la visualisation a été réalisée à l'aide du logiciel Biovia Discovery Studio.

2.2 Choix de la cible

La structure 3D de la MAO-B est disponible dans la PDB sous plusieurs identifiants au format *.pdb*. Pour les besoins de notre étude, nous avons sélectionné les structures complexes MAO-B-inhibiteurs les plus pertinentes, comme répertorié dans le tableau n°1, qui en présente dix.

Tableau 01. Codes PDB des complexes MAO-B-Inhibiteur avec leur résolution.

Code PDB	Résolution (Å)	Organisme	Mutations	Code de l'inhibiteur
6FWC	1.70 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	E98
1OJA	1.70 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	ISN
4A79	1.89 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	P1B
2C67	1.70 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	RM1
3PO7	1.80 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	ZON
2V60	2.00 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	C17
2V61	1.70 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	C18
2XFP	1.66 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	ISN
6FW0	1.60 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	E92
6FVZ	1.80 Å	<i>Homo sapiens</i>	Non	E8Z

Le choix d'une structure protéique adaptée au docking moléculaire repose sur plusieurs critères essentiels. Il est d'abord important de privilégier une structure cristallographique de haute résolution (généralement inférieur à 2,5 Å), gage de précision dans la position des atomes. La présence d'un ligand co-cristallisé est également un critère déterminant, car elle permet d'identifier et de délimiter avec fiabilité le site actif. De plus, il convient de sélectionner une protéine provenant de l'organisme d'intérêt - *Homo sapiens* dans notre cas - afin d'assurer la pertinence biologique des résultats. L'absence de mutations ou d'altérations par rapport à la séquence native est également cruciale pour éviter des biais structurels pouvant affecter la validité des interactions simulées.

Parmi les complexes disponibles (voir tableau n°1), le complexe 6FW0 a été retenu car il répond à l'ensemble de ces critères : il s'agit d'une structure de la MAO-B humaine, déterminée par diffraction des rayons X à une résolution de 1,60 Å, sans mutations connues.

2.3 Préparation de l'enzyme

La préparation de la cible enzymatique constitue une étape déterminante dans toute étude de docking moléculaire car elle conditionne la fiabilité des interactions prédictives entre la protéine et les ligands. Dans cette étude, le code pdb de la MAO-B 6FW0 a été sélectionné. Il représente l'enzyme sous forme homo-dimérique (deux chaînes de 520 résidus chacune). Afin de simplifier le système et se concentrer sur un seul site actif, seule la chaîne A a été conservée, tandis que la chaîne B a été éliminée. La structure initiale comporte également un inhibiteur co-cristallisé, identifié comme E92 : N-(3-chlorophenyl)-4-oxidanylidene-chromene-3-carboxamide, lequel a été exploité pour localiser précisément le site actif de l'enzyme.

Les résidus environnants, situés dans un rayon de 6,5 Å autour de ce ligand, ont été sélectionnés pour définir la cavité de liaison. En effet, le logiciel FlexX, utilisé pour le docking, repose sur cette distance seuil (6,5 Å) pour identifier les interactions potentielles entre les atomes de la protéine et ceux du ligand de référence. Les résidus impliqués dans la définition du site actif sont : Phe168, Leu171, Ile199, Tyr326, Tyr398 et Tyr435 des acides aminés reconnus pour leur rôle dans l'ancrage des ligands au sein de la poche catalytique de la MAO-B.

2.4. Préparation de la chimiothèque

Dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs potentiels de la monoamine oxydase B (MAO-B), à l'image de l'inhibiteur de référence E92 (*N-(3-chlorophenyl)-4-oxidanylidene-chromene-3-carboxamide*), nous avons exploité la chimiothèque *African Natural Products Database (ANPDB)*. Cette base de données regroupe 6910 molécules issues de produits naturels d'Afrique, représentant une ressource précieuse en structures chimiques diversifiées aux propriétés pharmacologiques potentielles. Cependant, une contrainte technique liée au logiciel FlexX, utilisé pour les simulations de docking, limite le traitement à 1000 molécules par session. Afin de contourner cette restriction et d'assurer un criblage virtuel optimal, la chimiothèque a été segmentée en 34 fichiers au format sdf : 33 fichiers contenant chacun 200 composés, et un dernier fichier rassemblant les 310 structures restantes. Ce découpage méthodique va permettre une gestion optimale des données et un déroulement fluide du criblage virtuel ; chaque lot ayant été soumis séparément à un criblage virtuel ciblé sur le site actif de la MAO-B.

2.5 Criblage virtuel

Le criblage virtuel a été réalisé à l'aide du logiciel FlexX (version 2.3.2), largement reconnu pour sa capacité à prédire de manière fiable les modes de fixation les plus favorables des ligands au sein des cavités enzymatiques. Ce programme est particulièrement apprécié dans le domaine du docking moléculaire, non seulement pour la précision de ses algorithmes de positionnement, mais également pour sa rapidité de calcul et son ergonomie, qui en font un outil performant et accessible pour le traitement de grandes bibliothèques moléculaires. Chaque composé de la chimiothèque a ainsi été évalué en fonction de son énergie d'interaction théorique (exprimée en kJ/mol), permettant de classer les molécules selon leur affinité prédictive pour la cible enzymatique. Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau récapitulatif, tandis que l'interface graphique du programme fournit pour chaque ligand une représentation schématique des interactions clés (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes) avec les résidus du site actif.

2.6. Prédictions des propriétés ADMET

Les propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques ainsi que la toxicité potentielle des meilleurs inhibiteurs de la MAO-B identifiés à l'issu du criblage virtuel ont été prédites à l'aide d'un serveur ADMETlab (<https://admetlab3.scbdd.com/>). Les inhibiteurs obtenus au format mol2 ont été convertis en format SMILES, facilitant ainsi leur soumission au serveur ADMETlab.

2.6.1. Propriétés physicochimiques

- **Règle de Lipinski**

La règle de Lipinski, également appelée la règle des cinq, a été utilisé pour évaluer la capacité d'un composé à être administré par voie orale. Selon cette règle, un composé doit valider au moins deux des quatre (2/4) critères suivants (**Lipinski et al., 2001**) :

- Pas plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène.
- Pas plus de 10 accepteurs de liaisons hydrogène.
- Le poids moléculaire inférieur ou égal à 500 g/mol-1.
- Le Log P inférieur ou égal à 5.

- **Règle de Veber**

Il s'agit d'une règle complémentaire à celle de Lipinski, visant à évaluer la biodisponibilité orale d'un candidat médicament. Elle introduit deux critères supplémentaires à savoir :

- Le nombre de liaisons rotatives ≤ 10 .
- La surface polaire de la molécule (PSA) $\leq 140\text{\AA}$. (**Veber et al., 2002**).

- **Solubilité dans l'eau**

La solubilité dans l'eau fait référence à la capacité d'un composé à se dissoudre dans un solvant aqueux. Cette propriété est essentielle pour comprendre comment un médicament se répartit dans le sang. En effet, un composé qui se dissout bien dans l'eau est forcément soluble dans le plasma sanguin, ce qui lui permet d'atteindre l'organe cible à la concentration nécessaire via la circulation sanguine (**Savjani et al., 2012**).

2.6.2. Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption gastro-intestinale**

L'absorption intestinale humaine (HIA) est un paramètre fondamental dans l'évaluation pharmacocinétique d'un candidat médicament. Elle reflète la capacité d'un composé à traverser la paroi intestinale et à atteindre la circulation sanguine après une administration orale. Une absorption efficace est indispensable pour assurer une biodisponibilité optimale, condition nécessaire à l'obtention d'un effet thérapeutique. Ainsi, la HIA constitue un critère déterminant

dès les premières étapes du développement pharmaceutique car une mauvaise absorption peut compromettre l'efficacité clinique d'un composé quelle que soit sa puissance intrinsèque.

➤ Barrière hémato-encéphalique (BHE)

Le système nerveux central est protégé du sang par une barrière hautement sélective et semi-perméable connue sous le nom de barrière hémato-encéphalique (BHE) ou *Blood-Brain Barrier*. Il est essentiel que les médicaments destinés à agir sur le système nerveux central puissent traverser cette barrière comme c'est le cas des inhibiteurs de la MAO-B utilisés pour traiter la MP.

➤ Volume de distribution

Le volume de distribution est un concept théorique qui relie la dose administrée à la concentration initiale réellement présente dans la circulation. C'est un paramètre important pour décrire la distribution dans l'organisme et guide l'ajustement posologique pour assurer son efficacité (**Kadri et al., 2021**).

➤ Inhibition des cytochromes P450

Le cytochrome P450 constitue une famille d'isoenzymes hémopoétiques membranaires, regroupées en différentes classes. Bien qu'on les retrouve dans la plupart des tissus de l'organisme, ces enzymes appelées CYP sont surtout concentrées dans le foie, les intestins et les reins, avec une prédominance marquée dans le foie. Parmi les 57 isoenzymes identifiées à ce jour, six d'entre elles assurent à elles seules environ 90 % du métabolisme hépatique des médicaments : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. Lorsqu'un médicament agit comme inhibiteur d'un isoenzyme CYP, cela peut entraîner une accumulation d'autres substances dans l'organisme, atteignant parfois des niveaux toxiques pouvant provoquer surdoses et effets indésirables (**Gilani & Cassagnol, 2023**).

➤ Clairance (CL)

Les concepts de clairance sont fondamentaux pour comprendre le comportement pharmacocinétique des médicaments. Ils sont basés sur la relation entre la clairance, le ratio d'extraction des organes et différents paramètres physiologiques tels que le flux sanguin de l'organe et la capacité propre de cet organe à éliminer le médicament libre (non lié) de l'organisme (**Mehvar, 2018**).

2.6.3. Toxicité

Plusieurs approches *in silico* ont été mises au point pour prédire la toxicité et les effets indésirables des nouvelles substances. Parmi les tests utilisés figurent :

- **Test d'Ames (mutagénicité)** : est un test biologique utilisé pour évaluer le potentiel mutagène d'une substance chimique, c'est-à-dire sa capacité à provoquer des mutations génétiques (Levy *et al.*, 2019).
- **Test de cancérogénicité** : afin de prédire si une substance ou un produit donné a un pouvoir carcinogène pour l'homme ou pas.
- **Test de (bloqueur du canal HERG)** concerne un gène, le hERG (*human Ether-à-go-go-Related Gene*), qui code pour un canal potassique activé par le voltage et impliqué dans l'évacuation du potassium hors de la cellule. Un blocage ou un mauvais fonctionnement de ce canal peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, tels que des fibrillations, pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque (Stergiopoulos *et al.*, 2021).
- **Test d'hépatotoxicité humaine** : est une méthode utilisée pour estimer si une substance (médicament, produit chimique, complément alimentaire, etc.) est susceptible de provoquer des dommages au foie. Ce test joue un rôle crucial dans le développement de nouveaux médicaments ainsi qu'en toxicologie et en pharmacovigilance. L'hépatotoxicité induite par certaines substances constitue en effet une cause fréquente de lésions hépatiques et représente un défi majeur pour les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique et les agences de régulation (Daré *et al.*, 2021).



CHAPITRE 5.

Résultats et discussions

1. Test de fiabilité du programme FlexX

Dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs potentiels de la MAO-B, une approche de criblage virtuel a été mise en œuvre à l'aide du logiciel FlexX. Ce type d'approche repose sur la capacité du programme à prédire de manière fiable l'affinité d'un très grand nombre de ligands vis-à-vis du site actif étudié. La fiabilité du logiciel FlexX constitue donc un facteur déterminant pour assurer la pertinence des inhibiteurs sélectionnés *in silico*. Afin d'évaluer cette fiabilité, deux tests complémentaires ont été employés :

- Le test RMSD qui permet de quantifier la précision de l'alignement entre la conformation prédite et celle observée expérimentalement.
- L'analyse visuelle permettant de vérifier la superposition entre la pose prédite d'un ligand et celle déterminée expérimentalement.

Cette double approche vise à renforcer la confiance dans les résultats générés par le criblage virtuel et afin d'orienter plus efficacement la sélection des candidats inhibiteurs pour des investigations expérimentales ultérieures.

1.1 Test RMSD

Le test RMSD (*Root Mean Square Deviation*) est une mesure statistique utilisée pour évaluer le degré de décalage entre la position spatiale d'une structure de référence d'un ligand et sa position théorique prédite par le logiciel de docking moléculaire. À titre de rappel, la prédiction est jugée acceptable (fiable) si la valeur du RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$. Au-delà de cette valeur seuil, la prédiction est considérée comme non adéquate (**Ramírez & Caballero, 2018**). Dans notre travail, ce test a été appliqué sur 100 complexes Protéine-Ligand tirés de manière arbitraire à partir de la banque de données PDB. Les résultats du test RMSD pour les 100 complexes sont illustrés dans l'annexe 01 ainsi que la figure 22.

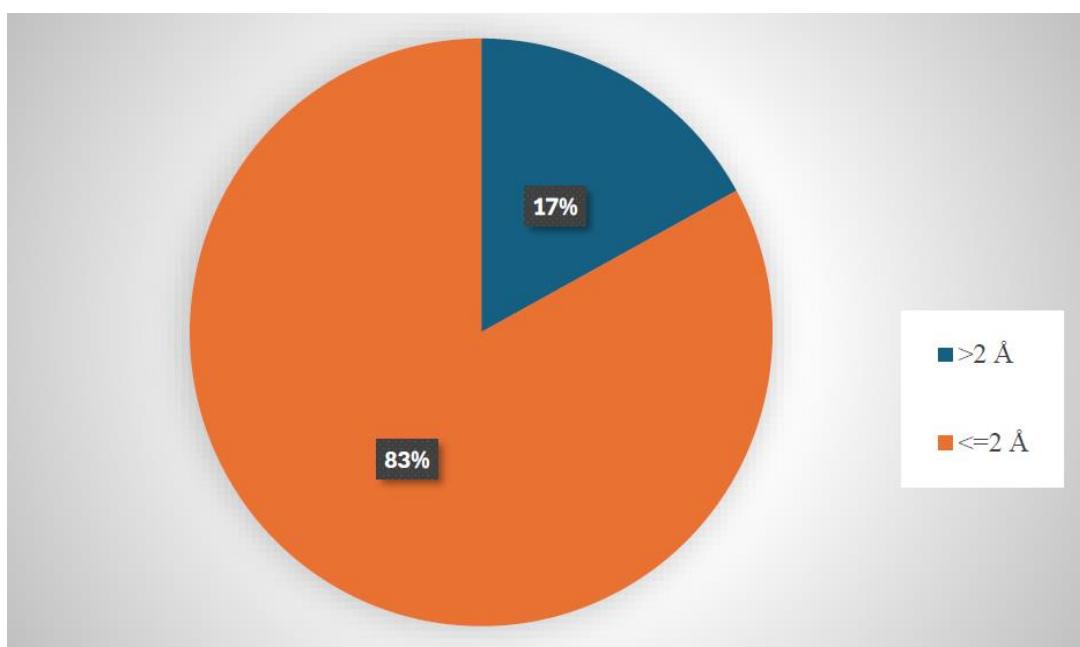


Figure 22. Résultats du test RMSD donnés en pourcentage.

Il ressort de la figure 22 que 83 % des valeurs de RMSD obtenues à l'aide de FlexX sont inférieures à 2 Å, contre seulement 17 % qui dépassent ce seuil. Selon les critères établis dans la littérature, un programme de docking moléculaire est généralement considéré comme fiable lorsque la valeur de RMSD entre la pose prédite et la structure cristallographique reste inférieure à 2 Å. Ces résultats suggèrent que FlexX est globalement capable de reproduire avec précision les conformations des complexes protéine-ligand observées expérimentalement. Ainsi, le programme FlexX peut être utilisé de manière fiable pour prédire le positionnement des ligands au sein des sites actifs étudiés.

