

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Mohamed Khider-Biskra

Faculté des sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la vie  
Département de Sciences de la Matière



## Thèse

Présentée par : **METTAI Merzaka**

En vue de l'obtention du diplôme de

**Doctorat 3ème Cycle**

**en Chimie**

Option :

**Chimie pharmaceutique**

*Intitulé :*

**Études de différents modes d'interactions entre une cible neuro-dégénérative et une nouvelle classe de molécules bioactives : Approches de Docking/Dynamique moléculaire, Remplacement bioisostérique et ADME.**

Soutenue publiquement le : 06-02-2025

**Devant le jury composé de :**

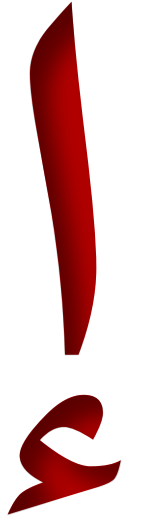
<b>Mr. BELAIDI Salah</b>	Professeur	Université de Biskra	President
<b>Mr. DAOUD Ismail</b>	Professeur	Université de Biskra	Directeur de Thèse
<b>Mr. MELKEMI Nadjib</b>	Professeur	Université de Biskra	Co-directeur de Thèse
<b>MS. LAIB Souhaila</b>	MCA	Université de Batna 2	Examineur
<b>MS. KAMOULI Saida</b>	MCA	Université de Biskra	Examineur



﴿نَرْفَعُ دَرَجَاتٍ مِّنْ نَّشَأُكَ وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ﴾

[يوسف: 76]

لى الحبيين أمي و أبي  
لى إخوتي و أسرهم الصغيرة  
لى كل عائلتي واصدقائي  
لى كل احبتي في الله



أهدي هذا العمل...

## *Remerciement*

*Au nom d'Allah, le plus gracieux et le plus miséricordieux. Avant tout, je suis reconnaissant à Allah de m'avoir donné la force, la connaissance, la capacité et l'occasion d'entreprendre cette étude et de la mener à bien de manière satisfaisante.*

*Je tiens à remercier mon professeur et directeur de thèse, le professeur DAOUD Ismail. Je vous exprime ma gratitude pour les innombrables et nobles qualités humaines avec lesquelles vous avez encadré ma thèse au cours de ces années, merci pour votre gentillesse, votre patience et vos encouragements tout long de ces années. Je suis également très reconnaissant pour vos compétences scientifiques, vos efforts de direction, votre disponibilité à tout moment et votre confiance. En effet, c'est un honneur pour moi que vous dirigiez ma thèse.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon co- directeur le professeur MELKEMI Nadjib. Merci pour votre gentillesse, vos encouragements par le mot "sahla sahla", votre assiduité et votre attitude professionnelle appréciée dans la réalisation de cette thèse.*

*Mes sincères remerciements aux membres du jury le professeur BELAIDI Salah, Chef du groupe de chimie computationnelle et pharmaceutique, Laboratoire LMCE, Université Mohamed Khider-Biskra, qui m'a fait l'honneur et le plaisir de me confier la présidence du jury. Dr. Laib Souhaila de l'Université de Batna 2, et Dr. Khamouli Saida de l'Université de Biskra pour avoir accepté le jugement de mon travail.*

*Un grand merci à mes meilleurs amis et collègues, ALMI Imane, DJEBAILI Rachida, KHERACHI Rania SAGHIRI Khadijah et LEHOUMEL Abir. Chers amis, je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre soutien indéfectible dans les moments difficiles, votre appui constant tout au long de mon parcours doctoral et votre motivation permanente qui me donne de l'énergie et de la positivité.*

*Enfin, je remercie vivement mes meilleurs parents, et ma famille que j'aime énormément. Il n'y a pas de mots pour exprimer à quel point je les remercie de leur soutien sans limite et de l'intérêt qu'ils portent à mes réalisations académiques. J'espère que vous êtes fiers de moi comme je le suis de vous.*



## Résumé

La monoamine oxydase B et les récepteurs A2A de l'adénosine sont utilisés comme cibles clés pour la maladie de Parkinson. Le pouvoir inhibiteur d'une nouvelle série des dérivés de phénylxanthine sur deux cibles biologiques MAO-Bh et de l'A2ARh a été démontré récemment. Par conséquent, dans notre travail de recherche nous avons réalisé une étude des interactions établies entre 38 dérivés de phénylxanthine avec les cibles biologiques cibles MAO-Bh et A2ARh. Cette étude basée sur l'utilisation de différentes techniques de la modélisation moléculaire. Une étude de docking moléculaire a révélé que les composés L24 ((E)-3-(3-Chlorophényl)-N-(4-(1,3-diméthyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tétrahydro-1H-purin-8-yl)phényl)acrylamide et L32 ((E)-3-(3-Chlorophényl)-N-(3-(1,3-diméthyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tétrahydro-1H-purin-8-yl)phényl)acrylamide) avaient une grande affinité avec les cavités des cibles MAO-Bh et A2ARh (score S : -10,160 et -7,344 kcal/mol respectivement), et la stabilité des complexes étudiés a été confirmée au cours de simulations de dynamique moléculaire. Une analyse de potentiel électrostatique moléculaire (PEM) des composés 24 et 32 a été également réalisée. En outre, l'approche de remplacement bioisostérique a été appliquée avec succès pour concevoir deux nouveaux analogues de chaque composé avec des scores énergétiques faibles. De plus, les résultats ADME-T et Drug-likeness ont révélé des propriétés pharmacocinétiques et une biodisponibilité orale prometteuses pour ces composés. Ainsi, les composés L24, L32 et leurs analogues peuvent faire l'objet d'une analyse et d'une optimisation plus approfondies afin de concevoir de nouveaux composés leaders plus efficaces dans le traitement de la maladie de Parkinson.

**Mots-clés:** Dérivés de phénylxanthine ; Maladie de Parkinson ; Docking/dynamique moléculaire; PEM ; Remplacement bioisostérique ; ADME-T.

## Abstract

Monoamine oxidase B and adenosine A2A receptors are used as key targets in Parkinson's disease. The inhibitory power of a new series of phenylxanthine derivatives on two biological targets, the hMAO-B and hA2AR, has recently been demonstrated. Consequently, in our research work we carried out a study of the interactions established between 38 phenylxanthine derivatives with the biological targets hMAO-B and hA2AR. This study is based on the use of various molecular modeling techniques. A molecular docking study revealed that compounds L24 ((E)-3-(3-Chlorophenyl)-N-(4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl) phenyl) acrylamide and L32 ((E)-3-(3-Chlorophenyl)-N-(3-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)phenyl)acrylamide had a high affinity with the cavities of hMAO-B and hA2AR targets (S score: -10.160 and -7.344 kcal/mol respectively), and the stability of the complexes studied was confirmed through molecular dynamics simulations. A molecular electrostatic potential (MEP) analysis of compounds 24 and 32 was also carried out. In addition, the bioisosteric replacement approach was successfully applied to design two new analogues of each compound with low energy scores. Moreover, ADME-T and Drug-likeness results revealed promising pharmacokinetic properties and oral bioavailability for these compounds. Therefore, compounds L24, L32 and their analogues can be further analyzed and optimized to design new, more effective lead compounds for the treatment of Parkinson's disease.

**Keywords:** Phenylxanthine derivatives; Parkinson's disease; Molecular docking/ dynamic; MEP; Bioisosteric replacement; ADME-T.

# Contenu

Liste des travaux réalisés.....	I
Liste des abréviations.....	III
Liste des figures.....	VI
Liste des tableaux.....	IX
Introduction générale.....	1

## Chapitre I

### La modélisation moléculaire et la conception des drogues

1. Introduction .....	8
2. La modélisation moléculaire .....	9
2.1. Méthode de la modélisation moléculaire .....	9
2.1.1. La mécanique quantique .....	9
2.1.1.1. Méthodes semi-empiriques .....	10
2.1.1.2. Les méthodes <i>ab-initio</i> .....	11
2.1.1.3. Théorie de la fonction de densité .....	11
2.1.2. La mécanique moléculaire .....	12
2.1.3. La dynamique moléculaire.....	12
2.1.3.1. Les algorithmes .....	13
2.1.3.2. Champs de force.....	13
2.1.3.3. Condition de calculs .....	14
a. Pas d'intégration.....	14
b. La température.....	14
c. Les ensembles .....	15
2.1.3.4. Les étapes de simulation .....	16

3.	La conception de drogues.....	16
3.1.	Conception de drogues assistée par ordinateur (CDAO).....	16
3.1.1.	Le docking moléculaire.....	17
3.1.1.1	Domaines d'application de docking moléculaire.....	18
3.1.1.2.	Type de docking .....	19
3.1.1.3.	Les étapes de docking moléculaire.....	19
3.1.1.4.	Validation de docking moléculaire .....	20
3.1.1.5.	Fonction scoring .....	21
3.1.1.6.	Interactions ligand-protéine.....	22
3.1.1.7.	Limites de docking moléculaire .....	23
3.1.2.	Docking inverse .....	23
3.1.3.	Poly-pharmacologie .....	26
3.1.4.	Potentiel électrostatique moléculaire (PEM) .....	26
3.1.5.	Remplacement bioisostérique .....	27
3.1.6.	ADME/Toxicité .....	28
	Références .....	29

## Chapitre II

### Partie 01: Acides aminés, Protéines, et Enzymes

1.	Introduction.....	35
2.	Acides aminés .....	36
2.1.	Classification des acides aminés.....	37
2.1.1.	Acides aminés aliphatiques.....	37
2.1.2.	Acides aminés aromatiques.....	37
2.1.3.	Acides aminés contenant du soufre.....	38
2.1.4.	Acide iminé.....	38

2.1.5. Acides aminés polaires neutres .....	38
2.1.6. Acides aminés acides .....	39
2.1.7. Acides aminés basiques .....	39
3. Les protéines .....	41
3.1. Classification des protéines .....	41
3.1.1. Forme générale.....	41
3.1.2. Fonctions biologiques .....	41
3.1.3. Structure des protéines .....	41
3.1.3.1. Structure primaire.....	42
3.1.3.2. Structure secondaire .....	43
a. Hélice- $\alpha$ .....	43
b. Feuillet plissé- $\beta$ .....	44
c. Les tours .....	45
3.1.3.3. Structure tertiaire.....	45
3.1.3.4. Structure quaternaire .....	45
3.2. Relation structure-fonction des protéines .....	46
3.3. Synthèse des protéines .....	48
4. Les enzymes .....	48
4.1. Cofacteur, Coenzyme et Groupe prosthétique.....	49
4.2. Le site actif .....	50
4.3. Nomenclature et classification des enzymes .....	50
4.4. Le mécanisme d'action des enzymes .....	52
4.4.1. Modèle de la clé-serrure.....	52
4.4.2. Modèle d'ajustement induit .....	53
4.5. Activation enzymatique .....	53
4.6. Inhibition enzymatique .....	53
4.6.1. Types d'inhibition enzymatique.....	54

4.6.1.1. Inhibition réversible .....	54
a. Inhibition compétitive .....	54
b. Inhibition non compétitive .....	55
c. Inhibition incompétitive .....	55
4.6.1.2. Inhibition irréversible .....	55

## **Partie 02: Maladie de Parkinson (MP)**

1. Introduction .....	56
2. Epidémiologie de la MP .....	57
3. Symptômes .....	57
4. Etiologie de la maladie .....	59
5. Traitement .....	62
Références .....	64

## **Chapitre III**

### **Etude in silico pour identifier des inhibiteurs multi-cibles contre la maladie de Parkinson avec une nouvelle série des molécules bioactives.**

1. Introduction .....	71
2. Matériels et méthodes .....	73
2.1. Préparations de cibles et de ligands .....	73
2.1.1. Sélection des cibles .....	73
2.1.2. Préparation des ligands .....	73
2.2. Protocole et validation de docking moléculaire .....	75
2.3. La simulation dynamique moléculaire (DM) .....	76
2.4. Le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) .....	77
2.5. Le remplacement bioisostérique .....	77
2.6. Analyse des propriétés physico-chimiques et prédiction des propriétés ADME-T .....	77
3. Résultats et discussion .....	79
3.1. Analyse du score énergétique et de poses .....	79
3.1.1. Les poses et les interactions des composés avec les résidus de site actif de la cible MAO-Bh (PDB ID : 2V5Z) .....	79

3.1.2. Les poses et les interactions des composés avec les résidus de site actif de la cible A2ARh (PDB ID : 3REY) .....	83
3.2. La simulation de la dynamique moléculaire .....	86
3.2.1. Les propriétés thermodynamiques .....	86
3.2.2. Les propriétés de la dynamique structurale .....	88
3.3. L'analyse quantitative du potentiel électrostatique moléculaire (PEM) .....	90
3.4. Les analogues bioisostériques .....	92
3.5. Analyse des propriétés ADME-T et drug-likeness .....	93
3.5.1. Évaluation drug-likeness .....	93
3.5.2. Propriétés ADME .....	94
3.5.3. Évaluation du risque de toxicité .....	95
3.6. L'étude comparative .....	96
Références .....	100
Conclusion générale .....	108
<i>Annexes</i> .....	110

# *Liste des travaux réalisés*

## **Publications internationale**

- M. Mettai *et al.*, “Molecular docking/dynamics simulations, MEP analysis, bioisosteric replacement and ADME/T prediction for identification of dual targets inhibitors of Parkinson’s disease with novel scaffold,” *Silico Pharmacol.*, vol. 11, no. 1, p. 3, 2023.
- R. Kherachi, I. Daoud, N. Melkemi, S. Kenouche, M. Mettai, and F. Mesli, “Investigation of spirooxindole-pyrrolidine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors using molecular docking/dynamics simulations, bioisosteric replacement, MEP, and ADME/Tox properties,” *Biologia (Bratisl.)*, vol. 78, no. 12, pp. 3691–3711, 2023.
- M. Mettai, I. Daoud, and N. Melkemi, “In Silico Approaches for the Study of New Anti-Parkinson’s Agents,” *Chem. Proc.*, vol. 14, no. 1, p. 55, 2023. (*Open Access Proceeding Paper*)
- R. Kherachi, I. Daoud, M. Mettai, F. Hasni, and N. Melkemi, “Studying the Inhibitory Activity of Novel Series Compounds for Parkinson’s Disease Using a Molecular Docking Method,” *Proceedings*, vol. 103, no. 1, 2024. (*Open Access Abstract*)

## **Publication nationale**

- I. Daoud *et al.*, “New Acetylcholinesterase inhibitors: Theoretical approach using Molecular Docking/Dynamics and ADME evaluation,” *Phytochem & BioSub J.*, vol. 16, no. 2, p. 189, 2022.



## **Communications internationales**

- M. Mettai, I. Daoud, N. Melkemi, and F. Mesli, “Combined structure-based drug design approaches and ADME analysis for the study of novel antiparkinsonian agents.,” in The First International Congress of Innovations in Chemistry for Therapeutic Aims, October 23-24th, 2022. Oum ElBouaghi, Algeria.
- M. Mettai, I. Daoud, and N. Melkemi, “In silico evaluation of new class derivatives as multi-target inhibitors of monoamine oxidase forms (MAO- A and MAO-B).,” in 1st International Conference on Materials Sciences and Technology (MatScience-2022), December, 13-15th, 2022, Khenchela, Algeria.
- M. Mettai, I. Daoud, and N. Melkemi, “In Silico Approaches for the Study of New Antiparkinson’s Agents,” in The 27th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, November 15–30th, 2023, Spain.

## **Communications nationales**

- M. Mettai, I. Daoud, N. Melkemi, and F. Mesli, “Study of the different modes of interaction between monoamine oxidase- B and a new series of molecules: Molecular Docking approach and ADME prediction.,” in 1<sup>er</sup> Séminaire National sur l’évaluation des activités biologiques des plantes médicinales et docking moléculaire, 14-15 mars, 2022. Batna,Algérie.
- R. Kherachi, I. Daoud, F. Hasni, N. Melkemi, and M. Mettai “ Docking Studies of the Interaction of Novel Series Derivatives Compound with AChE target,” in The 1<sup>st</sup> National Seminar on Valorization of Natural and Residual Plant Biomass (SNVBNR-2024), april 20-21, 2024, Biskra, Algeria.

## *Liste des abréviations*

2D : bidimensionnel

3D : tridimensionnelle

A2AR : Récepteur A2A de l'Adénosine

ADME-T : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité

ADN : Acide DésoxyriboNucleique

AM1 : Austin Model 1

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement

ARN : Acide Ribonucléique

B3LYP : Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

Caco-2 : adénocarcinome du côlon-2

CCDC : Centre de Données Cristallographiques de Cambridge

CDAO : Conception de Drogues Assistée par Ordinateur

CHARMM: Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic.

CNDO : Complete Neglect of Differential Overlep.

COMPASS : Condensed-phase Optimized. Molecular Potentials for Atomistic Simulation

COMT : Catéchol-O-MéthylTransférase

CSC : 8-ChloroStyrylCaféine

DFT : Density Functional Theory

DL50 : Dose Létale

DM : Dynamique Moléculaire

EC : Enzyme Commission

EI : Enzyme-Inhibiteur

ES : Enzyme-Substrat

ESI : Enzyme-Substrat-Inhibiteur

FAD : Flavine Adénine Dinucléotide

GDNF : Facteur Neurotrophique Dérivé des Gliales

GROMOS: Groningen Molecular Simulation Program Package.

h : humain

HF: Hartree-Fock

HIA : Absorption Intestinale Humaine

INDO : Intermediate Neglect of Differential Overlapping.

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

Ki : puissances inhibitrices

LD : LevoDopa

LDMC : Ligands Dirigés Multi-Cibles

logKp : perméabilité de la peau

LogP : logarithme du coefficient de partage du composé entre le n-octanol et l'eau

MA : Maladie d'Alzheimer

MAO : Monoamines Oxydase

MCA : Médecine Complémentaire et Alternative

MINDO/3 : Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap/3

MM : Mécanique Moléculaire

MN : Maladies Neurodégénératives

MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap.

MOE : Molecular Operating Environment

MO-LCAO : Molecular Orbitals- Linear Combination of Atomic Orbitals

MP : Maladie de Parkinson

MPTP : 1-Méthyl-4-Phényl-1, 2, 3, 6-TétrahydroPyridine

MQ : Mécanique Quantique.

MW : poids moléculaire

NAD<sup>+</sup> : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

nHA : nombre de liaisons Hydrogène Hcéptrices

nHD : nombre de liaisons Hydrogène Donneuses

NMA : Analyse en Mode Normal

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate.

NPH : Nombre de particules, Pression, enthalpie

NPT : Nombre de particules, Pression, Température

nROT : nombre de liaisons ROTatives

NVE : Nombre de particules, Volume, Energie totale

NVT : Nombre de particules, Volume, Température

OCT2: Transporteur de Cations Organiques 2

OPLS: Optimised Potentials for Liquid Simulation.

PDB : Protein Data Bank

PEM : Potentiel Electrostatique Moléculaire

PES : Potentiel Electrostatique

PM 3 : Parametric Method 3.

PMF : Potentiel de Force Moyenne

PMM : Potentiel de Membrane Mitochondriale

PX: PhénylXanthine

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships

RCSB : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMSD : Root Mean Square Deviation

Ro5 : Rule of 5

SAF : SAFinamide

SAM1 : Semi-Ab initio Model 1

SN : Surface Négative

SNC: Système Nerveux Central,

SNP : Système Nerveux Périphérique

SNRI: Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline.

SP : Surface Positive

TPSA : Surface Polaire Topologique

UFF : Universal Force Field.

VDss : Volume de Distribution

VMD : Visual Molecular Dynamics

VN : Variance Négative

VP : Variance Positive

VT : Variance Totale

XAC : Xanthine Amine Congener

$\mu$ VT : potentiel chimique  $\mu$ , Volume,  
Température

# Liste des figures

## Chapitre I

<b>Figure I.1.</b> Les applications principales de docking moléculaire dans la conception des drogues.....	18
<b>Figure I.2.</b> Classification des logiciels de docking moléculaire.....	19
<b>Figure I.3.</b> Un processus typique de docking. L'organigramme montre les étapes clés communes à tous les protocoles de docking moléculaire.....	20
<b>Figure I.4.</b> Schémas comparant : (A) le docking conventionnel, (B) le docking inversé. ....	25

## Chapitre II

<b>Figure II.1.</b> (a) La structure de base d'un acide aminé, (b) la liaison peptidique entre les acides aminés.....	37
<b>Figure II.2.</b> Les 20 acides aminés présents dans les protéines et leur classification. (a) acides aminés aliphatiques, (b) acides aminés aromatiques, (c) acides aminés contenant du soufre, (d) acide iminé, (e) acides aminés polaires neutres, (f) acides aminés acides, (g) acides aminés basiques. Les abréviations à trois lettres et à une lettre couramment utilisées sont indiquées entre parenthèses. ....	40
<b>Figure II.3.</b> Les composants d'une chaîne peptidique .....	42
<b>Figure II.4.</b> La structure secondaire $\alpha$ -hélicoïdale des protéines. ....	44
<b>Figure II.5.</b> La structure secondaire en feuillets- $\beta$ des protéines. ....	44
<b>Figure II.6.</b> Représentation schématique des quatre niveaux de structure des protéines.....	46
<b>Figure II.7.</b> Les différentes fonctions des protéines selon leurs structures. La défense : Les bras flexibles des anticorps (PDB ID: 1igt) possèdent des sites de liaison qui peuvent protéger l'organisme contre les maladies en reconnaissant et en se liant à des molécules étrangères (PDB ID: 2plv). La structure: Le collagène (PDB ID: 1bkv) forme une triple hélice forte et flexible qui est largement utilisée dans tout le corps pour le soutien structurel. La communication: L'insuline (PDB ID: 4ins) est une petite protéine stable qui peut facilement conserver sa forme tout en se déplaçant dans le sang pour réguler la glycémie. Les enzymes: L'alpha-amylase (PDB ID: 1ppi) est une enzyme ayant un site catalytique spécifique qui commence la décomposition des glucides dans notre salive. Le transport: La pompe à calcium (PDB IDs: 1su4 et 1iwo) déplace les ions à travers les membranes cellulaires, ce qui permet la	

contraction synchronisée des cellules musculaires. Le stockage: La ferritine (PDB ID: 1fha) forme une coquille creuse qui stocke le fer provenant de notre alimentation.....	47
<b>Figure II.8.</b> Classification des enzymes avec les réactions catalysées et les principaux groupes d'enzymes avec certaines de leurs caractéristiques.....	51
<b>Figure II.9.</b> Formation du produit à partir du substrat (lié à l'enzyme), suivie de la libération du produit. ....	52
<b>Figure II.10.</b> Modèle de la clé-serrure.....	52
<b>Figure II.11.</b> Modèle d'ajustement induit.....	53
<b>Figure II.12.</b> Les principaux neuropathologies diagnostiques de la maladie de Parkinson ....	59
<b>Figure II.13.</b> Représentation schématique des interactions entre les principales voies moléculaires impliquées dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson.....	60
<b>Figure II.14.</b> Les différents gènes responsables de la maladie de Parkinson provoquent des mécanismes liés à la neurodégénérescence. ....	61
<b>Figure II.15.</b> Sites d'action des différents agents antiparkinsoniens. AMPA= $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique. COMT = catéchol O-méthyltransférase. MAO-B=monoamine oxydase de type B. NMDA=N-méthyl-D-aspartate. SNRI = inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.....	63

### Chapitre III

<b>Figure III.1.</b> Noyau de base des composés visés de série de phénylxanthines PX-D et PX-E .....	73
<b>Figure III.2.</b> Validation du protocole de docking moléculaire par re-docking; (a) SAF dans la MOA-Bh, (b) XAC dans le A2ARh.....	76
<b>Figure III.3.</b> Protocole général des étapes de calcul, ainsi que des méthodes utilisées dans l'étude. ....	78
<b>Figure III.4.</b> Visualisation 2D des modes de liaison des meilleurs composés L9, L10, L24 et SAF dans le site actif de la cible MAO-Bh.....	82
<b>Figure III.5.</b> Visualisation 2D des modes de liaison des meilleurs composés L5, L14, L32 et XAC dans le site actif de la cible A2ARh.....	84
<b>Figure III.6.</b> Le composé 24 s'est bien docké (en rose) dans le site de liaison de MAO-Bh et a obtenu le score dock le plus élevé ; il y a également une différence claire entre la position finale du ligand et la position du docking (en vert) après une simulation de dynamique moléculaire (DM) (en rose) dans NVT.. ....	87

**Figure III.7.** Le composé 32 s'est bien docké (en jaune) dans le site de liaison de A2ARh et a obtenu le score dock le plus élevé ; il y a également une différence claire entre la position finale du ligand et la position du docking (rouge) après une simulation de dynamique moléculaire (DM) (jaune) dans NVT. .... 87

**Figure III.8.** Résultats de la simulation de dynamique moléculaire du complexe MAO-Bh-L24 docké. (a) Valeur propre, (b) variance (la couleur rouge indique les variances individuelles et la couleur verte indique les variances cumulées), (c) réseau élastique (les régions grises plus foncées indiquent les régions plus rigides) du complexe, (d) carte de co-variance (mouvements corrélés (rouge), non corrélés (blanc) ou anti-corrélés (bleu)), (e) mobilité du facteur B..... 88

**Figure III.9.** Résultats de la simulation de dynamique moléculaire du complexe A2ARh-L32 docké. (a) valeur propre, (b) variance (la couleur rouge indique les variances individuelles et la couleur verte indique les variances cumulées), (c) réseau élastique (les régions grises plus foncées indiquent les régions plus rigides) du complexe, (d) carte de co-variance (mouvements corrélés (rouge), non corrélés (blanc) ou anti-corrélés (bleu)), (e) mobilité du facteur B.. .... 89

**Figure III.10.** Surfaces de van der Waals mappées par PES (kcal/mol) selon une échelle de couleurs allant du rouge (PES négatif) au bleu (PES positif) en passant par le blanc (PES neutre). Les régions bleues sont sensibles aux attaque nucléophile et les régions rouges sont des sites d'attaque électrophile. L'espacement des grilles a été fixé à 0,2 Bohr, et la surface de van der Waals dénote l'isosurface de  $\rho = 0,001 * e / \text{Bohr}^3$  (u.a). Les chiffres en gras dans le coin inférieur droit correspondent à la variance positive de la PES (VP) et à la variance négative de la PSE (VN), la surface positive (A+) et la surface négative (A-), dont les unités sont respectivement (Kcal/mol)<sup>2</sup> et Å<sup>2</sup>. .... 90

**Figure III.11.** Structures des agents cliniques puissants pour la cible MAO-Bh..... 97

**Figure III.12.** Structures des agents cliniques puissants pour la cible A2ARh..... 97

# Liste des tableaux

## Chapitre III

<b>Tableau III.1.</b> Données biologiques et relations structure-activité (SAR) de l'affinités de l'A2AR (Ki A2ARh) et de pouvoir inhibiteur de MAO-B (Ki MAO-Bh) pour les composés testés .....	74
<b>Tableau III.2.</b> S-score (énergie), RMSD, et interactions entre les meilleurs composés et les résidus du site actif de la cible MAO-Bh. ....	80
<b>Tableau III.3.</b> S-score (énergie), RMSD et interactions entre les meilleurs composés et les résidus du site actif de la cible A2ARh. ....	83
<b>Tableau III.4.</b> Propriétés thermodynamiques calculées en unités de bobines. ....	86
<b>Tableau III.5.</b> Remplacement bioisostérique in silico basé sur la méthode de comparaison des similitudes. ....	92
<b>Tableau III.6.</b> Propriétés physicochimiques et Drug-Likeness des meilleurs composés: L24 et L32. ....	93
<b>Tableau III.7.</b> Propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) des composés: L24 et L32.. ....	94
<b>Tableau III.8.</b> Rapport sur la toxicité, l'hépatotoxicité et les voies de réponse au stress des deux meilleurs composés (L24 et L32), leurs analogues, la Rasagiline et l'Istradefylline.....	96
<b>Tableau III.9.</b> Bilan énergétique du complexe formé avec MAO-Bh et A2ARh sous l'effet d'agents cliniques puissants pour le traitement des MN et nos résultats. ....	98



## Introduction générale

Les maladies neuro-dégénératives (MN) se caractérisent par une dégénérescence hétérogène et progressive du système nerveux central et/ou périphérique, conséquence de la mort des cellules neuronales. À ce jour, des centaines de MN ont été identifiées, mais chacune d'entre elles présente des différences en termes de caractéristiques pathologiques, de symptômes et de traitements [1]. Les MN, qui constituent une part importante des troubles liés à l'âge, sont en train de devenir un problème majeur de santé publique [2]. La maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la maladie de Huntington (MH) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont les formes les plus représentatives des maladies neuro-dégénératives. La perte fonctionnelle progressive de certaines cellules neuronales dans la plupart des cas, entraîne une détérioration irréversible du fonctionnement du système nerveux central (SNC). Ces maladies partagent le même mécanisme de progression de la mort des neurones.

La maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson sont les formes les plus répandues de maladies neuro-dégénératives chez les personnes âgées, et le stress oxydatif est un trait caractéristique de ces maladies, qui évoluent avec l'âge [3]. La MA affecte les fonctions cognitives dès son apparition, tandis que dans la MP, la MH et la SLA, la fonction motrice est initialement altérée. Dans les derniers stades de la MP et de la MH, et dans une variante spécifique de la SLA, un dysfonctionnement cognitif progressif et une démence peuvent survenir peuvent apparaître [4]. Malheureusement, il n'existe pas de traitement pour ces MN et les médicaments actuellement utilisés en clinique ne visent qu'à soulager les symptômes et ne sont pas capables d'arrêter la neuro-dégénérescence [1].

La (MP) est devenue le deuxième trouble du mouvement le plus fréquent chez les personnes âgées (environ 60 ans). Lorsque les cellules de la substance noire meurent, la quantité de dopamine diminue, ce qui affecte négativement les centres de contrôle des mouvements. La cause de la mort des cellules de la substance noire n'est pas encore totalement comprise, mais elle est considérée comme due à des facteurs génétiques et environnementaux additifs. Les patients développent progressivement la maladie, qui affecte d'abord un côté, puis l'autre côté du corps, entraînant une lenteur des mouvements, des troubles de l'équilibre et de la coordination corporelle. Dans les cas les plus graves, les patients éprouvent également des difficultés à marcher et à manger, et souffrent de dépression et de troubles du sommeil [5, 6]. Plusieurs études soutiennent l'utilisation des antagonistes

A2AR dans le traitement de la maladie de Parkinson, qui est également largement traitée avec des inhibiteurs de la MAO-B [7].

Les plus grands défis dans le développement de médicaments contre la MA/MP sont le nombre de voies biologiques et de protéines impliquées dans la pathogenèse de ces maladies [1]. Pour lutter contre la nature multifactorielle de ces maladies, les recherches se focalisent actuellement sur le développement de composés à base de petites molécules qui peuvent agir sur plus d'une cible protéique, connus sous le nom de « ligands dirigés multi-cibles » (LDMC). Ces molécules médicamenteuses sont capables de moduler plus d'une cible pharmacologiquement pertinente du système nerveux central, tout en ayant une faible affinité pour d'autres protéines cellulaires. Les LDMC doivent également présenter des propriétés physicochimiques et toxicologiques appropriées, y compris un risque réduit d'effets secondaires. En outre, les LDMC peuvent potentiellement avoir des effets synergiques ou additifs et présenter simultanément un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique unique [8].

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que les antagonistes des A2AR inhibent également la MAO-B ; ils peuvent donc être exploités pour concevoir des médicaments à double cible, qui pourraient apporter un meilleur soulagement des symptômes et qui pourraient également ralentir la progression de la (MP) en protégeant contre la poursuite de la neuro-dégénérescence. Pour expliquer la double inhibition de la MAO-B et de l'A2AR au niveau moléculaire, la technique de docking moléculaire a été employée [9].

L'effet neuro-actif des dérivés de la xanthine augmente la durée de vie des cellules cérébrales. Pour ces raisons, les dérivés de la xanthine ont été utilisés dans le traitement de diverses maladies neuro-dégénératives, notamment la MA, la MP, l'ischémie, etc [10]. C'est ainsi, l'administration des dérivés de la xanthine a été proposée comme stratégie non dopaminergique de neuro-protection dans la MP, et les mécanismes de protection ont été associés à l'antagonisme des récepteurs A2A de l'adénosine et à l'inhibition de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) [11].

Les approches *in silico* ont démontré qu'elles pouvaient constituer un outil approprié pour l'identification des LDMC en tant que candidats médicaments prometteurs, tout en réduisant les coûts et le temps consacrés à la recherche et au développement [8]. La découverte de médicaments par la conception de médicaments assistée par ordinateur (CDAO) est l'une des

principales approches appliquées à la découverte de médicaments afin de réduire les délais et les coûts [5], où le cycle typique de découverte d'un médicament prend 10 à 15 ans et ça coûte des millions de dollars pour le mettre sur le marché [12]. En général, la CDAO est classée en deux catégories : la conception de médicaments basée sur la structure (SBDD) et la conception de médicaments basée sur les ligands (LBDD) [13].

Les méthodologies les plus utilisées en CDAO sont les calculs de docking moléculaire, la simulation dynamique moléculaire (DM) et l'ADME-T (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité), entre autres. Les approches *in silico* et les analyses bioinformatiques ont permis de résoudre des problèmes biologiques et de concevoir de nombreuses nouvelles molécules assistées par ordinateur pour lutter contre les troubles neurologiques.

Le docking moléculaire est une technique qui permet de prédire les orientations préférées de liaison d'un récepteur à un ligand pour former un complexe ferme ou stable [5]. La (DM) est une simulation informatique mime les changements dans les structures des molécules biologiques sur une période donnée, ce qui nous donne un aperçu atomique du changement de structure [14].

Si un composé est développé en tant que candidat-médicament, les profils pharmacocinétiques de ces nouveaux candidats doivent être évalués [15]. Par conséquent, la sélection de candidats appropriés présentant un bon équilibre entre la puissance et l'ADME-T est un besoin scientifique urgent [16]. De plus, le nombre de méthodes computationnelles disponibles pour explorer et trouver des remplacements bioisostériques pour des fragments de composés bioactifs est considérablement augmenté [17] afin de concevoir un agent thérapeutique plus efficace avec une puissance et une sélectivité améliorées, ainsi que des propriétés physiques, métaboliques et toxicologiques modifiées [18].

Notre étude vise à élucider les interactions existantes entre une nouvelle série de dérivés de (PX) et les deux cibles de MAO-B et le récepteur de l'adénosine A2A en même temps, ainsi que l'analyse de la stabilité des complexes formés par ces interactions. Pour cela en faisant appel à des différentes approches *in silico* de modélisation moléculaire à savoir : docking/dynamique moléculaire, remplacement bioisostérique, analyse de potentiel électrostatique moléculaire et ADME-T.

La combinaison entre ces approches donne une efficacité importante pour justifier les résultats obtenus au cours de calcul des méthodes de la modélisation moléculaire.

Les calculs de docking et de dynamique moléculaires ont pour étude l'inhibition de MAO-B et l'antagonisme de récepteur de l'adénosine par la nouvelle série des dérivées de (PX), Ainsi qu'une application de l'approche de remplacement bioisostérique a été réalisée dans le but d'identifier des nouveaux analogues de ces dérivées impliquées dans le traitement de la maladie de Parkinson. En fin, un calcul des propriétés ADME-T a été effectué pour sélectionner les meilleurs composés respectant les différentes règles de biodisponibilité à savoir : Lipinski, Egan, Veber,...

Le présent travail comporte trois chapitres. Dans le premier chapitre nous présentons des généralités sur la modélisation moléculaire, ainsi que la conception des médicaments assistés par ordinateurs et les différentes approches et méthodes de calcul utilisées dans ce travail.

Le deuxième chapitre est réparti en deux parties : dans la première partie, nous présentons des généralités sur les acides aminés, les protéines et les enzymes. Dans la deuxième partie, nous exposons des généralités concernant la maladie de parkinson.

Le troisième chapitre regroupe les principaux résultats obtenus des travaux réalisés dans notre travail de recherche.

## Références

- [1] P. Cruz-Vicente, L. A. Passarinha, S. Silvestre, and E. Gallardo, “Recent developments in new therapeutic agents against Alzheimer and Parkinson diseases: in-silico approaches,” *Molecules*, vol. 26, no. 8, p. 2193, 2021.
- [2] F. Rodriguez-Enriquez *et al.*, “Novel coumarin-pyridazine hybrids as selective MAO-B inhibitors for the Parkinson’s disease therapy,” *Bioorg. Chem.*, vol. 104, p. 104203, 2020.
- [3] S. Morales-Navarro *et al.*, “Theoretical and experimental approaches aimed at drug design targeting neurodegenerative diseases,” *Processes*, vol. 7, no. 12, p. 940, 2019.
- [4] D. Bozyczko-Coyne and M. Williams, “Neurodegeneration,” in *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, J. B. Taylor and D. J. B. T.-C. M. C. I. I. Triggle, Eds. Elsevier, 2007, pp. 193–228.
- [5] S. A. Sehgal, M. A. Hammad, R. A. Tahir, H. N. Akram, and F. Ahmad, “Current therapeutic molecules and targets in neurodegenerative diseases based on in silico drug design,” *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 16, no. 6, pp. 649–663, 2018.
- [6] F. Durães, M. Pinto, and E. Sousa, “Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases,” *Pharmaceuticals*, vol. 11, no. 2, p. 44, 2018.
- [7] K. J. Kuder *et al.*, “Novel, dual target-directed annelated xanthine derivatives acting on adenosine receptors and monoamine oxidase B,” *ChemMedChem*, vol. 15, no. 9, pp. 772–786, 2020.
- [8] P. Alov *et al.*, “In Silico Identification of Multi-Target Ligands as Promising Hit Compounds for Neurodegenerative Diseases Drug Development,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 21, p. 13650, 2022.
- [9] F. Azam, A. M. Madi, and H. I. Ali, “Molecular Docking and Prediction of Pharmacokinetic Properties of Dual Mechanism Drugs that Block MAO-B and Adenosine A2A Receptors for the Treatment of Parkinson’s Disease,” *J. Young Pharm.*, vol. 4, no. 3, pp. 184–192, 2012.
- [10] N. Singh, A. K. Shreshtha, M. S. Thakur, and S. Patra, “Xanthine scaffold: scope and potential in drug development,” *Heliyon*, vol. 4, no. 10, Oct. 2018.