1.2 Analyse visuelle

L'analyse visuelle faisant suite au test RMSD est une étape clé pour confirmer la fiabilité du logiciel. Elle consiste à visualiser la superposition de la pose du ligand prédite par le programme de docking vis-à-vis de celle de référence déterminée expérimentalement. Dans le cadre de notre étude, cette analyse a été effectuée sur le complexe 6FW0, correspondant à notre cible thérapeutique la MAO-B, liée à un inhibiteur (E92). Comme l'illustre la figure 23, une superposition quasi parfaite est observée entre la pose du ligand simulé par FlexX (colorée en vert) vis-à-vis de celle de référence (colorée en bleu). Ce résultat est en accord avec la valeur numérique du RMSD obtenue pour le complexe 6FW0, qui, rappelons-le, est de 0,55 Å. Cette observation renforce les conclusions tirées du test RMSD et valide davantage l'efficacité du logiciel FlexX.

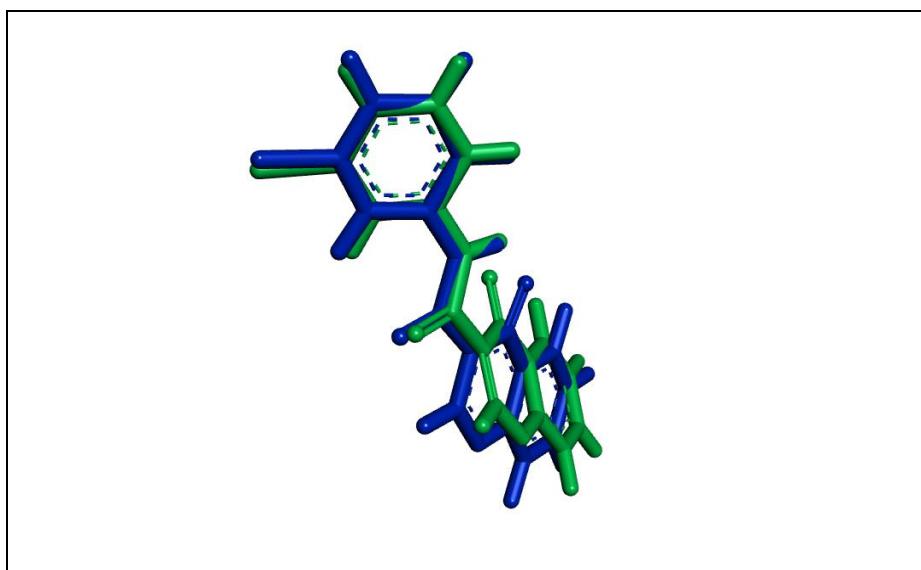


Figure 23. Superposition de la pose de référence du ligand E92 issu du complexe 6FW0 (bleu) et la pose simulée par FlexX (vert).

2. Etude des interactions du MAO-B -E92

L'objectif de cette étude est d'identifier de nouveaux inhibiteurs naturels et sélectifs de la MAO-B, une enzyme impliquée dans le catabolisme des neurotransmetteurs. Au vu des publications récentes mentionnées ci-dessous, plusieurs familles de composés chimiques sont connues pour leur capacité à inhiber préférentiellement cette enzyme. Parmi eux, le composé E92 (*{N}-(3-chlorophenyl)-4-oxidanylidene-chromene-3-carboxamide*), disponible dans la PDB dans le complexe 6FW0, se distingue comme l'un des inhibiteurs les plus puissants de la MAO-B, avec une valeur d' IC_{50} de 0,4 nM (Reis *et al.*, 2018). Sur le plan structural, E92 présente une structure aromatique, comportant un noyau chloré ainsi qu'un noyau central carbonylé (Figure 24).

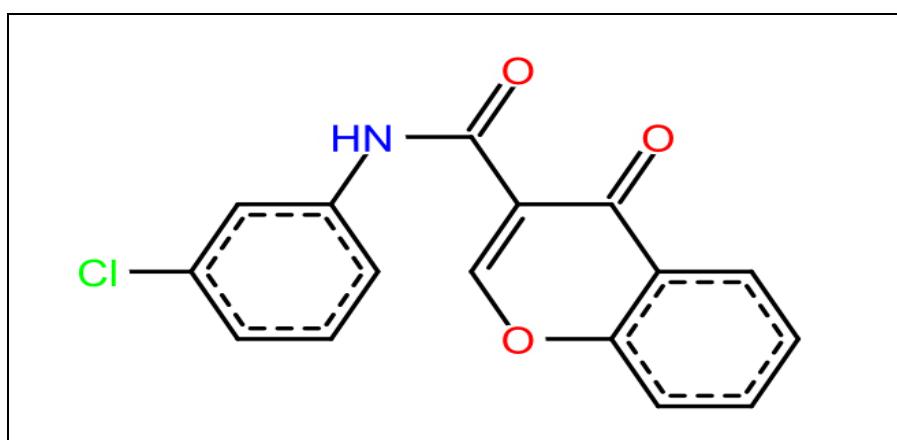


Figure 24. Structure chimique du standard E92.

Afin d'explorer plus en détail les interactions moléculaires de ce composé avec la MAO-B, une simulation de docking moléculaire a été réalisée à l'aide du logiciel FlexX. Les résultats obtenus confirment le fort potentiel inhibiteur de E92, avec une énergie d'interaction estimée à -24,3448 kJ/mol. Grâce à l'interface graphique du logiciel LeadIT, il a été possible d'analyser visuellement les interactions stabilisatrices au sein de ce complexe, notamment en identifiant le nombre et la nature des liaisons formées entre le ligand et les résidus du site actif de l'enzyme (Figure 25 et 26). En effet, ce ligand est bien inséré dans la poche catalytique de la MAO-B, où il établit plusieurs interactions stabilisatrices. Deux liaisons hydrogène clés sont observées : la première entre le groupement carbonyle du ligand et le résidu Cys172, et la seconde entre le groupement hydroxyle terminal et le résidu Tyr435. Il est important de noter que Tyr435, situé au sein de la cage aromatique du site actif, joue un rôle déterminant dans l'activité enzymatique en facilitant la polarisation des groupes aminés des ligands (**Mateev et al., 2023**). Ainsi, l'interaction spécifique entre ce résidu et le composé E92 confère à ce dernier un fort potentiel inhibiteur. Ces deux liaisons hydrogène contribuent de manière significative à la stabilisation du complexe enzyme-ligand. Par ailleurs, de nombreuses interactions hydrophobes viennent renforcer cette stabilisation. Le noyau aromatique chloré du ligand est entouré par les résidus Leu167, Ile198, Ile199, Ile316 et Tyr326, tandis que le noyau central interagit avec Tyr60, Leu171, Gln206, Phe343 et Tyr435. Ces interactions suggèrent une affinité élevée entre le ligand et la MAO-B, cohérente avec l'énergie d'interaction calculée. En conclusion, l'ensemble des interactions identifiées confirme la forte affinité de E92 pour MAO-B, ce qui corrobore son potentiel en tant qu'inhibiteur sélectif et puissant.

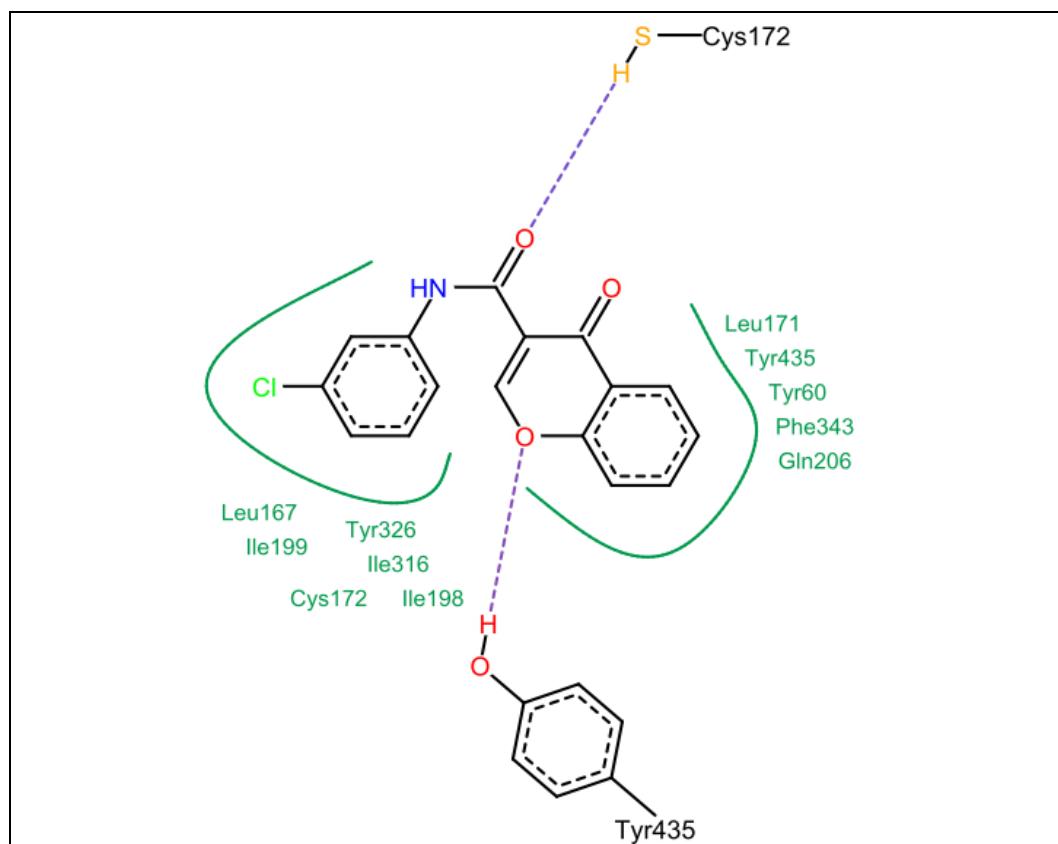


Figure 25. Représentation des interactions du complexe MAO-B-E92. Les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés et les interactions hydrophobes sont représentées en vert.

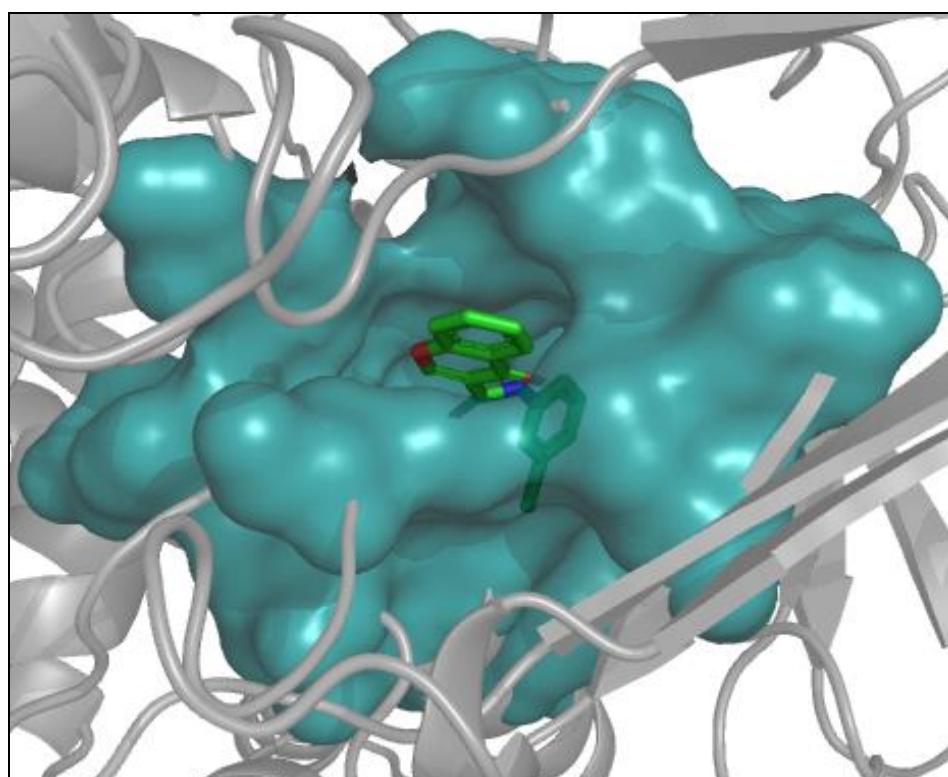


Figure 26. Illustration du positionnement du standard E92 dans le site actif de la MAO-B.

Bien que le composé E92 démontre un fort potentiel en tant qu'inhibiteur sélectif de la MAO-B, sa structure chimique de type chromène substitué pourrait être à l'origine d'effets secondaires indésirables, notamment en raison de sa réactivité et de possibles interactions avec d'autres biomolécules (**Baweja *et al.*, 2023** ; **Kumar *et al.*, 2016**). Ces limitations mettent en évidence la nécessité de poursuivre la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques, en particulier d'origine naturelle. En effet, les inhibiteurs naturels de la MAO-B, souvent issus de sources végétales, présentent généralement une meilleure tolérance, une biodisponibilité accrue et un profil de sécurité plus favorable. Leur complexité structurale et leur compatibilité biologique pourraient permettre de réduire les effets secondaires, les risques d'accumulation毒ique et les interactions médicamenteuses fréquemment observés avec les composés de synthèse. Ainsi, l'identification de nouveaux inhibiteurs naturels représente une voie prometteuse pour le développement de traitements plus sûrs et mieux adaptés aux pathologies neurodégénératives impliquant la MAO-B.

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la MAO-B : Criblage virtuel

Face aux limites des inhibiteurs synthétiques tels que le composé E92, notamment en matière de tolérance, de sécurité pharmacologique et de risque d'effets indésirables, la recherche de nouvelles molécules bioactives d'origine naturelle s'impose comme une alternative stratégique et prometteuse. C'est dans cette perspective que s'inscrit le présent travail, dont l'objectif est d'identifier des composés issus de plantes ou d'autres sources naturelles capables d'inhiber sélectivement l'activité de la MAO-B.

Dans ce cadre, un total de 6910 composés naturels, extraits de la base de données *African Natural Products Database*, a été soumis à un criblage virtuel ciblant le site actif de la MAO-B, en utilisant le logiciel FlexX. Le composé E92 a été utilisé comme molécule de référence pour l'évaluation comparative. Ce criblage a permis d'identifier 180 composés présentant une énergie d'interaction plus favorable que celle du standard dont la valeur est de -24,3448 kJ/mol. Le classement complet ainsi que les énergies d'interaction des composés prometteurs sont présentés en Annexe 02. Seuls les résultats relatifs aux trois meilleurs inhibiteurs, classés selon leur énergie d'interaction, sont reportés dans le tableau 02.

Tableau 02. Classement, nom et énergie d’interaction des 3 meilleurs inhibiteurs de la MAO-B issus du criblage virtuel.

Classement	Nom chimique du Composé	ΔG (kj/mol)
1	Hyrtioerectine-A	-35,5646
2	Teucrol	-32,3723
3	Catéchine	-32,0826
181	Standard (E92)	-24,3448

Il ressort du tableau 02 que les composés : Hyrtioerectine-A, Teucrol et Catéchine se distinguent comme les meilleurs inhibiteurs potentiels de la MAO-B avec des énergies d’interaction respectives de -35,5646, -32,3723 et -32,0826 kJ/mol. Ces valeurs, nettement inférieures à celle du composé de référence E92, suggèrent une affinité accrue pour le site actif de l’enzyme et donc un potentiel inhibiteur supérieur.