- [11] A. Kasabova-Angelova *et al.*, “Xanthine Derivatives as Agents Affecting Non-dopaminergic Neuroprotection in Parkinson’s Disease,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 27, no. 12, pp. 2021–2036, 2020.
- [12] M. Bachhar and B. K. Singh, “STUDY OF MAO-B INHIBITOR ANALOUGES FOR PARKINSON’S DISEASE THROUGH CADD APPROACHES,” *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 8, no. 5-s, pp. 240–250, 2018.
- [13] Q. ul Ain, M. Batool, and S. Choi, “TLR4-targeting therapeutics: structural basis and computer-aided drug discovery approaches,” *Molecules*, vol. 25, no. 3, p. 627, 2020.
- [14] M. S. Badar, S. Shamsi, J. Ahmed, and M. A. Alam, “Molecular Dynamics Simulations: Concept, Methods, and Applications,” in *Transdisciplinarity*, Springer International Publishing, 2022, pp. 131–151.
- [15] L. Liu *et al.*, “Design and synthesis of novel 3, 4-dihydrocoumarins as potent and selective monoamine oxidase-B inhibitors with the neuroprotection against Parkinson’s disease,” *Bioorg. Chem.*, vol. 109, p. 104685, 2021.
- [16] C.-Y. Jia, J.-Y. Li, G.-F. Hao, and G.-F. Yang, “A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery,” *Drug Discov. Today*, vol. 25, no. 1, pp. 248–258, 2020.
- [17] G. Papadatos and N. Brown, “In silico applications of bioisosterism in contemporary medicinal chemistry practice,” *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 3, no. 4, pp. 339–354, 2013.
- [18] A. Dick and S. Cocklin, “Bioisosteric replacement as a tool in anti-HIV drug design,” *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 3, p. 36, 2020.

# *Chapitre I*

*La modélisation moléculaire*

*Et*

*La conception des drogues*

## 1. Introduction

La modélisation moléculaire est un domaine de recherche relativement jeune et un vaste champ qui étudie et analyse les structures et les fonctions moléculaires. Bien qu'elle ait débuté avant les années 1970, la modélisation moléculaire a commencé à attirer l'attention des chercheurs et des universitaires au milieu des années 1980, grâce au développement des superordinateurs [1]. De plus, la modélisation moléculaire englobe de nombreuses méthodes pour construire, visualiser et stocker des systèmes moléculaires, notamment la détermination de la conformation optimale, la distinction de différentes formes moléculaires et le calcul de caractéristiques moléculaires [2]. En effet, un large éventail de structures organiques et inorganiques, notamment des molécules bioactives, des protéines, des membranes, des nanomatériaux et des nanoparticules fonctionnalisées, sont étudiés à l'aide de techniques de modélisation moléculaire [3].

La mise au point de nouveaux médicaments est un processus très coûteux et long qui remonte à des millions d'années, à l'époque où seuls des remèdes à base de plantes étaient utilisés. Récemment, l'utilisation des ordinateurs a été étendue du traitement des données à un rôle plus important dans la découverte de médicaments [4]. Divers programmes de découverte de médicaments ont utilisé des méthodes de modélisation moléculaire dans la recherche pharmaceutique pour étudier les systèmes chimiques et biologiques complexes, où la combinaison des stratégies expérimentales et computationnelles joue un rôle très important dans le développement et l'identification de nouveaux médicaments [5].



## 2. La modélisation moléculaire

En bref, il s'agit d'une approche qui utilise des techniques théoriques et informatiques pour résoudre des problèmes liés à la structure moléculaire et à la réactivité chimique. Elle peut être simple et rapide, ou complexe et nécessiter beaucoup de temps d'ordinateur, même sur un superordinateur. Ces méthodes utilisent souvent des graphiques informatiques très sophistiqués, ce qui permet de transformer facilement des quantités impressionnantes de chiffres en quelques représentations graphiques faciles à interpréter [6]. La modélisation moléculaire couvre plusieurs domaines, dont la conception de médicaments, la biologie computationnelle, les nanostructures et la science des matériaux [7].

### 2.1. Méthode de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire sert de complément à la chimie expérimentale en fournissant des connaissances qui ne peuvent être obtenues par l'expérience. Par exemple, la modélisation moléculaire peut donner une idée détaillée de la structure de l'état de transition pour une réaction spécifique, mais la chimie expérimentale ne peut pas ou ne sait pas fournir cette information. En effet, il existe trois principaux domaines d'étude de la modélisation moléculaire : la mécanique quantique, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire [8].

#### 2.1.1. La mécanique quantique

Étant la théorie la plus sophistiquée de microsystemes, la mécanique quantique (MQ) a été développée au début du 20<sup>ème</sup> siècle par une équipe de scientifiques (Heisenberg, de Broglie, Einstein, Bohr...) [9]. La mécanique quantique prend en compte la structure électronique d'un système étudié et les propriétés moléculaires peuvent être calculées à partir à l'équation de Schrödinger de la formule suivante [10, 11]:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Où :

H= opérateur hamiltonien.

E = énergie du système.

$\Psi$  = fonction d'onde.

L'opérateur Hamiltonien la molécule, est la somme des énergies suivantes: Energie cinétique des noyaux ( $T_N$ ), Energie cinétique des électrons ( $T_e$ ), Energie potentielle d'interaction (répulsion) entre les noyaux ( $V_{NN}$ ), Energie potentielle d'attraction noyaux-électrons ( $V_{Ne}$ ) et Energie potentielle de répulsion entre les électrons ( $V_{ee}$ ), on écrit:

$$H = T_N + T_e + V_{NN} + V_{Ne} + V_{ee} \quad (2)$$

La nécessité d'une solution approximative via des méthodes d'approximation résulte du fait que cette équation est trop complexe pour être résolue avec précision sauf dans des situations particulières (système mono ou bi-électron) [12]. Des progrès passionnants, tant au niveau des logiciels que du matériel (vitesse et mémoire des ordinateurs), ont rendu les calculs de mécanique quantique viables pour des systèmes plus grands, y compris les biomolécules, utilisant des différentes approximations [1].

L'approximation de Born-Oppenheimer [13] est la première approximation et la plus fondamentale employée par toutes les approches de la MQ [14]. En se basant sur cette approximation, le mouvement des électrons est séparé de celui des noyaux, en tenant compte du fait que les électrons sont beaucoup plus légers que les noyaux et qu'ils peuvent donc réagir presque instantanément à tout changement de position des noyaux. Étant donné que les noyaux sont fixes, la fonction d'onde électronique ne dépend que de leur positionnement (et non de leurs mouvements). L'approximation MO-LCAO, représente l'orbitale moléculaire comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques est l'un de Plusieurs approximations communément utilisées concernant la forme de la fonction d'onde [15, 16].

#### **2.1.1.1. Méthodes semi-empiriques**

Dans ce type des méthodes, les résultats sont corrélés à des données expérimentales, et de nombreuses intégrales sont négligées, simplifiées ou approximées, aussi certains électrons ne sont pas pris en compte de manière explicite. En général, seuls les électrons de valence sont inclus

dans les calculs [8], ce qui permet de réduire encore le temps de calcul de manière considérable. Les méthodes semi-empiriques se différencient uniquement par les approximations faites [17]. Les exemples suivants ne sont que quelques exemples des différentes méthodes semi empirique qui ont été publiées au cours des années, avec des divers acronymes: CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1, PM 3, SAM1 [18].

### **2.1.1.2. Les méthodes *ab-initio***

Les méthodes ab initio peuvent reproduire des données expérimentales sans utiliser de paramètres empiriques, où le nom ab initio suggère une solution non empirique de l'équation de Schrödinger indépendante du temps. Par conséquent, l'application des calculs ab initio est particulièrement privilégiée lorsque les informations expérimentales disponibles sont limitées ou inexistantes, et comme pour les méthodes semi-empiriques, la qualité des résultats dépend crucialement de la qualité des approximations effectuées [1, 17], dont les derniers sont de nombre limité, y compris l'approximation Born-Oppenheimer et l'approximation MO-LCAO [16].

### **2.1.1.3. Théorie de la fonction de densité**

Une fonctionnelle se définit par une règle qui associe un nombre (réel ou complexe) à une fonction d'une ou plusieurs variables. Plus généralement, La description de ce terme peut être exprimée comme fonction d'une fonction [19].

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [20], est une méthode de calcul quantique fondée sur les théorèmes de Hohenberg et de Kohn [21], ils ont montré que la densité électronique d'un système détermine complètement toutes ses caractéristiques, en particulier l'énergie de son état fondamental non dégénéré sans nécessiter la fonction d'onde.. Le minimum d'énergie total du système à l'état fondamental  $E[\rho]$  est calculé par la valeur exacte de la densité  $\rho$ . Ainsi l'énergie est une fonctionnelle de la densité [6, 22].

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{en}[\rho] + J[\rho] + Exc[\rho] \quad (3)$$

Où :

$T_s[\rho]$  l'énergie cinétique du système,

$V_{en}[\rho]$  l'énergie d'attraction électron noyau,

$J[\rho]$  l'énergie de répulsion coulombienne inter-électrons,

$Exc[\rho]$  l'énergie d'échange et de corrélation.

### **2.1.2. La mécanique moléculaire**

La mécanique moléculaire (MM), également connue sous le nom de mécanique newtonienne, est une approche empirique basée sur la mécanique classique [12]. Les calculs ne tiennent pas compte les électrons et les noyaux des atomes, contrairement aux méthodes de la mécanique quantique [17].

Cet formalisme vise à reproduire les géométries, les énergies et d'autres caractéristiques moléculaires en ajustant les longueurs de liaison, les angles de liaison et les angles de torsion à des valeurs d'équilibre qui sont dépendantes de l'hybridation d'un atome et de son type de liaison [11]. Cette approche dépend d'une conception pratique de la structure moléculaire, présentée comme un ensemble de sphères et de ressorts soumis à des forces élastiques et harmoniques, elle utilise le concept de "champ de force", s'exprime comme la somme d'une série de fonctions d'énergie potentielle pour déterminer les géométries et les énergies des molécules [3, 12].

Comme exemples de champ de force: MM2 destiné aux molécules petites et simples, MM3 et MM4 sont généralisés pour traiter des molécules organiques plus larges et complexes, alors que MM+ généralement utilisé aux molécules complexes comme les composés inorganiques, aussi le champ de force AMBER conçu pour les acides nucléiques et les protéines ainsi pour les polymères, et GROMOS qui est spécialisé aux biomolécules dans des milieux aqueux [6].

### **2.1.3. La dynamique moléculaire**

Le mouvement réel et instantané du système est simulé par la dynamique moléculaire. Chaque atome est considéré comme une particule qui répond aux équations de mouvement de Newton; les intégrations successives de ces équations produisent la trajectoire de l'atome dans le temps sous la forme d'une liste de lieux et de vitesses [3]. Cette trajectoire peut être utilisée pour

générer un bilan énergétique estimant les paramètres thermodynamiques des interactions [23], la deuxième loi de Newton est exprimée dans la dynamique moléculaire par la formule suivante:

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{\partial^2 \vec{r}_i}{\partial t^2} \quad (4)$$

Avec

$\vec{F}_i$  : Vecteur de force exercée sur l'atome i

$m_i$  : la masse de l'atome i

$a_i$  : l'accélération de l'atome i

t : le temps

$\vec{r}_i$  : le vecteur de position (x,y,z)

On peut calculer la force  $F_i$  depuis l'énergie potentielle totale (E) de molécule étudié où:

$$\vec{F}_i = \frac{d\vec{E}}{d\vec{r}_i} \quad (5)$$

### 2.1.3.1. Les algorithmes

Pour la résolution de l'équation du mouvement de Newton, la dynamique moléculaire besoin d'utiliser des algorithmes, citons les suites :

- L'intégrateur de Verlet [24, 25] est un algorithmes simple et efficaces.
- Une variante de l'algorithme de Verlet, appelée algorithme de Beeman [26].
- L'intégration leapfrog aussi doit être mentionnés [27].

Chacun des trois algorithmes génère des trajectoires de particules exactement identiques, mais comme chaque méthode définit la vitesse différemment, elle conduit à des évaluations différentes de l'énergie cinétique ou de la température du système [28].

### 2.1.3.2. Champs de force

Les simulations de DM donnent des informations sur les mouvements qui ont lieu actuellement dans les molécules en utilisant des champs de force, le rôle principal d'un champ de force est de décrire les propriétés générales d'une molécule telles que l'énergie conformationnelle et stéréoisométrique, la géométrie moléculaire, la déformation de torsion, les barrières de torsion, l'énergie des interactions intermoléculaires, aussi pour l'évaluation de la fréquence vibratoire et la

chaleur de formation ainsi que pour l'estimation de la géométrie entre les molécules interactives. Les plus couramment utilisés sont les suivants : CHARMM, AMBER, COMPASS, GROMOS, DREIDING, OPLS et UFF chacun ayant ses propres fonctions. En effet, AMBER, CHARMM et GROMOS sont essentiellement destinés à des simulations de biomolécules, UFF et DREIDING comportent les données de tous les éléments du tableau périodique; et la détection de la matière condensée est effectuée à l'aide d'OPLS et de COMPASS [29].

### 2.1.3.3. Condition de calculs

#### a. Pas d'intégration

En ce qui concerne le pas d'intégration ou le pas de temps (time step en anglais), en raison des contraintes de calcul, s'il est trop petit, la trajectoire ne couvrira qu'un bref intervalle de temps. D'autre part, s'il est trop grand, les collisions d'atomes qui causent la divergence d'énergie peuvent conduire le système à devenir instable. Le pas d'intégration doit, en principe, être au moins 10 fois plus petit que le temps typique du mouvement le plus rapide du système étudié (vibrations de liaison de la molécule d'hydrogène), il ne doit pas être supérieur à 1 fs car le temps typique de ces vibrations est de l'ordre de 10 fs [30].

#### b. La température

La valeur de la température (T) utilisée lors des simulations de dynamique moléculaire est l'un des paramètres critiques puisqu'elle établit les vitesses initiales des atomes [31]. L'énergie cinétique du système dans les simulations MD dépend ou relie de sa température [29–32]. La méthode typiquement utilisée en DM pour obtenir une évaluation de la température d'une atome i de masse m et vitesse v d'après l'énergie cinétique est la suivante [33, 34] :

$$E_{cin} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m v^2 = \frac{1}{2} N_f K_B T \quad (6)$$

Où :

N est le nombre totales d'atomes du système,  $k_B$  est la constante de Boltzmann,  $N_f$  le nombre de degrés de liberté du système (3N- 6 pour une molécule, 3N-3 pour un solide cristallisé)

Alors:

$$T = \frac{\sum_{i=1}^N mv^2}{N_f K} \quad (7)$$

### c. Les ensembles

Divers paramètres, dont le nombre total de particules, le volume, la pression, la température et l'énergie, servent à caractériser une simulation de dynamique moléculaire. Tout au long des simulations, certains de ces paramètres seront constants, tandis que les autres paramètres qui ne sont pas fixes fluctueront. Il est ainsi possible de définir des ensembles qui gèrent les caractéristiques physiques du système et reproduisent les conditions utilisées dans les expériences [23]. Les principaux assemblages thermodynamiques utilisés par la dynamique moléculaire pour simuler de nombreux types de phénomènes physiques sont:

- L'ensemble microcanonique (NVE): essentiellement utilisé et spécifiée par la dynamique moléculaire pour les systèmes isolés thermodynamiquement c.-à-d. avec le milieu externe, le système n'échange pas d'énergie ou de particules, dans cet ensemble le volume  $V$ , l'énergie totale  $E$  et le nombre de particules  $N$  restent constants tandis que la température et la pression sont fluctuantes [23, 31, 35].
- L'ensemble canonique (NVT) : dans cet ensemble les paramètres du système constants sont le nombre de particules  $N$ , le volume  $V$  et la température  $T$ , l'énergie reste fluctuer, elle est donc échangée avec un thermostat pour garder la température fixe [23, 31]. Le repliement des protéines et d'autres phénomènes biologiques sont couramment simulés à l'aide de cet ensemble [36].
- L'ensemble ensemble isobare-isotherme (NPT): la pression est fixé par un barostat qui est en contact avec le système aussi le nombre de particules  $N$  et la température de ce système sont invariants [23]. Du fait que plusieurs expérimentations sont effectuées sous une température et pression constantes, cet ensemble peut être considéré comme la meilleure option pour faire correspondre les informations expérimentales et les modèles de simulation [31].
- Ensemble isobarique-isoenthalpique (NPH): set ensemble est caractérisé par un nombre de

particules  $N$  fixe, ainsi que la pression et l'enthalpie [1, 37].

- Ensemble grand-canonique ( $\mu VT$ ) : désigne un système ouvert capable d'échanger des particules et de l'énergie avec un réservoir situé à l'extérieur [35]. Cet ensemble maintient une température  $T$ , un volume  $V$  et un potentiel chimique  $\mu$  constants [36].

#### **2.1.3.4. Les étapes de simulation**

Le protocole suivant est souvent suivi lors de la réalisation d'une simulation de dynamique moléculaire. Premièrement, la minimisation de l'énergie du structure initial pour atteindre la surface d'énergie potentielle la plus basse possible aussi pour l'élimination des contacts stériques. Ensuite, la thermalisation où se passe une injection de l'énergie cinétique dans le système étudié, donc les vitesses des particules s'augmentent progressivement jusqu'à l'atteindre à la température ultime qui a été choisie. Puis vient l'étape d'équilibration pendant cette phase, le système peut se relaxer et atteindre l'équilibre, où les vitesses ne sont pas changées et l'énergie cinétique est dispersée dans toutes les parties du système. Enfin, la Production ou la dynamique productive. Dans cette étape, les vitesses et les coordonnées sont enregistrées à des fins d'analyse de la dynamique [9, 16].

### **3. La conception de drogues**

#### **3.1. Conception de drogues assistée par ordinateur (CDAO)**

En anglais Computer-aided drug design, s'agit d'une approche informatique utilisée pour découvrir, concevoir et développer de nouveaux agents thérapeutiques. Elle joue un rôle crucial dans l'amélioration des ligands actifs, la découverte de médicaments et la compréhension des processus moléculaires. Ces méthodes réduisent la durée et le coût du processus de découverte d'un médicament. Plusieurs médicaments sont développés à l'aide des méthodes CDAO, tels que les anti-VIH : raltegravir, l'antigrippal : oseltamivir, l'antihypertenseur : captopril, l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique : dorzolamide et l'inhibiteur de la neuraminidase : zanamivir. Les méthodes de conception de médicaments assistée par ordinateur peuvent être classées en méthodes basées sur la structure (structure-based) et en méthodes basées sur les ligands (ligand-based).



La conception de médicaments basés sur la structure se concentre sur la conception de composés actifs et potentiels en utilisant les structures connues des cibles (récepteurs protéiques, enzymes), qui peuvent généralement être obtenue par cristallographie aux rayons X ou par des expériences de RMN, la modélisation homologique peut être utilisée dans les premières étapes de cette approche si la structure tridimensionnelle de la protéine n'est pas encore déterminée. Le "docking moléculaire" est un exemple typique de cette approche, la dynamique moléculaire peut également être évaluée dans cette catégorie.

La conception de médicaments basée sur les ligands utilise la structure du ligand actif pour interpréter la structure de la cible expérimentalement inconnue par l'une des méthodes citées au-dessous, à l'aide de méthodes telles que les relations quantitatives structure-activité (QSAR), qui estiment les activités expérimentales en se basant sur des descripteurs moléculaires [38, 39].

### **3.1.1. Le docking moléculaire**

Le docking moléculaire est une technique *in silico* utilisée pour prédire la meilleure correspondance entre deux molécules lorsqu'elles sont liées l'une à l'autre afin de générer un complexe stable. L'optimisation de la forme et de l'orientation relative du ligand et de la protéine permet de réduire l'énergie libre totale du système, où une orientation favorite peut être utilisée pour la prédiction de l'affinité de la liaison entre deux molécules à l'aide de fonctions de scoring [40, 41]. Dans ce processus, le ligand est intégré ou docké dans une cible protéique et une fonction de scoring sera appliquée pour estimer la probabilité qu'un ligand se lie à une cible protéique avec une affinité élevée. Les ligands à forte affinité sont appelés "hits" [39].

Un docking moléculaire précise doit pouvoir distinguer les sites de liaison et de non-liaison et leurs interactions moléculaires. Les structures cristallographiques à rayons X à haute résolution, les structures RMN ou les structures modélisées par homologie sont nécessaires pour la bonne réalisation du processus de docking. La banque de données des protéines (PDB) contient des milliers de structures de protéines en 3D qui ont été identifiées expérimentalement [42].

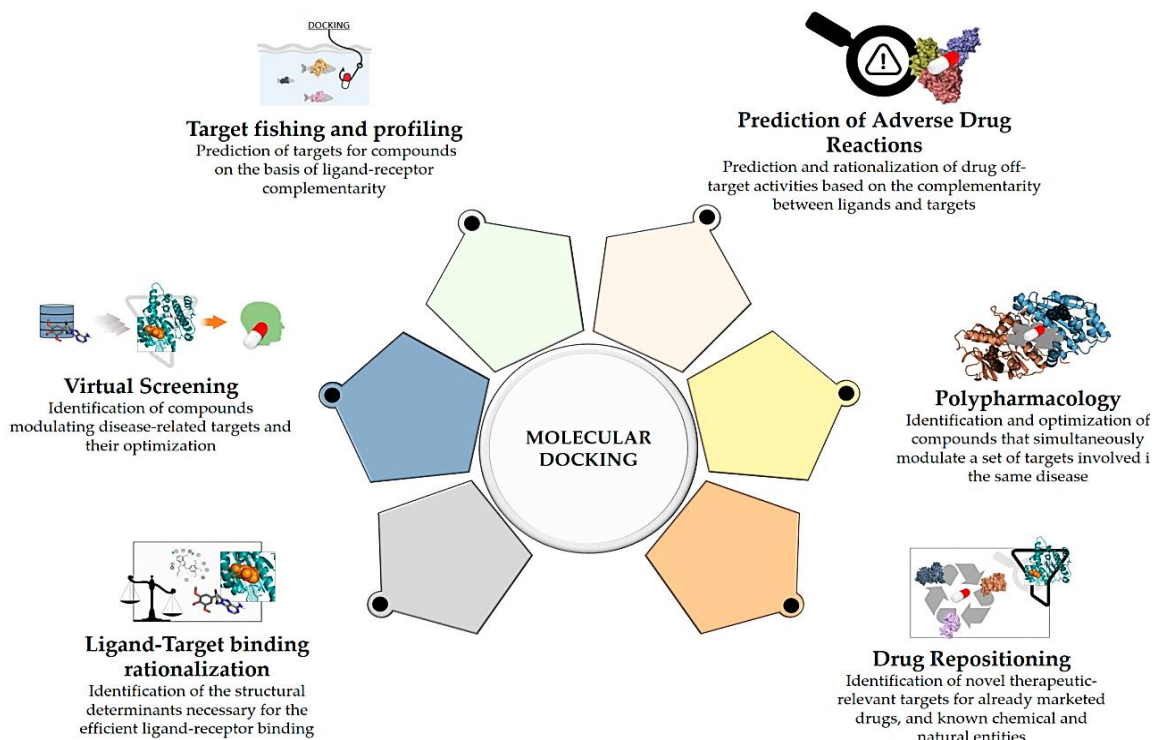
Les outils de docking tels qu'Auto-Dock, AutoDock Vina, GOLD, Glide, MOE, ICM et FlexX sont largement utilisés. Cependant, il n'existe pas de logiciel idéal pour tous les systèmes. Les utilisateurs doivent choisir leur logiciel préféré en fonction de la disponibilité, des besoins et

de la capacité de l'ordinateur, et peuvent utiliser plusieurs logiciels pour améliorer la qualité de leur travail [38].

### 3.1.1.1 Domaines d'application de docking moléculaire

Les nouveaux candidats médicaments sont souvent dockés contre des cibles protéiques afin d'anticiper l'orientation de leur liaison et de prédire ainsi leur affinité et leur activité. Ainsi, dans le processus de conception et de découverte de nouveaux médicaments, l'amarrage est essentiel.

Les interactions résultant de docking moléculaire peuvent conduire à l'activation ou à l'inhibition de la protéine, tandis que la liaison du ligand peut avoir un effet agoniste ou antagoniste. Généralement le docking moléculaire est très utile au criblage virtuel, optimisation des substances actives, aussi pour étudier les interactions protéine- protéine/acide nucléique, les mécanismes des réactions enzymatiques, et la génie protéique...ets [43].



**Figure I.1.** Les applications principales de docking moléculaire dans la conception des drogues [44].

### 3.1.1.2. Type de docking

Selon les objectifs des simulations de docking, qui font appel à des ligands/cibles flexibles ou rigides. Il en existe trois types spécifiques [45] :

- docking rigide, où les molécules de la cible et du ligand sont conservées comme des molécules rigides.
- docking flexible-rigide ou amarrage d'un ligand flexible, qui incorpore la cible comme une molécule rigide, il s'agit de la méthode la plus couramment utilisée pour le docking.
- docking flexible, qui implique les deux molécules en interaction (ligand et récepteur) comme des molécules flexibles. Ce type de docking est généralement plus précis, c'est pourquoi, ces dernières années, la recherche dans ce domaine a pris beaucoup d'importance [46].

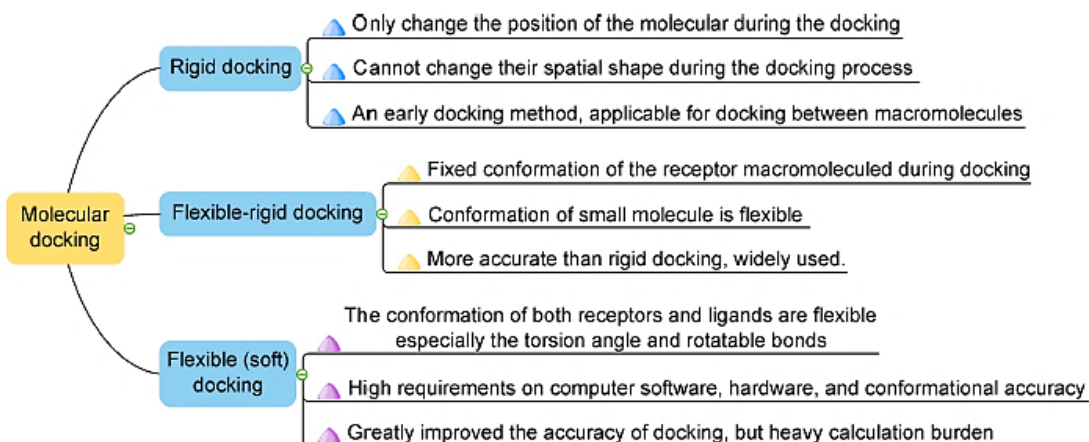


Figure I.2. Classification des logiciels de docking moléculaire [46].

### 3.1.1.3. Les étapes de docking moléculaire

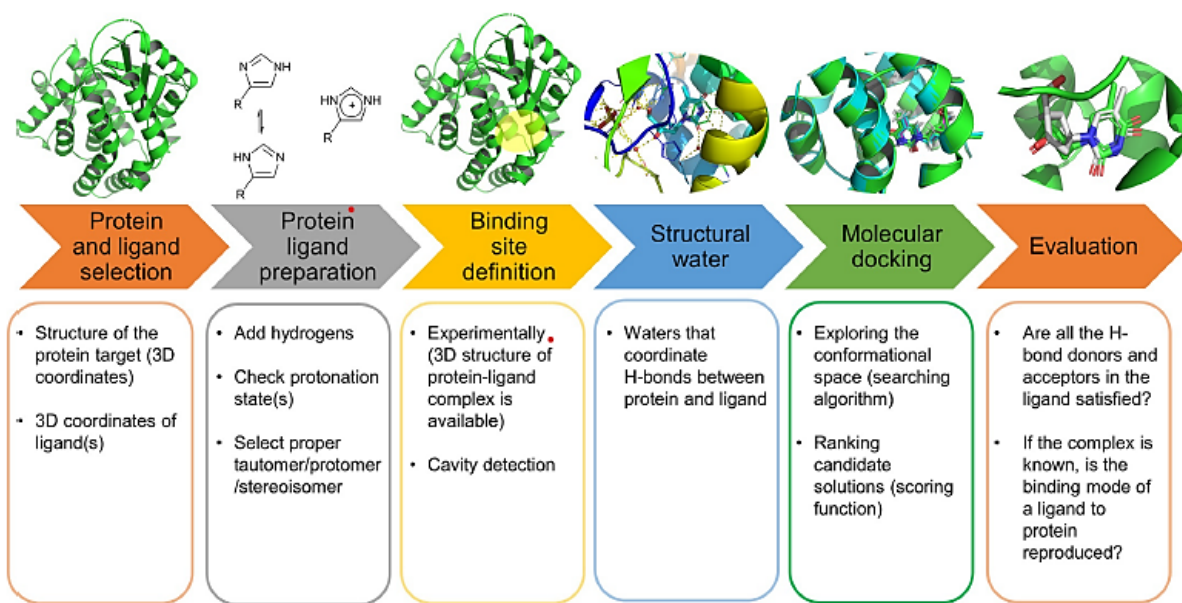
- Préparation du récepteur (macromolécule) : La structure tridimensionnelle de la protéine est obtenue à partir de la banque de données des protéines. Ensuite, la formation des chaînes latérales, le remplissage des résidus, la stabilisation des charges et l'élimination des molécules d'eau sont effectués selon les besoins.

- La prédiction du site de fixation : La prédiction de la bonne cavité de liaison à l'aide des

coordonnées d'une structure co-cristallisée récepteur-ligand est cruciale pour un résultat d'amarrage réussi, car les protéines réceptrices peuvent avoir de nombreux sites de liaison.

- Préparation du ligand : Les ligands peuvent être créés avec Chem Sketch ou obtenus à partir de diverses bases de données, telles que PubChem. Plusieurs formats de fichiers, dont .mol, .pdb et .pdbqt, sont disponibles pour enregistrer structure du ligand.

- Le docking: Une fois le récepteur et le ligand sélectionnés, l'amarrage est appliqué, avec certains paramètres, tels que le nombre d'exécutions et de cycles ajustés. À ce niveau, les interactions ligand-récepteur sont analysées et la fonction de scoring attribue des scores énergétiques aux complexes en se basant sur la compatibilité de fixation [47].



**Figure I.3.** Un processus typique de docking. L'organigramme montre les étapes clés communes à tous les protocoles de docking moléculaire [48].

### 3.1.1.4. Validation de docking moléculaire

La méthode de docking doit être validée, comme toute autre approche. Le protocole de docking est validé par le re-docking de ligands de référence avec des cibles [38], ce processus commence après la préparation de la structure tridimensionnelle de la cible moléculaire et avant

toutes simulations de docking moléculaire. Cette opération a pour but de tester si l'algorithme de docking produit une pose correcte et si la fonction de scoring peut l'identifier comme une meilleure pose.

Le RMSD « root mean squared deviation », qui compare les coordonnées de la conformation prédite par rapport à la conformation initiale de tous les atomes lourds des deux conformations, est une mesure de validation standard ou commune utilisée par les chercheurs. En général, les valeurs RMSD doivent être inférieures à 2,0 Å. Un écart important indique que le programme de docking n'est pas adapté pour prédire la pose de docking [49].

### **3.1.1.5. Fonction scoring**

L'objectif de la fonction de scoring est de déterminer les poses correctes et les poses incorrectes, ainsi que les composés liants et les composés inactifs tout en estimant l'affinité de liaison entre le ligand et la protéine [50]. Ainsi, ces fonctions sont utilisées pour estimer l'activité biologique d'un composé en se basant sur la manière dont il interagit avec des cibles prospectives [41].

la fonction de scoring évalue l'énergie de liaison d'un complexe protéine-ligand en utilisant certaines hypothèses et simplifications pour arriver le plus près possible de l'énergie de liaison correcte en un minimum de temps. Actuellement, les trois types de fonctions de scoring utilisées sont les fonctions de scoring à champ de force, les fonctions empiriques et les fonctions de scoring basées sur les connaissances. Les fonctions de scoring des champs de force ont été développées en se basant sur des interactions physiques telles que les interactions de van der Waals, les interactions électrostatiques, la longueur des liaisons, l'angle des liaisons et les torsions des liaisons. Tous ces paramètres sont souvent dérivés de calculs expérimentaux et de calculs de mécanique quantique *ab initio*. Le programme DOCK est l'un des logiciels courants qui utilise l'algorithme de la fonction de scoring du champ de force pour calculer les interactions protéine-ligand.

Dans le cas des fonctions de scoring empirique, l'énergie de liaison d'un complexe protéine-ligand est évaluée en ajoutant un ensemble de termes énergétiques empiriques pondérés qui induisent l'énergie van der Waals, l'énergie de liaison hydrogène, l'énergie électrostatique, le

terme de désolvatation, le terme d'hydrophobie, etc. Par rapport aux autres fonctions de scoring, celles qui sont empiriques sont en général beaucoup plus productives en termes de computations grâce à la simplicité des termes énergétiques qu'elles utilisent. Un certain nombre de fonctions de scoring empiriques ont été développées, comme par exemple, Chem Score, Rank Score, Lig Score, Glide Score.

Pour les fonctions de scoring basées sur la connaissance sont obtenues grâce aux informations structurales des complexes protéine-ligand qui ont été déterminées à l'aide de méthodes expérimentales. Les fonctions de scoring sont fondées sur le principe de 'potentiel de force moyenne' (PMF), où l'énergie du complexe est la somme de tous les termes d'interaction des paires d'atomes de protéine-ligand. Plusieurs fonctions basées sur la connaissance sont connues, notamment, DrugScore, PMF, MScore, SMOG [42].

#### **3.1.1.6. Interactions ligand-protéine**

La compréhension des interactions protéine-ligand et la capacité à prédire les affinités de liaison sont extrêmement importantes dans le processus de découverte de médicaments. Un petit ligand moléculaire se lie non covalentement à une protéine grâce à différentes interactions interatomiques. Il s'agit principalement d'interactions électrostatiques et d'interactions de van der Waals. L'affinité de la liaison récepteur-ligand dépend aussi fortement des contributions d'autres facteurs tels que la désolvatation, la flexibilité de la structure du récepteur et les molécules d'eau structurales dans le site de liaison. Les principaux types d'interactions électrostatiques sont la liaison hydrogène, les ponts salins et les interactions métalliques. La liaison hydrogène est l'interaction directionnelle la plus importante dans les macromolécules biologiques, connue pour conférer une stabilité à la structure des protéines et une sélectivité aux interactions protéine-ligand. Généralement, cette liaison se produit entre deux atomes électronégatifs, dont l'un (le donneur) possède un atome d'hydrogène lié de manière covalente, tandis que l'autre (accepteur) possède une paire d'électrons libres. La forte attraction électrostatique résulte de l'interaction attractive entre la charge positive partielle de l'atome d'hydrogène et la charge négative partielle de l'atome accepteur [51].

### **3.1.1.7. Limites de docking moléculaire**

La littérature sur le docking montre un développement mature, mais des défis importants subsistent. Les programmes d'amarrage progressent, mais la flexibilité et la réussite de la scoring ne sont pas parfaites. Le choix du meilleur programme pour des besoins et des résultats spécifiques est un défi. Contrairement à la flexibilité des ligands, la flexibilité des protéines en est à ses débuts et doit être améliorée. De nombreuses études ont montré que les programmes de docking existants, qui ont été développés pour les protéines, se heurtent à des difficultés lorsqu'ils sont utilisés directement pour les acides nucléiques en raison de différences biochimiques et physiques majeures au niveau des charges, des cavités de fixation et de la solvation [47].

### **3.1.2. Docking inverse**

Docking inverse ou inversé représente une approche puissante pour la pêche ciblée de composés bioactifs. Il s'agit de le docking d'une petite molécule bioactive dans les cavités de fixation potentielles d'un ensemble de cibles macromoléculaires cliniquement pertinentes [52]. Des analyses détaillées des caractéristiques de liaison permettent de classer les cibles en fonction de l'étroitesse de la liaison [53].

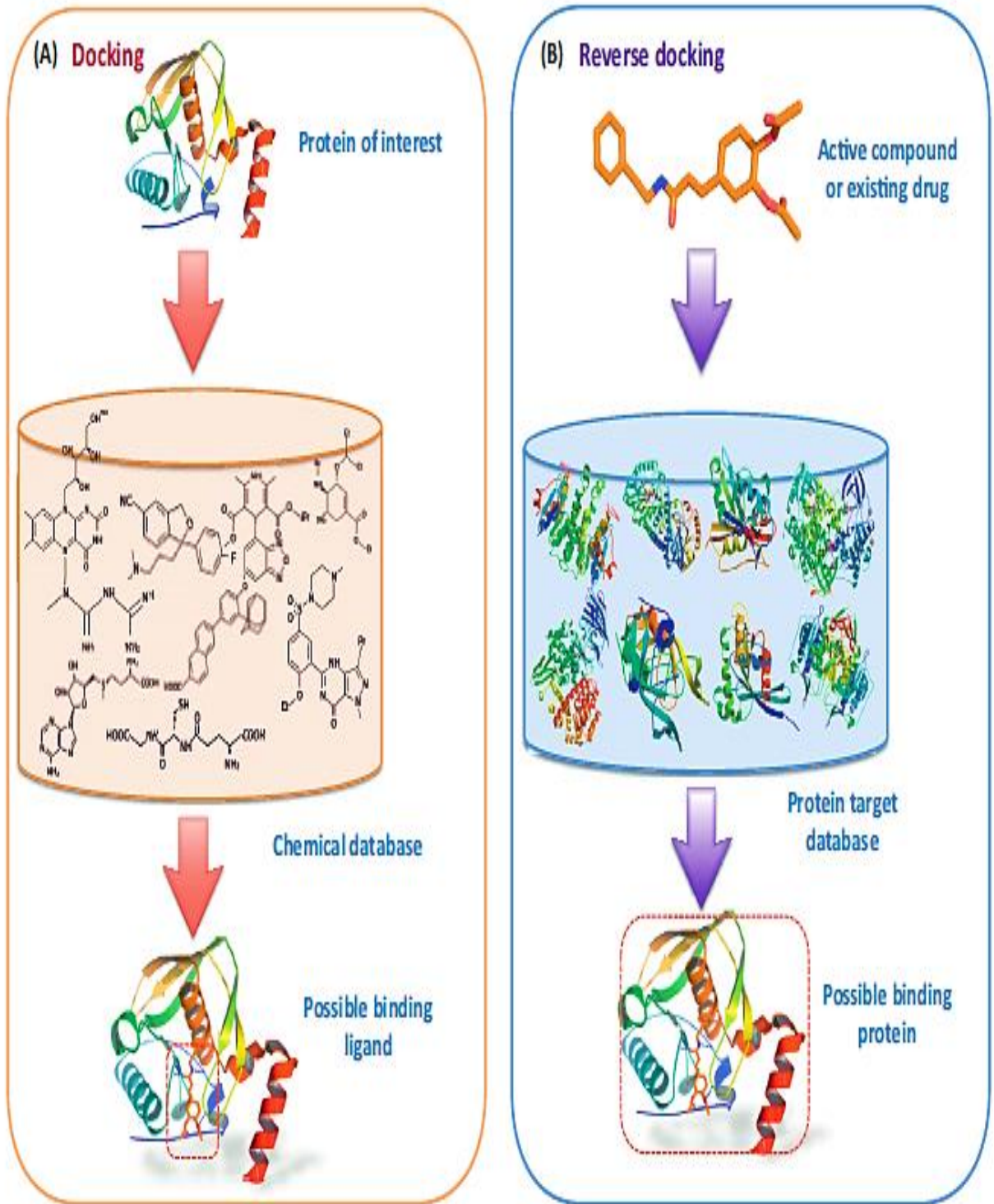
La technique de docking inversé a été largement utilisée pour découvrir de nouvelles cibles pour des médicaments existants et des composés naturels ou encore pour découvrir des traitements innovants à partir à la fois de molécules et de médicaments actuels et abandonnés (connus en anglais comme drug repositioning and rescue approaches), ainsi que pour expliquer la polypharmacologie et le mécanisme moléculaire d'une substance et pour détecter les réactions indésirables et la toxicité des médicaments [52, 54].

Les éléments nécessaires sont similaires à ceux des méthodes de docking: préparation des ensembles de données, recherche des poses de ligands, scoring et classement des structures complexes. Les programmes de docking moléculaire utilisés dans les processus de docking inverse sont similaires à ceux des méthodes de docking directes conventionnelles. De nombreux programmes de docking populaires tels que GOLD, DOCK, FlexX ou Glide ont été utilisés avec quelques modifications pour rendre l'ensemble du processus plus efficace et plus précis en termes de calculs computationnels [55]. Cependant, l'application de ces approches nécessite des

bibliothèques de cibles appropriées. En effet, plusieurs outils et sites web sont disponibles qui servent des bases de données essentielles pour l'identification computationnelle des cibles protéiques afin d'effectuer le docking inversé, comme exemples : INVDOCK, idTarget, TarFisDock, et ACTP [44, 54].

La principale limitation de docking inversé est la précision des fonctions de scoring actuelles pour distinguer les vraies protéines cibles des protéines non cibles. De nombreuses fonctions de scoring récentes sont conçues pour le docking ou le criblage de petites molécules dans les sites de fixation des protéines sans optimisation particulière pour le docking inversé, qui serait évidemment influencée par les propriétés des cavités protéiques, entraînant un déséquilibre de scoring pour les protéines présentant des propriétés particulières. Ce déséquilibre produirait un grand nombre de faux positifs, interférant avec l'identification des vraies cibles. Récemment, plusieurs tentatives ont été faites pour améliorer la précision des scores de docking dans le docking inversé. Ainsi, le score de docking ou les fonctions de scoring des programmes de docking actuels devraient être rationalisés pour s'adapter au docking inverse [56].





**Figure I.4.** Schémas comparant : (A) le docking conventionnel, (B) le docking inversé [57].

### **3.1.3. Poly-pharmacologie**

La poly-pharmacologie se réfère à l'utilisation de composés qui provoquent un effet thérapeutique grâce à l'engagement de plusieurs cibles et aux conséquences pharmacologiques qui en résultent [58]. Ces dernières années, des études ont recherché des composés poly-pharmacologiques agissant sur des cibles multiples contre des maladies complexes à causes multiples ou multifactorielles telles que : le cancer, les maladies neuro-dégénératives, le diabète, les maladies cardiovasculaires, et les maladies inflammatoires chroniques [59].

Une molécule médicamenteuse multi-cibles pourrait être soit un composé connu qui a montré des interactions promiscuités avec les cibles souhaitées ou conçus à partir de la fusion de plusieurs composés connus à une seule cible [60].

La stratégie des médicaments multi-cibles est plus facile de prédire les interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques lorsqu'il n'y a qu'un seul composé. De plus, l'utilisation d'un seul médicament aux propriétés biologiques multiples élimine la nécessité d'administrer plusieurs entités médicamenteuses dont la biodisponibilité, la pharmacocinétique et le métabolisme sont différents. En effet, les médicaments à cibles multiples pourraient présenter une efficacité et une sécurité accrues, où le problème des interactions médicamenteuses serait évité et le régime thérapeutique radicalement simplifié [59, 61].

### **3.1.4. Potentiel électrostatique moléculaire (PEM)**

Pour étudier les réactions chimiques et les interactions moléculaires, il est très important de comprendre le potentiel électrostatique moléculaire (PEM). Lorsque des molécules s'approchent l'une de l'autre, le contact initial résulte de forces électrostatiques à longue distance. L'interaction électrostatique peut être attractive ou répulsive, une partie électropositive d'une molécule approchant cherchera à se lier à une région électronégative, tandis que des parties chargées similairement se repulseront l'une l'autre. L'interaction non covalente est évidemment très importante entre les régions chargées des molécules. En raison des charges, mais aussi des moments dipolaires permanents présents dans une molécule, un champ électrostatique 3D est généré dans le milieu environnant. Par conséquent, à des distances modérées de molécules, il existe un potentiel électrostatique moléculaire significatif.

Le PEM est représenté comme des énergies d'interaction d'une unité chargée positivement avec la densité de charge produite par l'ensemble moléculaire de noyaux et d'électrons en tout point de l'espace à proximité de la molécule. C'est un outil très utile dans les études de modélisation moléculaire. Il décrit les caractéristiques électrostatiques des molécules et peut être utilisé pour l'analyse et la prédiction des interactions moléculaires. En effet le traitement précis des propriétés électroniques des molécules est crucial pour déterminer le potentiel électrostatique moléculaire, ce qui fait des méthodes de calcul des densités de charge moléculaire une priorité. Alors, pour la génération de potentiels électrostatiques moléculaires, deux approches différentes peuvent être suivies :

- ✓ La plus désirable consiste à calculer les PEM directement à partir de la fonction d'onde dérivée de la mécanique quantique. Cette procédure est simple et plus précise, mais elle prend du temps.
- ✓ Une approche plus simple consiste à calculer les PEM en se basant sur les charges partielles atomiques représentant la distribution des charges moléculaires [17].

### **3.1.5. Remplacement bioisostérique**

La conception et le développement d'un composé issu d'activités de recherche de molécules actives en un médicament efficace est un défi majeur, la plupart des candidats peut déjà se lier avec une grande affinité à la cible biologique mais ils échouant en raison de problèmes de métabolisme et de pharmacocinétique plutôt qu'en raison de leur puissance. Le remplacement bioisostérique est une stratégie utilisée par les chimistes médicaux pour résoudre ces problèmes. Les composés structurellement apparentés qui provoquent la même activité biologique sont considérés comme des bioisostères.

L'utilisation de bioisostères et l'introduction de changements structurels dans le composé principal permettent au chimiste de modifier la taille, la forme, la distribution électronique, la polarisabilité, le dipôle, la polarité, la lipophilie et le pKa du composé initial, le nouveau composé qui en résulte possède toujours l'activité biologique d'origine et vise à améliorer les caractéristiques indésirables présentes dans le composé d'origine. Il en résulte que l'approche bioisostérique est utilisée pour la modification rationnelle d'un principe actif en un agent thérapeutique plus efficace avec une puissance améliorée, une sélectivité accrue, des propriétés

physiques, métaboliques et toxicologiques modifiées [62, 63]. De nombreux bioisostères connus sont rassemblés dans des bases de données telles que la Quantum Isostere ou la base de données commerciale BIOSTER [64].

### **3.1.6. ADME/Toxicité**

Le concept de drug-likeness a été proposé pour fournir des lignes directrices utiles au cours des premières étapes de la découverte d'un médicament. Elle peut être définie comme la somme des propriétés physico-chimiques moléculaires caractéristiques d'un médicament. Par ailleurs, drug-likeness est souvent utilisée pour décrire la pharmacocinétique et la sécurité, et peut également être considérée comme des composés présentant des propriétés ADME-T (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) souhaitables. La règle des cinq de Lipinski (Ro5) est une évaluation originale et bien connue des composés ayant une bonne absorption orale, elle a été proposée premièrement. Depuis, une série de règles pertinentes de drug-likeness basées sur des propriétés moléculaires simples ont été développées, telles que celles proposées par Ghose, Veber et Egan. Ces règles suggèrent que les composés qui se situent dans un intervalle particulier sont des drug-like. Bien que ces approches permettent de filtrer rapidement les composés drug-like, les critères simples pour les propriétés physicochimiques individuelles sont trop stricts. Par conséquent, un médicament potentiellement efficace pourrait ne pas être pris en compte si seulement une ou deux propriétés sortent des limites de ces critères [65].

L'ADME-T et l'analyse de drug-likeness des médicaments, permet de décider raisonnablement si les inhibiteurs peuvent ou non être utilisés dans un système biologique. Une interaction antagoniste puissante des inhibiteurs avec une protéine réceptrice ou une enzyme ne peut pas garantir la capacité d'un inhibiteur en tant que médicament; de ce fait, l'évaluation ADME est essentielle dans le développement des médicaments. Les inhibiteurs ayant de faibles propriétés ADME et des effets toxiques élevés sur les systèmes biologiques sont souvent l'explication principale de l'échec de la plupart des médicaments dans la phase clinique des expériences [66].

## Références

- [1] T. Schlick, *Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide: An Interdisciplinary Guide*, vol. 21. Springer Science & Business Media, 2010.
- [2] P. Gund, J. D. Andose, J. B. Rhodes, and G. M. Smith, “Three-dimensional molecular modeling and drug design,” *Science (80-. )*, vol. 208, no. 4451, pp. 1425–1431, 1980.
- [3] N. C. Cohen, J. M. Blaney, C. Humblet, P. Gund, and D. C. Barry, “Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry,” *J. Med. Chem.*, vol. 33, no. 3, pp. 883–894, 1990.
- [4] M. Hassan Baig *et al.*, “Computer Aided Drug Design: Success and Limitations,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 22, no. 5, pp. 572–581, 2016.
- [5] N. Neeta, “Molecular Docking and Its Application Towards Modern Drug Discovery,” *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, pp. 691–696, 2017.
- [6] N. MELKEMI, “Etude des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés bioactives de quelques composés organiques,” Université de Biskra, 2013.
- [7] A. Pimentel, C. Guimaraes, and Y. Miller, “Molecular Modeling: Advancements and Applications,” *J. Chem.*, vol. 2013, pp. 1–2, Sep. 2013, doi: 10.1155/2013/875478.
- [8] D. A. DE VITO, “Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : Adsorption du méthanol sur une surface de -alumine ; Échange de molécules d’eau dans des complexes hexaaquo de rhodium(III) et iridium(III),” Université de Genève, 2003.
- [9] J. DIHARCE, “Etude par modélisation moléculaire de systèmes multienzymatiques impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes,” Université Nice Sophia Antipolis, 2014.
- [10] S. Lifson, “THEORETICAL FOUNDATION FOR THE EMPIRICAL FORCE-FIELD METHOD,” *Gazz. Chim. Ital.*, vol. 116, no. 12, pp. 687–692, 1986.
- [11] R. R. Nadendla, “Molecular modeling: A powerful tool for drug design and molecular docking,” *Resonance*, vol. 9, no. 5, pp. 51–60, 2004.
- [12] S. HAMMAD, “Conception par bioinformatique et modelisation moleculaire de nouvelles molecules bioactives dans le domaine du cancer,” Université De Tizi-ouzou, 2020.
- [13] M. Born and R. Oppenheimer, “Zur Quantentheorie der Molekeln,” *Ann. Phys.*, vol. 84, no. 20, pp. 457–484, 1927.
- [14] W. J. Hehre, L. Radom, P. von R. Schleyer, and J. Pople, *Ab initio Molecular Orbital*

*Theory*. John Wiley & Sons, 1986.

- [15] R. S. Mulliken, "Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I," *J. Chem. Phys.*, vol. 23, no. 10, pp. 1833–1840, 1955.
- [16] I. DAOUD, "Modélisation de l'interaction des ions de métaux lourds avec des colorants," Université de Tlemcen, 2015.
- [17] G. F. Hans-Dieter Höltje, Wolfgang Sippl, Didier Rognan, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. Wiley-VCH, 2008.
- [18] W. Thiel, "Semiempirical methods," in *Modern methods and algorithms of quantum chemistry*, NIC, 2000, pp. 261–283.
- [19] E. Engel and R. M. Dreizler, *Density Functional Theory: An Advanced Course*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
- [20] T. Van Mourik, M. Bühl, and M.-P. Gaigeot, "Density functional theory across chemistry, physics and biology," *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 372, no. 2011, p. 20120488, 2014.
- [21] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," *Phys. Rev.*, vol. 136, no. 3B, pp. B864–B871, 1964.
- [22] R. Chebaki, "Synthèse, Caractérisation et étude computationnelle des composés hétérocycliques à intérêt biologique." Université de biskra, 2023.
- [23] P. El Darazi, "Caractérisation de complexes d'inhibiteurs à visée thérapeutique avec des métalloprotéines: cas de l'intégrase du VIH-1," Université de Sorbonne ; Université de Beyrouth, 2021.
- [24] L. Verlet, "Computer" experiments" on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules," *Phys. Rev.*, vol. 159, no. 1, p. 98, 1967.
- [25] E. Hairer, C. Lubich, and G. Wanner, "Geometric numerical integration illustrated by the Störmer–Verlet method," *Acta Numer.*, vol. 12, pp. 399–450, 2003.
- [26] D. Beeman, "Some multistep methods for use in molecular dynamics calculations," *J. Comput. Phys.*, vol. 20, no. 2, pp. 130–139, 1976.
- [27] M. A. Cuendet and W. F. van Gunsteren, "On the calculation of velocity-dependent properties in molecular dynamics simulations using the leapfrog integration algorithm," *J. Chem. Phys.*, vol. 127, no. 18, 2007.
- [28] M. Amini and D. Fincham, "Evaluation of temperature in molecular dynamics simulation,"

- Comput. Phys. Commun.*, vol. 56, no. 3, pp. 313–324, 1990.
- [29] D. Vlachakis, E. Bencurova, N. Papangelopoulos, and S. Kossida, “Current state-of-the-art molecular dynamics methods and applications,” in *Advances in protein chemistry and structural biology*, vol. 94, Elsevier, 2014, pp. 269–313.
- [30] F. Cailliez, “Étude des propriétés mécaniques des protéines par modélisation moléculaire,” Université Paris 7, 2006.
- [31] C. Bidouil, “Modélisation moléculaire de l’acétylation de la quercétine par des lipases : étude des interactions enzyme-substrat,” Université de Lorraine, 2018.
- [32] S. Nose, “Constant-temperature molecular dynamics,” *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 2, pp. SA115–SA119, 1990.
- [33] L. Kabalan, “Approches modélisatrices des propriétés magnétiques, spectroscopiques et de commutation de complexes moléculaires,” Université de Bordeaux I, 2010.
- [34] J. Jung, C. Kobayashi, and Y. Sugita, “Optimal temperature evaluation in molecular dynamics simulations with a large time step,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 15, no. 1, pp. 84–94, 2018.
- [35] H. Alrachid, “Analyse mathématique de méthodes numériques stochastiques en dynamique moléculaire,” Université Paris-Est, 2015.
- [36] K. Kant Singh, “Algorithms for adaptively restrained molecular dynamics,” Université de Grenoble Alpes, 2017.
- [37] M. Bouhadja, “Modélisation des verres d’aluminosilicates de calcium par dynamique moléculaire: Structure et dynamique,” Université de Grenoble, 2013.
- [38] M. T. Muhammed and E. Aki-Yalcin, “Molecular Docking: Principles, Advances, and its Applications in Drug Discovery,” *Lett. Drug Des. Discov.*, vol. 21, no. 3, pp. 480–495, 2024.
- [39] M. Aminpour, C. Montemagno, and J. A. Tuszynski, “An overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications,” *Molecules*, vol. 24, no. 9, p. 1693, 2019.
- [40] D. Kumar, D. Purohit, and P. Pandey, “MOLECULAR DOCKING AND ITS APPLICATION TOWARDS MODERN DRUG DISCOVERY,” *WORLD J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 6, pp. 691–696, 2019.
- [41] K. Raval and T. Ganatra, “Basics, types and applications of molecular docking: A review,”

- IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.*, vol. 7, no. 1, pp. 12–16, 2022.
- [42] T. I. Adelusi *et al.*, “Molecular modeling in drug discovery,” *Informatics Med. Unlocked*, vol. 29, p. 100880, 2022.
- [43] K. K. Chaudhary and N. Mishra, “A review on molecular docking: novel tool for drug discovery,” *Databases*, vol. 3, no. 4, p. 1029, 2016.
- [44] L. Pinzi and G. Rastelli, “Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 18, p. 4331, 2019.
- [45] S. Agarwal and R. Mehrotra, “An overview of molecular docking,” *JSM chem*, vol. 4, no. 2, pp. 1024–1028, 2016.
- [46] J. Fan, A. Fu, and L. Zhang, “Progress in molecular docking,” *Quant. Biol.*, vol. 7, pp. 83–89, 2019.
- [47] R. Madan, K. Pandit, H. Kumar, N. Kumari, and S. Singh, “Principles and aspects of molecular docking: A bird’s eye view,” *Hans Shodh Sudha*, vol. 1, no. 1, pp. 110–121, 2020.
- [48] F. Stanzione, I. Giangreco, and J. C. Cole, “Use of molecular docking computational tools in drug discovery,” in *Progress in Medicinal Chemistry*, vol. 60, Elsevier B.V., 2021, pp. 273–343.
- [49] F. D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, and J. L. Medina-Franco, “Molecular docking: current advances and challenges,” *TIP. Rev. Espec. en ciencias químico-biológicas*, vol. 21, 2018.
- [50] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, “Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery,” *Curr. Comput. Aided. Drug Des.*, vol. 7, no. 2, pp. 146–157, 2011.
- [51] K. HAIDER, “Computational analyses of protein-ligand interactions,” Université de York, 2010.
- [52] F. Chen *et al.*, “Application of reverse docking for target prediction of marine compounds with anti-tumor activity,” *J. Mol. Graph. Model.*, vol. 77, pp. 372–377, 2017.
- [53] P. S. Kharkar, S. Warriar, and R. S. Gaud, “Reverse docking: a powerful tool for drug repositioning and drug rescue,” *Future Med. Chem.*, vol. 6, no. 3, pp. 333–342, 2014.
- [54] J. Caballero, “The latest automated docking technologies for novel drug discovery,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 16, no. 6, pp. 625–645, 2021.



- [55] A. Lee, K. Lee, and D. Kim, "Using reverse docking for target identification and its applications for drug discovery," *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 11, no. 7, pp. 707–715, 2016.
- [56] F. Stanzione, I. Giangreco, and J. C. Cole, "Use of molecular docking computational tools in drug discovery," *Prog. Med. Chem.*, vol. 60, pp. 273–343, 2021.
- [57] M. Zheng, X. Liu, Y. Xu, H. Li, C. Luo, and H. Jiang, "Computational methods for drug design and discovery: Focus on China," *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 34, no. 10, pp. 549–559, 2013.
- [58] C. Feldmann and J. Bajorath, "Advances in computational polypharmacology," *Mol. Inform.*, vol. 41, no. 12, p. 2200190, 2022.
- [59] L. Scotti *et al.*, "Docking studies for multi-target drugs," *Curr. Drug Targets*, vol. 18, no. 5, pp. 592–604, 2017.
- [60] W. Zhang, J. Pei, and L. Lai, "Computational multitarget drug design," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 57, no. 3, pp. 403–412, 2017.
- [61] M. Rosini, "Polypharmacology: the rise of multitarget drugs over combination therapies," *Future Med. Chem.*, vol. 6, no. 5, pp. 485–487, 2014.
- [62] A. Dick and S. Cocklin, "Bioisosteric replacement as a tool in anti-HIV drug design," *Pharmaceuticals*, vol. 13, no. 3, p. 36, 2020.
- [63] M. Wagener and J. Lommerse, "The Quest for Bioisosteric Replacements," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 46, pp. 677–685, 2006.
- [64] A. M. Wassermann and J. Bajorath, "Large-scale exploration of bioisosteric replacements on the basis of matched molecular pairs," *Future Med. Chem.*, vol. 3, no. 4, pp. 425–436, 2011.
- [65] C.-Y. Jia, J.-Y. Li, G.-F. Hao, and G.-F. Yang, "A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery," *Drug Discov. Today*, vol. 25, no. 1, pp. 248–258, 2020.
- [66] M. H. Abdellattif, M. Shahbaaz, M. M. H. Arief, and M. A. Hussien, "Oxazinethione derivatives as a precursor to pyrazolone and pyrimidine derivatives: Synthesis, biological activities, molecular modeling, ADME, and molecular dynamics studies," *Molecules*, vol. 26, no. 18, p. 5482, 2021.

# *Chapitre II*

*Partie 01: Acides aminés,  
Protéines, et Enzymes*

*Partie 02: Maladie de  
Parkinson (MP)*

## Partie 01: Acides aminés, Protéines, et Enzymes

### 1. Introduction

Les organismes vivants complexes sont issus d'éléments simples. Le carbone, l'hydrogène et l'oxygène se combinent l'azote, le soufre et le phosphore pour former de nombreux types de biomolécules, tels que les glucides et les acides gras, les acides aminés, les protéines, l'ADN, l'ARN et des lipides complexes. Ces molécules en interaction forment une cellule, l'unité de base de la vie [1].

La "biochimie" est une discipline scientifique vise à la compréhension des composés chimiques de base de la matière vivante c.-à-d. les biopolymères ayant des rôles informationnels (acides nucléiques), structurels et fonctionnels (acides aminés, protéines et enzymes), énergétiques et de réserve (hydrates de carbone), lipides et vitamines [2].

Les acides aminés sont présents chez l'homme, les animaux, les tissus, le sang, les micro-organismes et les plantes [3]. Il existe environ 300 acides aminés présents dans divers systèmes cité précédemment, mais seuls 20 acides aminés sont codés par l'ADN pour la formation des protéines [4, 5].

Toutes les cellules vivantes contiennent des protéines, du grec *proteios*, qui signifie "de premier rang", lesquelles sont les macromolécules biologiques les plus communes, les plus importantes et les plus abondantes [6]. Les fonctions biochimiques des protéines comprennent la catalyse, le transport, la contraction, la protection, la structure et la régulation métabolique [7].

Les enzymes sont des catalyseurs organiques produits par les cellules vivantes pour catalyser les réactions chimiques de leurs processus vitaux. L'activité des enzymes est indépendante de la vie de la cellule qui les produit. Un enzyme peut être obtenue en tant qu'espèce moléculaire isolée, et dans de nombreux cas peut être cristallisée [8]. Ils sont utilisés dans la synthèse organique, les produits pharmaceutiques, l'analyse clinique, la fermentation, la production alimentaire et les détergents [9].

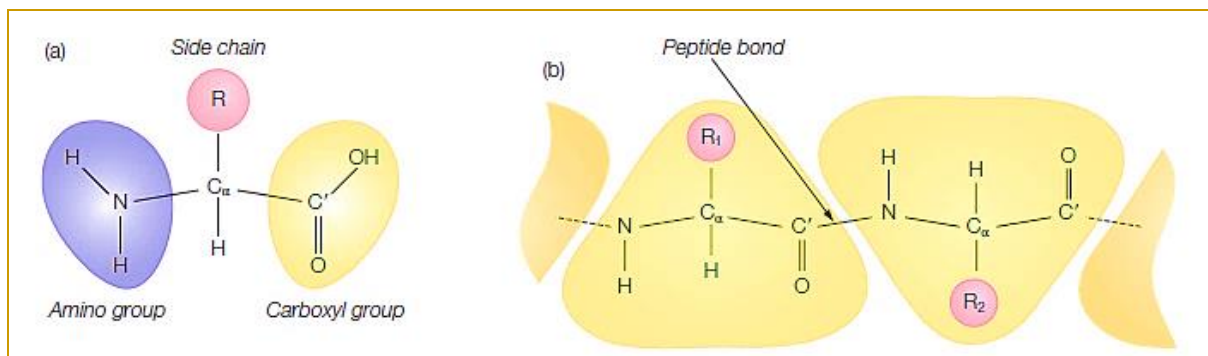
## 2. Acides aminés

Les acides aminés sont des composés organiques importants qui contiennent des groupes fonctionnels amine (-NH<sub>2</sub>) et carboxyle (-COOH), d'un atome d'hydrogène (H) ainsi qu'une chaîne latérale (groupe R) distinctif et spécifique à chaque acide aminé liés de manière covalente à un atome de carbone central désigné par le sigle C $\alpha$ . Cet atome de carbone est appelé  $\alpha$  car il est lié au groupe carboxyle (acide). Ils se distinguent les uns des autres par les groupes R de leur chaîne latérale grâce à leur structure, leur taille et leur charge.

Comme les autres structures sont identiques, les propriétés des acides aminés sont principalement déterminées par les groupes R des chaînes latérales. La nature de ces derniers peut être polaire, non polaire (aliphatique), hydrophile, hydrophobe, acide, basique et aromatique. Les acides aminés ont été abrégés en utilisant soit un mot de trois lettres, soit un mot d'une lettre [4, 10, 11].

L'un des 20 acides aminés, la proline, n'est pas un acide  $\alpha$ -aminé mais un acide  $\alpha$ -iminé où la chaîne latérale est liée à l'atome d'azote. À l'exception de la glycine dont la chaîne latérale est un atome d'hydrogène, tous les acides aminés contiennent au moins un atome de carbone asymétrique C $\alpha$ , donnant deux isomères optiquement actifs, c'est-à-dire capables de faire tourner la lumière polarisée plane. Ces isomères, appelés stéréo-isomères ou énantiomères, sont dits chiraux. Ces isomères sont des images miroir non superposables et sont analogues à la main gauche et à la main droite. Les deux configurations d'acides aminés sont appelées D (pour dextro ou droite) et L (pour levo ou gauche). Tous les acides aminés des protéines sont de configuration L, car les protéines sont biosynthétisées par des enzymes qui n'insèrent que des acides aminés L dans les chaînes peptidiques [5, 10, 12].

Certains acides aminés se trouvent sous forme libre dans le sang humain. Ils servent également de précurseurs aux hormones, aux purines, aux pyrimidines, aux porphyrines, aux vitamines et des amines biologiquement importantes comme l'histamine. Aussi, le proline qui protège les organismes vivants contre les dommages causés par les radicaux libres [3].



**Figure II.1.** (a) La structure de base d'un acide aminé, (b) la liaison peptidique entre les acides aminés [10].

## 2.1. Classification des acides aminés

Les acides aminés avec des chaînes latérales chargées, polaires ou hydrophiles sont généralement exposés à la surface des protéines. Les résidus hydrophobes non polaires sont généralement situés dans l'intérieur ou le cœur hydrophobe d'une protéine et ne sont pas en contact avec l'eau. Ici, les 20 acides aminés communs ont été classés selon les groupes fonctionnels de leur chaîne latérale en sept catégories distinctes: aliphatiques, aromatiques, contenant du soufre, acide iminé, neutres, acides et basiques. Ces groupes ont des propriétés distinctives telles que la charge et la polarité. Les structures des 20 acides aminés sont présentées dans la figure [5, 10].

### 2.1.1. Acides aminés aliphatiques

L'alanine a une structure relativement simple, un groupe méthyle à chaîne latérale, tandis que la valine, la leucine et l'isoleucine ont des chaînes latérales d'hydrocarbures saturés plus larges. Aussi, la glycine, qui n'a qu'une chaîne latérale d'hydrogène, fait partie des acides aminés aliphatiques. Tous ces acides aminés sont de nature hydrophobe. Plus les chaînes latérales sont étendues, plus les acides aminés deviennent hydrophobes.

### 2.1.2. Acides aminés aromatiques

La phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane ont des chaînes latérales aromatiques. Les acides aminés aliphatiques et aromatiques non polaires sont normalement enfouis dans le centre de la protéine et sont impliqués dans des interactions hydrophobes les uns avec les autres. La tyrosine possède un groupe hydroxyle faiblement acide et peut être située à la

surface des protéines. Les acides aminés aromatiques sont responsables de l'absorption des rayons ultraviolets par la plupart des protéines.

### **2.1.3. Acides aminés contenant du sulfure**

La cystéine et sa forme oxydée la cystine sont des acides aminés contenant du sulfure, caractérisés par une faible polarité. La cystéine est cruciale pour la stabilisation des structures protéiques, puisqu'elle peut participer à la formation d'une liaison disulfure avec d'autres résidus cystéine pour former des résidus cystine, la réticulation des chaînes de protéines et la stabilisation de la structure de ces derniers. Deux régions d'une même chaîne polypeptidique, éloignées l'une de l'autre dans la séquence, peuvent être liées de manière covalente par une liaison disulfure intra-chaîne. Ces liaisons sont également formées entre deux chaînes polypeptidiques (il s'agit de liaisons inter-chaînes), formant ainsi des dimères de protéines covalentes. La méthionine est le troisième acide aminé sulfuré qui contient un groupe méthyl thioéther non polaire dans sa chaîne latérale.

### **2.1.4. Acide iminé**

La proline se distingue des autres acides aminés par le fait qu'il contient un groupe amine secondaire, appelé imine, au lieu d'un groupe amine primaire, c'est pourquoi la proline est appelée un acide iminé. Ce composé présente une structure cyclique rigide, la chaîne latérale possède de nombreuses propriétés communes avec les acides aminés aliphatiques, à l'exception de la flexibilité des autres acides aminés. La proline est souvent présente dans les coudes et les tours des protéines en raison de son caractère unique des changements brusques dans la direction de la chaîne.

### **2.1.5. Acides aminés polaires neutres**

Les acides aminés polaires neutres contiennent des groupes hydroxyles ou amides dans la chaîne latérale. La sérine et la thréonine contiennent des groupes hydroxyles. Ces acides aminés se trouvent parfois dans les sites actifs des enzymes. L'asparagine et la glutamine ont des chaînes latérales porteuses d'amides. Celles-ci sont polaires mais non chargées dans les conditions physiologiques. Ainsi, la sérine, la thréonine et l'asparagine sont les principaux sites de liaison des glucides aux protéines formant les glycoprotéines.

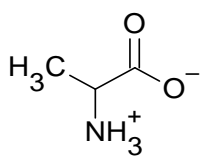
### **2.1.6. Acides aminés acides**

Les acides aspartique et glutamique contiennent des acides carboxyliques sur leurs chaînes latérales et sont ionisés à un pH de 7,0. À l'état ionisé, ces acides aminés sont appelés respectivement aspartate et glutamate.

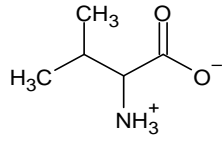
### **2.1.7. Acides aminés basiques**

Les chaînes latérales de la lysine et de l'arginine sont entièrement protonées à pH neutre et donc chargées positivement. L'histidine a un cycle imidazole comme chaîne latérale et fonctionne comme un catalyseur acide-base général dans de nombreuses enzymes. La forme protonée de l'imidazole est appelée ion imidazolium.

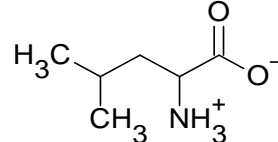
**a)**



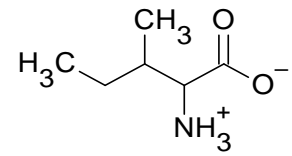
Alanine (Ala, A)



Valine (Val, V)

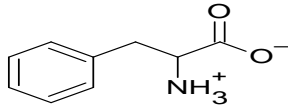


Leucine (Leu, L)

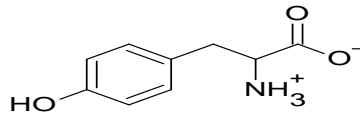


Isoleucine (Ile, I)

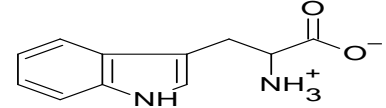
**b)**



Phenylalanine (Phe, F)

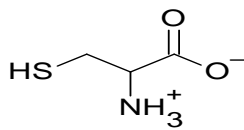


Tyrosine (Tyr, Y)

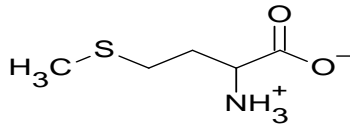


Tryptophan (Trp, W)

**c)**

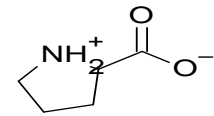


Cysteine (Cys, C)



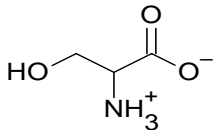
Methionine (Met, M)

**d)**

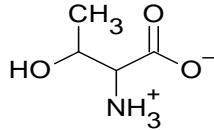


Proline (Pro, P)

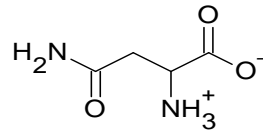
**e)**



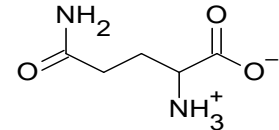
Serine (Ser, S)



Threonine (Thr, T)

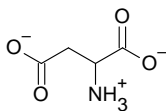


Asparagine (Asn, N)

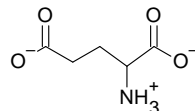


Glutamine (Gln, Q)

**f)**

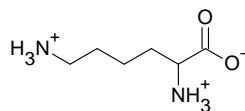


Aspartic Acid (Asp, D)

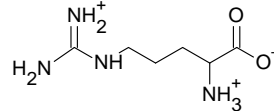


Glutamic Acid (Glu, E)

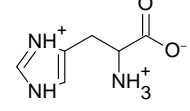
**g)**



Lysine (Lys, K)



Arginine (Arg, R)



Histidine (His, H)

**Figure II.2.** Les 20 acides aminés présents dans les protéines et leur classification. **(a)** acides aminés aliphatiques, **(b)** acides aminés aromatiques, **(c)** acides aminés contenant du soufre, **(d)** acide iminé, **(e)** acides aminés polaires neutres, **(f)** acides aminés acides, **(g)** acides aminés basiques. Les abréviations à trois lettres et à une lettre couramment utilisées sont indiquées entre parenthèses [10].



### **3. Les protéines**

Les protéines sont de grands peptides contenant jusqu'à plusieurs milliers d'acides aminés, également appelés " blocs de construction " des protéines, dont le poids moléculaire de ces derniers est en général entre  $10^4$  Da et  $10^6$  Da. Les protéines contiennent majoritairement du carbone, de l'hydrogène, de l'oxygène et de l'azote, tandis que le phosphore et le soufre sont des composants mineurs. Toutes les protéines sont des polymères d'acides aminés. Environ 3000 espèces moléculaires de protéines ont été identifiées, ce qui représente en moyenne 17% de la masse cellulaire humide [6, 13].

#### **3.1. Classification des protéines**

Bien qu'il n'existe pas de système de classification universellement accepté, les protéines sont classées de plusieurs manières notamment, la forme générale, la fonction biologique et la structure [4, 6].

##### **3.1.1. Forme générale**

Se divise-t-en protéines fibreuses, qui sont longues et moins solubles dans l'eau, ce sont des protéines structurales comme le collagène, l'élastine, la kératine et la fibrine, et en protéines globulaires qui sont des protéines compactes et sphériques et sont généralement solubles dans l'eau. Ces protéines ont une structure moins rigide, elles présentent plus de propriétés fonctionnelles que les protéines fibreuses. Les hormones, les enzymes, les protéines de transport, les anticorps, et les protéines respiratoires font partie de cette classe.