Afin de mieux comprendre les bases moléculaires de cette forte affinité, une analyse visuelle détaillée des modes d’interaction de ces trois composés avec le site actif de la MAO-B a été entreprise. Cette exploration structurale vise à identifier les liaisons hydrogène critiques, les interactions hydrophobes ainsi que l’éventuelle implication des résidus clés dans la stabilisation du complexe ligand-enzyme. Une telle analyse permettra de mieux élucider les mécanismes d’inhibition mis en jeu et d’orienter les futures étapes de conception rationnelle de nouveaux inhibiteurs naturels de la MAO-B.

4. Mode d’interaction des meilleurs inhibiteurs de la MAO-B

4.1. Cas de l’Hyrtioerectine-A

L’Hyrtioerectine-A est un alcaloïde marin extrait de l’éponge *Hyrtios erectus*, qui provient des récifs coralliens. Ce composé appartient à la famille des alcaloïdes indoliques caractérisés par une structure chimique complexe combinant des unités β-carboline et indole (Figure 27). L’Hyrtiocétine-A est principalement reconnue pour ses propriétés cytotoxiques (Youssef, 2005).

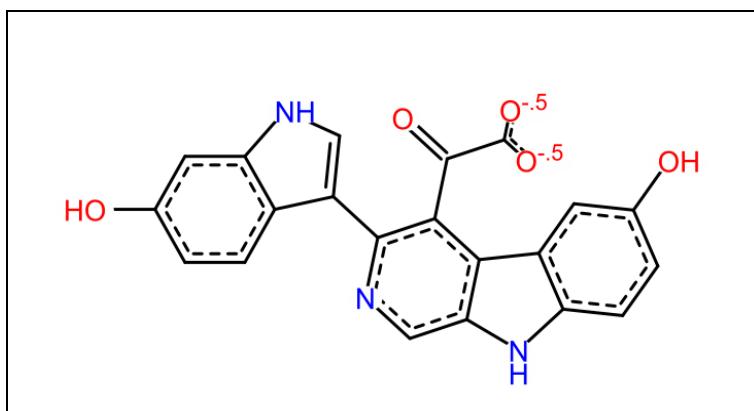


Figure 27. Structure chimique de l'Hyrtioerectine A.

Dans notre travail, le criblage virtuel fait ressortir ce composé comme meilleur inhibiteur potentiel de la MAO-B avec une énergie d'interaction de -35,5646 kJ/mol. Cette valeur, plus faible que celles des autres composés testés, suggère une affinité plus forte de ce composé pour la cible. La reconstruction du complexe MAO-B-hyrtiocétine-A par docking moléculaire révèle la présence de cinq liaisons hydrogène, dont deux impliquent des molécules d'eau : l'une entre le groupement amine de l'inhibiteur et la molécule d'eau N°873 et l'autre entre le groupement hydroxyle de l'inhibiteur et la molécule d'eau N°908. Les trois liaisons hydrogène restantes se répartissent ainsi : une entre le groupement thiol du résidu Cys172 et un atome d'azote hétéroaromatique de l'inhibiteur, et deux autres impliquant le même groupement hydroxyle de l'inhibiteur ; l'une avec le groupement hydroxyle du résidu Tyr326, l'autre avec le groupement carbonyle du résidu Ile199. Le complexe est également stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobes impliquant les résidus suivants : Leu167, Phe168, Leu171, Cys172, Ile198, Ile199, Gln206, Ile316 et Tyr326 (Figure 28 et 29).

Il est important de souligner l'importance des résidus Phe168, Leu171, Ile199 et Tyr326 dans l'activité enzymatique. À titre de rappel, ces résidus sont impliqués dans l'orientation du substrat naturel vers site catalytique (**Mateev et al., 2023**). Ainsi, le blocage de ces résidus par des liaisons hydrogènes et interactions hydrophobes confère à l'Hyrtiocétine-A un meilleur effet inhibiteur.

Comparativement au composé standard E92, l'Hyrtioerectine-A présente un profil d'interaction plus riche et ciblé avec des résidus essentiels à l'activité catalytique de la MAO-B. En plus de former davantage de liaisons hydrogène, ce composé établit des interactions hydrophobes multiples avec des acides aminés clés, ce qui renforce considérablement la stabilité du complexe formé. Cette richesse d'interactions au sein du site actif, en particulier avec les résidus impliqués dans la reconnaissance et l'orientation du substrat, confère à

l'Hyrtioerectine-A un potentiel inhibiteur supérieur, en faisant de lui un candidat prometteur pour le développement de nouveaux inhibiteurs naturels et sélectifs de la MAO-B.

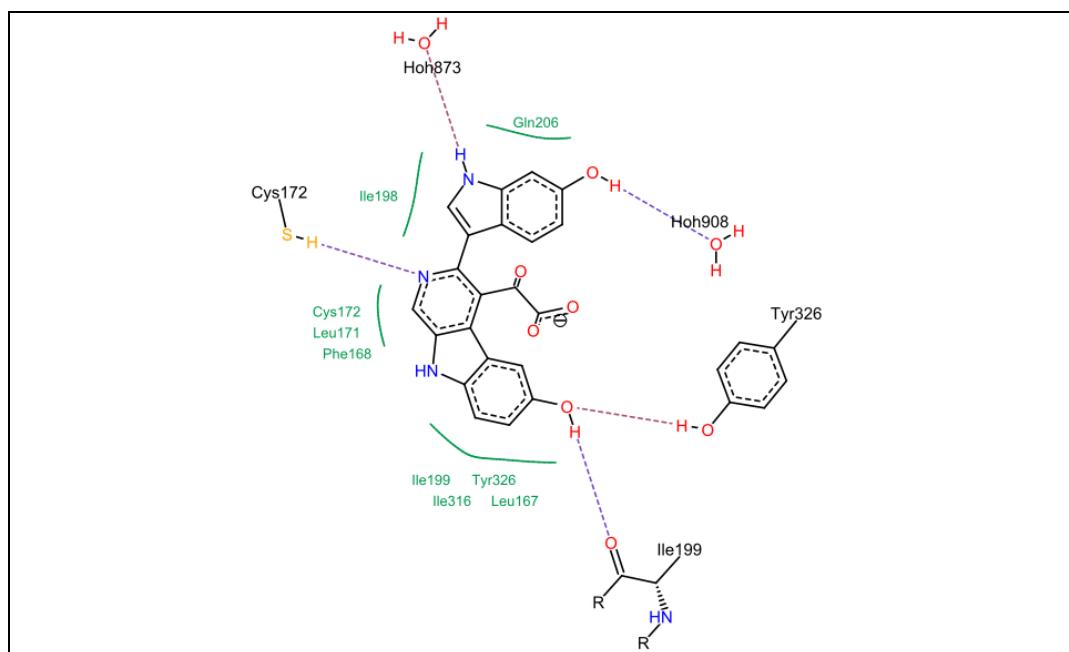


Figure 28. Représentation des interactions du complexe MOA-B – Hyrtioerectine-A.

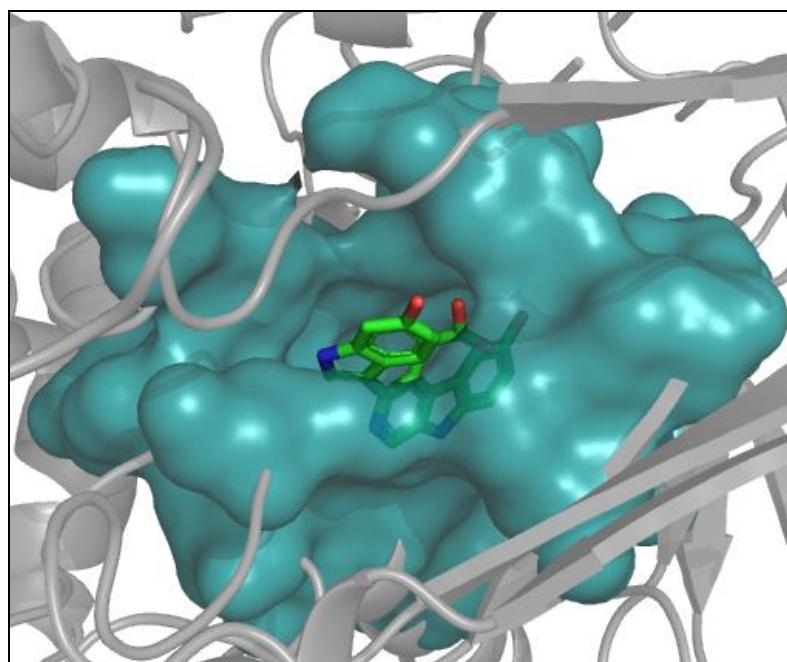


Figure 29. Illustration du positionnement de l'Hyrtioerectine-A dans le site actif de la MAO-B.

4.2. Cas du Teucrol

Le teucrol est un composé naturel isolé de la plante *Teucrium pseudo-Scorodonia*, une espèce endémique du bassin méditerranéen, particulièrement répandue en Algérie. Il appartient

à la famille des néo-clérodane diterpénoïdes (Figure 30), un groupe de métabolites secondaires largement étudiés pour leurs propriétés pharmacologiques. Ces composés sont notamment reconnus pour leurs activités antioxydante (**Belarbi et al., 2017**), anti-inflammatoire et cytotoxique (**Martínez-Casares et al., 2023**).

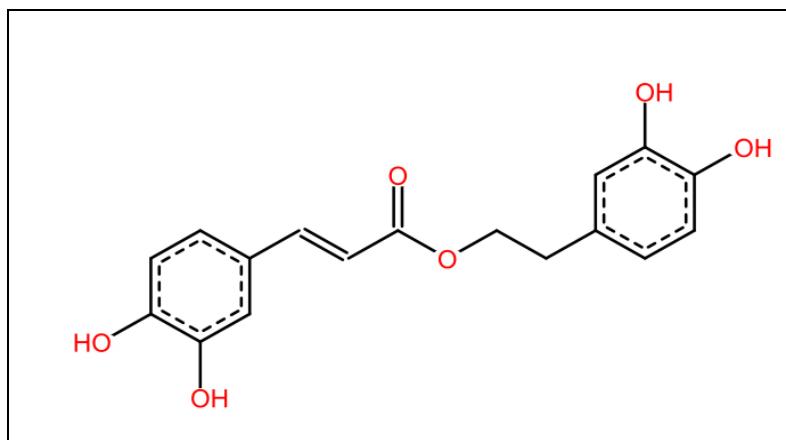


Figure 30. Structure chimique du Teucrol.

Dans le cadre de notre étude de criblage virtuel, le Teucrol s'est distingué par un fort potentiel inhibiteur vis-à-vis de la MAO-B en se classant au deuxième rang parmi les 6910 composés naturels testés, avec une énergie d'interaction de -32,3723 kJ/mol. Ce résultat suggère une affinité notable pour le site actif de l'enzyme, renforçant l'intérêt porté à ce composé en tant que candidat inhibiteur prometteur.

L'analyse visuelle révèle qu'il forme six liaisons hydrogène, dont deux impliquent des molécules d'eau : La première se forme entre le groupement hydroxyle de l'inhibiteur et la molécule d'eau N°908. La seconde met en jeu l'atome d'oxygène présent dans la chaîne latérale de l'inhibiteur, interagissant avec la molécule d'eau N°827. Les quatre autres liaisons hydrogène se répartissent comme suit : Une liaison entre le groupement thiol du résidu Cys172 et le groupement carbonyle de l'inhibiteur. Une autre entre le groupement hydroxyle du résidu Tyr326 et l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle situé sur le noyau phénolique de l'inhibiteur. Une liaison supplémentaire se forme entre le groupement hydroxyle de l'inhibiteur et le groupement carbonyle du résidu Pro102. Enfin, une sixième liaison hydrogène implique le cofacteur FAD interagissant avec le groupement hydroxyle de l'inhibiteur. L'ensemble de ces interactions contribue à renforcer la stabilité du complexe formé entre le teucrol et l'enzyme MOA-B, soutenant ainsi son potentiel inhibiteur significatif. De plus, le complexe est également stabilisé par de nombreuses interactions hydrophobes impliquant les résidus suivants : Tyr60, Leu171, Cys172, Ile198, Ile199, Gln206, Ile316, Tyr326, Phe343, Tyr398 et

Tyr435. Ces interactions hydrophobes renforcent l'ancrage de cette molécule dans le site actif de l'enzyme, ce qui améliore sa capacité à inhiber l'activité de la MOA-B (Figure 31 et 32).

Il est important de souligner que le Teucrol établit des interactions directes avec plusieurs acides aminés clés impliqués dans l'activité catalytique de la MAO-B. Parmi eux, Tyr398 et Tyr435, formant avec le cofacteur FAD une cage aromatique, interagissent avec le ligand de manière à perturber la polarisation nécessaire à la catalyse. De plus, le contact établi avec Tyr326, Leu171 et Ile199 contribue non seulement à la stabilisation du complexe, mais interfère également avec l'orientation du substrat vers le site actif. En bloquant ces résidus fonctionnels essentiels, le Teucrol empêche le bon déroulement du mécanisme enzymatique, ce qui lui confère un effet inhibiteur plus marqué sur la MAO-B. Cette capacité à cibler spécifiquement les régions critiques de l'enzyme en fait un candidat prometteur dans le développement d'inhibiteurs sélectifs.

Ces résultats permettent de conclure que le Teucrol présente une meilleure affinité pour le site actif de la MAO-B que le standard E92. La richesse et la diversité des interactions qu'il établit, tant hydrogènes qu'hydrophobes, avec des résidus catalytiquement déterminants, expliquent en grande partie la stabilité accrue du complexe formé. Cette stabilité, renforcée par une énergie d'interaction plus favorable, positionne le teucrol comme un inhibiteur naturel particulièrement prometteur, surpassant le composé de référence sur plusieurs aspects structuraux et énergétiques.

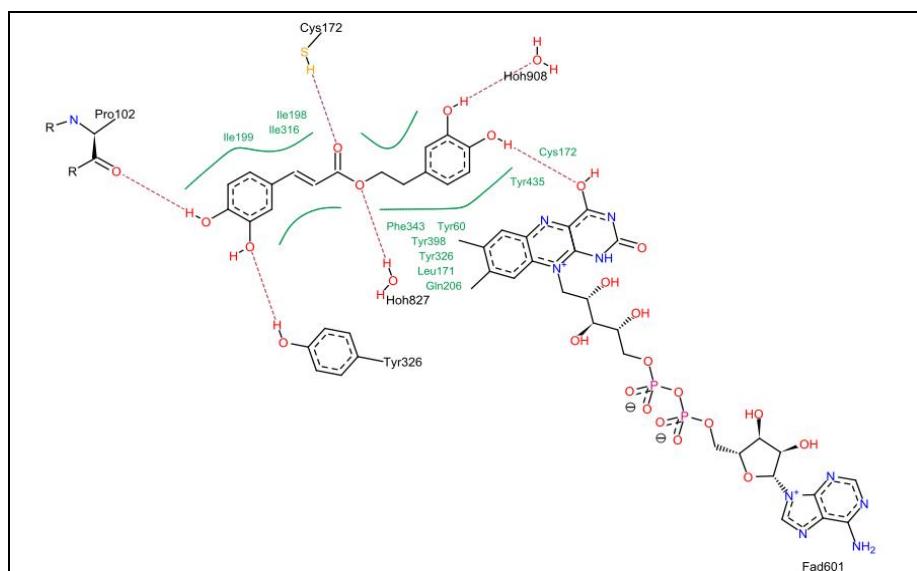


Figure 31. Représentation des interactions du complexe MOA-B-Teucrol.

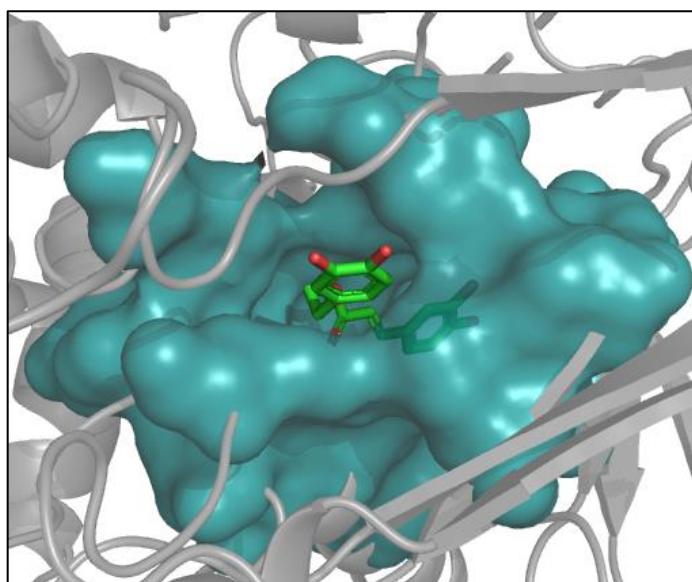


Figure 32. Illustration du positionnement du Teucrol dans le site actif de la MAO-B.

4.3. Cas de la catéchine

La catéchine est un flavonoïde naturel appartenant à la famille des flavan-3-ols, un sous-groupe des flavonoïdes largement présents dans le règne végétal. On le retrouve principalement dans des plantes telles que le thé vert (*Camellia sinensis*), le cacao (*Theobroma cacao*), et les raisins (*Vitis vinifera*) (Figure 33). Ce composé est reconnu pour ses nombreuses activités biologiques, en particulier ses effets antioxydants (**Zanwar et al., 2013**), anti-inflammatoires (**Li et al., 2019**) et cytotoxiques (**Wu et al., 2021**).

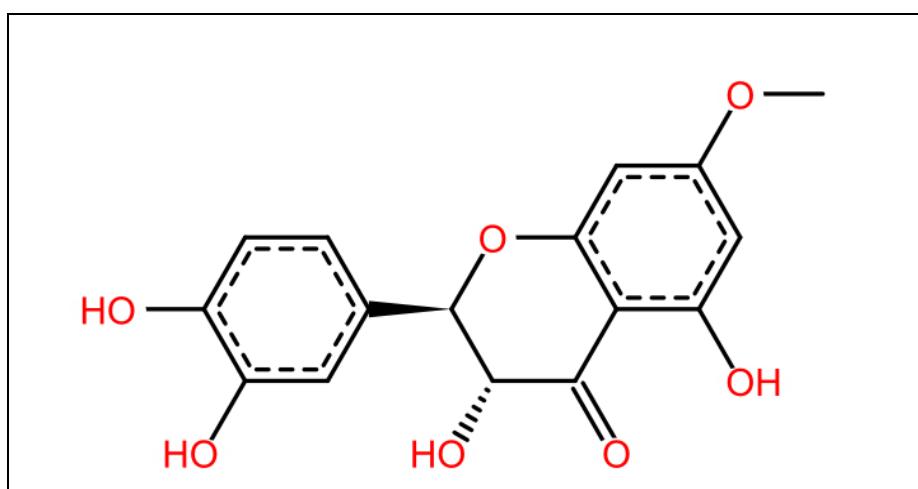


Figure 33. Structure chimique de la Catéchine.

A l'issu du criblage virtuel, la Catéchine émerge comme le troisième candidat le plus prometteur pour l'inhibition de la MAO-B avec une énergie d'interaction estimée à -32,0826 kJ/mol. L'analyse visuelle révèle la présence de cinq liaisons hydrogène, dont une entre le groupement hydroxyle de l'inhibiteur et la molécule d'eau N°873. Les quatre liaisons hydrogène restantes se répartissent ainsi : une entre le groupement thiol du résidu Cys172 et l'atome d'oxygène du noyau phénolique de l'inhibiteur. La deuxième se forme entre le groupement hydroxyle du résidu Tyr326 et l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle du noyau phénolique de l'inhibiteur. La troisième liaison hydrogène se forme entre le même groupement hydroxyle de l'inhibiteur et le groupement carbonyle du résidu Ile199. La dernière est constatée entre le groupement hydroxyle de l'inhibiteur et le groupement carbonyle du résidu Pro102. Ces liaisons hydrogène contribuent à la stabilité de l'interaction entre le composé et l'enzyme, favorisant ainsi son efficacité inhibitrice. En plus, plusieurs interactions hydrophobes impliquant les résidus Leu171, Cys172, Ile198, Ile199, Gln206, Ile316, Tyr326, Phe343 et Tyr398 participent à stabiliser davantage ce complexe (Figure 34 et 35). A l'instar des deux inhibiteurs naturels cités plus haut, les interactions clés impliquant les résidus Leu171, Ile199, Tyr326 et Tyr398 confère à la catéchine un meilleur effet inhibiteurs a vue de l'importance de ces acides aminés dans l'activité catalytique de l'enzyme (**Mateev et al., 2023**).

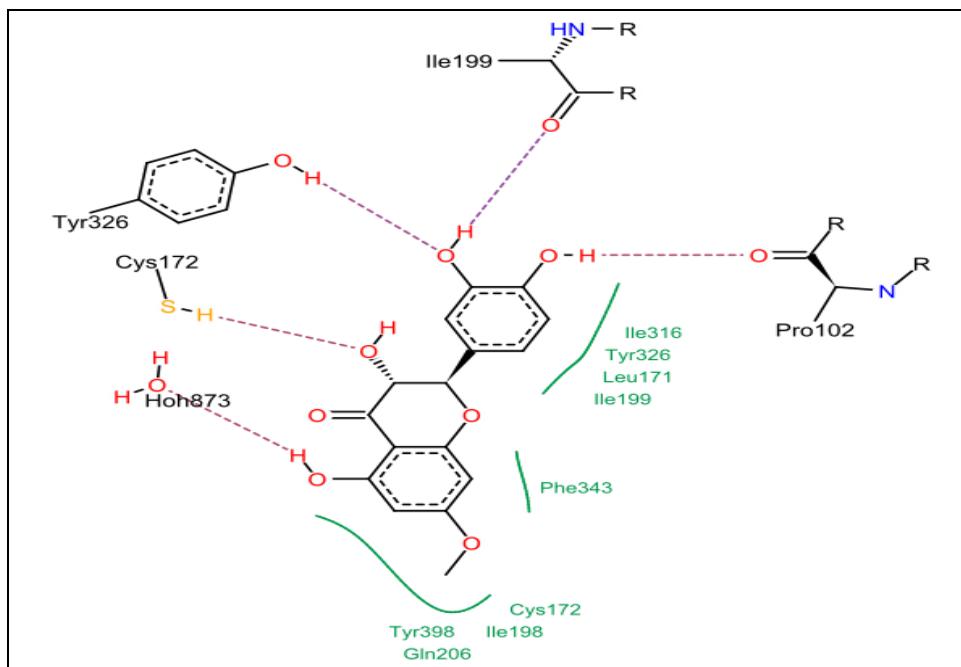


Figure 34. Représentation des interactions du complexe MOA-B-Catéchine.

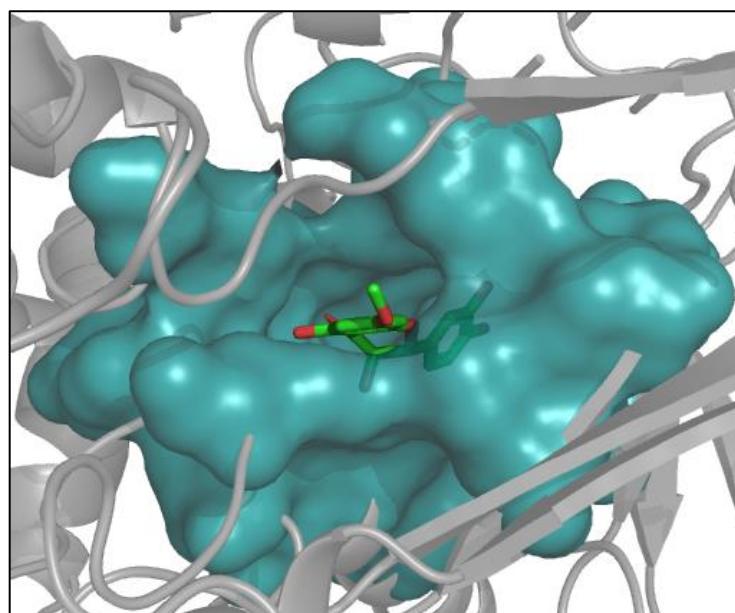


Figure 35. Illustration du positionnement de la Catéchine dans le site actif de la MAO-B.

Comparée au standard E92, la Catéchine présente un profil d’interaction plus étendu avec le site actif de la MAO-B, se traduisant par une énergie d’interaction plus favorable. La densité des liaisons hydrogène établies, conjuguée à des contacts hydrophobes ciblant des résidus catalytiquement essentiels, permet une meilleure stabilisation du complexe enzyme-ligand. Cette complémentarité structurale et fonctionnelle confère à la Catéchine une efficacité inhibitrice renforcée, suggérant un potentiel thérapeutique supérieur à celui du composé de référence.

4.4. Analyse comparative des interactions des inhibiteurs de la MAO-B par rapport au standard

Afin de mieux comprendre le potentiel inhibiteur supérieur de l’Hyrtioerectine-A, le Teucrol et la Catéchine par rapport au composé de référence E92, une étude comparative des interactions établies par chacun d’eux avec le site actif de la MOA-B a été réalisée (Tableau 03).

Tableau 03. Récapitulatif des interactions impliquées dans le site actif de la MAO-B par l’Hyrtioerectine-A, le Teucrol, la Catéchine ainsi que le standard. Les acides aminés clés de l’enzyme sont représentés en gras.

Nom chimique du composé	Energie d’interaction (kJ/mol)	Nombre de liaisons Hydrogène : Acides aminés impliqués	Interactions hydrophobes : Acides aminés impliqués	Nombre d’interactions avec les acides aminés clés
E92	-24,3448	2 : Cys172 et Tyr435 .	Leu167, Ile199 , Cys172, Tyr326 , Ile316, Ile198, Leu171 , Tyr435 , Tyr60, Phe343 et Gln 206.	5
Hyrtioerectine - A	-35,5646	5 : H ₂ O873, H ₂ O 908, Cys172, Ile199 et Tyr326 .	Gln206, Ile198, Cys172, Leu171 , Phe168 , Ile199 , Ile316, Tyr326 , et Leu167.	6
Teucrol	-32,3723	6 : H ₂ O908 H ₂ O827, Fad601, Pro102, Tyr326 et Cys172.	Ile198, Ile316, Ile199 Cys172, Tyr435 , Phe343, Tyr60, Tyr398 , Leu171 , Gln206 et Tyr326 .	6
Catéchine	-32,0826	5 : H ₂ O873, Cys172, Tyr326 Ile199 et Pro102.	Ile316, Tyr326 , Leu171 , Ile199 , Phe343, Cys172, Ile198, Tyr398 et Gln206.	6

L’analyse comparative des résultats de docking met clairement en évidence des différences significatives entre le composé de référence (E92) et les trois composés naturels les plus prometteurs Hyrtioerectine-A, Teucrol et Catéchine tant en termes d’affinité que de richesse et de spécificité des interactions avec la MAO-B.

Il en ressort que, tout comme E92, ces trois ligands naturels interagissent avec des résidus clés du site actif, notamment Ile199, Tyr326 et Leu171, reconnus pour leur rôle central dans la stabilisation du complexe enzyme-ligand. Cependant, les composés naturels établissent des interactions plus étendues et plus ciblées, touchant un plus grand nombre de résidus catalytiquement importants. Cela se traduit par des énergies d'interaction nettement plus favorables : -35,5646 kJ/mol pour Hyrtioerectine-A, -32,3723 kJ/mol pour Teucrol et -32,0826 kJ/mol pour Catéchine, contre seulement -24,3448 kJ/mol pour le standard. Ces valeurs suggèrent une affinité de liaison plus forte et, par conséquent, une activité inhibitrice plus marquée.

En ce qui concerne les liaisons hydrogène, les composés naturels surpassent également E92, qui n'en forme que deux (avec Cys172 et Tyr435). Teucrol établit six liaisons, incluant des interactions avec des molécules d'eau et le cofacteur FAD, renforçant sa fixation. Hyrtioerectine-A et Catéchine en forment cinq chacune, impliquant des résidus catalytiquement déterminants tels que Cys172, Tyr326, Ile199 et Pro102.

Les interactions hydrophobes, abondantes chez tous les composés, apparaissent particulièrement denses chez les trois ligands naturels, qui interagissent spécifiquement avec des résidus tels que Leu171, Ile198, Ile199, Tyr326, Tyr435, ou encore Tyr398, connus pour leur rôle dans la cage aromatique. En particulier, Ile199 est souvent décrite comme une "porte dynamique", favorisant les ajustements conformationnels de l'enzyme nécessaires à la catalyse, tandis que Tyr398 et Tyr435 contribuent à la polarisation des groupes aminés des ligands, augmentant leur réactivité.

Enfin, si l'on considère le nombre d'interactions avec les acides aminés clés, les trois composés naturels atteignent un total de six interactions, contre cinq pour E92. Cette spécificité d'ancrage au sein du site catalytique traduit une meilleure stabilité du complexe formé et une perturbation plus marquée du fonctionnement enzymatique, positionnant Hyrtioerectine-A, Teucrol et Catéchine comme inhibiteurs potentiels plus performants que le composé de référence.

5. Filtrage ADMET

En plus de leur affinité pour la cible enzymatique, les candidats médicaments doivent présenter des propriétés ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) compatibles avec une utilisation thérapeutique. Il est donc essentiel d'élargir l'analyse par un

filtrage ADMET rigoureux, afin d'évaluer les caractéristiques physicochimiques, le comportement pharmacocinétique et le profil toxicologique des molécules sélectionnées. Cette étape permet non seulement d'anticiper la biodisponibilité et la sécurité d'emploi des composés, mais aussi de confirmer leur potentiel en tant qu'agents « *drug-like* ». Ainsi, les profils de l'hyrtioerectine-A, du teucrol et de la catéchine ont été comparés à celui du composé de référence E92, utilisé ici comme standard, afin de mieux situer leur valeur pharmacologique dans un contexte thérapeutique.

5.1. Propriétés physicochimiques

Tableau 04. Propriétés physico-chimiques de l'Hyrtioerectine-A, Teucrol, Catéchine ainsi que le standard E92.