##### **3.1.2. Fonctions biologiques**

Les protéines sont classées en enzymes (déshydrogénases, kinases), en protéines de stockage (ferritine), en protéines structurales (collagène), en protéines régulatrices (hormones peptidiques), des protéines de protection (immunoglobulines), des protéines de transport (lipoprotéines plasmatiques) et des protéines contractiles (tubuline).

##### **3.1.3. Structure des protéines**

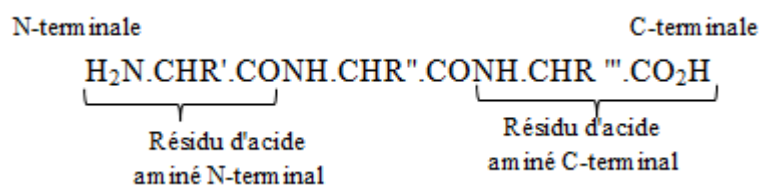
La structure des protéines [14–19] peut être déterminée en fonction de la séquence des acides aminés, appelée structure primaire, et en fonction de la liaison hydrogène entre les parties peptidiques, appelée structure secondaire, aussi en fonction du pliage et de l'interaction

des chaînes latérales qui définissent le résidu d'acide aminé, en tant que structure tertiaire. Les molécules de protéines peuvent également s'associer sous forme de multi-mères, ce que l'on appelle la structure quaternaire [20].

### 3.1.3.1. Structure primaire

La structure primaire [21] est la séquence des acides aminés qui composent la protéine, où une liaison peptidique relie le groupe  $\alpha$ -carboxyle de chaque acide aminé au groupe  $\alpha$ -aminé de la chaîne suivante.

Comme une molécule d'eau est perdue lorsque deux molécules d'acides aminés libres subissent cette réaction de condensation, seuls leurs résidus sont liés. Une molécule composée de deux résidus d'acides aminés reliés par une liaison peptidique est appelée dipeptide. Plusieurs résidus ainsi liés forment un oligopeptide, tandis qu'une chaîne de nombreux résidus d'acides aminés liés entre eux est appelée polypeptide. Le squelette covalent d'une telle structure est constitué d'atomes de carbone  $\alpha$  liés par des liaisons peptidiques, les groupes R apparaissant à l'extérieur de la chaîne. Chaque chaîne peptidique possède une extrémité aminée libre (l'extrémité N-terminale, qui est considérée comme appartenant au premier acide aminé d'une chaîne peptidique de n'importe quelle longueur) et une extrémité carboxyle libre (l'extrémité C-terminale) comme ci-dessous. Tous les autres groupes  $\alpha$ -aminé et  $\alpha$ -carboxyle présents sont impliqués dans les liaisons peptidiques.



**Figure II.3.** Les composants d'une chaîne peptidique [16].

Une représentation bidimensionnelle d'une chaîne polypeptidique puisse donner l'impression que le squelette est linéaire, il faut comprendre que ce n'est pas le cas. Les molécules peuvent tourner librement autour de liaisons covalentes simples, de sorte qu'un nombre illimité d'arrangements d'une chaîne polypeptidique dans l'espace est possible.

Toutefois, certains de ces arrangements sont plus stables que d'autres et ont donc plus de chances d'exister [16].

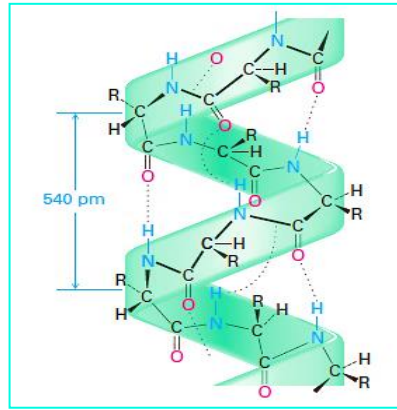
### 3.1.3.2. Structure secondaire

La structure secondaire [22] résulte de repliement des chaînes polypeptidiques en structures ordonnées maintenues par des liaisons hydrogène répétitives. Les types de structure secondaire les plus courants généralement sont l'hélice- $\alpha$ , les feuillets- $\beta$  plissés parallèles et antiparallèles, et les tours. Aussi les bobines aléatoires résultant de l'absence de régions répétitives à liaisons hydrogène, pourraient être une partie de la structure secondaire.

Le repliement de la chaîne de protéines peut être ordonné ou désordonné, où les structures secondaires ordonnées sont l'hélice- $\alpha$  et le feuillet  $\beta$ -plissé tandis que les structures secondaires désordonnées sont des tours- $\beta$  et des bobines aléatoires, Une protéine peut être entièrement composée d'un seul type de structure secondaire. (La structure secondaire de l' $\alpha$ -kératine des cheveux, et la fibroïne de la soie contiennent respectivement une majorité d'hélices- $\alpha$  et de feuillets- $\beta$  plissés), ou encore une protéine peut avoir plus d'un type (l'hémoglobine possède à la fois des régions  $\alpha$ -hélicoïdales et des régions sans liaisons hydrogène). Les protéines globulaires ont généralement une structure secondaire mixte et les protéines fibreuses ont principalement un type de structure secondaire. Ci-dessous quelques propriétés structurelles des types de structure secondaire les plus essentiels [15, 23–26]

#### a. Hélice- $\alpha$

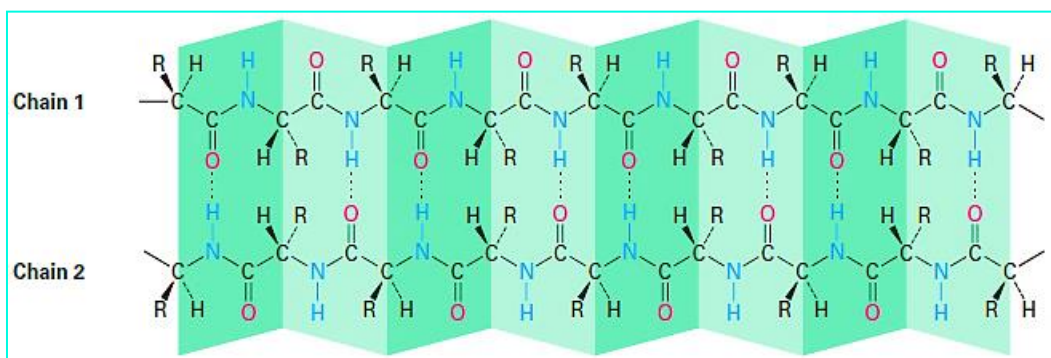
L'enroulement d'une chaîne de polypeptides ou de protéines le long d'un axe long produit une hélice- $\alpha$ . Cette structure hélicoïdale est formée grâce aux liaisons hydrogènes entre les atomes d'oxygène et d'hydrogène des résidus d'acides aminés voisins; les liaisons peptidiques situées à quatre résidus d'acide aminé participent à la liaison hydrogène, c'est-à-dire que le -N-H du deuxième résidu d'acide aminé et le -C=O du sixième acide aminé participent à la liaison hydrogène. Les liaisons hydrogène intra-chaîne et les acides aminés aromatiques stabilisent la structure de l'hélice- $\alpha$ . En revanche, l'hélice- $\alpha$  est déstabilisée par les acides aminés hydrophobes [23] . Aussi, les protéines transmembranaires contiennent des hélices- $\alpha$  dotées de propriétés hydrophobes spécifiques qui leur permettent de traverser les membranes et d'être stables à l'intérieur de la membrane cellulaire [25].



**Figure II.4.** La structure secondaire  $\alpha$ -hélicoïdale des protéines [27].

### b. Feuille plissé- $\beta$

Lorsque deux chaînes polypeptidiques ou plus s'alignent côte à côte le long de l'axe long, il se forme un feuillet plissé- $\beta$ . Ces feuillets sont souvent stabilisés par des liaisons hydrogènes entre les groupes amine et carbonyle des résidus d'acides aminés adjacents. En fonction de la direction, le feuillet plissé- $\beta$  est divisé en feuillet plissé- $\beta$  antiparallèle et feuillet plissé- $\beta$  parallèle. Les feuillets plissés- $\beta$  antiparallèles sont formés lorsque les chaînes polypeptidiques se déplacent dans une direction opposée le long de l'axe long. En revanche, les feuillets plissés- $\beta$  parallèles sont formés lorsque les chaînes polypeptidiques s'alignent dans la même direction le long de l'axe long. Le feuillet plissé- $\beta$  antiparallèle se trouve dans la protéine amyloïde trouvée dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [23]. Les feuillets plissés- $\beta$  parallèles sont énergétiquement moins stables que celles qui sont antiparallèles et sont en fait plus rares dans les protéines [26].



**Figure II.5.** La structure secondaire en feuillets- $\beta$  des protéines [27].

### **c. Les tours**

Environ un tiers de tous les résidus des protéines globulaires sont impliqués dans les régions de tour. La fonction générale des tours est d'inverser la direction de la chaîne polypeptidique. Souvent, les tours sont situés à la surface de la protéine et contiennent donc principalement des acides aminés chargés et polaires [28].

Les tours stabilisés par une liaison hydrogène, font des chaînes polypeptidiques des molécules compactes, comme exemple protéines globulaires de forme sphérique ou ellipsoïdale. De plus, les quatre résidus d'acides aminés d'un tour forment une structure en épingle à cheveux dans une chaîne polypeptidique, constituant ainsi une méthode énergétiquement économique et peu encombrante de tourner un coin. Deux conformations tétra-peptidiques peuvent réaliser un tour stabilisé par une liaison hydrogène [15].

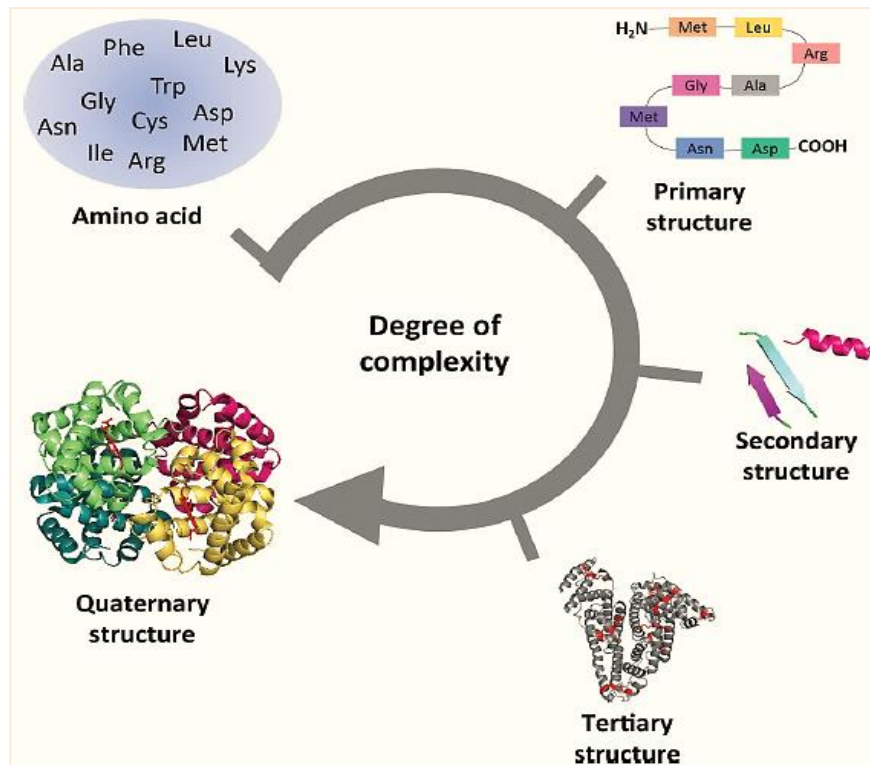
#### **3.1.3.3. Structure tertiaire**

La première protéine dont la structure tertiaire a été déterminée est la myoglobine, c'est une protéine liant l'oxygène, composée de 153 résidus d'acides aminés [15]. La structure tertiaire formée par le repliement tridimensionnel de la chaîne polypeptidique de la protéine dans l'espace. La structure tertiaire de la protéine contient des structures secondaires ordonnées et désordonnées, c'est-à-dire l'hélice- $\alpha$ , le feuillet plissé- $\beta$ ...etc. la structure tridimensionnelle est fonction de l'interaction des chaînes latérales entre les différents acides aminés, aussi les diverses liaisons non covalentes stabilisent la structure tertiaire, où les liaisons hydrogène internes, les interactions électrostatiques, hydrophobes et de van der Waals sont des liaisons qui gardent la structure tertiaire intacte. Il s'agit généralement de la conformation native d'une protéine. Dans le cas des protéines constituées d'une seule chaîne polypeptidique, la structure tertiaire est le dernier niveau de la structure protéique [19, 23].

#### **3.1.3.4. Structure quaternaire**

Les protéines composées de plus d'une chaîne polypeptidique comme l'hémoglobine, la créatine phosphokinase, et l'hydrogénase lactée présentent une structure quaternaire. Ces protéines sont appelées protéines oligomériques et les chaînes polypeptidiques qui les composent sont appelées sous-unités ou protomères [15, 23]. une structure quaternaire résulte en raison des interactions non covalentes entre les atomes des différentes chaînes

polypeptidiques, comme par exemple la liaison hydrogène, les interactions de Van Der Waals, la liaison ionique et la liaison disulfure [19]

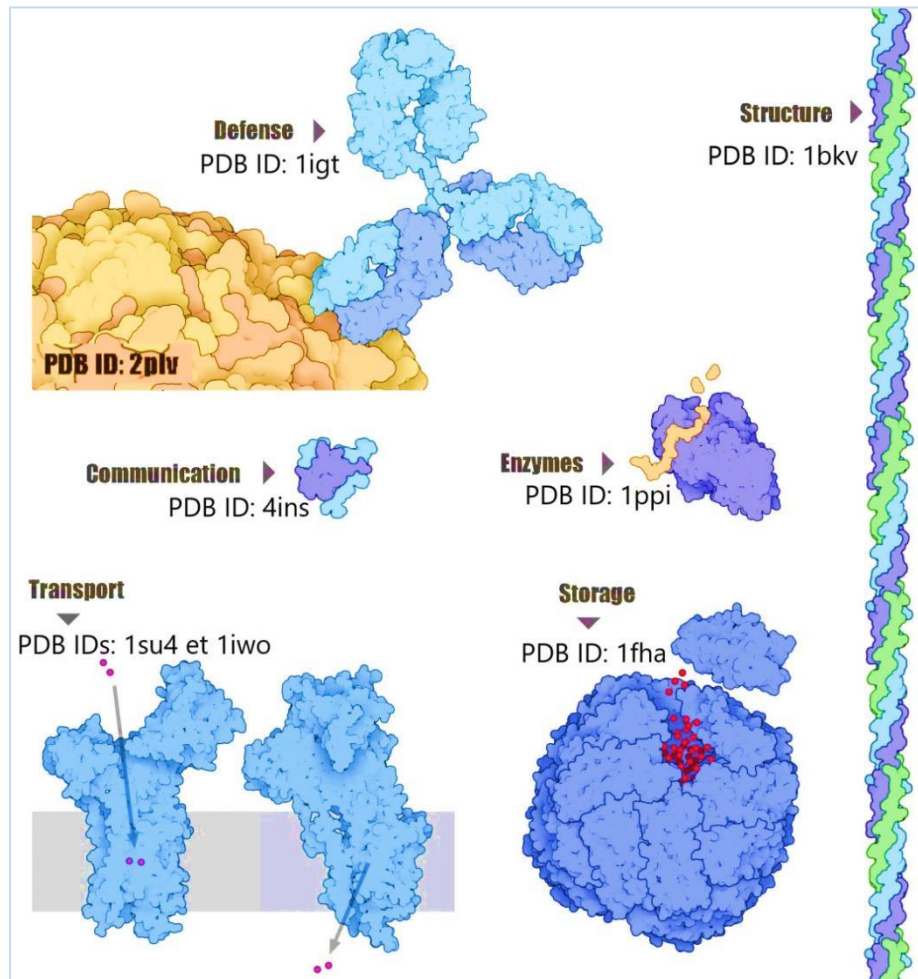


**Figure II.6.** Représentation schématique des quatre niveaux de structure des protéines [29].

### 3.2. Relation structure-fonction des protéines

Chaque protéine de la cellule a une séquence d'acides aminés, une forme et une taille qui lui sont propres. En effet, chaque protéine a une fonction particulière dans l'organisme, qu'elle peut remplir avec succès grâce à une conception unique. Les 20 acides aminés nécessaires à la construction de la protéine sont tous chimiquement différents, donc le comportement d'une protéine dépend du nombre et du type d'acides aminés qui la constituent, elle est également déterminée par la séquence dans laquelle ces acides aminés sont liés. L'aspect et le comportement d'une protéine peuvent changer non seulement en fonction de sa séquence d'acides aminés, mais aussi en fonction des modifications des autres molécules qui l'entourent. Comme toute modification de la séquence des acides aminés entraîne souvent une modification de la forme de la protéine. Donc, cette modification a souvent des effets drastiques sur la fonctionnalité de la protéine. Cela rend les molécules de protéines extrêmement versatiles et leur permet d'effectuer un nombre incroyable de fonctions dans la

cellule. Il est donc essentiel de comprendre la nature et la variabilité de ces structures protéiques pour mieux comprendre leurs fonctionnements [30].



**Figure II.7.** Les différentes fonctions des protéines selon leurs structures. **La défense :** Les bras flexibles des anticorps (PDB ID: 1igt) possèdent des sites de liaison qui peuvent protéger l'organisme contre les maladies en reconnaissant et en se liant à des molécules étrangères (PDB ID: 2plv). **La structure:** Le collagène (PDB ID: 1bkv) forme une triple hélice forte et flexible qui est largement utilisée dans tout le corps pour le soutien structurel. **La communication:** L'insuline (PDB ID: 4ins) est une petite protéine stable qui peut facilement conserver sa forme tout en se déplaçant dans le sang pour réguler la glycémie. **Les enzymes:** L'alpha-amylase (PDB ID: 1ppi) est une enzyme ayant un site catalytique spécifique qui commence la décomposition des glucides dans notre salive. **Le transport:** La pompe à calcium (PDB IDs: 1su4 et 1iwo) déplace les ions à travers les membranes cellulaires, ce qui permet la contraction synchronisée des cellules musculaires. **Le stockage:** La ferritine (PDB ID: 1fha) forme une coquille creuse qui stocke le fer provenant de notre alimentation [31].

### **3.3. Synthèse des protéines**

La synthèse des protéines est un processus qui se déroule en deux étapes : la transcription et la traduction. Au cours de la transcription, le modèle d'un gène est copié de la séquence d'ADN à la séquence d'ARN. L'information contenue dans l'ADN est transférée au cytoplasme par la synthèse d'un modèle appelé ARN messager (ARNm) par l'enzyme ARN polymérase. Ce processus se déroule en trois étapes. Lors l'étape d'initiation, l'enzyme ARN polymérase se lie à un promoteur et produit un brin d'ARNm avec une séquence complémentaire de bases. Au cours de l'élongation, des nucléotides sont ajoutés au brin d'ARNm, l'ARN polymérase lit le brin d'ADN déroulé et construit la molécule d'ARNm. Lors de la terminaison, la séquence du gène s'arrête et l'ARNm se détache de l'ADN. Après avoir quitté le noyau, l'ARNm subit plusieurs modifications pour protéger les extrémités de cette molécule avant la traduction.

La traduction, aura lieu dans le cytoplasme, l'ARNm ainsi que l'ARN de transfert (ARNt) et les ribosomes travaillent ensemble pour produire des protéines. Dans l'étape de l'initiation, l'ARNm est ancré par les ribosomes, qui contiennent l'acide nucléique ribosomique (ARNr), et la traduction commence par la lecture du premier triplet. De petites molécules d'ARNt apportent les différents acides aminés et les attachent à l'ARNm. Lors l'élongation, ce processus continue et forme une chaîne d'acides aminés. Dans la terminaison, lorsqu'un signal d'arrêt est atteint, l'ensemble du complexe se dissocie. Les ribosomes, l'ARNm, l'ARNt et les enzymes sont alors séparés pour un nouvel événement de traduction. Enfin, la protéine est soit libérée dans le liquide extracellulaire, soit stockée dans des granules à l'intérieur de la cellule en vue d'une libération ultérieure [6].

## **4. Les enzymes**

Les enzymes sont des biocatalyseurs produits par les cellules vivantes, ont une structure protéique, sauf les ribozymes qui sont l'exemple unique d'enzymes non protéiques, ils sont considérées comme des catalyseurs organiques potentiels utilisés par les cellules vivantes en faible concentration sans être consommées et sans subir de changements significatifs pour catalyser les réactions chimiques d'un grand nombre de processus vitaux [8, 9, 32]. Ils accélèrent considérablement les réactions dans des conditions douces de pH, de température et de pression [10] .



Le taux de réaction peut être augmenté de  $10^6$  à  $10^{12}$  et n'est limité que par la vitesse à laquelle le substrat concerné entre dans le site actif. En l'absence d'enzymes, les réactions chimiques des cellules vivantes se produiraient à un rythme trop lent pour permettre à l'organisme de rester. De plus, les enzymes ont de nombreuses propriétés, telles qu'une sélectivité, une activité et une spécificité élevées, qui permettent de réaliser des réactions organiques complexes [9].

Les enzymes diffèrent des protéines par leurs sites actifs et peuvent également nécessiter des composants non protéiques (cofacteurs) [32] liées de manière covalente ou non covalente, essentiels pour l'activité enzymatique. La partie protéique d'une enzyme appelé l'apoenzyme, et l'enzyme entièrement fonctionnelle avec son composant non protéique attaché appelé l'holoenzyme [33].

#### **4.1. Cofacteur, Coenzyme et Groupe prosthétique**

Un cofacteur peut être un simple ion inorganique, ou peut être un cluster d'ions inorganiques, comme c'est le cas pour la nitrogénase. Le cofacteur peut également être une molécule organique ou métallo-organique complexe [10]. Les cofacteurs peuvent être classés en groupes prosthétiques et en coenzymes, en fonction de leur type d'association avec les enzymes.

Les groupes prosthétiques sont de petites molécules qui restent liées à l'enzyme ; par exemple, l'hème est lié à la myoglobine et à la protéine d'hémoglobine en tant que composant essentiel pour la fixation de l'oxygène. Dans certains cas, des ions métalliques (tels que le Zn ou le Fe) restent liés aux enzymes et jouent un rôle essentiel dans la catalyse [32].

Les coenzymes transportent des groupes chimiques [32], par exemple le nicotinamide adénine dinucléotide ( $\text{NAD}^+$ ) et le flavine adénine dinucléotide (FAD) qui fonctionnent dans les réactions d'oxydo-réduction [16]. Les co-enzymes pourraient donc se déplacer intracellulairement entre les apoenzymes, et intégrer plusieurs processus métaboliques [34]. Il est intéressant de noter que la présence d'un cofacteur peut induire des changements de conformation dans l'enzyme qui peuvent augmenter l'adaptation et l'interaction du substrat avec le site actif [32].

## 4.2. Le site actif

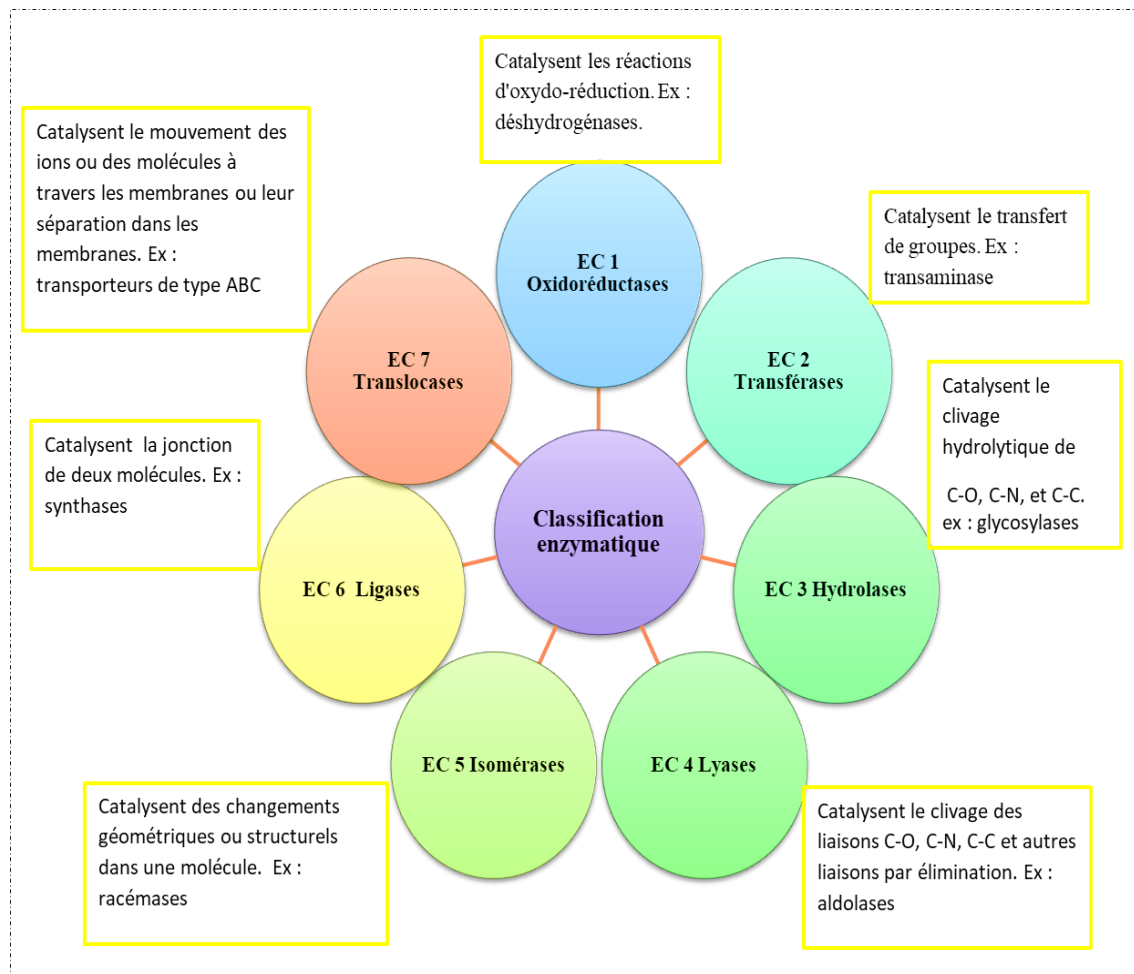
La différence la plus importante entre une enzyme et une protéine est la présence d'un site actif. Les sites actifs sont présents dans la fente de la structure tertiaire de l'enzyme dans laquelle le substrat pénètre et le produit se diffuse.

Le site actif est une partie essentielle de l'enzyme qui est située dans la cavité profonde de sa surface. Il joue un rôle important dans l'interaction avec le substrat et contient des résidus d'acides aminés clés pour la catalyse. Le résidu catalytique agit selon des modes d'action caractéristiques tels que l'attaque nucléophile, et la catalyse acido-basique. La majorité des résidus catalytiques sont chargés (H, R, K, E et D) et polaires (Q, T, S, N, C, Y et W), tandis que quelques-uns sont de nature hydrophobe. Les résidus chargés et/ou polaires participent à la stabilisation de la charge et à l'échange d'électrons et de protons. Les résidus catalytiques sont conservés et ont une rigidité structurale par rapport aux autres résidus de l'enzyme. Ces caractéristiques rendent l'enzyme spécifique vis-à-vis du substrat [32].

## 4.3. Nomenclature et classification des enzymes

Les enzymes sont généralement nommées d'après le substrat ou le groupe chimique sur lequel elles agissent, et le nom prend le suffixe -ase, Par exemple, l'enzyme qui hydrolyse l'urée est appelée uréase. Les exceptions à cette terminologie sont la trypsine, la pepsine et la papaïne, qui sont des noms triviaux. La nomenclature systématique des enzymes a été développée par la Commission des enzymes de l'Union internationale de biochimie. Ce système fournit une base rationnelle et pratique pour l'identification de toutes les enzymes actuellement connues ainsi que pour les nouvelles enzymes. Le nom systématique décrit le substrat, la nature de la réaction catalysée et d'autres caractéristiques. Le préfixe "EC" qui signifie "Enzyme Commission" est suivi par un code numérique unique composé de quatre chiffres séparés par des points est désigné. Le premier chiffre de cette désignation précise la classe à laquelle appartient l'enzyme. Toutes les enzymes sont classées dans l'une des sept classes en fonction du type de réaction qu'elles catalysent. Les deux chiffres suivants du code indiquent le sous-groupe et le sous-sous-groupe ; le dernier chiffre est le numéro de série spécial attribué à chaque enzyme dans son sous-sous-groupe. Comme un exemple, la nomenclature systématique de l'enzyme au nom trivial d'anhydrase carbonique, où le nom systématique de l'anhydrase carbonique est carbonate hydro-lyase, et son code numérique est EC.4.2.1.1. Le premier numéro l'identifie comme une lyase ; la seconde en tant qu'enzyme

catalysant la rupture d'une liaison carbone-oxygène, conduisant à des produits insaturés ; et la troisième en tant qu'hydro-lyase, participant à une réaction impliquant l'élimination de l'eau. Le dernier chiffre est le numéro de série spécifique attribué à cette enzyme [33].

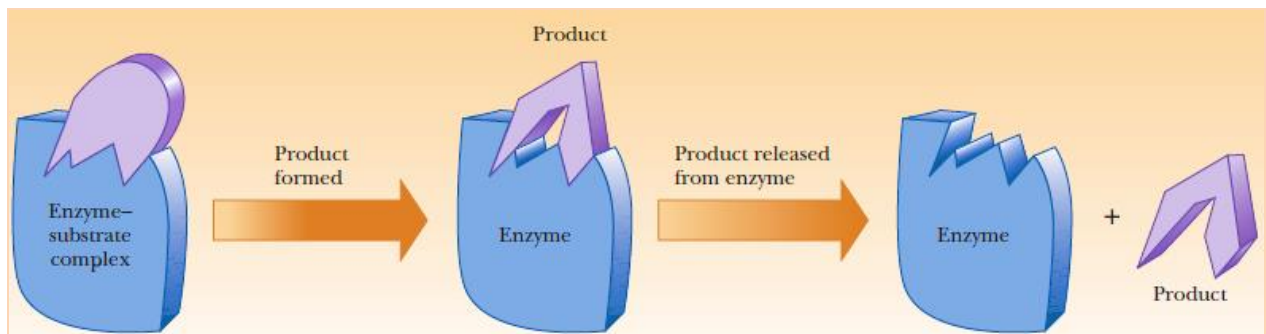


**Figure II.8.** Classification des enzymes avec les réactions catalysées et les principaux groupes d'enzymes avec certaines de leurs caractéristiques [35].

Le défaut de ce type de classification est qu'il ne considère pas les similitudes de séquence primaire ou la structure de l'enzyme. Ceci signifie que deux enzymes très similaires structurellement, mais dont l'évolution a modifié la nature spécifique du substrat respectif, appartiennent à des familles différentes. En revanche, des enzymes phylogénétiquement très différentes peuvent appartenir à la même famille. De plus, cette classification pose la question des enzymes à plusieurs substrats. Par conséquent, de nombreuses autres bases de données ayant des critères de classification différents ont été créées. Chaque classification fournit un ensemble d'informations différentes et complémentaires sur une enzyme particulière [36].

#### 4.4. Le mécanisme d'action des enzymes

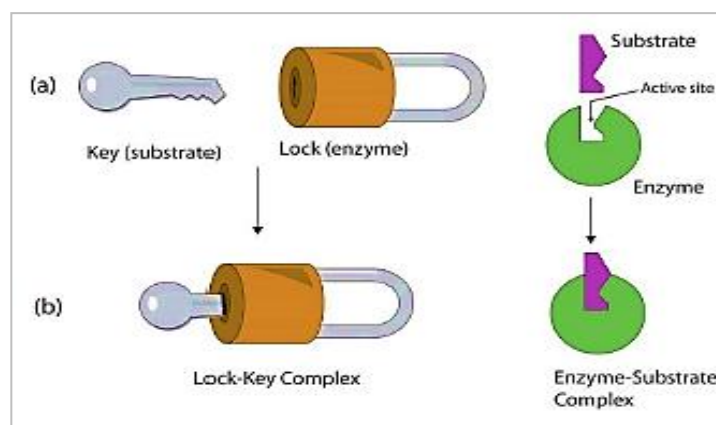
La théorie la plus répandue sur la façon dont les enzymes catalysent les réactions organiques, affirme que les processus enzymatiques sont initiés par la production d'une structure enzyme-substrat (un complexe d'état de transition ES), à partir de laquelle la catalyse se produit et on obtient un complexe enzyme-produit, qui se dissocie ensuite en enzyme à son état initial et produit final [9, 34]. Deux modèles différents ont été postulés pour le mécanisme d'action de l'enzyme sont présentés ci-dessous.



**Figure II.9.** Formation du produit à partir du substrat (lié à l'enzyme), suivie de la libération du produit [1].

##### 4.4.1. Modèle de la clé-serrure

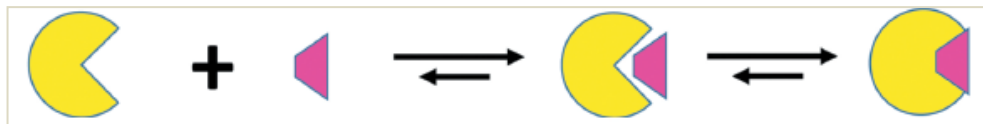
Il s'agit du modèle le plus simple pour représenter le fonctionnement d'une enzyme. L'enzyme est la serrure dans laquelle le substrat (la clé) s'insère. Dans ce modèle, le site actif de l'enzyme non liée à une forme complémentaire à celle du substrat.



**Figure II.10.** Modèle de la clé-serrure [37].

#### 4.4.2. Modèle d'ajustement induit

Dans cette approche, la structure de l'enzyme change de forme selon que les composés du substrat se rapprochent. Lorsqu'un substrat tend à se lier à l'enzyme, les interactions de différents groupes fonctionnels du substrat avec des groupes spécifiques de l'enzyme sont initiées, et ces interactions réciproques provoquent un changement conformationnel de l'enzyme. Une fois les substrats liés, le site actif prend une forme complémentaire à celle du substrat [9].



**Figure II.11.** Modèle d'ajustement induit [38].

#### 4.5. Activation enzymatique

En enzymologie, les activateurs sont les molécules qui augmentent la vitesse d'une réaction catalysée par une enzyme grâce à une liaison réversible avec l'enzyme. Dans le cas d'une activation non essentielle, la réaction peut se produire aussi bien en l'absence de l'activateur qu'en sa présence. Dans le cas d'une activation essentielle, la réaction ne se produit pas en l'absence d'activateur [39]; ainsi, des substrats et des coenzymes, de nombreuses enzymes ont besoin de composés non protéiques ou dans certains cas de composés protéiques pour être pleinement actives. Dans l'activation des enzymes par des ions inorganiques, l'ion activateur peut être impliqué directement dans la réaction en complexant le coenzyme ou le co-substrat par exemple, les ions Fe liés à la flavine. Dans d'autres cas, l'ion fait partie de l'enzyme et agit comme stabilisateur de la conformation active, ou participe directement au site actif [40].

#### 4.6. Inhibition enzymatique

Lorsque l'ajout d'une substance à un essai enzymatique entraîne une diminution de la vitesse de la réaction, l'observation est considérée comme une inhibition de l'enzyme et le substrat correspondant comme un inhibiteur, bien que cela ne soit pas nécessairement le cas. L'inhibition enzymatique, est définie comme une réduction de l'activité enzymatique causée par la liaison spécifique d'un ligand (inhibiteur) à un site de liaison défini dans l'enzyme, tel

qu'un centre catalytique ou régulateur. La réduction de la vitesse de réaction peut toutefois être causée par d'autres facteurs. Une baisse de la température, une modification de la valeur du pH, de la force ionique ou de la polarité du solvant affecteront l'activité enzymatique. En général, ces effets peuvent être évités dans des conditions d'essai contrôlées, mais ils peuvent constituer un effet secondaire non reconnu de la substance ajoutée. Les substances appliquées sous forme acide ou alcaline, pré-refroidies ou contenant des additifs stabilisants, provoquent une diminution de la vitesse de réaction, en fonction de la concentration de la substance. L'interaction de la substance avec l'enzyme peut ne pas être spécifique, mais peut être due à des effets de surface non spécifiques, perturbant potentiellement la structure native de l'enzyme. Tous ces effets ne peuvent pas être considérés comme une inhibition spécifique [41]. La nature de la liaison d'un inhibiteur spécifique est importante. Dans la plupart des cas, l'inhibiteur se lie de manière réversible et peut être libéré ou déplacé de l'enzyme (inhibition réversible). Certains inhibiteurs, cependant, se lient si fortement qu'ils ne peuvent pas être détachés (inhibition irréversible). Cela peut être dû à une liaison covalente [42].

#### **4.6.1. Types d'inhibition enzymatique**

##### **4.6.1.1. Inhibition réversible**

Les inhibiteurs réversibles se lient efficacement aux enzymes en formant de faibles interactions non covalentes, par exemple des liaisons ioniques, des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène. Les inhibiteurs réversibles ne forment pas de liaisons chimiques fortes ou de réactions avec l'enzyme, ils se forment rapidement et peuvent être facilement éliminés, contrairement aux inhibiteurs irréversibles. L'inhibition réversible comprend l'inhibition compétitive, l'inhibition incompétitive et l'inhibition non compétitive [34].