Propriétés	Standard (E92)	Hyrtioerectine-A	Teucrol	Catéchine
Formule	$C_{16}H_{10}ClNO_3$	$C_{21}H_{14}N_3O_5$	$C_{17}H_{16}O_6$	$C_{16}H_{14}O_7$
Poids moléculaire (g/mol)	299.03	389.1	316.090	318.070
Nombre de liaisons flexibles	3	3	6	2
Nombre d'accepteur d'hydrogène	4	8	6	7
Nombre de donneurs d'hydrogène	1	6	4	4
Log P	3.305	1.509	2.418	1.352
TPSA Å²	59.31	142.46	107.220	116.450
Règle de Lipinski	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Règle de Veber	Accepté	Rejeté	Accepté	Accepté
Solubilité dans l'eau	-5.476	-3.886	-2.822	-3.645

Le tableau 04 montre que les trois composés ainsi que le standard respectent la règle de Lipinski, ce qui suggère une bonne biodisponibilité orale. Cependant, l'Hyrtioerectine-A ne respecte pas la règle de Veber en raison d'une surface polaire topologique (TPSA) supérieure à

140 Å², ce qui pourrait compromettre sa perméabilité membranaire et son absorption. À l'inverse, les composés classés en deuxième et troisième positions, ainsi que le composé de référence, sont conformes à cette règle, ce qui suggère qu'ils ont de meilleures chances d'être bien absorbés par voie orale. En termes de solubilité, les trois composés présentent une meilleure solubilité dans l'eau, ce qui constitue un avantage majeur, particulièrement lors de la phase de formulation et d'absorption. Une bonne solubilité permet au médicament de se dissoudre plus facilement dans les fluides gastro-intestinaux, ce qui est essentiel pour qu'il soit absorbé efficacement dans le sang. De plus, une solubilité élevée facilite la fabrication du médicament, qu'il s'agisse de sirop, de comprimé ou d'injection, et permet de réduire la nécessité d'utiliser des excipients ou des techniques complexes pour améliorer la dissolution. Enfin, une molécule hydrosoluble se diffuse plus aisément dans les milieux aqueux du corps, comme le sang, la lymphe ou le cytoplasme, favorisant ainsi sa distribution systémique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Tableau 05. Propriétés pharmacocinétiques de l'Hyrtioerectine A, Teucrol, Catéchine ainsi que le standard E92.

Propriétés	Standard (E92)	Hyrtioerectine-A	Teucrol	Catéchine
Absorption intestinale	Elevé	Elevé	Modéré	Elevé
Perméabilité hémato-encéphalique	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé
Volume Distribution (VD)	Optimale	Optimale	Optimale	Optimale
CYP1A2 inhibition	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur
CYP2C19 inhibition	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur
CYP2C9 inhibition	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur
CYP2D6 inhibition	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
CYP3A4 inhibition	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur
Clairance (CL)	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Acceptable

L'analyse prédictive des propriétés pharmacocinétiques des composés a mis en évidence plusieurs caractéristiques importantes. Comme l'illustre le tableau 05, l'absorption intestinale prédictée est élevée pour le standard (E92), l'Hyrtioerectine-A ainsi que la Catéchine. Elle est modérée dans le cas de le Teucrol. Autrement dit, ces composés peuvent traverser la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine. De plus, ils présentent une capacité élevée à franchir la barrière hémato-encéphalique, propriété indispensable dans le développement de composés ciblant le système nerveux central comme c'est le cas de la MAO-B. Les résultats obtenus indiquent également que le volume de distribution (VD) de l'ensemble des composés est optimal, indiquant une bonne répartition dans les tissus sans accumulation excessive.

En ce qui concerne l'inhibition des différentes isoformes du cytochrome P450, les résultats montrent que le composé Hyrtioerectine-A se distingue en n'inhibant aucun des isoformes, ce qui réduit le risque d'interactions médicamenteuses indésirables. À l'inverse, le standard et le Teucrol ont un effet inhibiteur potentiel envers 4 parmi les 5 isoformes du cytochrome P450. En revanche, la catéchine inhibe un seul isoforme, le CYP3A4. Enfin, les valeurs de clairance (CL) prédictives pour tous les composés sont jugées acceptables, traduisant une élimination équilibrée. À la lumière de cette étude, l'Hyrtioerectine-A, le Teucrol et la Catéchine émergent comme de nouveaux candidats prometteurs en tant qu'inhibiteurs naturels de l'enzyme de la MAO-B. Bien que certaines limitations aient été relevées dans leur profil ADME, notamment au niveau de l'inhibition de certaines isoformes du cytochrome P450, ces limitations pourraient être atténuées par des stratégies d'optimisation structurale. Ainsi, malgré quelques ajustements potentiels à envisager, ces composés présentent un profil ADME globalement favorable, justifiant leur poursuite dans des études expérimentales plus approfondies.

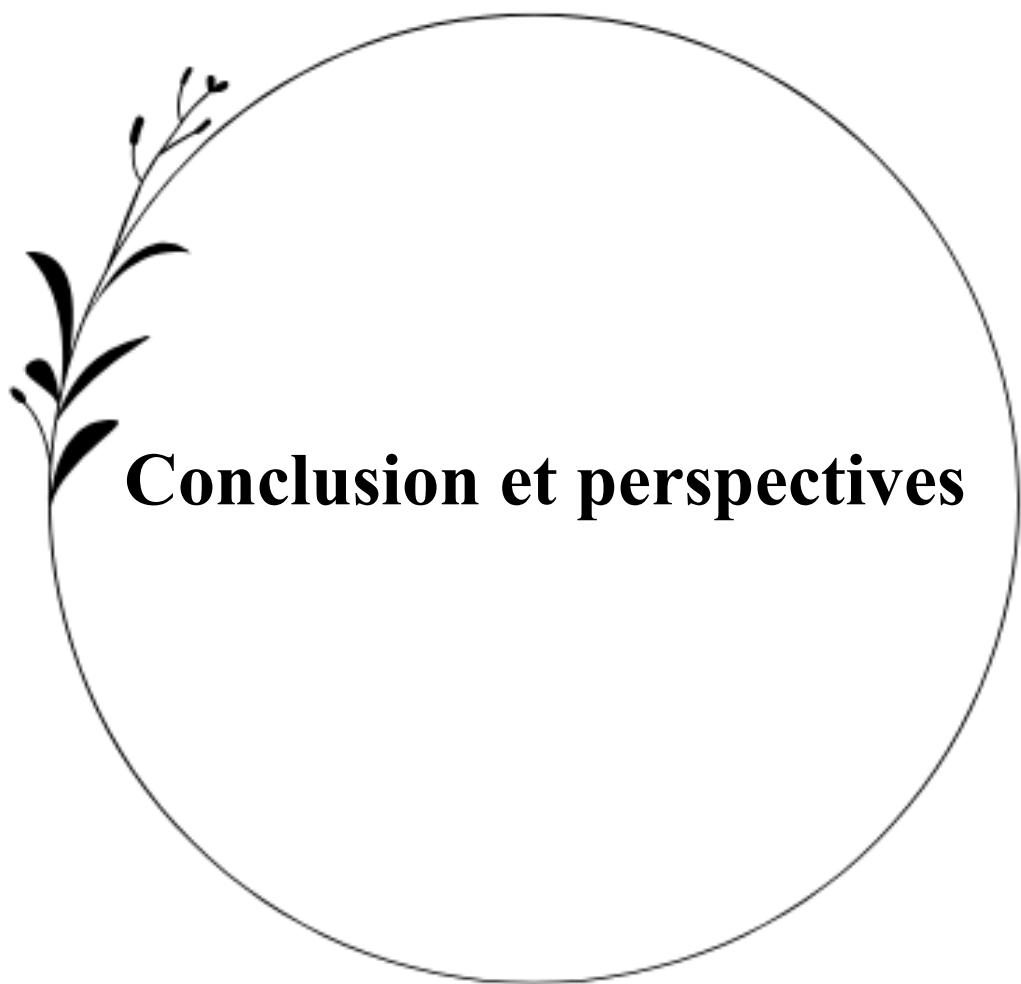
5.3 Prédiction de la toxicité potentielle

Tableau 06. Tests de toxicité potentielle de l'Hyrtioerectine-A, Teucrol, Catéchine ainsi que le standard E92.

Paramètres	Standard (E92)	Hyrtioerectine-A	Teucrol	Catéchine
Test d'Ames	Risque modéré	Risque modéré	Risque modéré	Risque modéré
Cancérogénicité	Risque modéré	Risque modéré	Non-cancérogène	Non- cancérogène
Hépatotoxicité humaine	Risque modéré	Risque modéré	Risque modéré	Risque modéré
 bloqueur du canal hERG	Risque modéré	Pas de Risque	Pas de Risque	Pas de Risque

Le test prédictif hERG a donné un résultat négatif pour les trois meilleurs composés identifiés, suggérant qu'ils ne présentent pas de risque d'effets indésirables cardiaques associés à l'inhibition du canal hERG. Ce point est crucial, car l'inhibition de ce canal est bien connue pour entraîner des arythmies cardiaques potentiellement graves, représentant ainsi un enjeu majeur de sécurité en pharmacologie. Par ailleurs, tous les composés, y compris le standard, présentent un potentiel mutagène modéré. Cela indique qu'ils possèdent une capacité à induire des modifications du matériel génétique, bien que cette activité reste d'intensité relativement faible et donc moins préoccupante à ce stade de développement. Cependant, les prédictions suggèrent que le standard ainsi que l'Hyrtioerectine-A présentent un potentiel cancérogène modéré, traduisant une possibilité d'induire des mécanismes tumoraux, sans pour autant atteindre un niveau de toxicité critique. En revanche, le Teucrol et la Catéchine ne montrent aucun effet cancérogène selon les modèles utilisés, ce qui renforce leur profil de sécurité. Enfin, un risque modéré d'hépatotoxicité a été prédit pour l'ensemble des composés testés. Afin d'atténuer ces effets indésirables potentiels, plusieurs approches peuvent être envisagées, notamment l'optimisation de la structure chimique des molécules, l'ajustement des posologies, ou encore l'amélioration des formulations galéniques en vue de minimiser la toxicité systémique tout en conservant l'efficacité thérapeutique.

Toutefois, ces résultats théoriques doivent être complétés par des tests expérimentaux afin de confirmer la sécurité et l'efficacité des composés, condition indispensable pour qu'ils puissent être considérés comme des candidats-médicaments potentiels.



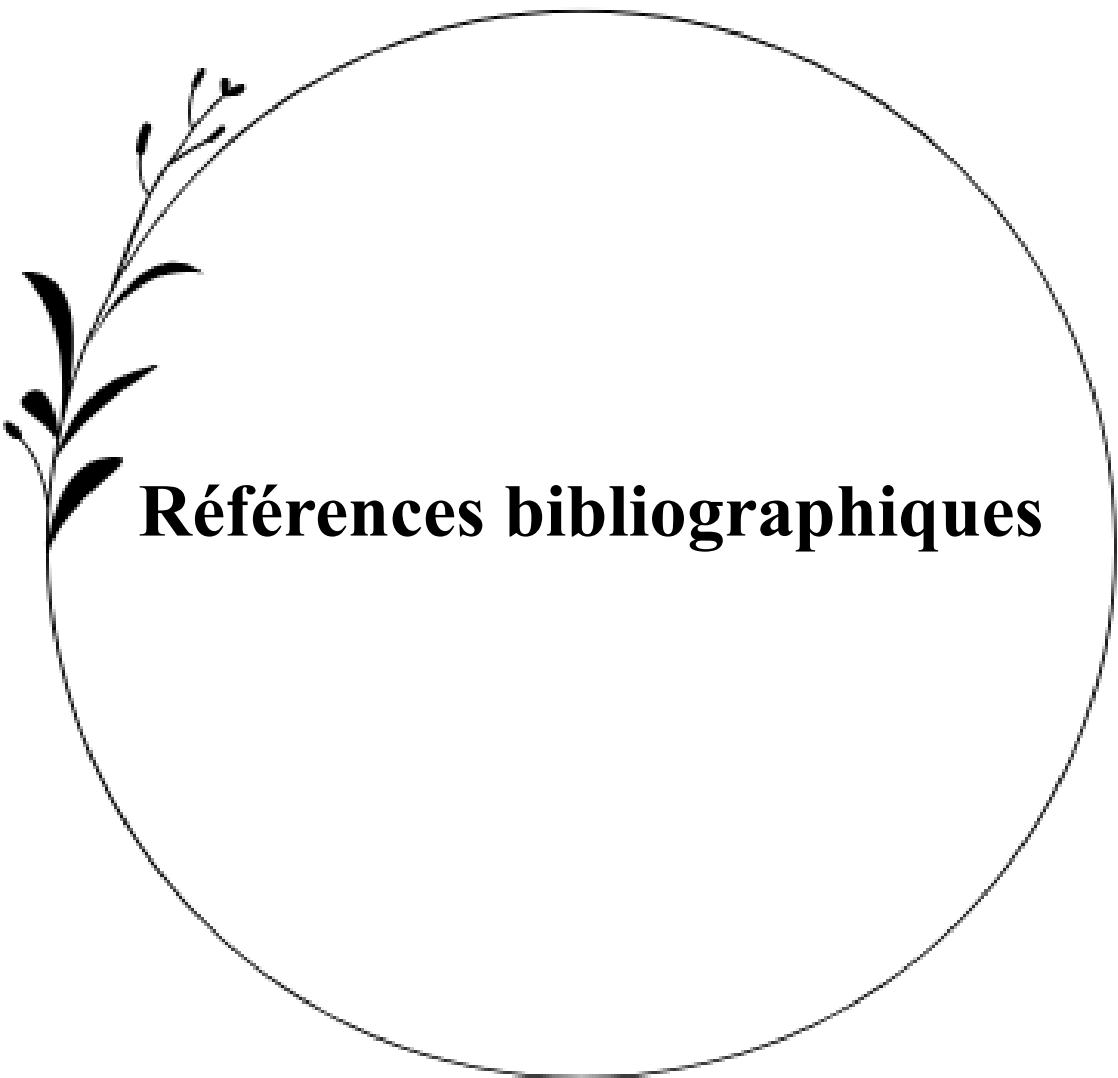
Conclusion et perspectives

Ce travail avait pour objectif principal de développer, par criblage virtuel *in silico*, de nouveaux inhibiteurs de la MAO-B, une cible thérapeutique clé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Pour ce faire, plusieurs étapes ont été suivies.

Dans un premier temps, nous avons évalué la fiabilité du programme FlexX en utilisant le calcul du RMSD, qui mesure l'écart moyen entre la pose expérimentale d'un ligand et sa pose prédictive par docking moléculaire. Cette évaluation a été réalisée sur un ensemble de 100 complexes protéine-ligand sélectionnés aléatoirement à partir de la base de données PDB. Les résultats ont révélé que 83 % des complexes présentaient des valeurs de RMSD inférieures à 2 Å, ce qui répond aux critères de fiabilité généralement admis. Pour compléter cette analyse, une inspection visuelle a été effectuée sur le complexe 6FW0, dont la valeur RMSD est de 0,55 Å. Cette inspection a mis en évidence une superposition satisfaisante entre les poses simulées et expérimentales du ligand. L'ensemble de ces résultats confirme ainsi la fiabilité du programme FlexX pour une étude *in silico* ciblant l'inhibition de la MAO-B.

Afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs naturels plus puissants de la MOA-B, le composé E92 a été pris comme structure de départ. Nous avons mené un criblage virtuel de 6910 composés naturels provenant de la base de données *African Natural Products Database*. Le criblage virtuel de cette collection à l'égard du site actif étudié fait ressortir 180 composés ayant une énergie d'interaction bien meilleure que celle du composé de départ soit -24.3448 kJ/mol. Les composés Hyrtioerectine-A, Teucrol et Catéchine, se présentent comme meilleurs inhibiteurs de la MOA-B avec des énergies d'interaction respectifs de - 35,5646, -32,3723 et - 32,0826 KJ/mol. L'analyse visuelle du mode d'interaction de ces composés à l'égard du site actif étudié nous a permis d'élucider les mécanismes impliqués dans l'inhibition de cette enzyme. Ainsi, ces composés établissent un nombre optimal de liaisons hydrogène et d'interactions hydrophobes, mettant en évidence leur fort potentiel en tant qu'inhibiteurs de la MOA-B.

Enfin, l'analyse des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de la toxicité potentielle a révélé un profil ADMET globalement favorable pour les composés identifiés, soutenant leur potentiel en tant que nouveaux inhibiteurs actifs de la MAO-B. Dans une perspective future, il serait pertinent de procéder à des évaluations biologiques *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider les résultats obtenus par approche *in silico* et de confirmer l'efficacité de ces candidats.



Références bibliographiques

- Allen, W. J., Balias, T. E., Mukherjee, S., Brozell, S. R., Moustakas, D. T., Lang, P. T., Case, D. A., Kuntz, I. D., & Rizzo, R. C. (2015). DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *Journal of Computational Chemistry*, 36(15), 1132–1156. <https://doi.org/10.1002/jcc.23905>.
- Aubignat, M., Tir, M., & Krystkowiak, P. (2020). Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson : de la physiopathologie au diagnostic précoce. *La Revue de Médecine Interne*, 42(4), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.06.019>.
- Azaiez, C. (2024). Validation d'un indicateur de qualité de vie spécifique à la maladie de Parkinson en arabe chez des patients tunisiens, et proposition d'un modèle permettant d'avoir une vue d'ensemble sur différents éléments qui impactent la qualité de vie des patients. Thèse de doctorat, Université de Limoges.
- Banerjee, C., Barman, R., Darshani, P., Pillai, M., Ahuja, S., Mondal, R., Pragadheesh, V. S., Chakraborty, J., & Kumar, D. (2024). α -Viniferin, a dietary phytochemical, inhibits monoamine oxidase and alleviates Parkinson's disease associated behavioral deficits in a mice model. *Neurochemistry International*, 174, 105698. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105698>.
- Batselé, É., Geurts, H., Buchet, E., Haelewyck, M.-C., & Boutiflat, M. (2024). Maladie de Parkinson et besoins en matière d'outils technologiques de soutien à la communication : étude qualitative. *L'Année psychologique*, 124(1), 79–100. <https://doi.org/10.3917/anpsy1.241.0079>.
- Baul, H. S., & Rajiniraja, M. (2018). Mechanistic study of the inhibition of monoamine oxidase-B by quercetin as the potential therapeutic strategy for Parkinson's disease: An *in-silico* approach. *Journal of Computational Methods in Sciences and Engineering*, 18(4), 1067–1073. <https://doi.org/10.3233/jcm-180854>.
- Baweja, G. S., Gupta, S., Kumar, B., Patel, P., & Asati, V. (2023). Recent updates on structural insights of MAO-B inhibitors: A review on target-based approach. *Molecular Diversity*, 28(3), 1823–1845. <https://doi.org/10.1007/s11030-023-10634-6>.
- Bej, E., Cesare, P., Volpe, A. R., D'Angelo, M., & Castelli, V. (2024). Oxidative stress and neurodegeneration: Insights and therapeutic strategies for Parkinson's disease. *Neurology International*, 16(3), 502–517. <https://doi.org/10.3390/neurolint16030037>.

- Belarbi, K., Atik-Bekkara, F., El Haci, I. A., Bensaid, I., Beddou, F., & Bekhechi, C. (2017). In vitro antioxidant activity and phytochemical analysis of *Teucrium pseudo-Scorodonia Desf.* collected from Algeria. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 17(2), 151–160. <https://doi.org/10.1007/s13596-017-0260-3>.
- Benmahdjoub, M., Kesraoui, S., Bouchetara, S., Bouamra, A., & Arezki, M. (2022). Aspects épidémiologiques de la maladie de Parkinson précoce en Algérie. *Revue Neurologique*, 178, S14. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.150>.
- Binda, C., Wang, J., Pisani, L., Caccia, C., Carotti, A., Salvati, P., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2007). Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(23), 5848–5852. <https://doi.org/10.1021/jm070677y>.
- Binici, E. E., Akıncıoğlu, H., & Kılınç, N. (2023). Indole-3-carbinol (I3C): Inhibition Effect on Monoamine Oxidase A (MAO-A), Monoamine Oxidase B (MAO-B) and Cholinesterase Enzymes, Antioxidant Capacity and Molecular Docking Study. *ChemistrySelect*, 8(33). <https://doi.org/10.1002/slct.202301727>.
- Boucherit, H., Chikhi, A., Bensegueni, A., Merzoug, A., Hioual, K. S., & Mokrani, E. H. (2014). Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* methionine aminopeptidase by several molecules. *Computational Biology and Bioinformatics*, 2(5), 63–73. <https://doi.org/10.11648/j.cbb.20140205.11>.
- Chabbouh, A., Khalil, H., Abboud, C., Sader, A., & Khoury, R. (2024). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: Review of data from the Arab world. *Journal of International Medical Research*, 52(12), 1-10. <https://doi.org/10.1177/03000605241304646>.
- Champagne, P. A. (2015). Activation de liens C–F à l'aide de liaisons hydrogène. Thèse de doctorat, Université Laval.
- Chatzipieris, F. P., Kokkalis, A., Georgiou, N., Petsas, E., Apostolou, E. V., Vougioukalakis, G. C., & Mavromoustakos, T. (2024). New prospects in the inhibition of monoamine oxidase-B (MAO-B) utilizing propargylamine derivatives for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *ChemRxiv*. doi:10.26434/chemrxiv-2024-n73fc.

- Chaurasiya, N., Singh, D., Cutler, S., Walker, L., & Tekwani, B. (2016). Berberine selectively inhibits human monoamine oxidase B: Kinetics and mechanism of inhibition. *Planta Medica*, 82(5). <https://doi.org/10.1055/s-0036-1578659>.
- Chen, R., Xiao, J., Ni, Y., Xu, H. F., Zheng, M., Tong, X., Zhang, T. T., Liao, C., & Tang, W. J. (2016). Novel tricyclic pyrazolo[1,5-d][1,4]benzoxazepin-5(6H)-one: Design, synthesis, model and use as hMAO-B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(8), 1741–1748. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.045>.
- Choudhary, P., Kunnakkattu, I. R., Nair, S., Lawal, D. K., Pidruchna, I., Afonso, M. Q. L., Fleming, J. R., & Velankar, S. (2025). PDBe tools for an in-depth analysis of small molecules in the Protein Data Bank. *Protein Science*, 34(4). <https://doi.org/10.1002/pro.70084>.
- Clément, O. (2024). Maladie de Parkinson : physiopathologie, traitements, et prise en charge des troubles psycho-cognitifs. Thèse de doctorat, Université Clermont Auvergne, UFR de pharmacie.
- Corbeil, C. R., Williams, C. I., & Labute, P. (2012). Variability in docking success rates due to dataset preparation. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 26(1), 29–37. <https://doi.org/10.1007/s10822-012-9570-1>.
- Corvol, J. C. (2020). Optimisation of classic treatments and new therapeutic perspectives in Parkinson's disease. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(1), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.11.012>.
- Daré, B. L., Ferron, P., & Gicquel, T. (2021). Il était une fois l'hépatotoxicité. *Médecine/Sciences*, 37(3), 235–241. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021009>.
- Dekkiche, Z., & Benaiche, S. (2018). *Modélisation par docking moléculaire de l'interaction enzyme-inhibiteur : Cas de la tyrosine kinase-JAK2 en tant que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang*. Mémoire de master. Université Mentouri Constantine.
- Eric, W. B., et Zhang, Y. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>.

- Fan, Y., Wang, J., Jian, J., Wen, Y., Li, J., Tian, H., Crommen, J., Bi, W., Zhang, T., & Jiang, Z. (2024). High-throughput discovery of highly selective reversible hMAO-B inhibitors based on at-line nanofractionation. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(4), 1772–1786. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.01.020>.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules*, 20(7), 13384–13421. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., Shaw, D. E., Francis, P., & Shenkin, P. S. (2004). Glide : A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739-1749. <https://doi.org/10.1021/jm0306430>.
- Frys, J. (2024). Maladie de Parkinson : quels enjeux nutritionnels. Thèse de doctorat. Université de Lille.
- Futura Sciences. Définition | Liaison ionique - Liaison électrovalente. <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-liaison-ionique-16058/>. Consulté le [4 avril 2025].
- Gaweska, H., & Fitzpatrick, P. F. (2011). Structures and mechanism of the monoamine oxidase family. *BioMolecular Concepts*, 2(5), 365–377. <https://doi.org/10.1515/bmc.2011.030>.
- Gilani, B., & Cassagnol, M. (2023, avril 24). *Biochemistry, cytochrome P450*. Dans *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557698/>.
- Höfs, S., Greiner, T., Göbel, G., Talke, A., & Lisdat, F. (2020). Activity determination of human monoamine oxidase B (MAO B) by selective capturing and amperometric hydrogen peroxide detection. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 328, 129020. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129020>.
- Houri, S. et Bahita, S. S. (2019). *Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'aldose réductase par docking moléculaire*. Mémoire de Master en Biochimie. Université Frères Mentouri, Constantine 1. Algérie.

- Isaacson, S. H., & Jenner, P. (2025). Moving to a non-dopaminergic approach for the treatment of OFF fluctuations in Parkinson's disease. *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*, 12(November 2024), 100303. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2025.100303>.
- Jain, A. N. (2003). Surfflex : 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>.
- Jones, G., Willett, P., Glen, R. C., Leach, A. R., & Taylor, R. (1997). Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, 267(3), 727–748. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>.
- Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021, 15 juillet). Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques. Mémoire de fin d'études, Université Mouloud MAMMERI, Faculté de médecine, Tizi-Ouzou, Algérie. <https://dspace.ummto.dz/handle/ummto/13885>.
- Katra, M.-A., & Toon, A. B. A. (2024). *Niveau d'activité physique, barrières et facilitateurs de l'activité physique chez les personnes souffrantes de la maladie de Parkinson : revue systématique*. Mémoire de master. Université catholique de Louvain.
- Khatri, D. K., & Juvekar, A. R. (2016). Kinetics of inhibition of monoamine oxidase using curcumin and ellagic acid. *Pharmacognosy Magazine*, 12(Suppl 2), S116–S120. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.182168>.
- Khodja, L. (2020). *Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la Kynurénine 3-monoxygénase par docking moléculaire*. Mémoire de Master en Biochimie appliquée. Université Frères Mentouri, Constantine 1. Algérie.
- Knez, D., Wang, F., Duan, W., Hrast, M., Gobec, S., Cheng, X., Wang, X., Mao, C., & Liu, C. (2024). Development of novel aza-stilbenes as a new class of selective MAO-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *Bioorganic Chemistry*, 153(September), 107877. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107877>.
- Krid, A. (2008). *Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant*. Mémoire de Magister en Chimie théorique. Université Mentouri de Constantine, Constantine. Algérie.

- Kumar, B., Sheetal, S., Mantha, A. K., & Kumar, V. (2016). Recent developments on the structure–activity relationship studies of MAO inhibitors and their role in different neurological disorders. *RSC Advances*, 6(48), 42660–42683. <https://doi.org/10.1039/c6ra00302h>.
- Levy, D. D., Zeiger, E., Escobar, P. A., Hakura, A., Van Der Leede, B. M., Kato, M., Moore, M. M., & Sugiyama, K. (2019). Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ames test). *Mutation Research/Genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis*, 848, 403074. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.07.004>.
- Li, T., Li, F., Liu, X., Liu, J., & Li, D. (2019). Synergistic anti-inflammatory effects of quercetin and catechin via inhibiting activation of TLR4–MyD88-mediated NF-κB and MAPK signaling pathways. *Phytotherapy Research*, 33(3), 756–767. <https://doi.org/10.1002/ptr.6268>.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advances in Drug Delivery Reviews*, 46(1-3), 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).
- Liu, W., Wang, Y., & Youdim, M. B. H. (2022). A novel neuroprotective cholinesterase–monoamine oxidase inhibitor for treatment of dementia and depression in Parkinson’s disease. *Ageing and Neurodegenerative Diseases*. <https://doi.org/10.20517/and.2021.09>.
- Malik, N., Agnihotri, S., & Dhiman, P. (2025). Filtration of natural derivatives as MAO inhibitors by virtual screening: A potential lead for neurodegenerative disorders. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 25(1), 56–67. <https://doi.org/10.2174/0118715249284642240326045923>.
- Martínez-Casares, R. M., Hernández-Vázquez, L., Mandujano, A., Sánchez-Pérez, L., Pérez-Gutiérrez, S., & Pérez-Ramos, J. (2023). Anti-inflammatory and cytotoxic activities of clerodane-type diterpenes. *Molecules*, 28(12), 4744. <https://doi.org/10.3390/molecules28124744>.
- Mateev, E., Georgieva, M., Mateeva, A., Zlatkov, A., Ahmad, S., Raza, K., Azevedo, V., & Barh, D. (2023). Structure-Based Design of Novel MAO-B Inhibitors: A Review. *Molecules*, 28(12), 4814. <https://doi.org/10.3390/molecules28124814>.

- McGann, M. R., Almond, H. R., Nicholls, A., Grant, J. A., & Brown, F. K. (2003). Gaussian docking functions. *Biopolymers*, 68(1), 76–90. <https://doi.org/10.1002/bip.10207>.
- Meddour, M. et Rouaissia, H. (2020). *Étude par docking moléculaire de l'activité inhibitrice des furanocoumarines contenues dans le jus de pamplemousse sur les cytochromes CYP3A4*. Mémoire de Master en Biochimie. Université 8 Mai 1945, Guelma. Algérie.
- Mehvar, R. (2018). Clearance Concepts : Fundamentals and Application to Pharmacokinetic Behavior of Drugs. *Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 21(1s), 88s-102s. <https://doi.org/10.18433/jpps29896>.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2012). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Merghany, R. M., El-Sawi, S. A., Naser, A. F. A., Salem, M. A., Ezzat, S. M., Moustafa, S. F. A., & Meselhy, M. R. (2025). Pelargonium graveolens Attenuates Rotenone-Induced Parkinson's Disease in a Rat Model: Role of MAO-B Inhibition and In Silico Study. *Molecular neurobiology*, 62(6), 7664–7681. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-04727-6>.
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(4), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>.
- Mokrani, E. H. (2012). *Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique*. Mémoire de Magister en Biochimie. Université Mentouri, Constantine 1. Algérie.
- 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.1110213>.
- Monoamine oxidase [En ligne]. http://proteopedia.org/wiki/index.php/Monoamine_oxidase. Consulté le [16 février 2025].