##### **a. Inhibition compétitive**

L'inhibiteur entre en compétition avec le substrat pour le site de liaison du centre actif en formant un complexe enzyme-inhibiteur (EI). Dans la plupart des cas, la structure chimique de l'inhibiteur ressemble à celle du substrat. L'inhibition peut être rendue inefficace par un excès de substrat.

### **b. Inhibition non compétitive**

L'inhibiteur diminue l'activité catalytique d'une enzyme sans influencer la relation de liaison entre le substrat et l'enzyme. Cela signifie que l'inhibiteur et le substrat peuvent se lier simultanément à une molécule d'enzyme pour former des complexes ES, EI, ou ESI. L'inhibition non compétitive dépend uniquement de la concentration de l'inhibiteur et n'est pas surmontée par une concentration élevée de substrat.

### **c. Inhibition incompétitive**

L'inhibiteur réagit uniquement avec le complexe intermédiaire enzyme-substrat [40].

#### **4.6.1.2. Inhibition irréversible**

Un inhibiteur irréversible se lie au site actif de l'enzyme par une réaction irréversible et ne peut donc pas s'en dissocier ultérieurement. Une liaison covalente est généralement formée entre l'inhibiteur et l'enzyme. L'inhibiteur peut agir en empêchant la fixation du substrat ou en détruisant certains composants du site catalytique. Évidemment, dans la pratique, aucun processus n'est totalement irréversible, mais un inhibiteur qui présente une grande affinité pour l'enzyme est considéré comme irréversible. L'inhibition irréversible est progressive et augmente avec le temps jusqu'à ce que la totalité de l'inhibiteur ou de l'enzyme présent ait été utilisée pour former le complexe enzyme-inhibiteur [16].

## **Partie 02: Maladie de Parkinson (MP)**

### **1. Introduction**

Les maladies neurologiques sont un groupe de maladies différentes du système sensoriel qui comprend le cerveau, les nerfs périphériques et la moelle épinière [43].

En 1817, James Parkinson a identifié les principales caractéristiques médicales de la deuxième maladie neuro-dégénérative liée à l'âge, derrière la maladie d'Alzheimer (MA). Près de 120 ans plus tard, il a été constaté que la perte de neurones dans la substance noire compacte (SNc) est la caractéristique pathologique centrale de la maladie de Parkinson (MP). En 1958, Arvid Carlsson a découvert le rôle de la dopamine dans le cerveau. Les neurones du SNc ont alors été identifiés comme étant la source de la voie dopaminergique nigro-striatale. L'épuisement de ces neurones entraîne un manque de dopamine (DA) striatale, responsable de tous les symptômes typiques de la maladie de Parkinson [44].

La maladie de Parkinson (MP) est un trouble de la voie dopaminergique nigrostriatale [45], c'est une maladie idiopathique (MP) se caractérise par une perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substance noire compacte [46]. Selon la dixième version de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, le code de la maladie de Parkinson est G20, appartenant au groupe des troubles extrapyramidaux et du mouvement (G20-G26) parmi les maladies du système nerveux (G00 - G99 [47].

La durée de vie moyenne d'un patient atteint de la MP est généralement la même que celle d'un individu en bonne santé. De ce fait, la MP n'est pas une maladie mortelle en soi, mais elle provoque une détérioration de l'activité ordinaire avec l'âge [44], où la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson est fortement réduite en raison d'un large éventail de symptômes gênants, ce qui accroît les contraintes pour les soignants [47].



## **2. Epidémiologie de la MP**

Cette maladie affectant plus de 4 millions des personnes dans le monde [48]. Actuellement, environ 2 % de la population âgée de plus de 60 ans est touchée par la MP, le nombre des patient est prévu de dépasser les 6 à 12 millions d'ici 2040 [49]. Les personnes âgées de plus de 85 ans affectés par la maladie sont de 4 à 5 %. La MP semble être plus fréquente chez les hommes (environ 1,5 fois) que chez les femmes et une plus grande proportion de MP a été identifiée dans les pays industrialisés en raison de l'augmentation de la population vieillissante [44].

Il existe une corrélation entre l'âge et la maladie de Parkinson, puisque 60 % des patients développent la maladie entre 65 et 79 ans [50], alors qu'ils ne sont que 5 à 10 % des personnes avant l'âge de 40 ans, et elle est désignée comme une "maladie de Parkinson précoce [51]. La forme précoce de la maladie de Parkinson se distingue de la forme tardive au niveau de ses aspects évolutifs, cliniques et épidémiologiques; les cas peuvent être familiaux ou sporadiques [52]

## **3. Symptômes**

La maladie de Parkinson est une affection neuro-dégénérative chronique progressive qui se définit pathologiquement par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et le développement de corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques résiduels [53]. Les symptômes moteurs cardinaux de la maladie de Parkinson sont la rigidité, la bradykinésie le tremblement au repos [45, 47, 54]. La rigidité musculaire se traduit par la contraction simultanée et involontaire de muscles en opposition, ce qui peut provoquer des sensations de crampes et des douleurs au niveau des tendons. La bradykinésie est caractérisée par une difficulté d'initiation du mouvement et une certaine lenteur d'exécution, le symptôme est généralement accompagné d'une perturbation dans l'équilibre et dans la démarche. Les tremblements de repos sont des mouvements rythmiques oscillatoires et involontaires. Ils surviennent généralement au début de la maladie. Les tremblements disparaissent pendant le sommeil, même en cas de somnambulisme, ainsi que pendant les activités de mouvement volontaire [50].

Les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des déficits moteurs supplémentaires, notamment des troubles de la démarche, de l'écriture, de la force de

préhension et des troubles de l'élocution [55]. Les symptômes moteurs de la MP s'aggravent progressivement au fur et à mesure que la maladie progresse. La bradykinésie et la rigidité étant les principales manifestations chez certains patients atteints de la MP, tandis que les tremblements sont prédominants chez d'autres, cela signifie que la MP est une maladie hétérogène. Récemment, des études ont analysé l'évolution des symptômes principaux dans le temps.

Les symptômes moteurs cardinaux ont des taux de progression différents, l'évolution de la maladie étant généralement plus rapide chez les patients souffrant de rigidité et de bradykinésie que chez ceux présentant un tremblement prédominant [56]. La maladie de Parkinson est définie par la présence d'une bradykinésie associée à un tremblement de repos, à une rigidité ou aux deux.

Cependant, la présentation clinique est multiforme et comprend de nombreux symptômes non moteurs [57], qui peuvent se manifester à différents stades de la maladie [56]. Les symptômes non moteurs causent une souffrance extrême aux patients de la MP, surtout s'ils sont âgés [58]. Ces symptômes sont habituellement les troubles cognitifs et neuropsychiatrique (dépression, l'anxiété, l'apathie, psychose, les hallucinations et contrôle des impulsions), les troubles autonome (gastro-intestinaux, cardiovasculaires, urinaires, capacité sexuelle, thermorégulation), les troubles sensoriel (le syndrome de la douleur, problèmes olfactifs), et les troubles du sommeil (insomnie, somnolence diurne excessive) [58–61].

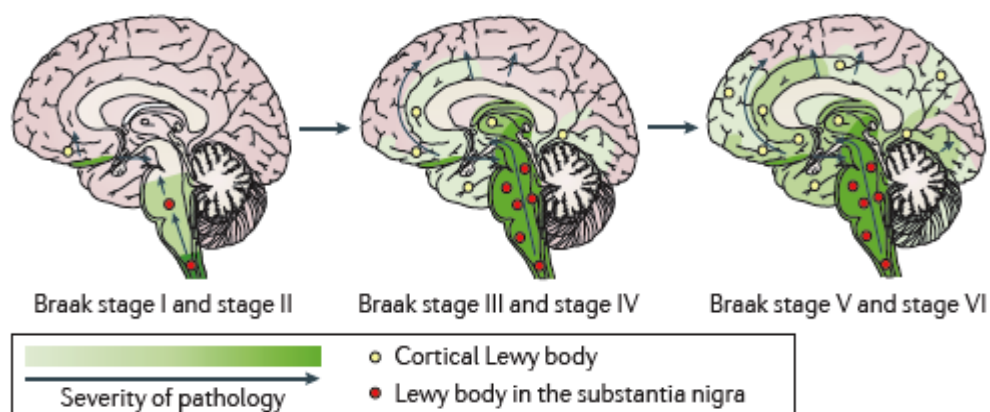
Les études révèlent que dans les troubles cognitifs, la démence est détectée chez plus de 30 % des patients souffrant de la MP, en particulier chez les personnes âgées de plus de 70 ans, et dans le cas des troubles neuropsychiatriques, la prévalence des symptômes psychotiques peut atteindre 60 % des personnes ayant une MP qui est associée à un mauvais diagnostic de la maladie, dont la prévalence moyenne du trouble dépressif majeur est de 17 %, celle de la dysthymie de 13 % et celle de la dépression mineure de 22 %. Aussi, jusqu'à 40 % des patients souffrent d'une anxiété très marquée cliniquement, notamment de troubles paniques, d'anxiété généralisée ainsi que de troubles phobiques. L'apathie a été observée chez environ 50% des patients atteints de la MP, et peut être constatée par le patient avant même l'apparition des symptômes moteurs. Pour les troubles du sommeil, selon les estimations, la majorité des patients présentent des troubles du sommeil. Dans les troubles autonomes, un temps de transit gastro-intestinal prolongé est observé chez la plupart des patients. De plus,

les patients présentent des symptômes des voies urinaires allant de 38 % à 71 % [62], la constipation, l'hypotension orthostatique et les dysfonctionnements sexuels, est rapporté chez plus de la moitié des patients atteints de la maladie de Parkinson [58]. Parmi les anomalies de la sensation, la déficience olfactive est probablement la plus connue. Cependant, divers problèmes de vision et de douleur sont également susceptibles de se produire. La déficience olfactive est présente chez près de 90 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Cependant, plus de 70 % des malades ne sont pas conscients de cette déficience olfactive. Dans un rapport récent, la douleur a été constatée chez 76 % des 100 malades ayant une MP [63].

En outre, il a été rapporté que les symptômes non moteurs sont en corrélation avec l'avancée en âge et la sévérité de la MP, et non avec le régime alimentaire [64, 65]. bien que certains de ces symptômes tels que la dépression, les problèmes olfactifs, la constipation et les troubles du sommeil puissent survenir tôt dans l'évolution de la maladie [63].

#### 4. Etiologie de la maladie

La maladie de Parkinson se caractérise par la présence des corps de Lewy (grandes inclusions intracytoplasmiques) qui contiennent de l' $\alpha$ -synucléine, de l'ubiquitine, et des sous-unités protéasomiques, et par la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriataux [66].

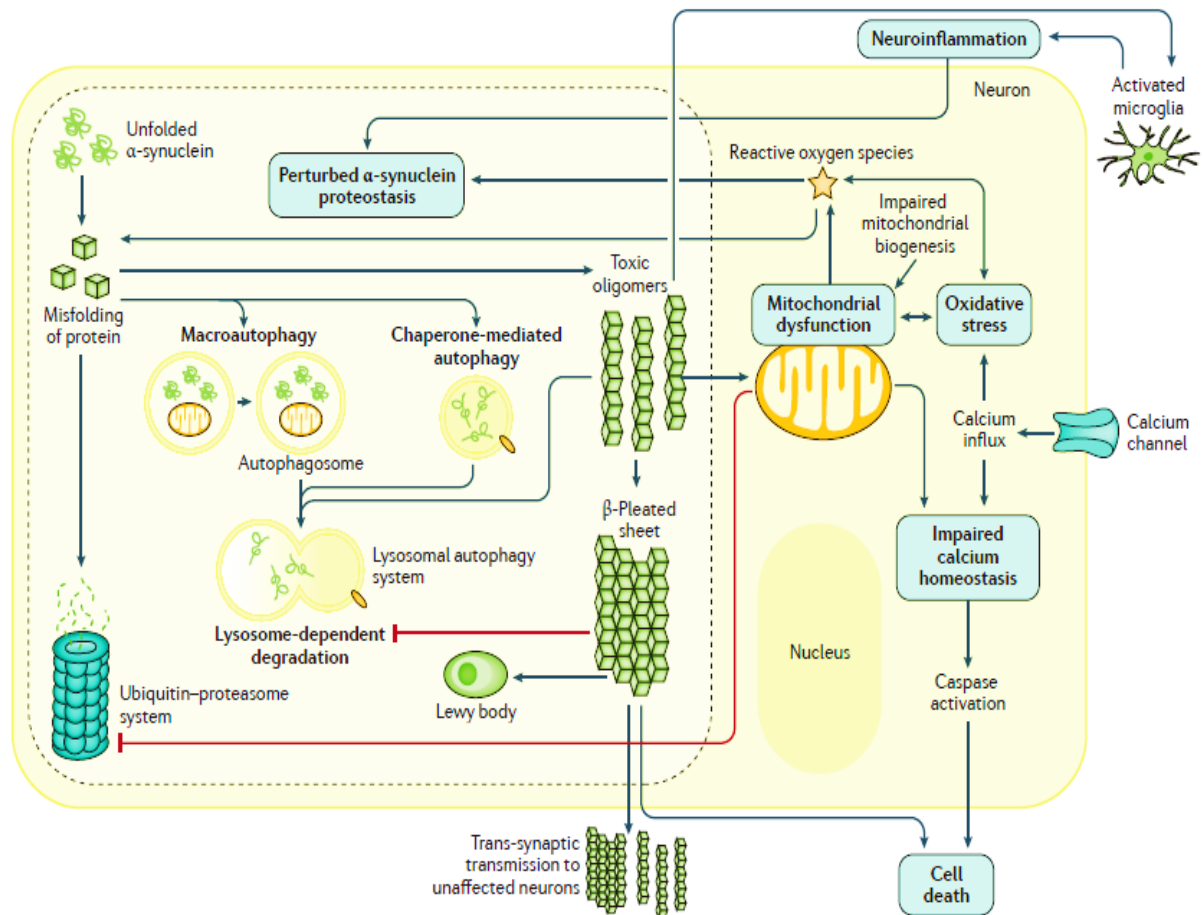


**Figure II.12.** Les principaux neuropathologies diagnostiques de la maladie de Parkinson [67].

Les mécanismes pathogènes qui peuvent être contribuent à la dégénérescence de neurones comprennent le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, l'excitotoxicité, l'accumulation de protéines mal repliées en particulier l'alpha-synucléine avec une

protéostase perturbée, l'homéostasie calcique, le transport axonal, l'inflammation, l'accumulation de radicaux libres, l'augmentation des teneurs en fer, dysfonctionnement du complexe enzymatique (le protéasome) [44, 66–68].

La dégénérescence des neurones dopaminergiques provoquant la mort cellulaire par l'apoptose (mort cellulaire programmée) ou par autophagie [66, 68, 69].



**Figure II.13.** Représentation schématique des interactions entre les principales voies moléculaires impliquées dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson [67].

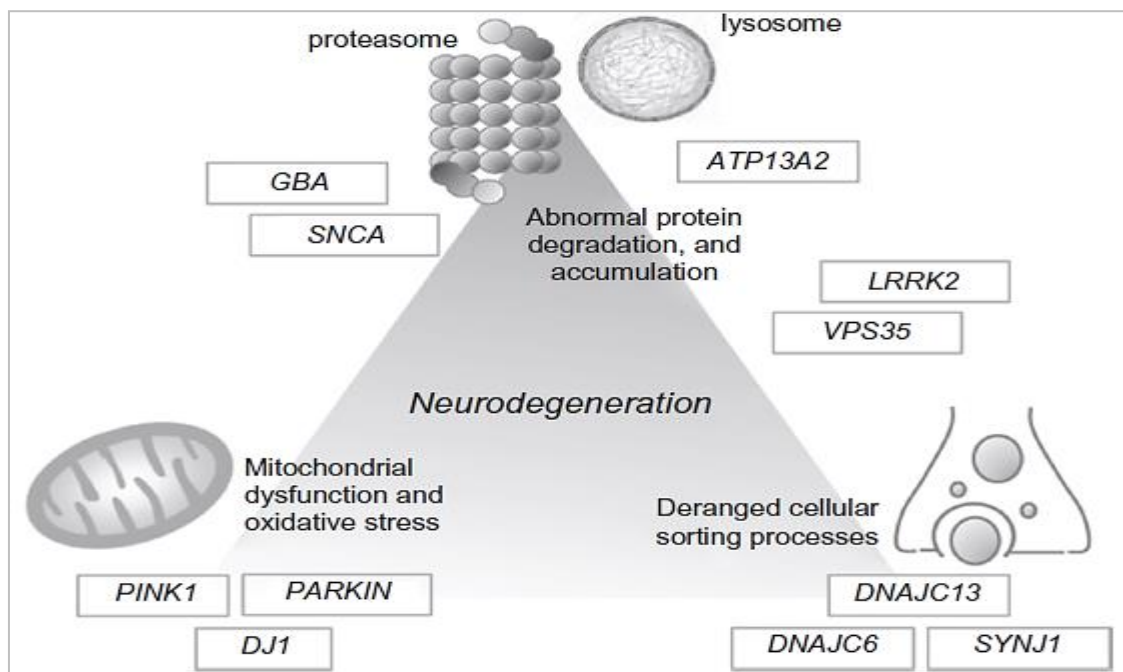
Malgré l'évolution rapide de la science, les mécanismes moléculaires de la pathogenèse ainsi que les causes de la MP sont encore largement inconnues, mais de nombreuses données suggèrent une étiologie multifactorielle impliquant en particulier des facteurs génétiques et environnementaux [66, 70].

L'apparition de la maladie de Parkinson est fortement liée au processus de vieillissement, mais la compréhension de son rôle reste limitée. L'explication réside dans une vulnérabilité

accrue des neurones dopaminergiques aux insultes toxiques en raison de la défaillance croissante des processus physiologiques et biochimiques cellulaires normaux [69].

Certains facteurs environnementaux ont été inclus suite à la découverte d'un syndrome parkinsonien chez des personnes toxicomanes après l'injection d'un agent chimique, le MPTP. Le patient donc peut être surexposé aux métaux, aux solvants, ainsi que d'autres polluants de l'air, où bien à des agents chimiques dont la structure est similaire à celle du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine), et à certains insecticides et pesticides comme la roténone [51, 68] De plus, les facteurs associés au mode de vie, notamment le tabac, la consommation du café, les eaux de puits, de sources ou de rivières, sont sans incidence sur l'évolution de la maladie [71].

La découverte récente d'un certain nombre de gènes responsables de la maladie dans les formes familiales et sporadiques de la MP a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie complexe. La fréquence de ces mutations génétiques peut varier en fonction de de l'origine ethnique et du gène spécifique [72]. À ce jour, au moins 23 loci et 19 gènes responsables de la maladie de Parkinson ont été découverts [73] parmi lesquelles: SNCA, LRRK2, VPS35 [74], GBA, DNAJC13 [75], Parkin, PINK1, DJ1 [76], ATP13A2, DNAJC6, SYNJ1 [73].



**Figure II.14.** Les différents gènes responsables de la maladie de Parkinson provoquent des mécanismes liés à la neurodégénérescence [75].

## 5. Traitement

Le traitement thérapeutique actuel de la MP permet d'améliorer les symptômes moteurs et d'atténuer le handicap [56], et se concentre principalement sur la restauration de la fonction dopaminergique dans le cerveau [77].

Le principe du traitement de la maladie de Parkinson repose sur la compensation du déficit en dopamine ou la correction de ses conséquences. Il existe différentes voies pharmacothérapeutiques comprennent [78]: les agonistes des récepteurs de la dopamine, la lévodopa (L-DOPA), des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), l'amantadine, les anticholinergiques, des antagonistes du récepteur A2A de l'adénosine, des agents anti-apoptotiques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase B, des antagonistes du récepteur du glutamate et des antioxydants [49, 77, 79–82].

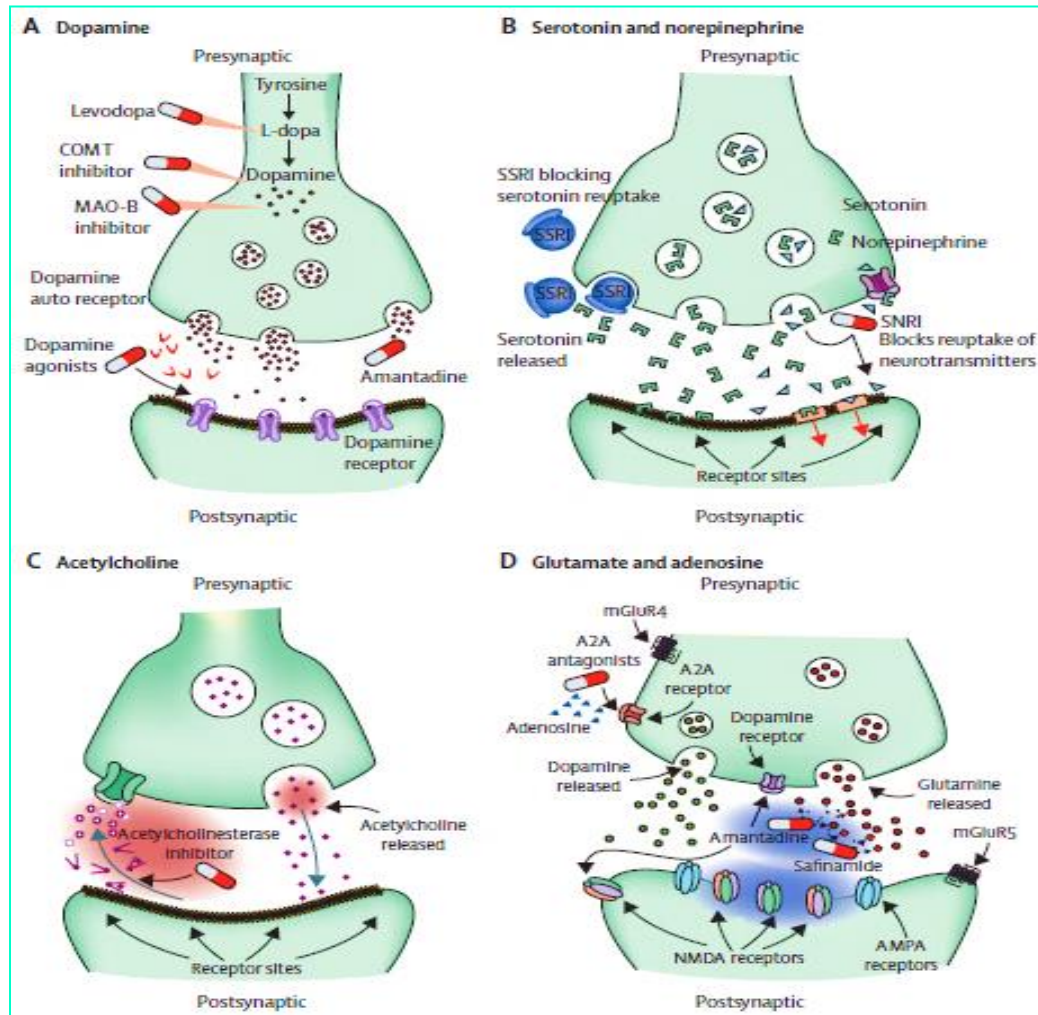
Le traitement symptomatique le plus efficace à ce jour est la lévodopa (L-DOPA) associée à des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et des acides aminés aromatiques décarboxylases. Cependant, après une phase d'amélioration connue sous le nom de " voyage de noces ", les patients présentent des complications motrices dues au traitement dopaminergique, telles que des fluctuations motrices et des dyskinésies [78].

D'autres thérapies non pharmacologiques en cours de développement comprennent les microARN, la thérapie génique par vecteur viral, les transglutaminases de cellules souches, et le facteur neurotrophique dérivé des gliales (GDNF). En outre, des interventions chirurgicales telles que la pallidotomie profonde, la stimulation cérébrale profonde, la thalamotomie et la chirurgie de type "gamma knife", pompe à infusion de carbidopa/lévodopa, sont développées en tant que médiations électives pour les patients atteints de la maladie de Parkinson qui ont utilisé tous les médicaments courants et qui souffrent toujours de symptômes moteurs persistants.

Des thérapies de médecine complémentaire et alternative (MCA) telles que le yoga, l'étirement, la musculation, la kinésithérapie, l'aérobic, la musique, la danse, l'acupuncture, et le tai-chi, sont largement pratiquées dans divers pays en tant que traitements plus sûrs et efficaces de la maladie de Parkinson, quelques-unes offrant l'assurance de retarder l'apparition de la maladie et d'en modérer la progression [82, 83].

La triade classique des symptômes moteurs répond généralement bien à la thérapie de remplacement de la dopamine. Cependant, les symptômes non moteurs ne répondent pas ou

pas entièrement aux médicaments dopaminergiques, ce qui suggère que les symptômes non moteurs pourraient être liés à des voies non dopaminergiques et à des mécanismes non nigrostriataux, tels que la neuro-dégénérescence d'autres systèmes transmetteurs dans le cortex et le tronc cérébral, ainsi qu'à des facteurs génétiques et psychologiques [56].



**Figure II.15.** Sites d'action des différents agents antiparkinsoniens. AMPA= $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique. COMT = catéchol O-méthyltransférase. MAO-B=monoamine oxydase de type B. NMDA=N-méthyl-D-aspartate. SNRI = inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [57].

## Références

- [1] M. K. Campbell and S. O. Farrell, *Biochemistry*. Thomson Brooks/Cole, 2006.
- [2] N. Furtuna-Vladei and A. Chirsanova, *Biochimie structurale*. UTM, 2019.
- [3] N. Rao, *Medical Biochemistry*. New Age International, 2006.
- [4] S. Adugna, L. A. M. Alemu, T. Kelemu, H. Tekola, B. Kibret, and S. Genet, *Medical Biochemistry*. Gondar University, Jimma University, Debu University In collaboration with the Ethiopia Public Health Training Initiative, The Carter Center, the Ethiopia Ministry of Health, and the Ethiopia Ministry of Education, 2004.
- [5] N. Taniguchi, “Amino acids and proteins,” in *Medical Biochemistry*, Mosby Elsevier, 2010, pp. 5–21.
- [6] S. Biswas, “PROTEIN,” in *Basic Food Chemistry*, OCEAN PUBLISHING HOUSE, 2021, pp. 25–45.
- [7] N. V BHAGAVAN, “Amino Acids,” in *Medical Biochemistry*, Academic Press, 2002, pp. 17–33.
- [8] C. V Smythe, “Microbiological production of enzymes and their industrial applications,” *Econ. Bot.*, vol. 5, no. 2, pp. 126–144, 1951.
- [9] H. Eslahi, M. Ghaffari-Moghaddam, M. Khajeh, D. Omay, E. Zakipour-Rahimabadi, and G. Motalleb, “General biography, structure and classification of enzymes,” *Res. Rev. Mater. Sci. Chem.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–83, 2014.
- [10] J. P. Allen, *Biophysical Chemistry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [11] R. H. Khan, M. Siddiqi, and P. Salahuddin, “Protein Structure and Function,” in *Basic Biochemistry*, Austin Publishing Group, 2017, pp. 1–39.
- [12] M. Aissaoui, B. Belhani, A. Boulebnane, A. Bouzina, and S. E. Djilani, “Diversifying the chloroquinoline scaffold against SARS-CoV-2 main protease: Virtual screening approach using cross-docking, SiteMap analysis and molecular dynamics simulation,” *J. Serbian Chem. Soc.*, vol. 88, no. 5, pp. 505–520, 2023.
- [13] M. Abdelmouleh, “Processus intrinsèques radio-induits dans des complexes non-covalents d’intérêt biologique et pharmaceutique,” Université de Normandie, 2020.
- [14] N. KHEBICHAT, “Analyse conformationnelle des macromolécules biologiques,” Université de Tlemcen, 2012.
- [15] N. V BHAGAVAN, “Three-Dimensional Structure of Proteins,” in *Medical Biochemistry*, Academic Press, 2002, pp. 51–65.
- [16] T. Palmer and P. L. Bonner, *Enzymes: biochemistry, biotechnology, clinical chemistry*.



- Woodhead Publishing, 2007.
- [17] W. Kauzmann, "The three dimensional structures of proteins," *Biophys. J.*, vol. 4, no. 1, pp. 43–54, 1964.
- [18] J. S. Fruton, *Proteins, enzymes, genes: the interplay of chemistry and biology*. Yale University Press, 1999.
- [19] H. Rangwala and G. Karypis, *Introduction to Protein Structure Prediction: Methods and Algorithms*. John Wiley & Sons, 2010.
- [20] D. W. Urry and C.-H. Luan, "Proteins: structure, folding and function," in *Bioelectrochemistry of Biomacromolecules*, Birkhäuser Basel, 1997, pp. 105–182.
- [21] T. Sanvictores and F. Farci, "Biochemistry, Primary Protein Structure," in *StatPearls*, StatPearls Publishing, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564343/>
- [22] D. C. Lee, P. I. Haris, D. Chapman, and R. C. Mitchell, "Determination of protein secondary structure using factor analysis of infrared spectra," *Biochemistry*, vol. 29, no. 39, pp. 9185–9193, 1990.
- [23] N. Rao, *Biochemistry ; Questions and Answers*. Seekay Publishers, 2013.
- [24] M. K. Ganapathiraju, J. Klein-Seetharaman, N. Balakrishnan, and R. Reddy, "Characterization of protein secondary structure," *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 21, no. 3, pp. 78–87, 2004.
- [25] I. Rehman, M. Farooq, and S. Botelho, "Biochemistry, Secondary Protein Structure," in *StatPearls*, StatPearls Publishing, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470235/>
- [26] A. Perczel, Z. Gáspári, and I. G. Csizmadia, "Structure and stability of  $\beta$ -pleated sheets," *J. Comput. Chem.*, vol. 26, no. 11, pp. 1155–1168, 2005.
- [27] J. McMurry, *Organic chemistry*. Cengage Learning, 2016.
- [28] G. F. Hans-Dieter Höltje, Wolfgang Sippl, Didier Rognan, *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*. Wiley-VCH, 2008.
- [29] G. Faccio, "Proteins as Nanosized Components of Biosensors," in *Nanomaterials Design for Sensing Applications*, Elsevier Inc., 2019, pp. 229–255.
- [30] M. S. Rajadhyaksha and S. Datta, *The Secrets of Proteins*. National Book Trust, 2000.
- [31] "PDB protein data bank." <https://pdb101.rcsb.org/>
- [32] J. Kumar, A. Pandey, and S. P. Singh, "An introduction to enzyme structure dynamics and enzyme catalysis," in *Biomass, Biofuels, Biochemicals*, Elsevier B.V., 2020, pp. 3–10.

- [33] N. V BHAGAVAN, “Enzymes I: General Properties, Kinetics, and Inhibition,” in *Medical Biochemistry*, Academic Press, 2002, pp. 85–108.
- [34] S. Bhatia, *Introduction to Pharmaceutical Biotechnology, Volume 2: Enzymes, Proteins and Bioinformatics*. IOP Publishing Ltd, 2018.
- [35] L. P. de Souza Vandenberghe *et al.*, “Classification of enzymes and catalytic properties,” in *Biomass, biofuels, biochemicals*, Elsevier B.V., 2020, pp. 11–30.
- [36] J. DURAND, “Approches multiples d’ingénierie pour l’utilisation d’enzymes hydrolytiques comme outils de synthèse,” Université de Toulouse, 2017.
- [37] K. Raval and T. Ganatra, “Basics, types and applications of molecular docking: A review,” *IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.*, vol. 7, no. 1, pp. 12–16, 2022.
- [38] J. Caballero, “The latest automated docking technologies for novel drug discovery,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 16, no. 6, pp. 625–645, 2021.
- [39] V. Leskovac, *Comprehensive enzyme kinetics*. Springer Science & Business Media, 2003.
- [40] W. Aehle, *Enzymes in industry: production and applications*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2007.
- [41] H. Bisswanger, *Enzyme Kinetics: Principles and Methods*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2008.
- [42] H. Bisswanger and L. Bubenheim, *Enzyme Kinetics: Principles and Methods*. WILEY-VCH Verlag GmbH., 2002.
- [43] U. Saleem, L. Hussain, F. Shahid, F. Anwar, Z. Chauhdary, and A. Zafar, “Pharmacological Potential of the Standardized Methanolic Extract of *Prunus armeniaca* L. in the Haloperidol-Induced Parkinsonism Rat Model,” *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, vol. 2022, no. special, 2022.
- [44] K. Bharti, A. Roy, M. K. Jena, and H. Singh, “Computer Aided Drug Discovery Against Parkinson Disease,” *Think India J.*, vol. 22, no. 17, pp. 890–907, 2019.
- [45] F. Azam, A. M. Madi, and H. I. Ali, “Molecular Docking and Prediction of Pharmacokinetic Properties of Dual Mechanism Drugs that Block MAO-B and Adenosine A2A Receptors for the Treatment of Parkinson’s Disease,” *J. Young Pharm.*, vol. 4, no. 3, pp. 184–192, 2012.
- [46] J. Hlavnička, “Automated analysis of speech disorders in neurodegenerative diseases,” Université de Prague, 2018.
- [47] J. FAOUZI, “Machine learning to predict impulse control disorders in Parkinson’s disease,” Université de Sorbonne, 2020.

- [48] Er. al Dorsey *et al.*, “Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030,” *Neurology*, vol. 68, no. 5, pp. 384–386, 2007.
- [49] M. A. Abdelgawad *et al.*, “Development of bromo-and fluoro-based  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones as highly potent MAO-B inhibitors for the treatment of Parkinson’s disease,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1266, p. 133545, 2022.
- [50] A. B. COMBES, “Stimulations du cervelet pour le traitement des dyskinésies induites par la lévodopa dans la maladie de Parkinson,” Université de Paris 6, 2017.
- [51] I. Alsharif, “Etudes in vitro et in vivo de l’effet neuroprotecteur d’un peptide dérivé de la sélénoprotéine T, le PSELT, dans un modèle de la maladie de Parkinson,” Université de Normandie, 2018.
- [52] M. Benmahdjoub, S. Kesraoui, S. Bouchetara, A. Bouamra, and M. Arezki, “Aspects épidémiologiques de la maladie de Parkinson précoce en Algérie,” *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 178, p. S14, 2022.
- [53] C. W. Olanow, M. B. Stern, and K. Sethi, “The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009),” *Neurology*, vol. 72, no. 21 Supplement 4, pp. S1–S136, 2009.
- [54] M.-H. Nam *et al.*, “KDS2010, a newly developed reversible MAO-B inhibitor, as an effective therapeutic candidate for Parkinson’s disease,” *Neurotherapeutics*, vol. 18, pp. 1729–1747, 2021.
- [55] A. A. Moustafa *et al.*, “Motor symptoms in Parkinson’s disease: A unified framework,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 68, pp. 727–740, 2016.
- [56] R. Xia and Z.-H. Mao, “Progression of motor symptoms in Parkinson’s disease,” *Neurosci. Bull.*, vol. 28, no. 1, pp. 39–48, 2012.
- [57] B. R. Bloem, M. S. Okun, and C. Klein, “Parkinson’s disease,” *Lancet*, vol. 397, no. 10291, pp. 2284–2303, 2021.
- [58] J.-G. G. Hou and E. C. Lai, “Non-motor symptoms of Parkinson’s disease,” *Int. J. Gerontol.*, vol. 1, no. 2, pp. 53–64, 2007.
- [59] S. Lim and A. E. Lang, “The nonmotor symptoms of Parkinson’s disease: an overview,” *Mov. Disord.*, vol. 25, no. S1, pp. S123–S130, 2010.
- [60] D. Aarsland and M. G. Kramberger, “Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson’s Disease,” *J. Parkinsons. Dis.*, vol. 5, no. 3, pp. 659–667, 2015.
- [61] S. Sveinbjornsdottir, “The clinical symptoms of Parkinson’s disease,” *J. Neurochem.*, vol. 139, no. sup1, pp. 318–324, 2016.
- [62] M. Stacy, “Nonmotor symptoms in Parkinson’s disease,” *Int. J. Neurosci.*, vol. 121, no.

- sup 2, pp. 9–17, 2011.
- [63] R. F. Pfeiffer, “Non-motor symptoms in Parkinson’s disease,” *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 22, no. sup 1, pp. S119–S122, 2016.
- [64] M. Politis, K. Wu, S. Molloy, P. G. Bain, K. R. Chaudhuri, and P. Piccini, “Parkinson’s disease symptoms: the patient’s perspective,” *Mov. Disord.*, vol. 25, no. 11, pp. 1646–1651, 2010.
- [65] L. L. Edwards, R. F. Pfeiffer, E. M. M. Quigley, R. Hofman, and M. Balluff, “Gastrointestinal symptoms in Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, vol. 6, no. 2, pp. 151–156, 1991.
- [66] B. S. Shastri, “Parkinson disease: etiology, pathogenesis and future of gene therapy,” *Neurosci. Res.*, vol. 41, no. 1, pp. 5–12, 2001.
- [67] W. Poewe *et al.*, “Parkinson disease,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–21, 2017.
- [68] A. N. T. KONÉ, “Fréquence et management de la maladie de parkinson,” Université de Bamako, 2011.
- [69] A. H. Schapira and P. Jenner, “Etiology and pathogenesis of Parkinson’s disease,” *Mov. Disord.*, vol. 26, no. 6, pp. 1049–1055, 2011.
- [70] K. Wirdefeldt, H.-O. Adami, P. Cole, D. Trichopoulos, and J. Mandel, “Epidemiology and etiology of Parkinson’s disease: a review of the evidence,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 26, pp. S1–S58, 2011.
- [71] B. Beghdadli *et al.*, “Maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux: enquête cas-temoins dans l’ouest algerien,” *Arch. des Mal. Prof. l’Environnement*, vol. 77, no. 1, pp. 21–26, 2016.
- [72] E. Tan and L. M. Skipper, “Pathogenic mutations in Parkinson disease,” *Hum. Mutat.*, vol. 28, no. 7, pp. 641–653, 2007.
- [73] H. Deng, P. Wang, and J. Jankovic, “The genetics of Parkinson disease,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 42, pp. 72–85, 2018.
- [74] J. Trinh *et al.*, “Genotype-phenotype relations for the Parkinson’s disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review,” *Mov. Disord.*, vol. 33, no. 12, pp. 1857–1870, 2018.
- [75] A. Domingo and C. Klein, “Genetics of Parkinson disease,” in *Handbook of clinical neurology*, vol. 147, Elsevier, 2018, pp. 211–227.
- [76] M. Kasten *et al.*, “Genotype-phenotype relations for the Parkinson’s disease genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene systematic review,” *Mov. Disord.*, vol. 33, no. 5, pp.