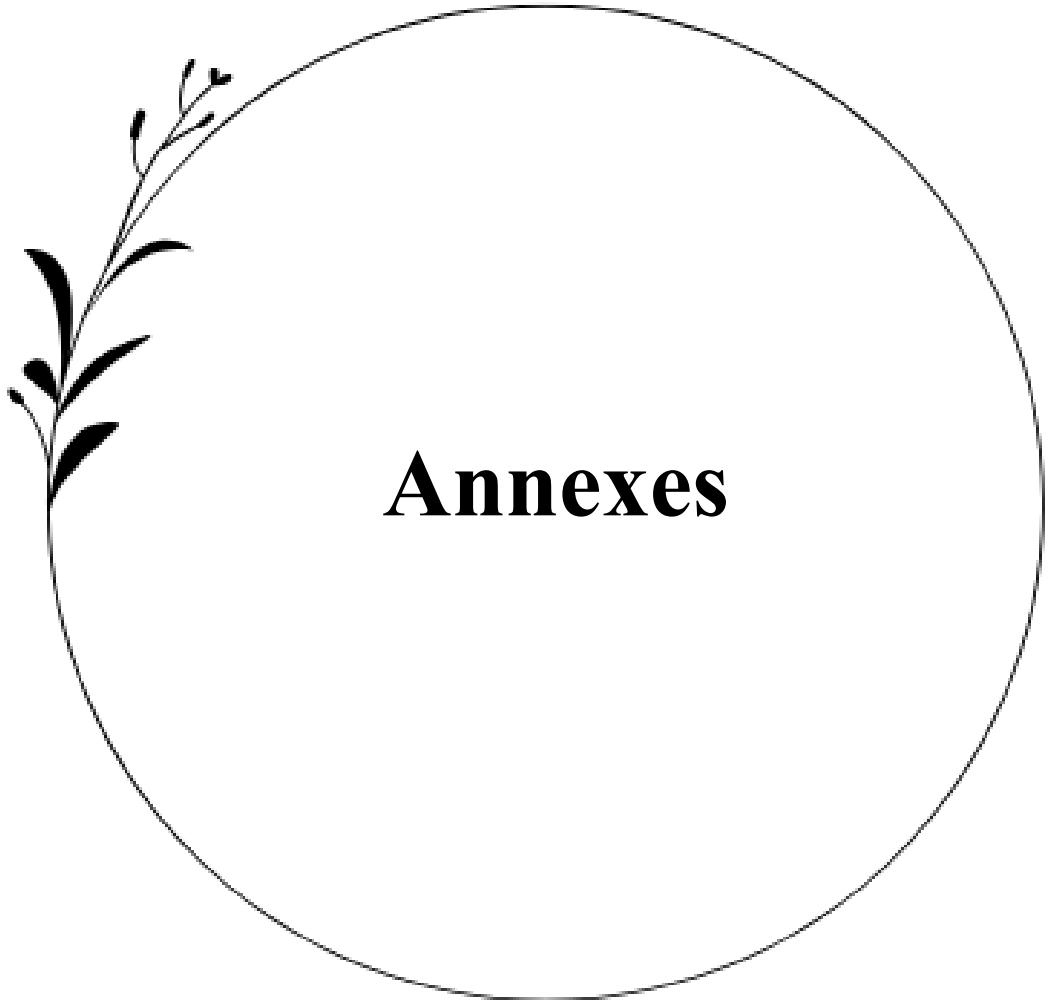
- Mormont, E. (2020). Le traitement médicamenteux des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. *Louvain Médical*, 139(7), 411–417.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, 19(14), 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B).
- Nadjafi, S., Hosseini, N., Farhadi, M., & Khojasteh, F. (2019). Interaction of curcumin with one subunit of monoamine oxidase-B in comparison with safinamide: An *in-silico* study. *Thrita*, 8(1). <https://doi.org/10.5812/thrita.90380>.
- Nam, M. H., Sa, M., Ju, Y. H., Park, M. G., & Lee, C. J. (2022). Revisiting the role of astrocytic MAOB in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms23084453>.
- Nomoto, M., Ishida, T., Koebis, M., Kamei, T., Suzuki, I., Hattori, N., & Tsuboi, Y. (2022). Characteristics of wearing-off and motor symptoms improved by safinamide adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: A post hoc analysis of a Japanese phase 2/3 study. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120083. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120083>.
- Ntie-Kang, F., Telukunta, K. K., Döring, K., Simoben, C. V., Moumbock, A. F. A., Malange, Y. I., Njume, L. E., Yong, J. N., Sippl, W., & Günther, S. (2017). NANPDB: A resource for natural products from Northern African sources. *Journal of Natural Products*, 80(7), 2067–2076. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00283>.
- Okunoye, O., Zewde, Y. Z., Azar, J., Ayele, B. A., Dindayal, S., Moustafa, A., Abdulkarim, M., Taiwo, F. T., Massi, D. G., Salama, M., Mengesha, A. T., Gelan, Y. D., Oda, D. M., Kelemu, F. T., Achoru, C., Obese, V., Kone, Z., Cham, M., Fall, M., ... Rizig, M. (2023). The state of play of Parkinson's disease in Africa : A systematic review and point of view. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.07.07.23292392>.
- Olagunju, A. (2023). Un variant génétique spécifique à l'Afrique est lié à un risque accru de maladie de Parkinson. *Nature Africa*. <https://doi.org/10.1038/d44148-023-00249-2>.

- Özdemir, Z., Alagöz, M. A., Bahçecioğlu, Ö. F., & Gök, S. (2021). Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Current Medicinal Chemistry*, 28(29), 6045–6065. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210203204710>.
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: A review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>.
- Parkinson's disease prevalence. (2024). Our World In Data. [En ligne]. <https://ourworldindata.org/grapher/parkinsons-disease-prevalence-ihme>. Consulté le [16 février 2025].
- Pawar, S. S., & Rohane, S. H. (2021). Review on Discovery Studio: An important Tool for Molecular Docking. *Asian Journal Of Research In Chemistry*, 14(1), 1-3. <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2021.00014.6>.
- Ponchard, C. (2023). Étude des paramètres de variation des mesures aérodynamiques et acoustiques dans la parole normale et parkinsonienne chez les femmes. Thèse de doctorat, Université Sorbonne Nouvelle – Paris 3.
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*, 23(5), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>.
- Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., & Klebe, G. (1996). A Fast Flexible Docking Method using an Incremental Construction Algorithm. *Journal Of Molecular Biology*, 261(3), 470-489. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0477>.
- RCSB Protein Data Bank. Page d'accueil. <http://www.rcsb.org/pdb/>. Consulté le [27 Mars 2025].
- Reis, J., Manzella, N., Cagide, F., Miallet-Perez, J., Uriarte, E., Parini, A., Borges, F., & Binda, C. (2018). Tight-Binding Inhibition of Human Monoamine Oxidase B by Chromone Analogs : A Kinetic, Crystallographic, and Biological Analysis. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 61(9), 4203-4212. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00357>.
- Romain, H. O. (2023). Les fonctions perceptives et cognitives dans la maladie de Parkinson. Mémoire de maîtrise. Université de Montréal.

- Ruiz-Carmona, S., Alvarez-Garcia, D., Foloppe, N., Garmendia-Doval, A. B., Juhos, S., Schmidtke, P., Barril, X., Hubbard, R. E., & Morley, S. D. (2014). rDock : A Fast, Versatile and Open Source Program for Docking Ligands to Proteins and Nucleic Acids. *PLoS Computational Biology*, 10(4), e1003571. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003571>.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: Importance and enhancement techniques. *ISRN Pharmacology*, 2012, 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>.
- Schapira, M., Abagyan, R., & Totrov, M. (2003). Nuclear hormone receptor targeted virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(14), 3045–3059. <https://doi.org/10.1021/jm0300173>.
- Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K., & Alvala, M. (2020). Molecular docking in modern drug discovery: Principles and recent applications. In *Drug Discovery and Development – New Advances*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85991>.
- Shinada, N. (2019). Détection, caractérisation et comparaison des interactions protéine-ligand. Thèse de doctorat, Université Diderot, Paris. France.
- Son, S. Y., Ma, J., Kondou, Y., Yoshimura, M., Yamashita, E., & Tsukihara, T. (2008). Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(15), 5739–5744. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710626105>.
- Stefaniu, A. (2019). Introductory chapter: Molecular docking and molecular dynamics techniques to achieve rational drug design. *IntechOpen eBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84200>.
- Stergiopoulos, C., Tsopelas, F., & Valko, K. (2021). Prediction of hERG inhibition of drug discovery compounds using biomimetic HPLC measurements. *ADMET & DMPK*. <https://doi.org/10.5599/admet.995>.
- Tan, Y. Y., Jenner, P., & Chen, S. D. (2022). Monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: Past, present, and future. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(2), 477–493. <https://doi.org/10.3233/JPD-212976>.

- Tan, Y., Jenner, P., & Chen, S. (2021). Monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: Past, present, and future. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(2), 477–493. <https://doi.org/10.3233/jpd-212976>.
- Tifourak, D. (2019). *Étude par docking moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse*. <https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/4540>.
- Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key topics in molecular docking for drug design. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 1–29. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
- Venkatachalam, C., Jiang, X., Oldfield, T., & Waldman, M. (2003). LigandFit : a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites. *Journal Of Molecular Graphics And Modelling*, 21(4), 289-307. [https://doi.org/10.1016/s1093-3263\(02\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s1093-3263(02)00164-x).
- Vérin, M., Tir, M., Ory, F., Mesnage, V., Verny, M., Auffret, M., Béreau, M., Giffard, M., & Defebvre, L. (2024). Parkinson's disease and end of life: Multidisciplinary point of view. *Pratique Neurologique* - *FMC*, 15(2), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2024.04.002>.
- Wu, D., & Lin, Y. (2024). Co-based carbon material as CYP3A4-like nanozyme with both biocatalytic activity and inhibition behaviors. *Bioorganic Chemistry*, 153, 107882. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107882>.
- Wu, Q., Chen, Y., Ouyang, Y., He, Y., Xiao, J., Zhang, L., & Feng, N. (2021). Effect of catechin on dietary AGEs absorption and cytotoxicity in Caco-2 cells. *Food Chemistry*, 355, 129574. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129574>.
- Yeung, A. W. K., Georgieva, M. G., Atanasov, A. G., & Tzvetkov, N. T. (2019). Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: Research

- literature analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 143. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00143>.
- Youssef, D. T. (2005). Hyrtioerectines A-C, cytotoxic alkaloids from the red sea sponge *hyrtioserectus*. *Journal of Natural Products*, 68(9), 1416–1419. <https://doi.org/10.1021/np050142c>.
- Yuan, S., Chan, H. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Molecular Science*, 7(2). <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>.
- Zanwar, A. A., Badole, S. L., Shende, P. S., Hegde, M. V., & Bodhankar, S. L. (2013). Antioxidant role of catechin in health and disease. Dans *Elsevier eBooks* (p. 267–271). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-398456-2.00021-9>.
- Zardecki, C., Dutta, S., Goodsell, D. S., Lowe, R., Voigt, M., & Burley, S. K. (2021). PDB-101: Educational resources supporting molecular explorations through biology and medicine. *Protein Science*, 31(1), 129-140. <https://doi.org/10.1002/pro.4200>.
- Zarmouh, N. O., Messeha, S. S., Elshami, F. M., & Soliman, K. F. (2016). Evaluation of the isoflavone genistein as reversible human monoamine oxidase-A and -B inhibitor. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2016, 1423052. <https://doi.org/10.1155/2016/1423052>.
- Zhao, Z., & Caflisch, A. (2013). A flexible docking approach for prediction of ligand binding modes and binding affinities. *PLoS One*, 8(10), e77932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077932>.



Annexes

Annexe 01. Valeurs de RMSD des 100 complexes protéine-ligand étudiés.

N°	Code PDB	Code ligands	Chaine	RMSD (Å)
1	4M0E	1YL	A	0.5322
2	3L4W	MIG	A	0.7412
3	2AN5	TTL	A	1.1346
4	2R4B	GW7	A	0.8642
5	1K1P	MEL	A	0.9116
6	2G71	FTS	A	1.0974
7	1G36	R11	A	1.1390
8	1N7J	IDI	A	0.5624
9	1YZ3	SKA	A	0.4125
10	5AAA	VGH	A	0.4853
11	3C6T	M14	A	0.7986
12	5UWF	8Q7	C	0.8744
13	4FNY	I3K	A	0.6436
14	1X8B	824	A	6.7572
15	2ZJF	BSU	A	0.3948
16	1FGI	SU1	A	0.5936
17	3E9K	3XH	A	0.8165
18	5ZC5	09I	C	1.1821
19	1AGW	SU2	A	1.3466
20	9HVP	0E9	A	4.7844
21	3NT1	NPS	A	0.5433
22	3V7C	C77	A	0.9616
23	4J51	N75	A	1.0670
24	1TCX	IM1	A	2.7339
25	8A3H	IDC	A	0.6033
26	3E62	5B1	A	0.9464
27	6M8C	IRH	A	1.1264
28	6COX	S58	A	4.9758
29	3S7S	EXM	A	0.5275
30	2IIV	565	A	0.9052
31	1IL9	MOG	A	0.6956
32	6H4A	FNB	A	1.7047
33	6HSK	GOK	A	1.3103
34	4IVA	1J5	A	0.7239
35	5Z90	99U	A	0.7024
36	2AW1	COX	A	4.5393
37	3BIZ	61E	A	0.7521
38	4ZZ2	3YG	A	0.3754
39	3DRR	R8E	A	0.8396
40	5TFT	P6U	A	1.2780
41	6F3D	CJT	A	0.7630
42	6FWC	E98	A	1.0596
43	1ZS0	EIN	A	1.3152
44	2FZD	TOL	A	0.4829

45	3D4N	D4N	A	6.2195
46	3ULI	1N3	A	1.5858
47	6H2Z	FKE	A	0.7710
48	5A0C	JJV	A	1.2235
49	4GQR	MYC	A	1.2485
50	4LAU	W8X	A	0.6969
51	1H39	R03	A	0.9788
52	1BNQ	AL4	A	2.5071
53	1VYZ	N5B	A	0.7108
54	1GQS	SAF	A	4.3073
55	3HVG	EV0	A	1.1704
56	1ZVX	FIN	A	1.3052
57	2FDU	D1G	A	1.3052
58	1N7I	LY1	A	0.8777
59	6MD7	JE1	A	1.0636
60	6SUK	FT8	A	1.4339
61	6AAH	9T6	A	1.9439
62	2Q95	A05	A	0.6244
63	4NGM	JB7	A	6.7309
64	2I3Z	LIR	A	1.5242
65	2XJ1	XJ1	A	1.0266
66	2WOM	ZZE	A	1.3110
67	3LNO	52B	A	2.7382
68	3PGH	FLP	A	0.6826
69	3CHR	4BS	A	0.8288
70	3PN4	BB2	A	0.8706
71	3ANS	S38	A	0.3448
72	3ANT	S82	A	1.3791
73	3S00	Z60	A	0.7066
74	3I1Y	33N	A	0.5105
75	3G0D	XIH	A	2.2977
76	3CCC	7AC	A	0.8963
77	3KWF	B1Q	A	0.6092
78	3FMR	TN4	A	1.0347
79	4CQ0	SXS	A	2.1452
80	4JPE	1M7	A	0.4460
81	4DLI	IRG	A	0.4581
82	4GL7	OXJ	A	0.6025
83	5EIE	TZ2	A	2.2467
84	5IKR	ID8	A	0.4061
85	5IX0	6EZ	A	0.6331
86	5K1V	6PX	A	2.5575
87	5W58	FF8	A	0.8545
88	5SZ7	72H	A	1.6419
89	6EWE	COW	A	0.4101
90	1OJA	ISN	A	0.6144
90	1OJA	ISN	A	0.6144

91	4A79	P1B	A	0.9511
92	3R9O	Z71	A	1.0683
93	2C67	RM1	A	0.4707
94	3PO7	ZON	A	1.2571
95	2V60	C17	A	3.6977
96	2V61	C18	A	2.9115
97	2XFP	ISN	A	0.5571
98	1S3E	RHP	A	0.6642
99	6FVZ	E8Z	A	7.7283
100	6FW0	E92	A	0.5570

Annexe 02. Classement des 180 composés naturels issus du criblage virtuel sur la MAO-B, présentant une énergie d'interaction plus favorable que celle du composé standard.