- 730–741, 2018.
- [77] P. Cruz-Vicente, L. A. Passarinha, S. Silvestre, and E. Gallardo, “Recent developments in new therapeutic agents against Alzheimer and Parkinson diseases: in-silico approaches,” *Molecules*, vol. 26, no. 8, p. 2193, 2021.
- [78] R. COURONNE, “Progression models for Parkinson’s Disease,” Université de Sorbonne, 2021.
- [79] M. M. Salman, Z. Al-Obaidi, P. Kitchen, A. Loreto, R. M. Bill, and R. Wade-Martins, “Advances in applying computer-aided drug design for neurodegenerative diseases,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 9, p. 4688, 2021.
- [80] S. Morales-Navarro *et al.*, “Theoretical and experimental approaches aimed at drug design targeting neurodegenerative diseases,” *Processes*, vol. 7, no. 12, p. 940, 2019.
- [81] E. Mormont, “Le traitement médicamenteux des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson,” *Louv. Med.*, vol. 139, no. 7, pp. 411–417, 2020.
- [82] A. Kabra, R. Sharma, R. Kabra, and U. S. Baghel, “Emerging and alternative therapies for Parkinson disease: an updated review,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 24, no. 22, pp. 2573–2582, 2018.
- [83] M. J. Armstrong and M. S. Okun, “Choosing a Parkinson disease treatment,” *Jama*, vol. 323, no. 14, p. 1420, 2020.

# *Chapitre III*

*Etude in silico pour identifier  
des inhibiteurs multi-cibles  
contre la maladie de Parkinson  
avec une nouvelle série des  
molécules bioactives.*

## 1. Introduction

Les maladies neuro-dégénératives se caractérisent par une dégénérescence hétérogène et progressive du système nerveux central et/ou périphérique [1], ils constituent une part importante des troubles liés à l'âge et sont en train de devenir un problème majeur de santé publique [2].

La maladie de Parkinson est la maladie neurologique chronique idiopathique la plus répandue après la maladie d'Alzheimer. L'apparition et la progression de la MP peuvent être liées à une déficience mitochondriale, à une perte d'énergie, à un stress oxydatif, à une toxicité excitante, à un mauvais repliement et une accumulation de protéines, à une détérioration des mécanismes de dégradation des protéines et à des processus impliquant l'autonomie cellulaire [3].

Les monoamines oxydase (MAO, EC 1.4.3.4) sont des enzymes dépendantes de la flavine adénine dinucléotide (FAD), Les MAOs jouent donc un rôle important dans le système nerveux central et périphérique (SNC et SNP) en modulant les niveaux de neurotransmetteurs monoaminergiques [4]. La MAO-B convertit enzymatiquement la dopamine en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ); elle est donc essentielle pour les processus impliqués dans le stress oxydatif et les dommages oxydatifs qui surviennent dans la MP [5, 6]. Ainsi, les inhibiteurs de la MAO-B exercent des effets antiparkinsoniens en bloquant la dégradation de la dopamine [7] et en renforçant l'activité dopaminergique [6]. La Sélégiline et la Rasagiline sont des exemples d'inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, tandis que le Safinamide est un inhibiteur réversible puissant de la MAO-B [6, 8]. Les inhibiteurs de la MAO-B sont utiles dans le traitement des stades précoces de la MP et plus tard. En outre, des études ont indiqué que les inhibiteurs de la MAO-B ont un effet neuroprotecteur contre la neuro-dégénérescence [9]. Tous les composés inhibiteurs de la MAO-B ont un meilleur profil de sécurité et de tolérance que les agonistes dopaminergiques ou la levodopa (LD) [10], dont la thérapie actuelle repose principalement sur des stratégies de remplacement de la dopamine avec de la LD et des agonistes de la dopamine comme agents les plus bénéfiques [11].

Le récepteur A2A de l'adénosine (A2AR) est l'un des quatre sous-types de récepteurs de l'adénosine (A1R, A2AR, A2BR, A3R). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), il est couplé à la protéine G stimulante «Gs» [12]. A2AR est impliqué dans des dysfonctionnements du système nerveux comme la maladie de Parkinson, et représente par conséquent une cible thérapeutique attractive [13].

L'istradefylline est un antagoniste des récepteurs A2A de l'adénosine, disponible par voie orale à base de xanthine [14] a été approuvé pour le traitement de la maladie de Parkinson [15], tandis que la 8-chlorostyrylcaféine (CSC) est l'un des premiers antagonistes de l'A2AR avec une activité inhibitrice supplémentaire de la MAO-B [16].

La xanthine et ses dérivés font aujourd'hui l'objet d'études plus approfondies pour les troubles neuro-dégénératifs, principalement la maladie de Parkinson [17].

La caféine et les dérivés de la xanthine sont des médicaments candidats prometteurs, en raison des avantages symptomatiques qu'ils peuvent apporter dans la MP. L'administration des dérivés de la xanthine a été proposée comme stratégie non dopaminergique de neuroprotection dans la MP, et les mécanismes de protection ont été associés à l'antagonisme des récepteurs A2A de l'adénosine et à l'inhibition de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) [18].

Des recherches récentes ont montré que l'interaction des molécules avec une seule cible biologique connue est insuffisante pour inhiber, retarder, arrêter les MN [19–21]. C'est pourquoi des nouvelles approches alternatives ont récemment fait l'objet d'une attention considérable pour développer des ligands dirigés multi-cibles (LDMC), c'est-à-dire des molécules qui interagissent avec deux cibles biologiques afin d'accroître l'efficacité thérapeutique [22]. Dans la MP et la MA, les thérapies dirigées à deux cibles devraient être avantageuses et très efficaces par rapport aux traitements à cible unique [23, 24].

Dans ce chapitre, nous étudions les interactions établies entre une nouvelle série de dérivés de phénylxanthine [25] avec les cibles de la maladie de Parkinson, l'A2AR et le MAO-B. Diverses approches de chimie computationnelles ont été utilisées, notamment le docking moléculaire, la simulation MD, l'analyse de potentiel électrostatique moléculaire (PEM), l'approche de remplacement bioisostérique et la prédiction ADME-T. Une étude comparative a été menée pour valider les résultats, avec l'identification des meilleurs composés sur la base de la valeur du score et des interactions.



## 2. Matériels et méthodes

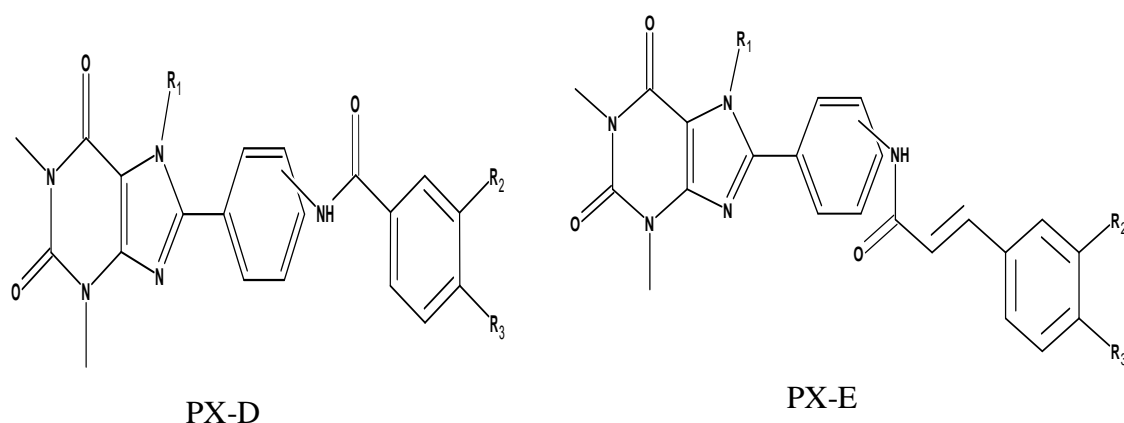
### 2.1. Préparations de cibles et de ligands

#### 2.1.1. Sélection des cibles

Les deux structures cristallographiques de MAO-B humain (PDB : 2V5Z ; résolution = 1,6 Å) en complexe avec la safinamide (SAF) [26], et A2AR humain ( PDB : 3REY ; résolution = 3,31 Å) en complexe avec le congénère de xanthine amine (XAC) [27] ont été extraites de la banque de données des protéines (RCSB) (PDB; [http:// www. rcsb. org/ pdb/ home/ home. do](http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do)) [28].

#### 2.1.2. Préparation des ligands

Optimisation de la géométrie et calcul de la fréquence des dérivés de la phénylxanthine (PX) [25] (Tableau III.1) (sans fréquences imaginaires) ont été réalisées à l'aide du logiciel Gaussian09 [29]. Les calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été effectués en utilisant la fonctionnelle B3LYP [30–32] et la base 6-31++ G(d, p) sur tous les atomes. De plus, la base de données a été créée en convertissant les structures des composés étudiés en Format "\*. mdb" utilisé comme entrée dans le logiciel: Molecular Operating Environment (MOE) version 2014.09 (Molecular Operating Environment (MOE) 2014) [33].



**Figure III.1.** Noyau de base des composés visés de série de phénylxanthines PX-D et PX-E [25].

**Tableau III.1.** Données biologiques et relations structure-activité (SAR) de l'affinités de l'A2AR (Ki A2ARh) et de pouvoir inhibiteur de MAO-B (Ki MAO-Bh) pour les composés testés [25].

Composés	L1-38	-HNCO	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ki A2ARh (μM)	Ki MAO-Bh (μM)
Istradefylline						0.05 ± 0.01	> 10
PX-D-P1	<b>L1</b>	<i>para</i> -	H	H	H	2.31 ± 0.31	1.32 ± 0.11
PX-D-P2	<b>L2</b>	<i>para</i> -	H	H	CH <sub>3</sub>	2.87 ± 0.21	2.06 ± 0.25
PX-D-P3	<b>L3</b>	<i>para</i> -	H	H	OCH <sub>3</sub>	2.67 ± 0.14	2.94 ± 0.31
PX-D-P4	<b>L4</b>	<i>para</i> -	H	Cl	H	1.52 ± 0.16	0.25 ± 0.05
PX-D-P5	<b>L5</b>	<i>para</i> -	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4.27 ± 0.51	1.92 ± 0.25
PX-D-P6	<b>L6</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	H	H	0.33 ± 0.09	0.29 ± 0.03
PX-D-P7	<b>L7</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	0.39 ± 0.06	1.21 ± 0.15
PX-D-P8	<b>L8</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	1.19 ± 0.12	0.47 ± 0.12
PX-D-P9	<b>L9</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	Cl	H	0.27 ± 0.08	1.51 ± 0.19
PX-D-P10	<b>L10</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	1.34 ± 0.16	2.97 ± 0.37
PX-D-M1	<b>L11</b>	<i>meta</i> -	H	H	H	2.91 ± 0.21	3.11 ± 0.42
PX-D-M2	<b>L12</b>	<i>meta</i> -	H	H	CH <sub>3</sub>	4.51 ± 0.57	2.17 ± 0.29
PX-D-M3	<b>L13</b>	<i>meta</i> -	H	H	OCH <sub>3</sub>	3.77 ± 0.55	2.57 ± 0.37
PX-D-M4	<b>L14</b>	<i>meta</i> -	H	Cl	H	3.61 ± 0.41	1.27 ± 0.18
PX-D-M5	<b>L15</b>	<i>meta</i> -	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4.99 ± 0.75	2.36 ± 0.31
PX-D-M6	<b>L16</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	H	H	2.03 ± 0.25	2.26 ± 0.29
PX-D-M7	<b>L17</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2.78 ± 0.33	2.57 ± 0.31
PX-D-M8	<b>L18</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	3.05 ± 0.36	2.86 ± 0.21
PX-D-M9	<b>L19</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	Cl	H	2.44 ± 0.21	0.76 ± 0.11
PX-D-M10	<b>L20</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3.59 ± 0.36	2.54 ± 0.31
PX-E-P1	<b>L21</b>	<i>para</i> -	H	H	H	4.97 ± 0.59	8.11 ± 1.03
PX-E-P2	<b>L22</b>	<i>para</i> -	H	H	F	3.41 ± 0.47	9.36 ± 1.21
PX-E-P3	<b>L23</b>	<i>para</i> -	H	CF <sub>3</sub>	H	5.18 ± 0.67	4.22 ± 0.55
PX-E-P4	<b>L24</b>	<i>para</i> -	H	Cl	H	6.43 ± 0.98	1.75 ± 0.15
PX-E-P5	<b>L25</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	H	H	1.46 ± 0.17	> 10
PX-E-P6	<b>L26</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	H	F	0.79 ± 0.11	5.04 ± 0.53
PX-E-P7	<b>L27</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	1.98 ± 0.15	> 10
PX-E-P8	<b>L28</b>	<i>para</i> -	CH <sub>3</sub>	Cl	H	0.85 ± 0.11	0.63 ± 0.11
PX-E-M1	<b>L29</b>	<i>meta</i> -	H	H	H	9.65 ± 0.98	3.42 ± 0.32
PX-E-M2	<b>L30</b>	<i>meta</i> -	H	H	F	7.23 ± 0.86	2.48 ± 0.23
PX-E-M3	<b>L31</b>	<i>meta</i> -	H	CF <sub>3</sub>	H	7.44 ± 0.91	2.63 ± 0.31
PX-E-M4	<b>L32</b>	<i>meta</i> -	H	Cl	H	9.58 ± 1.13	> 10
PX-E-M5	<b>L33</b>	<i>meta</i> -	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	> 10	2.11 ± 0.19
PX-E-M6	<b>L34</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	H	H	5.25 ± 0.65	3.72 ± 0.52
PX-E-M7	<b>L35</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	H	F	7.74 ± 0.92	2.58 ± 0.37
PX-E-M8	<b>L36</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	7.1 ± 0.84	4.76 ± 0.68
PX-E-M9	<b>L37</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	Cl	H	9.18 ± 1.23	2.93 ± 0.41
PX-E-M10	<b>L38</b>	<i>meta</i> -	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	6.24 ± 0.77	2.55 ± 0.24

## 2.2. Protocole et validation de docking moléculaire

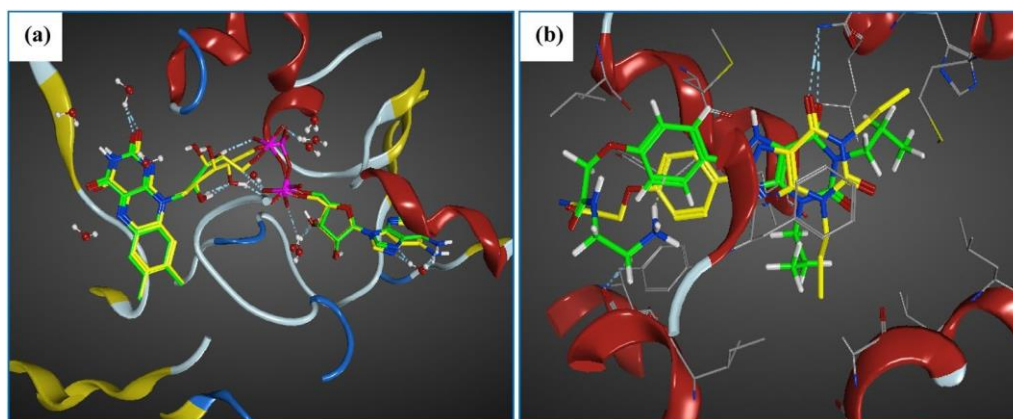
L'étude de docking moléculaire a été réalisée pour identifier les interactions entre les atomes du ligand et les résidus du site actif ainsi que leurs distances, aussi pour voir la formation du complexe ligand-récepteur et son score énergétique (S-score, Kcal/mol), dans le but de comparer les affinités des ligands choisis (L1-L38) avec les deux récepteurs (MOA-B h et A2ARh).

Pour réaliser cette étude, 38 dérivés de phénylxanthine (PX) ont été principalement retenus. Nous avons minimisé l'énergie de chaque ligand optimisée par le DFT en utilisant l'hamiltonien AM1 implanté dans le logiciel MOE [34]. La flexibilité des ligands est prise en compte alors que les protéines ou les bimolécules sont considérées comme une structure rigide dans le Molecular Operating Environment (MOE) [35].

Toutes les structures cristallographiques (rayons X) des cibles sélectionnées ont été simplifiées en éliminant les ions, les cofacteurs les ligands co-cristallins de leurs structures PDB avant d'effectuer les calculs de docking moléculaire grâce au Molecular Operating Environment (MOE) version 2014.09 [33]. De plus, les molécules d'eau ont été éliminées, au cas où il n'y ait pas d'interactions entre ces molécules et le ligand natif de chaque cible, où la présence d'eau est parfois nécessaire pour assurer un lien entre le ligand et le site actif et ainsi créer des réseaux de liaisons hydrogène. Notez que MOE permet de simuler l'existence de molécules d'eau dans l'environnement du site actif [35]. Après, les structures cristallographiques des cibles ont été corrigées, et le site actif de chacune entre elles a ensuite été isolé [34] par les outils du MOE. Les paramètres par défaut suivants ont été utilisés pour réaliser tous les processus de docking moléculaire : Placement: Triangle Matcher; Rescoring1: London dG. La fonction de scoring London dG a été utilisée pour estimer l'énergie score la plus basse du complexe correspondant à la meilleure pose des composés testés.

Pour valider la méthode du docking moléculaire, les deux ligands natifs, SAF et XAC, ont été re-dockés (Figure III.2.) dans leurs cibles MAO-Bh (PDB ID : 2V5Z) et A2ARh (PDB ID : 3REY), respectivement en utilisant le logiciel MOE (Molecular Operating Environment (MOE) 2014) [33]. Les deux cibles sélectionnées (PDB ID : 2V5Z et PDB ID : 3REY) ont été utilisées pour étudier les interactions éventuelles des dérivés testés avec la cavité des cibles MAO-Bh et A2ARh. La valeur de "root mean square deviation" (RMSD) obtenue est de l'ordre de 1 à 2 Å [36, 37] ce qui confirme la validité et la précision de cette méthode, à la fin

du docking moléculaire les interactions des meilleures conformations des complexes obtenus à partir de la simulation de docking moléculaire ont été analysées, et évaluées par les scores énergétiques les plus bas (S-score, kcal/mol) et les liaisons hydrogène.



**Figure III.2.** Validation du protocole de docking moléculaire par re-docking; (a) SAF dans la MOA-Bh, (b) XAC dans le A2ARh

### 2.3. La simulation dynamique moléculaire (DM)

Les ligands (hits) potentiels ayant un score énergétique négatif élevé et au moins une interaction stable avec les cibles MAO-Bh et A2ARh ont été soumis à des simulations de dynamique moléculaire.

Des simulations DM ont été réalisées par l'algorithme NAMD pendant 100 ns pour les deux complexes (2V5Z-composé 24) et (3REY-composé 32) avec les cavités des cibles MAO-Bh et A2ARh, respectivement, à l'aide du logiciel MOE [33]. Le logiciel MOE a prouvé sa performance dans plusieurs études récentes [38–41]. L'équation de Langevin [42] a été utilisée dans le NAMD pour générer la distribution de Boltzmann (canonique, isobare-isotherme) pour l'ensemble et les simulations. La méthode Brunger-Brooks-Karplus (BBK) a été utilisée pour intégrer l'équation de Langevin [43]. Les équations du mouvement sont décrites par Fokker-Planck [44]. L'analyse des résultats de simulation pour le complexe-L24 et le complexe-L32 pour les cibles MAO-Bh et A2ARh, respectivement, est présentée dans les figures III.6 et III.7. En outre, la meilleure conformation obtenue dans la simulation DM de deux complexes a été analysée par iMODS Server [45–47] pour étudier les valeurs propres, la variance, la déformabilité, la carte de co-variance et le réseau élastique.

## **2.4. Le potentiel électrostatique moléculaire (PEM)**

L'analyse quantitative de PEM a été réalisée à l'aide de logiciel Multiwfn 3.8 [48] en combinaison avec l'utilitaire Cubegen du logiciel Gaussian. Le potentiel électrostatique (PES) a été visualisé en utilisant le logiciel Visual Molecular Dynamics (VMD) [49] basé sur les données de Multiwfn. De plus, certains descripteurs statistiques définis par Murray et son équipe [50] ont été étudiés afin d'obtenir des interprétations quantitatives autour de la surface moléculaire de van der Waals. Ces descripteurs concernent les grandeurs statistiques suivantes : variance totale (VT), variance positive (VP), variance négative (VN), surface positive (SP) et surface négative (SN).

## **2.5. Le remplacement bioisostérique**

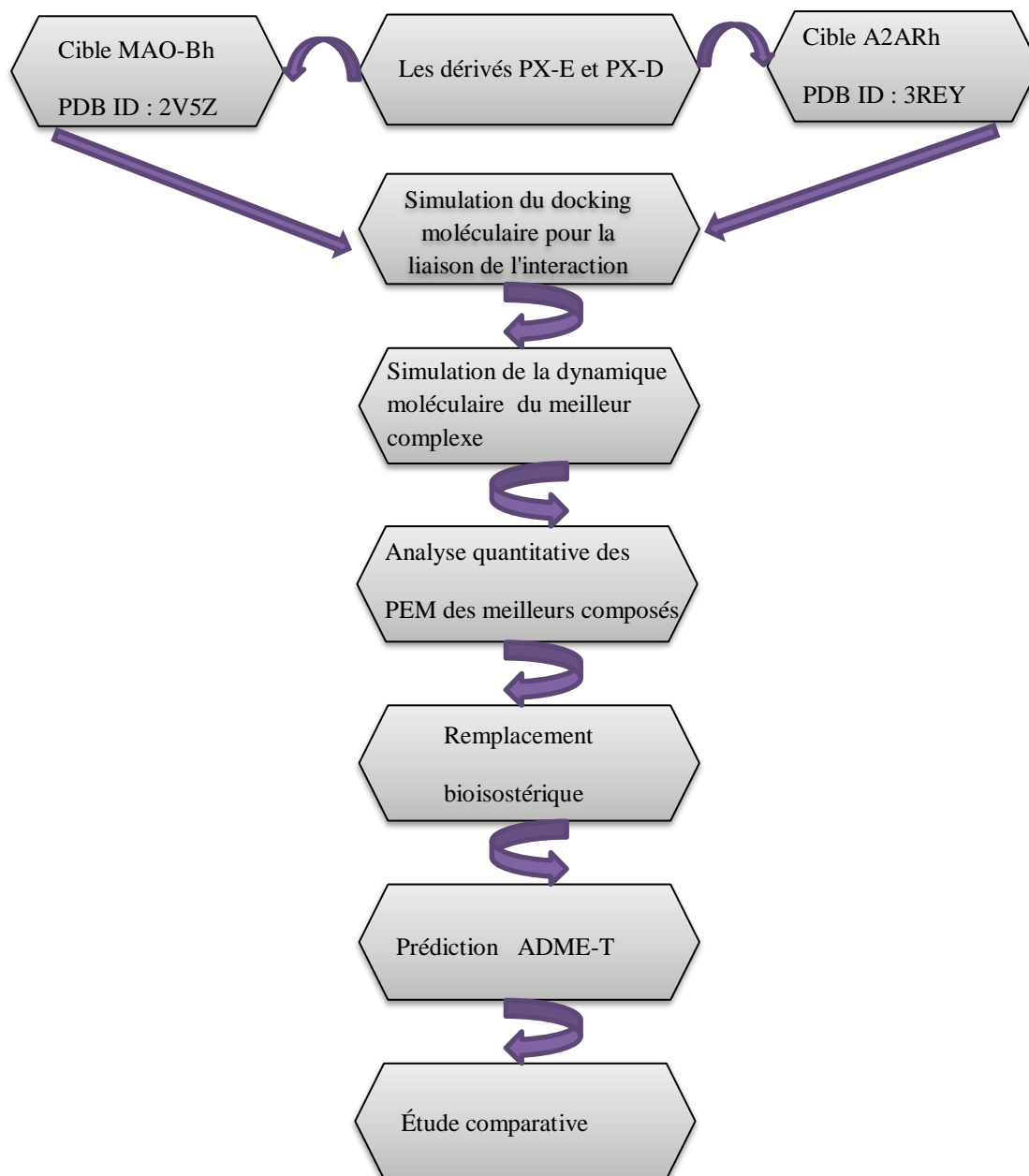
Le remplacement bioisostérique des meilleurs composés obtenus après les simulations de docking/dynamique moléculaire a été effectué pour la conception de nouveaux analogues ayant une activité biologique similaire et des caractéristiques supplémentaires améliorées. Le remplacement bioisostérique a été réalisé en utilisant le serveur web en ligne Molopt [51]. Cette méthode basée sur le remplacement des substitutions moléculaires par des groupes chimiques ayant des propriétés biologiques similaires.

## **2.6. Analyse des propriétés physico-chimiques et prédiction des propriétés ADME-T**

On a eu recours au serveur SwissADME ([http:// www. swissadme. ch/](http://www.swissadme.ch/)) [52] pour calculer les différentes propriétés physicochimiques telles que TPSA (surface polaire topologique), nROT (nombre de liaisons rotatives), MW (masse moléculaire), LogP (logarithme du coefficient de partage du composé entre le n-octanol et l'eau), nHA (Nombre de liaisons hydrogène acceptrices) et nHD (Nombre de liaisons hydrogène donneuses) en vue de vérifier les différentes règles, à savoir : Lipinski, Veber et Egan.

Concernant la partie ADME-T, nous avons utilisé le serveur pkCSM ([http:// biosig. unime lb.edu. au/ pkcsm/ prediction](http://biosig.unime.lb.edu.au/pkcsm/prediction)) [53] pour prédire les propriétés suivantes : l'absorption [Caco-2 : adénocarcinome du côlon, HIA : absorption intestinale humaine, perméabilité de la peau (logKp)], distribution [SNC : perméabilité du système nerveux central, BHE : perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, VDss (humain) (le volume de distribution), métabolisme (inhibiteur du CYP1A2, inhibiteur du CYP2C19, inhibiteur du CYP2D6, substrat du CYP2D, substrat du CYP2D), excrétion (substrat OCT2 rénal : transporteur de cations organiques 2,

clairance totale). Le serveur Protox II [54–56] a été également utilisé pour tester successivement les voies toxicologiques, y compris la toxicité pour des organes, la toxicité et les voies de réponse au stress, afin de déterminer la toxicité des composés sélectionnés L24, L32 et leurs analogues, ainsi que de la Rasagiline (médicament standard) pour MAOBh et de l'Istradefylline (médicament standard) pour A2ARh.



**Figure III.3.** Protocole général des étapes de calcul, ainsi que des méthodes utilisées dans l'étude.

### 3. Résultats et discussion

#### 3.1. Analyse du score énergétique et de poses

Il est possible de déterminer l'efficacité des composés étudiés en mesurant leur énergie de score et en analysant les interactions non covalentes entre les composés et les cavités du site de liaison des cibles sélectionnées. Après le calcul de docking moléculaire de tous les composés dans les sites actifs des deux cibles (PDB ID : 2V5Z et PDB ID : 3REY), les résultats du docking moléculaire ont été analysés et discutés en fonction de divers paramètres tels que l'affinité (S-score), les interactions (types et distances). La stabilité du complexe cible-composé dépend de la forte affinité de liaison entre ces deux entités, ce qui est justifié par le score énergétique négatif du complexe formé. D'autre part, les liaisons non covalentes (liaisons hydrogène et interactions hydrophobes...) assurent la formation des complexes (cible-composé), et elles peuvent être classées comme suit : les distances des liaisons hydrogène comprises entre 2,5 et 3,1 Å sont considérées comme des interactions fortes, et celles comprises entre 3,1 et 3,55 Å comme des interactions faibles [57–59]. Concernant les interactions hydrophobes, la gamme optimale de ces interactions se situe entre 3.3 et 3.8 Å [60]. Toutefois, d'autres chercheurs ont proposé une valeur relativement plus élevée [61, 62].

##### 3.1.1. Les poses et les interactions des composés avec les résidus de site actif de la cible MAO-Bh (PDB ID : 2V5Z)

Les résultats de docking moléculaire des meilleurs dérivés de la phénylexanthine avec la cavité de la cible MAO-Bh sont présentés dans le tableau III.2 (pour les autres composés, voir l'annexe A.). Les scores énergétiques (des complexes formés) et les interactions des trois meilleurs composés avec la cible MAO-B sont présentés dans le tableau III.2 (pour les autres composés, voir l'annexe A.) La plupart d'entre eux ont des interactions de types hydrogène et/ou hydrophobe avec les résidus communs du site actif: Tyr60, GLY58, Cys397, Ile199, Gln206, Tyr326 et Tyr398 (voir l'annexe E).

**Tableau III.2.** S-score (énergie), RMSD, et interactions entre les meilleurs composés et les résidus du site actif de la cible MAO-Bh.

MAO-Bh (PDB ID: 2V5Z)							
Composés	S-score (kcal/mol)	RMSD	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif de MAO-Bh				
			Atome du composé	Atomes de récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type de liaison d'interaction	Distance (Å)
<b>Ligand natif (SAF)</b>	- 7.604	2.760	6-ring	CA	ILE199(A)	pi-H	4.79
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-H	3.91
<b>L9</b>	- 9.218	3.159	O25	SG	CYS397(A)	H-donor	3.17
			C27	SG	CYS397(A)	H-donor	4.22
			6-ring	CB	TYR398(A)	pi-H	3.92
<b>L10</b>	- 9.882	3.187	O25	SG	CYS397(A)	H-donor	3.34
			C27	SG	CYS397(A)	H-donor	4.22
			6-ring	CA	ILE199(A)	pi-H	3.79
			6-ring	CB	TYR398(A)	pi-H	3.90
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.85
<b>L24</b>	- 10.160	2.467	Cl 48	O	LEU164(A)	H-donor	3.60
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.58
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.90

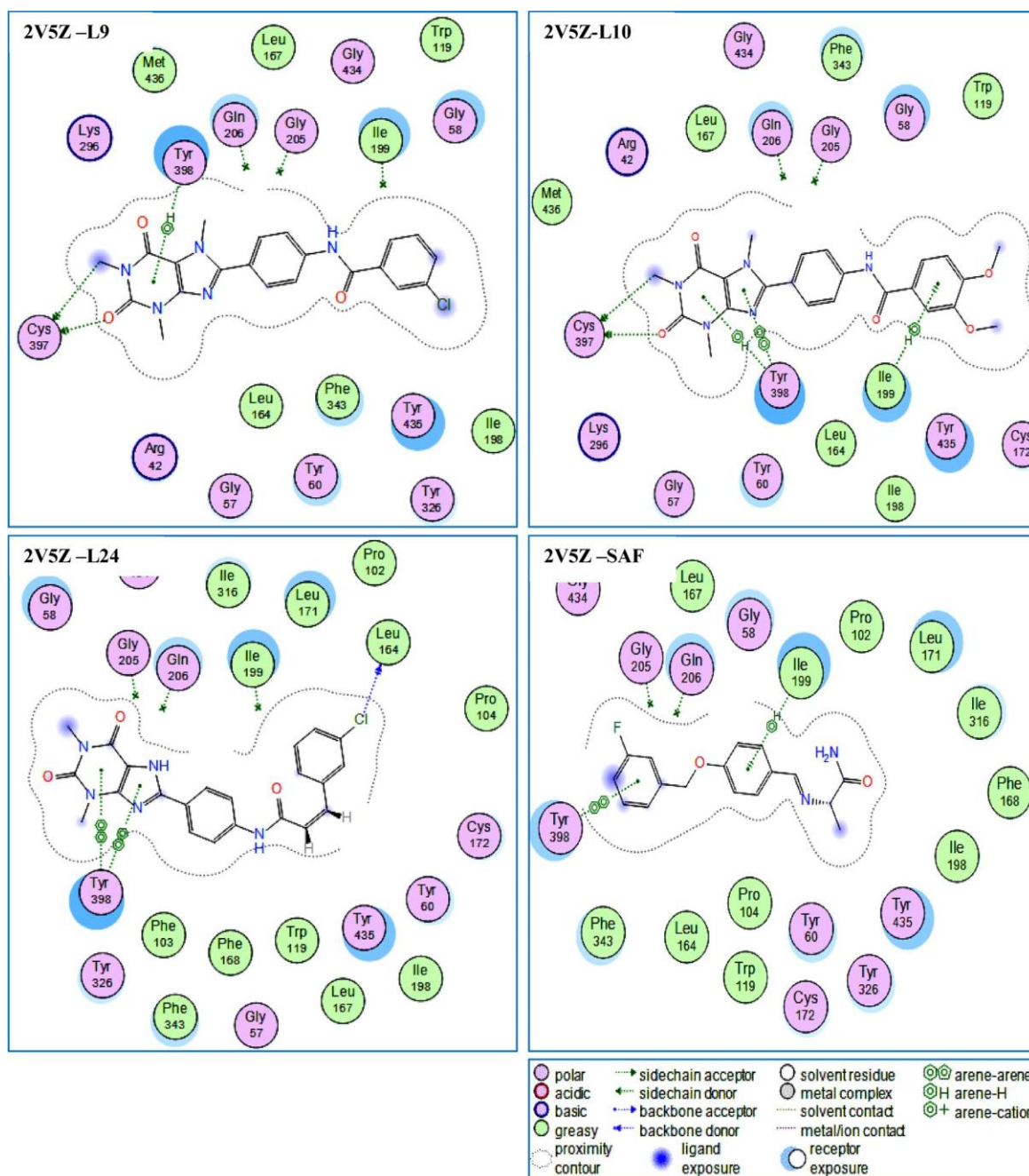
Selon les résultats du docking moléculaire et de score énergétique, les composés L13, L24 et L33 ont montré la meilleure affinité de liaison (score de docking = - 10,086, - 10,160 et - 10,186 kcal/mol, respectivement) avec la cavité de la cible MAO-Bh. En outre, nous pouvons remarquer clairement que le composé L24 établit plus d'interactions que les composés L13 et L33 (voir le tableau III.2, l'annexe A et l'annexe E). D'autre part, comme le montre le tableau III.2, les composés L9 et L10 interagissent avec les résidus du site actif de la cible MAO-Bh et donnent un score énergétique négatif élevé en présentant plusieurs types d'interactions. Le composé L33 donne une seule interaction hydrophobe (pi-H) avec le site de liaison de MAO-Bh. Plus, aucune interaction n'est apparue entre le composé L13 et la cavité en question (voir l'annexe A et l'annexe E). L'atome de chlore de composé L24 forme une liaison hydrogène faible [57–59] avec le résidu LEU164(A) du site actif de MAO-Bh à une distance de 3,60 Å. De plus, deux interactions hydrophobes sont observées pour ce composé avec le même résidu : TYR398(A) (Tableau III.2). Bien que le complexe formé par le composé L10 ne présente pas le score énergétique négatif le plus élevé par rapport aux autres



dérivés, il a établi cinq interactions avec les résidus du site actif de la cible MAO-Bh. Ce composé a donc participé à la formation de deux liaisons hydrogène faibles [57–59], la première étant formée entre l'atome O25 du composé et le SG de la CYS397(A) à une distance de 3,34 Å, et la deuxième entre l'atome O27 et le même résidu à une distance de 4,22 Å. Les trois autres interactions hydrophobes formées sont deux interactions pi-H établies entre le cycle à 6 chaînons du composé et les deux résidus ILE199(A) et TYR398(A), ainsi qu'une interaction pi-pi formée entre le cycle à 5 chaînons de ce composé et le résidu TYR398(A) (Tableau III.2).

De même, l'interaction de L9 avec la cavité de la cible MAO-Bh a montré un score énergétique faible (score de docking = - 9,218 kcal/mol) qui a été confirmé par la formation de deux liaisons hydrogène et une interaction hydrophobe avec les résidus du site actif de la cible MAO-Bh. Ainsi, deux liaisons hydrogène faibles [57–59] (3,17 et 4,22 Å respectivement) ont été établies entre les atomes O25 et O27 du composé L9 et le SG du même résidu CYS397(A), une autre interaction hydrophobe pi-H s'est formée entre le cycle à 6 chaînons de ce composé et le CB du TYR398(A) (Tableau III.2, Figure III.4).

Par ailleurs, la littérature [16] indique que la position du SAF est assez particulière de telle sorte que le cycle aromatique halogéné se trouve dans la cavité d'entrée, tandis que la partie polaire est placée dans une cage aromatique et dirigée vers le cofacteur flavine adénine dinucléotide (FAD). Des études précédentes [26, 63, 64] ont en outre indiqué que la cavité de la MAO-B contient deux parties qui peuvent être identifiées comme la cavité d'entrée et la cavité de substrat en face de la FAD.



**Figure III.4.** Visualisation 2D des modes de liaison des meilleurs composés L9, L10, L24 et SAF dans le site actif de la cible MAO-Bh.

La figure III.4 montre que le composé L10 docké dans la cavité du MAO-B est orienté de la même manière que le ligand co-cristallisé SAF [26]. De Plus, plusieurs études [65–69] ont rapporté que TYR398(A) et ILE199(A) ont un rôle très important dans le site de liaison de la cible MAO-Bh en raison de leurs interactions hydrophobe avec le ligand natif SAF. De même, ces résidus contribuent également aux interactions hydrophobes du composé docké L10 (Tableau III.2). Aussi, comme nous l'avons indiqué précédemment, ce composé a établi deux

liaisons hydrogène faibles avec le même résidu CYS397(A) à des distances de 3,34 et 4,22 Å, respectivement (Tableau III.2, Figure III.4).

D'autre part, des interactions hydrophobes ont été observées entre les composés L9 et L24 et le TYR398(A) et d'autres résidus tels que le CYS397(A) et le LEU164(A).

Concernant les résultats expérimentaux ( $K_i$ ) [25] et en comparons avec nos résultats, une bonne corrélation a été observée entre les résultats *in vitro*/et *in silico*, impliquant une forte relation entre l'affinité (entre la cible MAO-Bh et ces composés) et l'activité des composés sur cette cible. En général, on peut affirmer que tous les composés s'intègrent bien dans la cavité de liaison de MAO-Bh qui forme les interactions récepteur-ligand prévues.

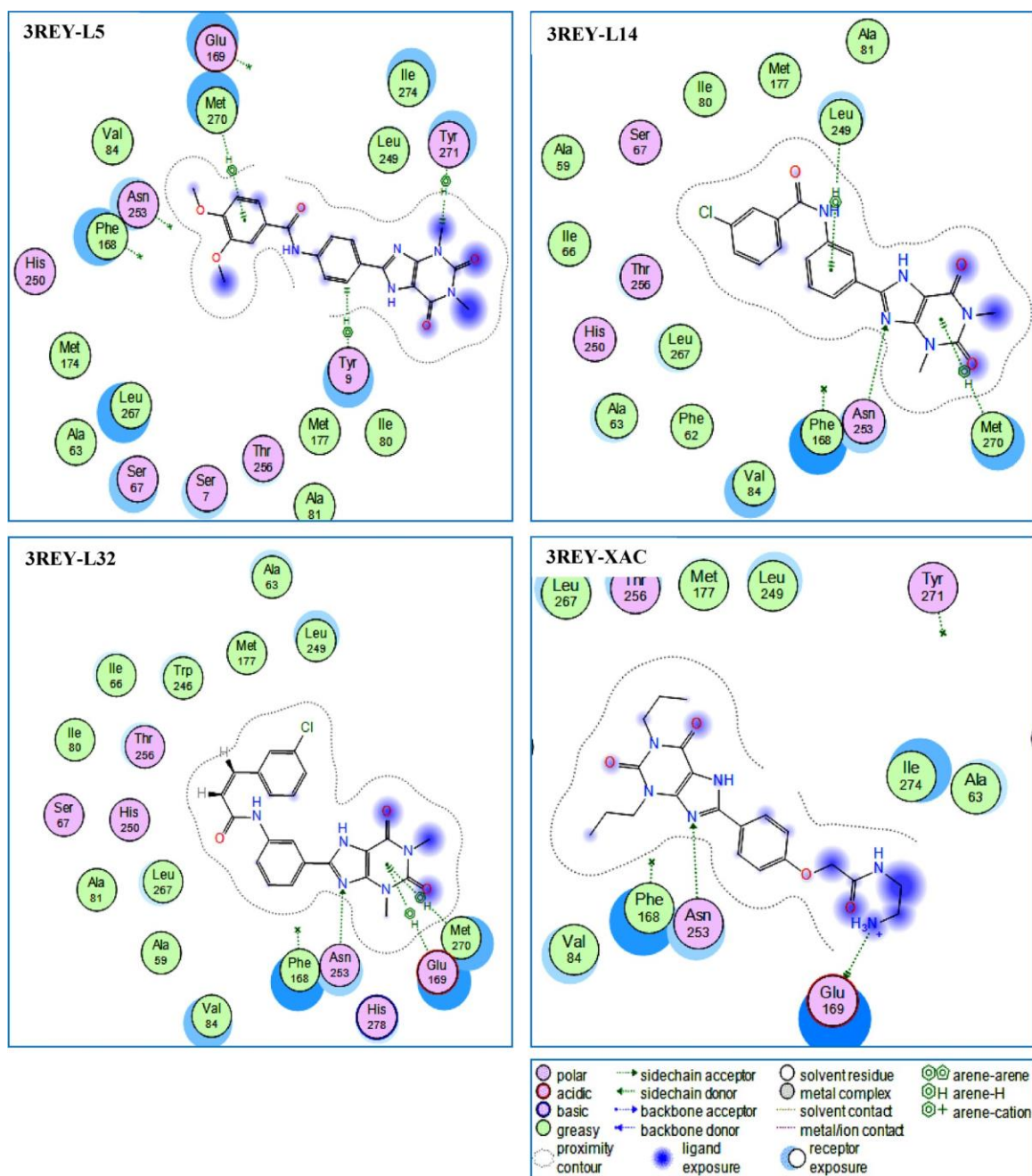
### 3.1.2. Les poses et les interactions des composés avec les résidus de site actif de la cible A2ARh (PDB ID : 3REY)

Les résultats du docking moléculaire des meilleurs dérivés de (PX) au sein de la cavité de la cible A2ARh sont présentés dans le tableau III.3 (pour les autres composés, voir l'annexe B).

**Tableau III.3.** S-score (énergie), RMSD et interactions entre les meilleurs composés et les résidus du site actif de la cible A2ARh.

A2ARh (PDB ID: 3REY)							
Composés	S-score (kcal/mol)	RMSD	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif d'A2ARh				
			Atome du composé	Atomes de récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type de liaison d'interaction	Distance (Å)
<b>Ligand natif (XAC)</b>	-7.618	6.813	N6	OE2	GLU169(A)	H-donor	2.80
			N3	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	3.32
<b>L5</b>	-6.926	2.019	C11	6-ring	TYR9(A)	H-pi	4.21
			C28	6-ring	TYR271(A)	H-pi	4.74
			6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.86
<b>L14</b>	-7.281	2.140	N 8	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.94
			6-ring	CD2	LEU249(A)	pi-H	4.44
			6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.67
<b>L32</b>	-7.344	1.547	N 8	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.85
			6-ring	CB	GLU169(A)	pi-H	4.54
			6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.73

D'après le tableau III.3, les trois composés L5, L14 et L32 (Figure III.5) ont été prédits comme ayant la meilleure affinité avec l'A2ARh, formant les complexes les plus stables, avec les scores énergétiques les plus bas : -6,926, -7,281 et -7,344 kcal/mol respectivement, lesquels interagissent avec différents résidus du site actif de la cible A2ARh.



**Figure III.5.** Visualisation 2D des modes de liaison des meilleurs composés L5, L14, L32 et XAC dans le site actif de la cible A2ARh.

Les composés L14 et L32 étaient profondément fixés dans le site de liaison du A2ARh et formaient de fortes [57–59] liaisons hydrogène accepteur avec l'ASN253(A) à 2,94 et 2,85 Å respectivement (Tableau III.3, Figure III.5). D'autre part, beaucoup de littérature [22, 70–72] a été confirmée que les acides aminés ASN253(A) et MET270(A) sont des résidus clés dans le site de liaison de la cible A2ARh.

Il est intéressant de noter que la valeur du score énergétique du composé L32 est très proche de celle du ligand natif XAC (-7,344 kcal/mol) vs -7,618 kcal/mol (Tableau III.3). De plus, ce composé a donné une valeur de score énergétique négative élevée par rapport aux quatre drogues standard suivantes: la caféine, 8-chlorostyrylcaféine, Istradefylline et Théophylline (-7,344 kcal/mol vs. -5,256, -6,416, -7,343, et -4,723 kcal/mol) (Tableau III.3). D'autre part, deux liaisons hydrogène (H-accepteur et H-donneur) sont formées entre le ligand co-cristallisé XAC et le site actif du A2ARh (Tableau III.3, Figure III.5). Il en résulte que le XAC est fortement lié à la cavité, ce qui explique son inhibition complète de cette enzyme. Le composé L32 partage la même région de liaison avec une pose similaire à celle du ligand natif XAC (Figure III.5). Cependant, ce composé forme une liaison hydrogène et deux interactions hydrophobes. La liaison forte [57–59] accepteur d'hydrogène apparaît entre l'atome d'azote (N8) du composé et le résidu clé : ASN253(A) à une distance de 2,85 Å (Figure III.5). En plus, on observe deux interactions hydrophobes (pi-H), la première est établie entre le cycle à 6 chaînons du composé et GLU169(A), la seconde est formée entre le cycle à 6 chaînons du composé et MET270(A) (Figure III.5).

Parallèlement, nous avons noté que les deux composés L5 et L14 étaient impliqués dans la formation de plus d'interactions (trois interactions) avec la cavité cible du A2ARh par rapport aux autres composés étudiés (Tableau III.3, Figure III.5). La valeur du score énergétique obtenu pour le composé L14 (-7,281 kcal/mol) est très proche de celle du ligand de référence XAC (-7,618 kcal/mol), tout en établissant trois interactions avec les résidus du site actif de l'A2ARh. La liaison forte [57–59] accepteur d'hydrogène observée entre l'atome d'azote (N8) de ce composé et le résidu clé : ASN253(A) à une distance de 2,94 Å (Tableau III.3). Deux interactions hydrophobes (pi-H) ont également été constatées, la première étant établie entre le cycle à 6 chaînons du composé et LUE249(A), la seconde étant formée entre le cycle à 6 chaînons du composé et MET270(A) (Figure III.5).

Le complexe formé avec le composé L5 présente le score énergétique (S-score) négatif le plus bas (-6,926 kcal/mol) (Tableau III.3) par rapport au composé XAC. Le composé L5

montre deux interactions hydrophobes (H-pi) : la première s'est formée entre l'atome de carbone (C11) et le cycle à 6 chaînons de TYR9(A); la seconde s'est établie entre l'atome de carbone (C28) et le cycle à 6 chaînons de TYR271(A). Le cycle à 6 chaînons du composé L5 présente également une interaction hydrophobe (pi-H) avec MET270 (A) (Tableau III.3, Figure III.5). En plus, certains composés comme L15, L28, L31, L33 et L35 ont des scores énergétiques négatifs élevés par rapport au composé XAC et d'autres composés, mais malheureusement, ces composés n'ont pu établir aucune interaction avec les résidus du site actif de la cible A2ARh (voir l'annexe B et l'annexe F).

En comparant les résultats expérimentaux [25] et *in silico*, on trouve une forte corrélation entre eux, ce qui peut s'expliquer par l'existence d'une relation entre le score énergétique (affinité) et le  $K_i$  (activité).

## 3.2. La simulation de la dynamique moléculaire

### 3.2.1. Les propriétés thermodynamiques

On a étudié l'évolution des propriétés thermodynamiques des meilleurs composés (L24 et L32) dans l'ensemble NVT. De même, nous avons effectué la minimisation de l'énergie sur les meilleurs complexes obtenus après un docking à 600 ps, suivi d'une simulation (cycles de production MD) jusqu'à 100 ns en trois étapes sous contraintes (Tableau III.4).

**Tableau III.4.** Propriétés thermodynamiques calculées en unités de bobines.

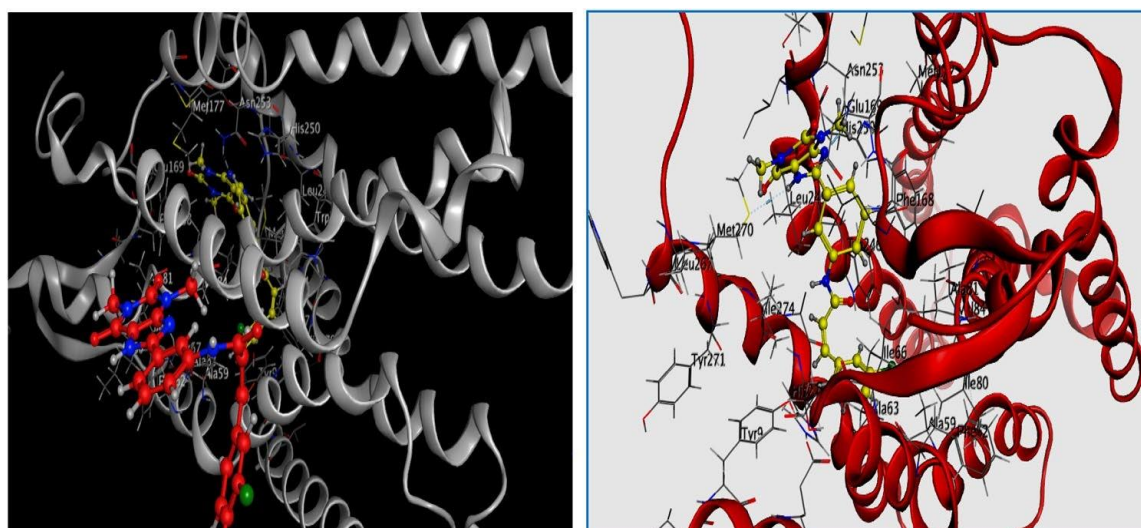
Stade	Méthode	H	U	EKT	P	V
<b>SP<sub>1</sub></b>	L24NVT	25.236±0.001	-1256.33 ± 0.021	4523.22±0.030	-42.23 ± 0.050	44,205.320
	L32NVT	33.215±0.002	-2550.22 ± 0.031	5123.00±0.001	-44.23 ± 0.020	54,510.230
	L24NVT	12.32±0.004	-2200.00 ± 0.201	5620.36±0.050	55.21 ± 0.010	46,520.231
	L32NVT	27.256±0.001	-3230.22 ± 0.101	623.00±0.040	-46.23 ± 0.0240	46,402.230
	L24NVT	14.214±0.005	-4052.00 ± 0.051	4015.22±0.021	70.25 ± 0.120	55,402.550
	L32NVT	42.56±0.004	-4652.22 ± 0.021	4320.22±0.041	162.33 ± 0.50	54,232.005
<b>SP<sub>2</sub></b>	L24NVT	12.50±0.001	-2401.72 ± 0.041	3562.22 ± 0.011	-220.32 ± 0.060	45,602.236
	L32NVT	49.254±0.005	-3620.20 ± 0.001	5523.22 ± 0.020	-204.01 ± 0.022	55,802.506
	L24NVT	52.23±0.044	-3120.55 ± 0.021	4560.23 ± 0.016	155.23 ± 0.050	57,801.230
	L32NVT	40.00±0.045	-4201.23 ± 0.051	5236.22 ± 0.001	-48.50 ± 0.055	49,502.236
	L24NVT	29.203±0.042	-3562.55 ± 0.041	4156.32. ± 0.025	-120.30 ± 0.062	48,532.0452
	L32NVT	52.036±0.052	-4482.96 ± 0.001	5236.22 ± 0.061	-55.63 ± 0.040	47,625.520
<b>SP<sub>3</sub></b>	L24NVT	55.26±0.052	-4540.56 ± 0.051	4524.55 ± 0.042	-60.23 ± 0.004	57,052.236
	L32NVT	21.22±0.052	-5220.36 ± 0.010	5526.23 ± 0.101	-46.55 ± 0.040	46,500.210
	L24NVT	54.152±0.055	-3623.55 ± 0.001	5580.35 ± 0.100	-47.55 ± 0.0050	46,235.850
	L32NVT	45.236±0.042	-4256.23 ± 0.001	6963.66 ± 0.200	123.22 ± 0.0010	55,520.369
	L24NVT	49.303±0.040	-4640.25 ± 0.001	4940.23 ± 0.300	-60.23 ± 0.060	54,723.230
	L32NVT	57.520±0.053	-5265.25 ± 0.001	56,438.90 ± 0.070	46.25 ± 0.050	4545.236



Où : Pression  $P = P^* \epsilon / \sigma - 3$ . Énergie de configuration  $U = U^* N \epsilon$ . Énergie cinétique de translation  $EKT = EKT^* N \epsilon$  et l'enthalpie  $H = H^* N \epsilon$



**Figure III.6.** Le composé 24 s'est bien docké (en rose) dans le site de liaison de MAO-Bh et a obtenu le score dock le plus élevé ; il y a également une différence claire entre la position finale du ligand et la position du docking (en vert) après une simulation de dynamique moléculaire (DM) (en rose) dans NVT.



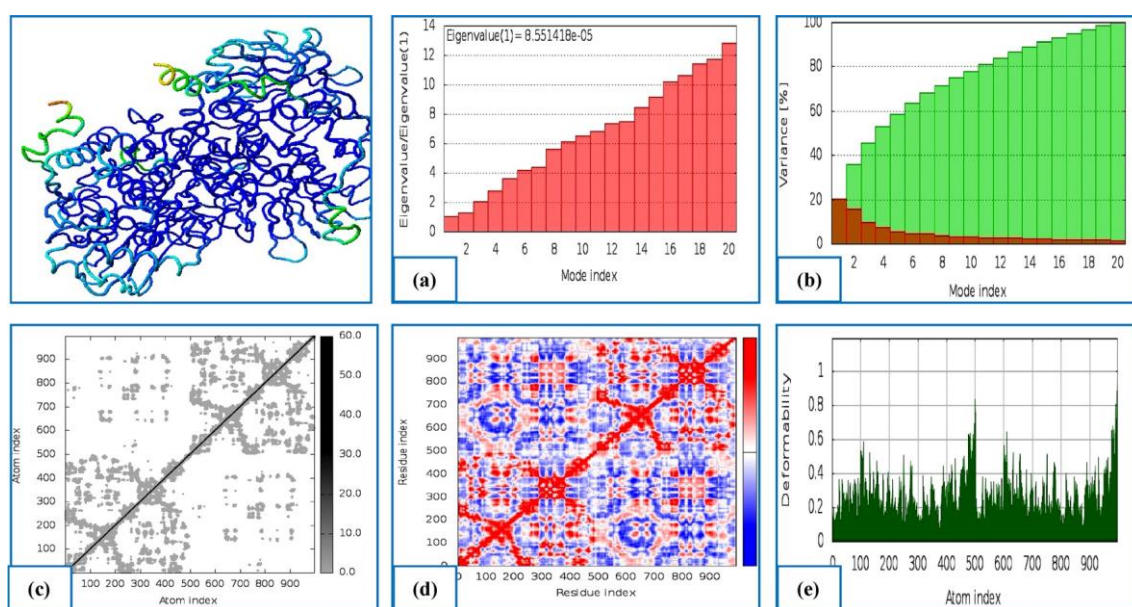
**Figure III.7.** Le composé 32 s'est bien docké (en jaune) dans le site de liaison de A2ARh et a obtenu le score dock le plus élevé ; il y a également une différence claire entre la position finale du ligand et la position du docking (rouge) après une simulation de dynamique moléculaire (DM) (jaune) dans NVT.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.4 et ont révélé que l'énergie du complexe A2ARh-composé 32 est faible par rapport au complexe MAO-Bh-composé 24 dans les unités NVT, et que la fluctuation de la pression du récepteur complexe est importante. Par conséquent, les composés 32 et 24 ont été prédits comme étant les systèmes les plus interactifs pour les deux cibles A2ARh et MAO-Bh, respectivement.

Enfin, ces résultats sont parfaitement en accord avec les résultats de docking moléculaire (Figures III.6 et III.7). En plus, nous pouvons clairement voir que le complexe A2ARh-composé 32 est plus stable que le complexe MAO-Bh-composé 24, ce qui signifie que ce dernier est en position Para, qui est moins stable que la position Meta.

### 3.2.2. Les propriétés de la dynamique structurelle

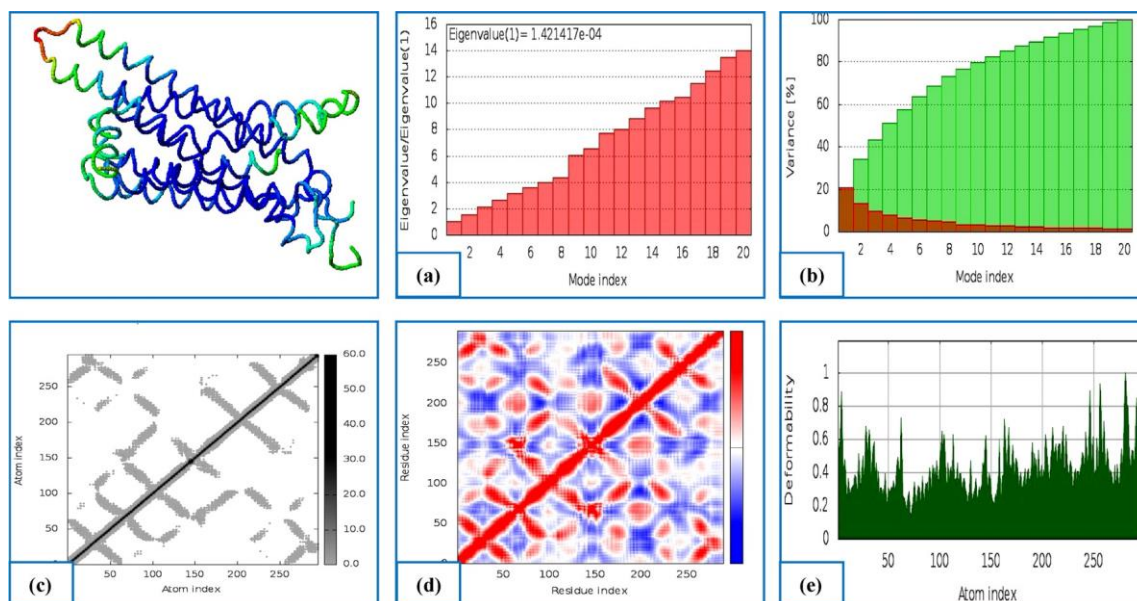
L'évolution de la dynamique structurelle a été étudiée pour les deux meilleurs complexes obtenus après le docking moléculaire MAO-Bh-L24 et A2ARh-L32. L'analyse en mode normal (NMA) des deux complexes : MAO-Bh-Ligand 24 et A2ARh-Ligand 32 a été illustrée dans les figures III.8a-e et III.9a-e.



**Figure III.8.** Résultats de la simulation de dynamique moléculaire du complexe MAO-Bh-L24 docké. (a) Valeur propre, (b) variance (la couleur rouge indique les variances individuelles et la couleur verte indique les variances cumulées), (c) réseau élastique (les régions grises plus foncées indiquent les régions plus rigides) du complexe, (d) carte de co-



variance (mouvements corrélés (rouge), non corrélés (blanc) ou anti-corrélés (bleu)), (e) mobilité du facteur B.



**Figure III.9.** Résultats de la simulation de dynamique moléculaire du complexe A2ARh-L32 docké. (a) valeur propre, (b) variance (la couleur rouge indique les variances individuelles et la couleur verte indique les variances cumulées), (c) réseau élastique (les régions grises plus foncées indiquent les régions plus rigides) du complexe, (d) carte de co-variance (mouvements corrélés (rouge), non corrélés (blanc) ou anti-corrélés (bleu)), (e) mobilité du facteur B.

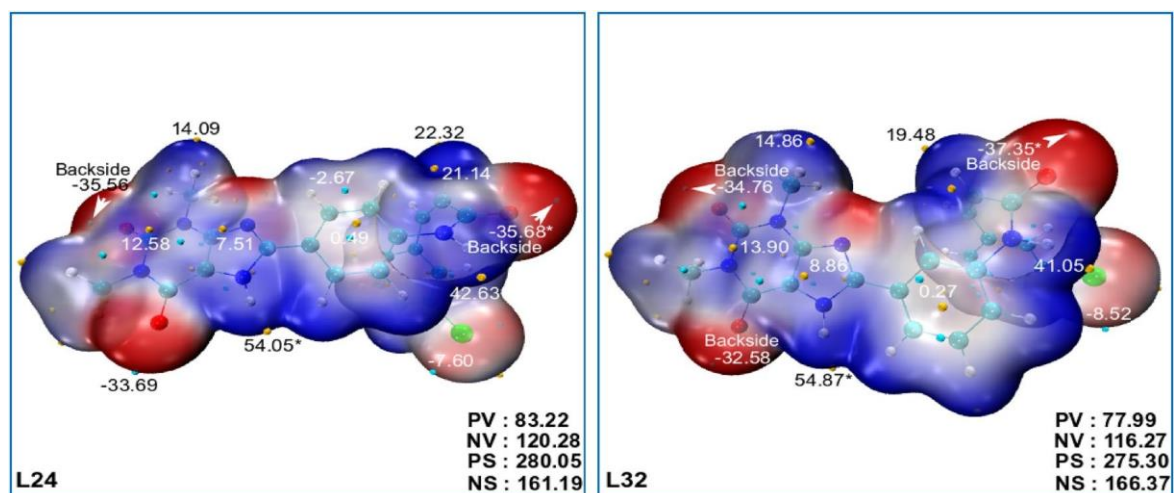
L'étude de la dynamique moléculaire montre que les deux complexes étudiés ont une valeur propre élevée de  $8,551418 \times 10^{-5}$  et  $1,421417 \times 10^{-4}$ , respectivement, comme l'illustrent les figures III.8a et III.9a. Cependant, la cartographie de la variance montre un degré plus élevé de variances cumulées que de variances individuelles (Figure III.8b et III.9b). La cartographie du réseau élastique et la co-variance ont également donné des résultats assez satisfaisants, comme le montrent les figures III.8c, d et III.9c, d, respectivement. Les graphes de déformabilité des complexes MAO-Bh-Ligand 24 et A2ARh-Ligand 32 illustrent les pics dans les graphes qui correspondent aux régions de la protéine avec déformabilité (Figure III.8e et III.9e). Enfin, les deux dérivés de phénylxanthine sélectionnés peuvent être utilisés comme des agents potentiels pour le traitement des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson.

En général, dans notre étude, les composés : L24 et L32 se sont révélés être les plus puissants contre la maladie de Parkinson avec une inhibition significative des cibles MAO-Bh et A2ARh, respectivement. Cependant, des recherches in vitro et in vivo plus approfondies devraient être menées sur L24 et L32 afin de confirmer les résultats de cette étude.

### 3.3. L'analyse quantitative du potentiel électrostatique moléculaire (PEM)

Le potentiel électrostatique (PES) est un guide pertinent pour révéler et prédire les interactions non covalentes entre les molécules en interaction [73].

Le signe de la PES en chaque point de la surface moléculaire est déterminé par l'une des deux distributions de charges dominantes (électrons et noyaux). Les Surfaces de van der Waals visualisées par PES avec une isosurface de 0,001 u.a. de la densité électronique, les extrema de surface et certains des descripteurs moléculaires de L24 et L32 basés sur les statistiques sont présentés dans la figure III.10.



**Figure III.10.** Surfaces de van der Waals mappées par PES (kcal/mol) selon une échelle de couleurs allant du rouge (PES négatif) au bleu (PES positif) en passant par le blanc (PES neutre). Les régions bleues sont sensibles aux attaques nucléophiles et les régions rouges sont des sites d'attaque électrophile. L'espacement des grilles a été fixé à 0,2 Bohr, et la surface de van der Waals dénote l'isosurface de  $\rho = 0,001 \text{ e/Bohr}^3$  (u.a). Les chiffres en gras dans le coin inférieur droit correspondent à la variance positive de la PES (VP) et à la variance négative de la PSE (VN), la surface positive (A+) et la surface négative (A-), dont les unités sont respectivement (Kcal/mol)<sup>2</sup> et Å<sup>2</sup>.

Les sphères orange et cyan correspondent respectivement aux maxima et aux minima. Les valeurs marquées d'un astérisque se réfèrent aux extrema globaux. Les régions attractives (PES négatif) et répulsives (PES positif) correspondent respectivement aux couleurs rouge et bleue. Les régions positives sont vulnérables aux attaques nucléophiles, tandis que les régions négatives attirent de préférence les réactifs électrophiles. La valeur du PES est proche de zéro dans les régions colorées en nuances de blanc, où la molécule est majoritairement non polaire. Comme on s'y attendait, les sites riches en électrons sont situés autour des hétéroatomes, principalement en raison des paires d'électrons libres et de l'effet électronégatif exercé par ces atomes. Pour L32, le site le plus riche en électrons (minima globaux) avec une valeur de -37,35 kcal/mol est observé au niveau de l'atome d'oxygène (O37) dans le groupe carbonyle. Ce site moléculaire est le plus réactif aux attaques électrophiles. En outre, le site le plus déficient en électrons (maxima globaux) avec une valeur de 54,87 kcal/mol est situé autour de l'hydrogène (H20) attaché à l'atome d'azote. Typiquement, les bases fortes attaquent préférentiellement ce site moléculaire où le potentiel électrostatique atteint sa valeur positive maximale.

Les mêmes sites nucléophiles et électrophiles sont localisés pour L24, mais avec des magnitudes légèrement inférieures avec des valeurs de -35,68 et 54,05 kcal/mol pour les minima globaux et les maxima globaux, respectivement. Il est important de noter que cette différence dans la magnitude des extrema globaux influencera certainement la réactivité des deux molécules. Par rapport à L32, la molécule L24 réduit sa propension à subir une attaque électrostatique électrophile d'environ 1,67 kcal/mol et sa propension à subir une attaque électrostatique nucléophile est réduite d'environ 0,82 kcal/mol.

Les variances totales ( $VT = VP + VN$ ), exprimées comme la somme des contributions positives et négatives) obtenues pour L24 et L32 sont respectivement de 203,50 et 194,26 (kcal/mol)<sup>2</sup>. Ce résultat implique une forte fluctuation de la densité de charge pour L24 par rapport à L32. Pour les deux molécules, nous avons trouvé  $VN > VP$  indiquant une forte dispersion des régions négatives par rapport aux régions positives, ce qui est un comportement typique des molécules organiques [74]. En effet, la contribution de VN est d'environ 60% par rapport à la variance totale. De plus, nous avons également trouvé  $SP > SN$ , et donc les surfaces positives couvrent des zones larges (avec une contribution de 63% par rapport à la surface totale). Ce potentiel électrostatique positif est principalement généré par les atomes d'hydrogène, qui contribuent plus à la surface positive.

### 3.4. Les analogues bioisostériques

Le remplacement bioisostérique est utilisé pour modifier rationnellement les composés L24 et L32 (qui sont considérés comme des inhibiteurs puissants contre les cibles MAO-Bh et A2ARh respectivement) afin de concevoir des analogues de ces derniers ayant une activité biologique similaire et des caractéristiques supplémentaires améliorées. Tous les résultats sont présentés dans le tableau III.5.

**Tableau III.5.** Remplacement bioisostérique *in silico* basé sur la méthode de comparaison des similitudes.

Composés	Structures	Groupe remplaçable	Transformation dans les études précédentes	Structure analogue Smiles			
<b>L24</b> (position- <i>para</i> )			J. Med. Chem., 1992, 35,177–184 [75]	Analogue-1-(L24)  <chem>Cn1c(=O)c2[nH]c(-c3ccc(NC(=O)C=Cc4cccc(Cl)c4)cc3)nc2n([N+](=O)[O-])c1=O</chem>			
			Bioorg. Med. Chem., 2008, 16,10,061–10,074 [76]	Analogue-2-(L24)  <chem>Cn1c(=O)c2[nH]c(-c3ccc(NC(=O)OCc4cccc(Cl)c4)cc3)nc2n(C)c1=O</chem>			
			<b>L32</b> (position- <i>meta</i> )			Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 1498–1501 [77]	Analogue-1-(L32)  <chem>Cn1c(=O)c2[nH]c(-c3cccc(NC(=O)OC=Cc4cccc(Cl)c4)c3)nc2n(C)c1=O</chem>
						J. Med. Chem., 2008, 51, 6348–6358 [78]	Analogue-2-(L32)  <chem>Cn1c(=O)c2[nH]c(-c3cccc(NC(=O)NC(=O)c4cccc(Cl)c4)c3)nc2n(C)c1=O</chem>

Les résultats obtenus (Tableaux III.2, III.3 et III.4) précédents montrent clairement que L24 et L32 sont les meilleurs composés parmi les dérivés de (PX) testés.

Nous avons proposé des analogues en utilisant la méthode de remplacement bioisostérique des deux composés qui ont une bonne affinité contre les sites des cibles MAO-Bh et A2ARh respectivement. L'idée consiste à remplacer un fragment dans le but d'identifier des nouveaux analogues afin de déterminer s'ils peuvent être utilisés pour améliorer les propriétés d'un composé leader.

### 3.5. Analyse des propriétés ADME-T et drug-likeness

Les calculs des propriétés physicochimiques et l'évaluation du drug-likeness des meilleurs composés obtenus à partir de calculs de docking/dynamique moléculaire : L24 avec la cible MAO-Bh et le composés : L32 avec la cible A2ARh ont été réalisés en utilisant deux serveurs web : SwissADME et pkCSM.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux III.6 et III.7 (les résultats obtenus pour les composés L9, L10, L5 et L14 ont été regroupés dans l'annexe C et l'annexe D)

#### 3.5.1. Évaluation drug-likeness

Plusieurs paramètres des propriétés physicochimiques ont été calculés afin de vérifier les règles de drug-likeness à l'aide du serveur SwissADME et tous les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau III.6.

**Tableau III.6.** Propriétés physicochimiques et Drug-Likeness des meilleurs composés: L24 et L32.

composés	Propriétés physicochimiques						Drug-likeness		
	TPSA (Å <sup>2</sup> )	n-ROT	MW (g/mol)	MLog P WLogP	n-HA	n-HD	Lipinski	Veber	Egan
	(0–140)	(0–11)	(100–500)	(0–5)	(0–12)	(0–7)			
Les meilleurs composés de MAO-Bh									
<b>L24</b>	97.16	5	437.88	2.82 1.16	3	3	Acceptée	Acceptée	Acceptée
Les meilleurs composés d'A2ARh									
<b>L32</b>	101.78	5	435.86	2.69 2.63	4	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée

Le tableau III.6 montre que les deux composés : L24 et L32 ont un nombre de donneurs de liaison hydrogène < 7 [n-HD : (0-7)] et d'accepteurs de liaison hydrogène < 12 [n-HA : (0-12)]. Les masses moléculaires de ces composés appartiennent également à l'intervalle : 100-500 g/mol, et les valeurs de MLogP et WLogP sont < 5. Nous trouvons aussi que les valeurs de nROTB sont < 11, ce qui indique la flexibilité de ces composés. Plus particulièrement, ces résultats indiquent que ces composés satisfont à tous les critères de drug-likeness sans aucune violation des règles de Lipinski, de Veber et d'Egan. D'autre part, les valeurs de TPSA obtenues (moins de 140 Å) indiquent que ces composés ont une bonne perméabilité dans la membrane plasmique cellulaire, puisqu'ils peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). De toute évidence, ces deux composés ne devraient pas poser de problèmes de biodisponibilité orale et de paramètres pharmacocinétiques.

### 3.5.2. Propriétés ADME

Des différentes propriétés ADME (L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion) ont été estimées à l'aide du serveur pkCSM et tous les résultats sont présentés dans le tableau III.7.

**Tableau III.7.** Propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) des composés: L24 et L32.

/		Meilleur composé de MAO-Bh	Meilleur composé de l'A2ARh
ADME	Paramètres	L24	L32
Absorption	Caco2 (10 <sup>6</sup> cm/s)	0.826	0.834
	HIA %	80.539	80.539
	Perméabilité cutanée (log Kp)	-2.735	-2.735
Distribution	SNC (log PS)	-2.578	-2.578
	BHE (log BB)	-0.963	-0.961
	VDss(humain) (log L/kg)	-0.451	-0.431
Métabolisme	CYP1A2 inhibitor	Oui	Oui
	CYP2C19 inhibitor	Oui	Oui
	CYP2D6 inhibitor	Non	Non
	CYP2D6 substrate	Non	Non
	CYP3A4 substrate	Oui	Oui
Excrétion	Substrat OCT2 rénal	Non	Non
	Clairance totale (log mL/min/kg)	0.299	0.225

Vert = bon, Jaune = tolérable, Rouge = mauvais

Le tableau ci-dessus montre que les composés L24 et L32 ont une perméabilité Caco-2 moyenne (Couleur jaune). En plus, les deux composés testés ont des valeurs HIA supérieures à 30%, ce qui signifie que ces composés peuvent être administrés par voie orale et absorbés par le système gastro-intestinal dans la circulation sanguine du corps humain. On peut également noter que ces composés présentent une perméabilité cutanée moyenne car leurs valeurs de LogKp sont comprises entre  $-2,5 < \text{LogKp} < -3,0$  (Tableau III.7). En plus, les valeurs de logPS des composés L24 et L32 sont comprises entre  $-3 < \text{logPS} < -2$  (Couleur jaune), ce qui signifie que ces composés sont capables de pénétrer le SNC. Aussi, les valeurs logBB des composés L24 et L32 sont respectivement de  $-0,963$  et  $-0,961$  (En jaune), ce qui indique que les composés en questions sont modérément distribués dans le cerveau. De même, ces composés donnent de faibles VDss ( $\text{LogVDss} < -0,15$ ).

De plus, et selon les résultats obtenus (Tableau III.7), les composés L24 et L32 seraient des inhibiteurs des isoformes CYP1A2 et CYP2C19. Aussi, ces composés ne sont pas des inhibiteurs et des substrats du CYP2D6. Cependant, nous pouvons également constater que ces composés pourraient être des substrats du CYP2D. Une analyse plus approfondie du tableau a révélé que les composés L24 et L32 ne sont pas probablement des substrats de l'OCT2. On voit aussi clairement que les deux composés (En vert) ont une faible clairance ( $< 5 \text{ ml/min/kg}$ ) (Tableau III.7).