Nom Chimique des composés	Score
Hyrtioerectine A_001	-35,5646
Teucrol_001	-32,3723
Catéchine	-32,0826
Butein_001	-31,5010
Lanuginosine_001	-31,2496
5,7,4'-trihydroxy-6,3',5'-trimethoxyflavone_001	-31,1177
Homobutein_001	-31,0448
Phenethyl (E)-cafféate_001	-30,9184
5,4'-dihydroxy-7,2',3',5'-tetramethoxyflavone_001	-30,4561
5,7,4'-trihydroxy-6-[1-hydroxy-2-methylbuten-2-yl] isoflavone_001	-30,3768
Luteolin-7,3'-dimethyl ether_001	-30,3401
3',5'-diformyl-2',4',6'-trihydroxychalcone_001	-30,3215
7,3',5'-trimethyltricetin_001	-30,0967
(Isoliquiritigenin_001	-30,0890
5,4'-dihydroxy-6,7,8,3'-tetramethoxyflavone_001	-30,0714
Thymonin_001	-30,0269
P-hydroxyphenethyl trans-ferulate_001	-29,7940
2',4'-dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone_001	-29,7090
Tetranin B_001	-29,6561
Uguenenonamide_001	-29,6496
Cirsilineol_001	-29,5162
Chrysophanol_001	-29,2940
Xanthorin_001	-29,2607
Emodin_001	-29,2425
(3S)-3,7-dihydroxy-8-methoxy-3-(3',4'-methylenedioxybenzyl) chroman-4-one_001	-29,2337
4,2'-dihydroxy-4'-methoxychalcone_001	-29,0404
Nepetin_001	-29,0336
7-O-methylluteolin_001	-28,9808
Islandicin_001	-28,9704
2',4'-dihydroxy-6'-methoxychalcone_001	-28,9161
2',5'-dihydroxy-4-methoxychalcone_001	-28,8772
Thymelol_001	-28,6867
Chrysoeriol_001	-28,6359
S-(-)-trans-N-feruloyloctopamine_001	-28,4777
7,3'-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone_001	-28,4418
1,9-dihydroxy-3-methoxy-2-methylpterocarpan_001	-28,4289
Herbacetin_001	-28,4274
7-methyl-6-methoxytricin_001	-28,4218
Jatrorrhizine_001	-28,3873
(+)-3'-o-methyltaxifolin_001	-28,3458
(+)-sesamin_001	-28,3420
Trans-N-feruloyltyramine_001	-28,2771

7-O-methylaromadendrin_001	-28,2622
2-hydroxy-3,4,6-trimethoxychalcone_001	-28,1407
Syringaresinol_001	-28,0830
Physcion_001	-28,0239
5,7,3'-trihydroxy-4'-methoxy-5'-formylisoflavone_001	-28,0073
2',4,4'-trihydroxy-3'-methoxychalcone_001	-27,9920
Hyrtioerectine B_001	-27,9895
5,6,8,4'-tetrahydroxy isoflavone_001	-27,9556
Desmethylaltenusin_001	-27,9442
2'-dihydroxy-4',6'-dimethoxychalcone_001	-27,9437
Isorhamnetin_001	-27,9411
Penicinoline_001	-27,9260
5,7,4'-trihydroxy-2',3',5'-trimethoxyflavone_001	-27,8832
7,3'-O-dimethylquercetin_001	-27,7679
Cirsiliol_001	-27,6276
N-E-caffeooyl tyramine_001	-27,5378
(+) -1-hydroxypinoresinol_001	-27,4769
Rhein_001	-27,4492
4'-methyl gossypetin_001	-27,4404
7-O-methylapigenin_001	-27,4127
7,3'-dimethoxy-4',5'-methylenedioxyisoflavone_001	-27,3300
Diphenylpentanoid (E)-1,5-bis(4-hydroxyphenyl) -pent-1-en-3-one_001	-27,3297
Quercetin-4'-O-beta-D-galactoside_001	-27,2728
Luteolin_001	-27,2416
Tetranin A_001	-27,2348
Rhein methylester_001	-27,2263
3,4-dihydroxybenzoic anhydride_001	-27,1794
Mangiferin_001	-27,1677
Fallacinol_001	-27,1583
Ephedralone_001	-27,0679
Aloe emodin_001	-27,0248
(□) -enterofuran_001	-27,0008
Spiro-13-homo-13-oxaelliptone_001	-26,9649
Hippadine_001	-26,8877
Emodic acid_001	-26,8780
Tricin_001	-26,8467
2',6'-dihydroxy-3',4'-dimethoxychalcone_001	-26,8410
Liriodenine_001	-26,7839
5,6,4'-trihydroxy-7,3'-dimethoxyflavone_001	-26,7697
(-) -mesquitol_001	-26,5627
Pedalitin_001	-26,5415
Parietinic acid methyl ester_001	-26,5207
5,3'-dihydroxy-4',5'-dimethoxy-6,7-methylenedioxyisoflavone_001	-26,4767
Parietinic acid_001	-26,4737
Quercetagetin_001	-26,4473
5,3',4'-trihydroxy-7-methoxyflavanone_001	-26,3996
5,7,4'-trihydroxy-6,3'-dimethoxyflavone_001	-26,3733

3',5'-dimethyl-2',4',6'-trihydroxychalcone_001	-26,3437
3,5,4'-trihydroxy-7-methoxyflavanone_001	-26,3404
5,7,2'-trihydroxyflavone_001	-26,3340
5,7,2'-trihydroxyflavone_001	-26,3340
5,7,2'-trihydroxyflavone_001	-26,3340
Aloe-emodin acetate_001	-26,2975
Sesamin_001	-26,2582
(+)-1,2-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-propane-1,3-diol [Theo form]_001	-26,2124
Alizarin_001	-26,1174
Tenaxin II_001	-26,0490
Tenaxin II_001	-26,0490
Tenaxin II_001	-26,0490
Austramide_001	-26,0380
Pratorimine_001	-26,0074
Nataloe-emodin_001	-26,0023
Usararotenoid A_001	-25,9967
Rautandiol B_001	-25,9393
3-hydroxy-5-(4-hydroxybenzyl)-4-(4-hydroxyphenyl)furan-2(5H)-one_001	-25,9168
Demethoxyexcelsin_001	-25,9137
4,4'-diydroxypulvinone_001	-25,8640
5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavone_001	-25,8632
Berberine_001	-25,8170
2-hydroxy-1,7,8-trimethoxypyrene_001	-25,7448
5'-formylpratensein_001	-25,7276
7,3'-dimethoxy-4',5'-methylenedioxyisoflavone_001	-25,6812
2,7-dihydroxy-1,8-dimethoxypyrene_001	-25,6552
Eucleanal_001	-25,6371
Harmalol_001	-25,5987
Helminthosporin_001	-25,5687
Cyclo-D-Trp-L-pro_001	-25,5597
6-methoxyquercetin_001	-25,5411
Harmine_001	-25,4937
Pratensein_001	-25,4482
Chrysophanolanthrone_001	-25,4423
3'-O-methylpratensein_001	-25,4070
Isoscutellarein_001	-25,3824
Tectochrysin_001	-25,3709
Quercetin dihydrate_001	-25,3706
8-O-methylretusin_001	-25,3635
1,6-dihydroxy-3,5-dimethoxyxanthone_001	-25,3599
Toussaintine C_001	-25,3561
Sesartemin_001	-25,3530
Romarin acid_001	-25,2600
Pinoresinol_001	-25,2510
Pachypodol_001	-25,2432
6-hydroxygenistein_001	-25,1840
Onopordin_001	-25,1743

5,4'-dihydroxy-7,2'-dimethoxy-6-methylisoflavanone_001	-25,1537
Subereamolline B_001	-25,1518
1,3-dihydroxy-2-methoxymethyl-9,10-anthraquinone_001	-25,1412
3-O-methylalaternin_001	-25,1399
Kaempferol_001	-25,0809
Daphenone_001	-25,0736
6,6'-dihydroxy-4'-methoxy-2-arylbenzofuran_001	-25,0499
Pinostrbin chalcone_001	-25,0165
7,2'-dihydroxy-4'-methoxyisoflav-3-ene_001	-25,0061
Fonsecin_001	-25,0046
Hesperetin_001	-24,9904
Puguenolide_001	-24,9655
6-O-trans-caffeooyl-beta-D-glucopyranoside_001	-24,9585
Licoagrochalcone A_001	-24,9400
Tamarixetin_001	-24,9381
Maximaisoflavone-G_001	-24,9324
Neorautenol_001	-24,9297
Hispidulin 7-sulphate_001	-24,8911
3'-prenylnaringenin_001	-24,8899
Nodifloretin_001	-24,8781
Rhamnocitrin_001	-24,8383
Uguenenazole_001	-24,8183
8-methoxyneorautenol_001	-24,7693
Biochanin A_001	-24,7634
(+)-taxifolin_001	-24,7452
Feruloylputrescine_001	-24,7447
Wentiquinone A_001	-24,7247
Acacetin_001	-24,6997
Aloesaponol II_001	-24,6867
Pendulone_001	-24,6619
Diosmetin_001	-24,6066
3'-O-methylorobol_001	-24,6060
Galangin_001	-24,5708
Indol-3-carbaldehyde_001	-24,5455
Hippacine_001	-24,5315
Subereamine A_001	-24,5289
Pachyrrhizine_001	-24,4831
5,7-dihydroxy-3-(hydroxy-phenyl-methyl)-6-methoxy-chroman-4-one_001	-24,4734
Caffeoylputrescine_001	-24,4532
Daphnelone_001	-24,4453
5,6,7,3',4'-pentahydroxyflavone_001	-24,4311
3'-(3-methylbut-2-enyl) biochanin A_001	-24,4223
Aloesaponol III_001	-24,4167
1,5,8-trihydroxy-3,6,7-trimethoxyxanthone_001	-24,3787
E92_602_005	-24,3448



Résumés

Résumé

Le criblage virtuel constitue l'une des approches *in silico* les plus efficaces pour prédire l'affinité des milliers de ligands envers une cible thérapeutique donnée. Dans le cadre de ce travail, cette méthode a été mise en œuvre à l'aide du programme FlexX, dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs naturels ciblant la monoamine oxydase B (MAO-B), une enzyme clé dans la dégradation de la dopamine et impliquée dans la pathogénie de la maladie de Parkinson. Une chimiothèque de 6910 composés naturels, issue de la base de données *African Natural Products Database (ANPDB)*, a été soumise à ce criblage. Les résultats ont mis en évidence trois composés prometteurs : **Hyrtioerectine-A**, **Teucrol** et **Catéchine**, présentant respectivement des énergies d'interaction de $-35,5646$ kJ/mol, $-32,3723$ kJ/mol et $-32,0826$ kJ/mol, nettement inférieures (et donc plus favorables) à celle du composé de référence E92 ($-24,3448$ kJ/mol). Enfin, l'évaluation théorique de leurs propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques indique un profil ADMET satisfaisant, renforçant leur potentiel en tant qu'inhibiteurs candidats de la MAO-B.

Mots clés : ADMET, Criblage virtuel, FlexX, maladie de Parkinson, MAO-B.

Abstract

Virtual screening represents one of the most effective *in silico* strategies for predicting the binding affinity of large libraries of ligands against a specific therapeutic target. In the present study, this approach was employed using the FlexX program to identify new potent natural inhibitors of monoamine oxidase B (MAO-B), a key enzyme involved in dopamine catabolism and implicated in the Parkinson's disease. A chemical library comprising 6910 natural compounds, retrieved from the African Natural Products Database, was subjected to structure-based virtual screening. The results identified three promising candidates: **Hyrtioerectine-A**, **Teucrol**, and **Catechin**, with binding energies of 35.5646 kJ/mol, -32.3723 kJ/mol, and -32.0826 kJ/mol, respectively. These compounds demonstrated values significantly lower (and therefore more favorable) than that of the reference compound E92 (-24.3448 kJ/mol). Finally, the theoretical evaluation of their physicochemical, pharmacokinetic, and toxicological properties indicated a satisfactory ADMET profile, further supporting their potential as candidate MAO-B inhibitors.

Key words: ADMET, Virtual screening, FlexX, Parkinson's disease, MAO-B.

يُعد الفحص الافتراضي من أ新颖 الأسلوب الحاسوبي للتبيؤ بفعالية آلاف الجزيئات تجاه هدف علاجي معين. في سياق هذا البحث تم تطبيق هذه المنهجية بواسطة برنامج FlexX بهدف تحديد مثبطات طبيعية جديدة تستهدف إنزيم MAO-B وهو إنزيم أساسي في تحلل الدوبيamins، ويلعب دوراً في التسبب بمرض الباركنسون. مكتبة كيميائية تحتوي على 6910 مركباً طبيعياً مأخوذه من قاعدة بيانات الجزيئات الطبيعية الأفريقية ANPDB تم خضوعها لهذا الفحص الافتراضي. أظهرت النتائج ثلاثة مركبات واعدة: Catéchine، Teucrol، Hytioerectine-A مُظهرةً على التوالي طاقات ارتباط قدرها (35.5646-32.3723) كيلوجول/مول، (32.0826-32.0826) كيلوجول/مول، وهي أقل بكثير (وبالتالي أكثر ملائمة) من طاقة ارتباط للمركب المرجعي E92 (24.3448) كيلوجول/مول. وأخيراً، تشير التقييمات النظرية لخصائصهم الكيميائية، الحرارية الدوائية، والسمية إلى أن هذه الجزيئات تتمتع بخصائص ADMET مرضية، مما يدعم ترشيحها كمثبطات محتملة لإنزيم MAO-B.

الكلمات المفتاحية: ADMET، الفحص الافتراضي، FlexX، مرض الباركنسون، MAO-B.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : BENMAIZA Rihem Rym SLIMANI Amina
<p>Conception <i>in silico</i> de nouveaux inhibiteurs naturels de la monoamine oxydase B par criblage virtuel pour le traitement de la maladie de Parkinson</p>	
<p>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée.</p>	
<p>Résumé</p>	
<p>Le criblage virtuel constitue l'une des approches <i>in silico</i> les plus efficaces pour prédire l'affinité des milliers de ligands envers une cible thérapeutique donnée. Dans le cadre de ce travail, cette méthode a été mise en œuvre à l'aide du programme FlexX, dans le but d'identifier de nouveaux inhibiteurs naturels ciblant la monoamine oxydase B (MAO-B), une enzyme clé dans la dégradation de la dopamine et impliquée dans la pathogénie de la maladie de Parkinson. Une chimiothèque de 6910 composés naturels, issue de la base de données <i>African Natural Products Database (ANPDB)</i>, a été soumise à ce criblage. Les résultats ont mis en évidence trois composés prometteurs : Hyrtioerectine-A, Teucrol et Catéchine, présentant respectivement des énergies d'interaction de $-35,5646\text{ kJ/mol}$, $-32,3723\text{ kJ/mol}$ et $-32,0826\text{ kJ/mol}$, nettement inférieures (et donc plus favorables) à celle du composé de référence E92 ($-24,3448\text{ kJ/mol}$). Enfin, l'évaluation théorique de leurs propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques indique un profil ADMET satisfaisant, renforçant leur potentiel en tant qu'inhibiteurs candidats de la MAO-B</p>	
<p>Mots clés : ADMET, Criblage virtuel, FlexX, maladie de Parkinson, MAO-B.</p>	
<p>Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée (Université Constantine 1-Frères Mentouri).</p>	
<p>Présidente du jury : Mme GUENDOUZE A. (MCA - Université Constantine 1-Frères Mentouri).</p>	
<p>Encadrant : Mr MOKRANI E.H. (MCA - Université Constantine 1-Frères Mentouri).</p>	
<p>Examinatrice : Mme TENIOU S. (MCB - Université Constantine 1-Frères Mentouri).</p>	