### **3.5.3. Évaluation du risque de toxicité**

La toxicité, l'hépatotoxicité et les voies de réponse au stress des composés sélectionnés L24, L32, leurs analogues, ainsi que le Rasagiline considéré comme médicament de référence pour MAO-Bh et l'Istradefylline médicament de référence pour A2ARh sont répertoriés dans le tableau III.8.

**Tableau III.8.** Rapport sur la toxicité, l'hépatotoxicité et les voies de réponse au stress des deux meilleurs composés (L24 et L32), leurs analogues, la Rasagiline et l'Istradefylline.

Composés et leurs analogues		L 24		Analogue 01		Analogue 02		L 32		Analogue 01		Analogue 02		Rasagiline		Istradefylline			
DL50 prédite mg/kg		61		500		383		61		383		800		250		19			
Classe de toxicité prédite		3		4		4		3		4		4		3		2			
Cible		Prédiction / Probabilité																	
Classification	Organe	Hépatotoxicité		A	0.50	A	0.57	I	0.53	A	0.50	A	0.53	A	0.51	I	0.89	I	0.81
	Toxicité	Carcinogénicité		I	0.67	I	0.53	I	0.65	I	0.67	I	0.64	I	0.65	I	0.73	I	0.68
		Immunotoxicité		I	0.83	A	0.60	I	0.99	I	0.85	I	0.79	I	0.91	I	0.99	I	0.64
		Mutagénicité		I	0.53	A	0.85	I	0.64	I	0.53	I	0.58	I	0.59	I	0.69	A	0.61
		Cytotoxicité		I	0.74	I	0.70	I	0.66	I	0.74	I	0.64	I	0.72	I	0.67	I	0.72
		Facteur nucléaire (dérivé de l'érythroïde 2)-comme 2/élément sensible à l'antioxydant (nrf2/ARE)		I	0.96	I	0.92	I	0.96	I	0.96	I	0.95	I	0.97	I	0.98	I	0.97
	Voies de réponse au stress	Élément de réponse au facteur de choc thermique (HSE)		I	0.96	I	0.92	I	0.96	I	0.96	I	0.95	I	0.97	I	0.98	I	0.97
		Potentiel de la membrane mitochondriale (PMM)		I	0.77	I	0.64	I	0.71	I	0.77	I	0.71	I	0.75	A	0.92	I	0.70
		Phosphoprotéine (TumorSupressor) p53		I	0.75	I	0.71	I	0.70	I	0.75	I	0.70	I	0.75	I	0.93	I	0.91
		Protéine 5 contenant le domaine AAA de la famille des ATPases (ATAD5)		I	0.83	I	0.81	I	0.88	I	0.83	I	0.85	I	0.86	I	0.97	I	0.96

**A** : actif; **I** : inactif

Selon les résultats obtenus, il apparaît que le Rasagiline a une valeur prédite de DL50 (Dose létale) de 250 mg/kg et appartient à la classe de toxicité : 3, tandis que l'Istradefylline a une valeur prédite de DL50 de 19 mg/kg et la classe de toxicité prédite : 2

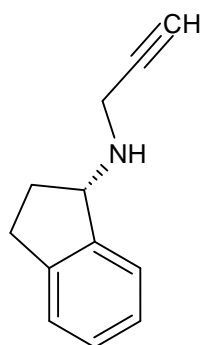
De plus, les deux médicaments de référence (Rasagiline et Istradefylline) présentent un potentiel de membrane mitochondriale (PMM) actif et un test de mutagénicité. Par ailleurs, les composés L24 et L32 semblent inactifs pour tous les effets toxiques, mais ils sont actifs pour l'hépatotoxicité. Enfin, comme le montre le tableau III.8, la toxicité prévue (classe : 4) pour tous les analogues > L24, L32 et Rasagiline (classe : 3) > Istradefylline (classe : 2).

### 3.6. L'étude comparative

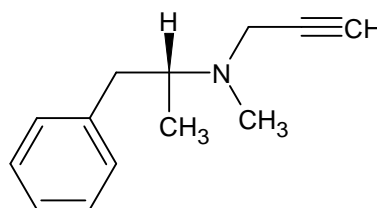
Une étude comparative a été faite pour les composés L24 et L32 (dérivés de la PX) et les agents cliniques pour le MAOBh (Rasagiline et Sélégiline) et l'A2ARh (Caféine, 8-chlorostyrylcaféine, Istradefylline, et le Théophylline) dans le but de valider nos résultats.



Tous les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau III.9.

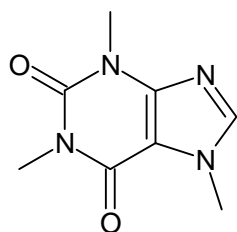


Rasagiline

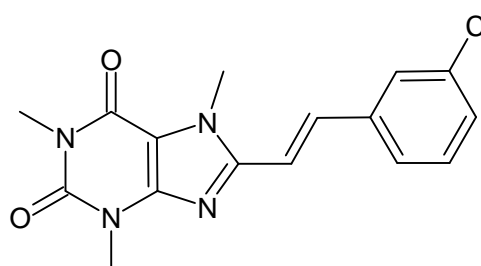


Sélégiline

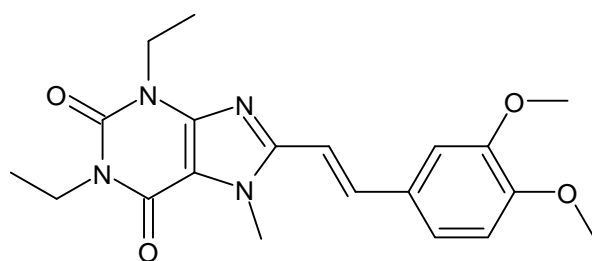
**Figure III.11.** Structures des agents cliniques puissants pour la cible MAO-Bh [14].



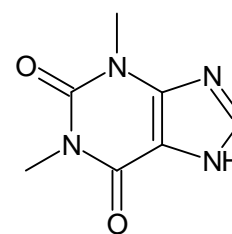
Caféine



8-chlorostyrylcaffeine (CSC)



Istradefylline



Théophylline

**Figure III.12.** Structures des agents cliniques puissants pour la cible A2ARh [75, 76].

**Tableau III.9.** Bilan énergétique du complexe formé avec MAO-Bh et A2ARh sous l'effet d'agents cliniques puissants pour le traitement des MN et nos résultats.

MAO-Bh (PDB ID: 2V5Z)							
Composés	S-score (kcal/mol)	RMSD	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif de MAO-Bh				
			Atome du composé	Atomes de récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type de liaison d'interaction	Distance (Å)
<i>Test Clinique</i>							
Rasagiline	- 6.168	1.701	N1	OE1	GLN206(A)	H-donor	2.87
Selegiline	- 5.995	1.226	N1	OE1	GLN206(A)	H-donor	3.05
			C12	6-ring	TYR326(A)	H-pi	4.46
<i>Résultats de notre étude</i>							
L24	- 10.160	2.467	C148	O	LEU164(A)	H-donor	3.60
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.58
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.90
Analogue-1	- 10.115	1.044	N1	CB	ILE199(A)	H-donor	3.33
			O17	SG	CYS397(A)	H-donor	3.81
			O28	CA	TYR435(A)	H-acceptor	3.50
			N10	6-ring	TYR435(A)	H-pi	4.60
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.58
Analogue-2	- 10.135	1.808	C7	6-ring	TYR435(A)	H-pi	4.62
			C7	6-ring	TYR398 (A)	H-pi	4.06
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.64
			6-ring	CB	TYR398 (A)	pi-H	3.67
A2ARh (PDB ID: 3REY)							
Composés	S-score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif d'A2ARh				
			Atome du composé	Atomes de récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type de liaison d'interaction	Distance (Å)
<i>Test Clinique</i>							
Caffeine	- 5.256	1.043	-	-	-	-	-
8-chlorostyrylcaffeine	- 6.416	1.734	C14	5-ring	HIS278(A)	H-pi	4.41
Istradefylline	- 7.343	0.924	6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.81
Theophylline	-4.723	2.934	N5	6-ring	PHE168(A)	H-pi	3.94
<i>Résultats de notre étude</i>							
L32	- 7.344	1.547	N 8	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.85
			6-ring	CB	GLU169(A)	pi-H	4.54
			6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.73
Analogue-1	- 7.269	1.660	N8	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	3.77
			6-ring	CD2	LEU267(A)	pi-H	4.12
			5-ring	6-ring	PHE168(A)	pi-pi	3.98
Analogue-2	- 7.657	2.887	O27	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.92
			6-ring	CB	GLU169(A)	pi-H	4.06
			6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.89

Ce tableau montre que les résultats obtenus dans notre étude (docking/dynamique moléculaire) avec des nouveaux inhibiteurs de MAO-Bh et A2ARh sont très encourageants par rapport aux résultats cliniques, confirmant que les deux dérivés de (PX) L24 et L32 sont

les plus efficaces pour inhiber ces enzymes et peuvent être des bons candidats médicaments (Tableau III.9).

Il convient également de mentionner que les effets indésirables les plus courants du Rasagiline sont les suivants : hypoglycémie récurrente sévère [81], hypotension orthostatique, maux de tête et nausées [82], ainsi que le problème des interactions médicamenteuses [83]. Aussi, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté par l'Istradefylline était la dyskinésie. D'autres effets secondaires communs, plus fréquents que ceux du placebo, ont été les vertiges, la constipation, les nausées, les hallucinations et l'insomnie [80–82] .

Les résultats représentés dans tableau précédent montrent que les nouveaux composés L24 et L32 forment des complexes stables avec des scores énergétiques négatifs élevés, ce qui est assuré par la présence des types d'interactions différentes avec les cibles MAO-Bh et A2ARh respectivement.

Finalement, la comparaison de nos résultats avec les différents médicaments cliniques (Tableau III.9), permet de conclure que nos composés pourraient être d'excellents candidats médicaments, car ils présentent une forte affinité avec les deux cibles (MAO-Bh et A2ARh), ce qui implique une bonne inhibition de ces enzymes par rapport à d'autres composés (Annexe C).

La prédiction ADME-T a en outre montré que les composés L24 et L32 satisfont à tous les critères de pharmacocinétique sans violation des règles de Lipinski, Veber et Egan. Ces composés se caractérisent également par une lipophilie élevée et un coefficient élevé de perméabilité cutanée  $\text{LogKp}$ , ce qui permet de pénétrer dans le SNC.

## Références

- [1] P. Cruz-Vicente, L. A. Passarinha, S. Silvestre, and E. Gallardo, “Recent developments in new therapeutic agents against Alzheimer and Parkinson diseases: in-silico approaches,” *Molecules*, vol. 26, no. 8, p. 2193, 2021.
- [2] F. Rodriguez-Enriquez *et al.*, “Novel coumarin-pyridazine hybrids as selective MAO-B inhibitors for the Parkinson’s disease therapy,” *Bioorg. Chem.*, vol. 104, p. 104203, 2020.
- [3] K. Bharti, A. Roy, M. K. Jena, and H. Singh, “Computer Aided Drug Discovery Against Parkinson Disease,” *Think India J.*, vol. 22, no. 17, pp. 890–907, 2019.
- [4] A. W. K. Yeung, M. G. Georgieva, A. G. Atanasov, and N. T. Tzvetkov, “Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: research literature analysis,” *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 12, p. 143, 2019.
- [5] L. Dezsi and L. Vecsei, “Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson’s disease,” *CNS Neurol. Disord. Targets (Formerly Curr. Drug Targets-CNS Neurol. Disord.)*, vol. 16, no. 4, pp. 425–439, 2017.
- [6] N. A. Rehuman *et al.*, “Development of Halogenated-Chalcones Bearing with Dimethoxy Phenyl Head as Monoamine Oxidase-B Inhibitors,” *Pharmaceuticals*, vol. 15, p. 1152, 2022.
- [7] M.-H. Nam *et al.*, “KDS2010, a newly developed reversible MAO-B inhibitor, as an effective therapeutic candidate for Parkinson’s disease,” *Neurotherapeutics*, vol. 18, pp. 1729–1747, 2021.
- [8] V. Gogineni *et al.*, “Computationally assisted lead optimization of novel potent and selective MAO-B inhibitors,” *Biomedicines*, vol. 9, no. 10, p. 1304, 2021.
- [9] S. Ilgin *et al.*, “Design and synthesis of new benzothiazole compounds as selective h MAO-B inhibitors,” *Molecules*, vol. 22, no. 12, p. 2187, 2017.
- [10] P. Riederer and T. Müller, “Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Parkinson’s disease: Clinical–pharmacological aspects,” *J. Neural Transm.*, vol. 125, no. 11, pp. 1751–1757, 2018.
- [11] C. W. Olanow *et al.*, “A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson’s disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 13, pp. 1268–1278, 2009.
- [12] B. Sun *et al.*, “Crystal structure of the adenosine A2A receptor bound to an antagonist reveals a potential allosteric pocket,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 114, no. 8, pp. 2066–2071, 2017.

- [13] G. Lebon and C. G. Tate, "Structure tridimensionnelle du récepteur de l'adénosine A2A lié à son agoniste naturel l'adénosine," *médecine/sciences*, vol. 27, no. 11, pp. 926–928, 2011.
- [14] D. Bozyczko-Coyne and M. Williams, "Neurodegeneration," in *Comprehensive medicinal chemistry II*, vol. 6, Elsevier, 2007, pp. 193–228.
- [15] T. Claff *et al.*, "Crystal structure of adenosine A2A receptor in complex with clinical candidate Etrumadenant reveals unprecedented antagonist interaction," *Commun. Chem.*, vol. 6, no. 1, p. 106, 2023.
- [16] S. Rivara *et al.*, "Synthesis of (E)-8-(3-chlorostyryl) caffeine analogues leading to 9-deazaxanthine derivatives as dual A2A antagonists/MAO-B inhibitors," *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 3, pp. 1247–1261, 2013.
- [17] K. Yadav, D. Yadav, and R. Yadav, "Xanthine: Synthetic Strategy And Biological Activity," *Biointerface Res Appl Chem*, vol. 12, no. 6, pp. 7438–7468, 2021.
- [18] A. Kasabova-Angelova *et al.*, "Xanthine Derivatives as Agents Affecting Non-dopaminergic Neuroprotection in Parkinson's Disease," *Curr. Med. Chem.*, vol. 27, no. 12, pp. 2021–2036, 2020.
- [19] A. K. Kakkar and N. Dahiya, "Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 750, pp. 74–81, 2015.
- [20] L. Pisani *et al.*, "Targeting monoamine oxidases with multipotent ligands: an emerging strategy in the search of new drugs against neurodegenerative diseases," *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, no. 30, pp. 4568–4587, 2011.
- [21] M. E. Freitas and S. H. Fox, "Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects," *Neurodegener. Dis. Manag.*, vol. 6, no. 3, pp. 249–268, 2016.
- [22] M. Załuski *et al.*, "Novel multi-target directed ligands based on annelated xanthine scaffold with aromatic substituents acting on adenosine receptor and monoamine oxidase B. Synthesis, in vitro and in silico studies," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 27, no. 7, pp. 1195–1210, 2019.
- [23] A. Brunschweiler *et al.*, "8-Benzyltetrahydropyrazino [2, 1-f] purinediones: Water-Soluble Tricyclic Xanthine Derivatives as Multitarget Drugs for Neurodegenerative Diseases," *ChemMedChem*, vol. 9, no. 8, pp. 1704–1724, 2014.
- [24] P. Koch *et al.*, "1, 3-Dialkyl-substituted tetrahydropyrimido [1, 2-f] purine-2, 4-diones as multiple target drugs for the potential treatment of neurodegenerative diseases," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 21, no. 23, pp. 7435–7452, 2013.

- [25] X. Wang *et al.*, “Synthesis and evaluation of phenylxanthine derivatives as potential dual A2AR antagonists/MAO-B inhibitors for Parkinson’s disease,” *Molecules*, vol. 22, no. 6, p. 1010, 2017.
- [26] C. Binda, P. Newton-Vinson, F. Hubálek, D. E. Edmondson, and A. Mattevi, “Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders,” *Nat. Struct. Biol.*, vol. 9, no. 1, pp. 22–26, 2002.
- [27] A. S. Doré *et al.*, “Structure of the adenosine A2A receptor in complex with ZM241385 and the xanthines XAC and caffeine,” *Structure*, vol. 19, no. 9, pp. 1283–1293, 2011.
- [28] “PDB protein data bank.” <https://www.rcsb.org/>
- [29] M. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria *et al.*, “Gaussian 09, Revision D.01.” Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009.
- [30] K. Raghavachari, “Perspective on ‘Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,’” *Theor. Chem. Acc.*, vol. 103, no. 3, pp. 361–363, 2000.
- [31] L. J. Bartolotti and K. Flurchick, “An Introduction to Density Functional Theory,” in *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 7, Wiley-VCH, 1996, pp. 187–216.
- [32] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density,” *Phys. Rev. B*, vol. 37, no. 2, pp. 785–789, 1988.
- [33] “Molecular Operating Environment (MOE).” Chemical Computing Group Inc, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014.
- [34] H. Chenafa, F. Mesli, I. Daoud, R. Achiri, S. Ghalem, and A. Neghra, “In silico design of enzyme  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors using molecular docking, molecular dynamic, conceptual DFT investigation and pharmacophore modelling,” *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 40, no. 14, pp. 6308–6329, 2021.
- [35] I. Daoud, N. Melkemi, T. Salah, and S. Ghalem, “Combined QSAR, molecular docking and molecular dynamics study on new Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase inhibitors,” *Comput. Biol. Chem.*, vol. 74, pp. 304–326, 2018.
- [36] K. E. Hevener *et al.*, “Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 49, no. 2, pp. 444–460, 2009.
- [37] M. Bajda, A. Więckowska, M. Hebda, N. Guzior, C. A. Sotriffer, and B. Malawska, “Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 14, no. 3, pp. 5608–5632, 2013.

- [38] F. Mesli, I. Daoud, and S. Ghalem, “Antidiabetic Activity of Nigella Sativa (Black Seed)-By Molecular Modeling Elucidation, Molecular Dynamic, And Conceptual DFT Investigation,” *Pharmacophore*, vol. 10, no. 5, pp. 57–66, 2019.
- [39] M. Stitou, H. Toufik, M. Bouachrine, and F. Lamchouri, “Quantitative structure–activity relationships analysis, homology modeling, docking and molecular dynamics studies of triterpenoid saponins as Kirsten rat sarcoma inhibitors,” *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 39, no. 1, pp. 152–170, 2021.
- [40] A. Belkadi, S. Kenouche, N. Melkemi, I. Daoud, and R. Djebaili, “K-means clustering analysis, ADME/pharmacokinetic prediction, MEP, and molecular docking studies of potential cytotoxic agents,” *Struct. Chem.*, vol. 32, no. 6, pp. 2235–2249, 2021.
- [41] A. Toumi *et al.*, “Diversity-oriented synthesis of spiropyrrrolo [1, 2-a] isoquinoline derivatives via diastereoselective and regiodivergent three-component 1, 3-dipolar cycloaddition reactions: in vitro and in vivo evaluation of the antidiabetic activity of rhodanine analog,” *J. Org. Chem.*, vol. 86, no. 19, pp. 13420–13445, 2021.
- [42] M. Toda, R. Kubo, N. Saitō, and N. Hashitsume, *Statistical physics II: nonequilibrium statistical mechanics*, vol. 2. Springer Science & Business Media, 1991.
- [43] A. Brünger, C. L. Brooks III, and M. Karplus, “Stochastic boundary conditions for molecular dynamics simulations of ST2 water,” *Chem. Phys. Lett.*, vol. 105, no. 5, pp. 495–500, 1984.
- [44] W. Wang and R. D. Skeel, “Analysis of a few numerical integration methods for the Langevin equation,” *Mol. Phys.*, vol. 101, no. 14, pp. 2149–2156, 2003.
- [45] J. R. López-Blanco, J. I. Garzón, and P. Chacón, “iMod: multipurpose normal mode analysis in internal coordinates,” *Bioinformatics*, vol. 27, no. 20, pp. 2843–2850, 2011.
- [46] J. R. López-Blanco, J. I. Aliaga, E. S. Quintana-Ortí, and P. Chacón, “iMODS: internal coordinates normal mode analysis server,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, no. W1, pp. W271–W276, 2014.
- [47] J. A. Kovacs, P. Chacón, and R. Abagyan, “Predictions of protein flexibility: first-order measures,” *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.*, vol. 56, no. 4, pp. 661–668, 2004.
- [48] T. Lu and F. Chen, “Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer,” *J. Comput. Chem.*, vol. 33, no. 5, pp. 580–592, 2012.
- [49] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD: visual molecular dynamics,” *J. Mol. Graph.*, vol. 14, no. 1, pp. 33–38, 1996.
- [50] J. S. Murray, T. Brinck, P. Lane, K. Paulsen, and P. Politzer, “Statistically-based interaction indices derived from molecular surface electrostatic potentials: a general

- interaction properties function (GIPF),” *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, vol. 307, pp. 55–64, 1994.
- [51] J. Shan and C. Ji, “MolOpt: a web server for drug design using bioisosteric transformation,” *Curr. Comput. Aided. Drug Des.*, vol. 16, no. 4, pp. 460–466, 2020.
- [52] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, “SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 42717, 2017.
- [53] D. E. V Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, “pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures,” *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 9, pp. 4066–4072, 2015.
- [54] P. Banerjee, A. O. Eckert, A. K. Schrey, and R. Preissner, “ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 46, no. W1, pp. W257–W263, 2018.
- [55] P. Banerjee, F. O. Dehnbostel, and R. Preissner, “Prediction is a balancing act: importance of sampling methods to balance sensitivity and specificity of predictive models based on imbalanced chemical data sets,” *Front. Chem.*, vol. 6, p. 387941, 2018.
- [56] M. N. Drwal, P. Banerjee, M. Dunkel, M. R. Wettig, and R. Preissner, “ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, no. W1, pp. W53–W58, 2014.
- [57] A. Imberty, K. D. Hardman, J. P. Carver, and S. Perez, “Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A,” *Glycobiology*, vol. 1, no. 6, pp. 631–642, 1991.
- [58] G. A. Jeffrey and G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding*, vol. 12. Oxford university press New York, 1997.
- [59] R. C. Wade and P. J. Goodford, “The role of hydrogen-bonds in drug binding,” *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 289, pp. 433–444, 1989.
- [60] C. Janiak, “A critical account on  $\pi$ - $\pi$  stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands,” *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, no. 21, pp. 3885–3896, 2000.
- [61] S. K. Burley and G. A. Petsko, “Aromatic-aromatic interaction: a mechanism of protein structure stabilization,” *Science (80-. )*, vol. 229, no. 4708, pp. 23–28, 1985.
- [62] D. Piovesan, G. Minervini, and S. C. E. Tosatto, “The RING 2.0 web server for high quality residue interaction networks,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 44, no. W1, pp. W367–W374, 2016.



- [63] C. Binda *et al.*, “Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs,” *J. Med. Chem.*, vol. 50, no. 23, pp. 5848–5852, 2007.
- [64] L. De Colibus, M. Li, C. Binda, A. Lustig, D. E. Edmondson, and A. Mattevi, “Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): relation to the structures of rat MAO A and human MAO B,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 36, pp. 12684–12689, 2005.
- [65] F. Azam *et al.*, “Rutin as promising drug for the treatment of Parkinson’s disease: An assessment of MAO-B inhibitory potential by docking, molecular dynamics and DFT studies,” *Mol. Simul.*, vol. 45, no. 18, pp. 1563–1571, 2019.
- [66] M. Mellado *et al.*, “Design, synthesis and docking calculations of prenylated chalcones as selective monoamine oxidase B inhibitors with antioxidant activity,” *ChemistrySelect*, vol. 4, no. 26, pp. 7698–7703, 2019.
- [67] N. D. Chaurasiya, J. Zhao, P. Pandey, R. J. Doerksen, I. Muhammad, and B. L. Tekwani, “Selective inhibition of human monoamine oxidase B by acacetin 7-methyl ether isolated from *turnera diffusa* (Damiana),” *Molecules*, vol. 24, no. 4, p. 810, 2019.
- [68] R. Hong and X. Li, “Discovery of monoamine oxidase inhibitors by medicinal chemistry approaches,” *Medchemcomm*, vol. 10, no. 1, pp. 10–25, 2019.
- [69] S. Dasgupta, S. Mukherjee, K. Sekar, and B. P. Mukhopadhyay, “The conformational dynamics of wing gates Ile199 and Phe103 on the binding of dopamine and benzylamine substrates in human monoamine Oxidase B,” *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 39, no. 5, pp. 1879–1886, 2021.
- [70] M. Szabo, H. D. Lim, C. Klein Herenbrink, A. Christopoulos, J. R. Lane, and B. Capuano, “Proof of concept study for designed multiple ligands targeting the dopamine D2, serotonin 5-HT2A, and muscarinic M1 acetylcholine receptors,” *J. Med. Chem.*, vol. 58, no. 3, pp. 1550–1555, 2015.
- [71] M. Jaiteh *et al.*, “Docking screens for dual inhibitors of disparate drug targets for Parkinson’s disease,” *J. Med. Chem.*, vol. 61, no. 12, pp. 5269–5278, 2018.
- [72] A. Zhukov *et al.*, “Biophysical mapping of the adenosine A2A receptor,” *J. Med. Chem.*, vol. 54, no. 13, pp. 4312–4323, 2011.
- [73] J. S. Murray and P. Politzer, “The electrostatic potential: an overview,” *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, vol. 1, no. 2, pp. 153–163, 2011.
- [74] J. S. Murray, M. C. Concha, and P. Politzer, “Links between surface electrostatic potentials of energetic molecules, impact sensitivities and C–NO<sub>2</sub>/N–NO<sub>2</sub> bond

- dissociation energies,” *Mol. Phys.*, vol. 107, no. 1, pp. 89–97, 2009.
- [75] P. D. Davis *et al.*, “Inhibitors of protein kinase C. 1. 2, 3-Bisarylmaleimides,” *J. Med. Chem.*, vol. 35, no. 1, pp. 177–184, 1992.
- [76] D. J. Merkler *et al.*, “Substituted hippurates and hippurate analogs as substrates and inhibitors of peptidylglycine  $\alpha$ -hydroxylating monooxygenase (PHM),” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, no. 23, pp. 10061–10074, 2008.
- [77] K. Juhl *et al.*, “Identification of a new series of non-peptidic NK3 receptor antagonists,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 21, no. 5, pp. 1498–1501, 2011.
- [78] S. M. Johnson, S. Connelly, I. A. Wilson, and J. W. Kelly, “Toward optimization of the linker substructure common to transthyretin amyloidogenesis inhibitors using biochemical and structural studies,” *J. Med. Chem.*, vol. 51, no. 20, pp. 6348–6358, 2008.
- [79] K. J. Kuder *et al.*, “Novel, dual target-directed annelated xanthine derivatives acting on adenosine receptors and monoamine oxidase B,” *ChemMedChem*, vol. 15, no. 9, pp. 772–786, 2020.
- [80] D. Janitschke *et al.*, “Methylxanthines induce a change in the ad/neurodegeneration-linked lipid profile in neuroblastoma cells,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 4, p. 2295, 2022.
- [81] F. A. B. Ibrahim, F. Rashid, A. A. Bin Hussain, F. Alawadi, and A. Bashier, “Rasagiline-induced severe recurrent hypoglycemia in a young woman without diabetes: a case report,” *J. Med. Case Rep.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–4, 2017.
- [82] C. Sun and M. J. Armstrong, “Treatment of Parkinson’s disease with cognitive impairment: current approaches and future directions,” *Behav. Sci. (Basel)*, vol. 11, no. 4, p. 54, 2021.
- [83] P. L. McCormack, “Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson’s disease,” *CNS Drugs*, vol. 28, no. 11, pp. 1083–1097, 2014.
- [84] J.-F. Chen and R. A. Cunha, “The belated US FDA approval of the adenosine A2A receptor antagonist istradefylline for treatment of Parkinson’s disease,” *Purinergic Signal.*, vol. 16, no. 2, pp. 167–174, 2020.
- [85] W. Sako, N. Murakami, K. Motohama, Y. Izumi, and R. Kaji, “The effect of istradefylline for Parkinson’s disease: A meta-analysis,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 18018, 2017.
- [86] L. Cummins and M. E. Cates, “Istradefylline: a novel agent in the treatment of ‘off’ episodes associated with levodopa/carbidopa use in Parkinson disease,” *Ment. Heal.*

*Clin.*, vol. 12, no. 1, pp. 32–36, 2022.

## Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons appliqué plusieurs approches de chimie computationnelle sur une série de dérivés de phénylxanthine. Les molécules étudiées sont utilisées comme des inhibiteurs des enzymes impliquées dans la maladie de Parkinson.

Les résultats du docking moléculaire des composés étudiés dans le site actif de la cible MAO-Bh (PDB ID : 2V5Z) montrent que les candidats L13, L24 et L33 présentent une meilleure affinité de liaison (score de docking = - 10,086, - 10,160 et - 10,186 kcal/mol, respectivement). Le composé L24 établit plus d'interactions par rapport aux composés L13 et L33.

D'autre part, les composés L5, L14 et L32 donnent une meilleure affinité avec la cible la cible A2ARh (PDB ID : 3REY). Ils forment des complexes stables avec des scores énergétiques les plus bas -6,926, -7,281 et -7,344 kcal/mol respectivement. Le composé L32 partage la même région de liaison avec une pose similaire à celle du ligand de référence XAC. De plus, la valeur du score (-7,344 kcal/mol) donnée par le composé L32 est très proche à celle du ligand natif XAC (-7,618 kcal/mol).

Pour les propriétés thermodynamiques et les propriétés de la dynamique structurale, les résultats obtenus ont révélé que l'énergie du complexe A2ARh-composé 32 est faible par rapport au complexe MAO-Bh-composé 24 dans les unités NVT. Par conséquent, les composés 32 et 24 ont été prédits comme étant les systèmes les plus interactifs pour les deux cibles A2ARh et MAO-Bh. Ces résultats sont parfaitement en accord avec les résultats de docking moléculaire. Aussi, nous pouvons clairement voir que le complexe A2ARh-composé 32 est plus stable que le complexe MAO-Bh-composé 24. Les deux dérivés de (PX) sélectionnés peuvent être utilisés comme des agents potentiels pour le traitement des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson.

L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire révèle que le site le plus riche en électrons dans le L32 se trouve au niveau de l'atome d'oxygène (O37) du groupe carbonyle, qui est le plus réactif à l'attaque électrophile. Le site le plus déficient en électrons se trouve autour de l'hydrogène (H20) attaché à l'atome d'azote, où les bases fortes attaquent préférentiellement ce site. Les mêmes sites nucléophiles et électrophiles se retrouvent dans le L24 mais avec des magnitudes légèrement inférieures. La visualisation de PEM a été utilisée pour faciliter la création de l'approche de remplacement bioisostérique et la conception de

nouveaux analogues des composé L24 et L32 avec des activités biologiques similaires et des caractéristiques supplémentaires améliorées.

L'analyse des propriétés ADME-T et drug-likeness, indiquent que les composés L24 et L32 satisfont à tous les critères de drug-likeness sans aucune violation des règles de Lipinski, de Veber et d'Egan, et que ces deux composés ne devraient pas poser de problèmes de biodisponibilité orale et de paramètres pharmacocinétiques. Par ailleurs, les composés L24 et L32 semblent inactifs pour tous les effets toxiques, mais ils sont actifs pour l'hépatotoxicité. Nous constatons également que l'analogue 1 de L24 est le meilleur composé. En plus, pour le L32, l'analogue 2 est le meilleur composé.

Dans l'étude comparative, à partir de la comparaison de nos résultats avec différents médicaments cliniques, nous pouvons conclure que nos composés pourraient être des excellents candidats médicaments car ils présentent une forte affinité avec les deux cibles (MAO-Bh et A2ARh), ce qui implique une bonne inhibition de ces enzymes par rapport à d'autres composés. Les résultats de notre étude avec des nouveaux inhibiteurs de MAO-Bh et A2ARh sont très encourageants par rapport aux résultats cliniques, confirmant que les deux dérivés de (PX) L24 et L32 sont les meilleurs inhibiteurs de ces enzymes et ils peuvent être de bons candidats médicaments.

# *Annexes*

**Annexe A. S-score (énergie) et interactions entre les composés et les résidus du site actif de la cible hMAO-B.**

hMAO-B(PDB ID: 2V5Z)							
Composés	S-score (kcal/mol)	RMSD	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif de la hMAO-B				
			Atome du composé	Atomes de récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type de liaison d'interaction	Distance (Å)
L1	-9.171	1.890	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.71
L2	-9.604	1.128	C20	6-ring	TYR398(A)	H-pi	3.82
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.71
L3	-9.610	1.694	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.80
L4	-9.246	1.404	C20	6-ring	TYR398(A)	H-pi	3.84
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.69
L5	-9.961	1.044	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.62
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.87
L6	-9.078	1.128	O26	N	TYR60(A)	H-acceptor	3.49
L7	-9.696	0.959	O26	N	TYR60(A)	H-acceptor	3.47
L8	-9.348	1.337	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.61
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.81
L11	-8.248	1.357	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.69
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.97
L12	-8.394	2.063	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.66
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.83
L13	-10.086	1.458	/	/	/	/	/
L14	-8.107	1.136	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.69
L15	-9.362	1.629	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.68
L16	-9.166	3.160	/	/	/	/	/
L17	<b>-8.452</b>	<b>1.677</b>	O16	SG	CYS397(A)	H-donor	3.43
			6-ring	CA	ILE199(A)	pi-H	3.81
L18	<b>-8.361</b>	<b>2.231</b>	5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.57
			6-ring	CA	GLY58(A)	pi-H	4.64
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.67
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.89
L19	-7.322	1.310	C18	6-ring	TYR326(A)	H-pi	4.29
L20	-9.723	2.114	6-ring	CA	GLY58(A)	pi-H	4.62
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.91
L21	-8.393	1.383	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.70
L22	-8.592	1.679	C11	6-ring	TYR326(A)	H-pi	4.46
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.90
L23	-9.268	1.459	6-ring	N	SER59(A)	pi-H	4.27
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.66
L25	<b>-9.494</b>	<b>1.195</b>	O17	SG	CYS397(A)	H-donor	3.58
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.66
L26	<b>-8.032</b>	<b>1.483</b>	N16	SG	CYS172(A)	H-donor	4.23
			O18	N	SER59(A)	H-acceptor	3.43
			O18	N	TYR60(A)	H-acceptor	3.56
L27	<b>-8.244</b>	<b>2.599</b>	N16	SG	CYS172(A)	H-donor	4.35
			O18	N	SER59(A)	H-acceptor	3.46
			O18	N	TYR60(A)	H-acceptor	3.56
L28	<b>-8.116</b>	<b>1.299</b>	6-ring	CA	TYR435(A)	pi-H	4.50
L29	<b>-9.924</b>	<b>1.162</b>	C43	5-ring	TRP388(A)	H-pi	4.39
L30	<b>-9.828</b>	<b>1.842</b>	5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.95
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.91
L31	<b>-9.740</b>	<b>1.164</b>	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.69
L32	<b>-9.514</b>	<b>0.937</b>	CL49	SG	CYS397(A)	H-donor	4.08
			6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.70
L33	<b>-10.186</b>	<b>1.818</b>	6-ring	CB	ILE199(A)	pi-H	3.67
L34	<b>-9.595</b>	<b>2.092</b>	6-ring	CA	GLY58(A)	pi-H	4.74
			6-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.86
L35	<b>-8.933</b>	<b>1.090</b>	O16	SG	CYS397(A)	H-donor	3.32
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.64
L36	<b>-9.644</b>	<b>0.959</b>	O16	SG	CYS397(A)	H-donor	3.34
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.63
L37	<b>-8.850</b>	<b>2.008</b>	O17	N	TYR60(A)	H-acceptor	3.33
L38	<b>-9.948</b>	<b>1.541</b>	O16	SG	CYS397(A)	H-donor	3.34
			5-ring	6-ring	TYR398(A)	pi-pi	3.63

**Annexe B.** S-score (énergie) et interactions entre les composés et les résidus du site actif de la cible hA2AR.

hA2AR (PDB ID: 3REY)							
Composés	S-score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif de la hA <sub>2A</sub> R				
			Atome du composé	Atomes de récepteurs impliqués	Résidus de récepteurs impliqués	Type de liaison d'interaction	Distance (Å)
L1	-6.442	2.267	/	/	/	/	/
L2	-6.456	1.984	/	/	/	/	/
L3	-7.197	1.998	/	/	/	/	/
L4	-6.583	2.147	/	/	/	/	/
L6	-6.104	2.722	O25	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	3.09
			6-ring	CB	TYR9(A)	pi-H	3.95
L7	-6.486	1.710	O25	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.98
			C14	6-ring	TYR9(A)	H-pi	4.19
L8	-6.346	3.009	C 49	5-ring	HIS250(A)	H-pi	3.99
			5-ring	CA	SER67(A)	pi-H	4.07
L9	-6.553	3.124	5-ring	CE	MET270(A)	pi-H	4.15
			/	/	/	/	/
L10	-6.790	3.092	/	/	/	/	/
L11	-6.263	2.268	/	/	/	/	/
L12	-6.811	2.646	6-ring	CB	SER67(A)	pi-H	4.07
L13	-6.592	2.394	/	/	/	/	/
L15	-7.326	2.675	/	/	/	/	/
L16	-6.676	1.795	C 37	5-ring	HIS250(A)	H-pi	4.15
L17	-6.300	2.716	5-ring	CE	MET270(A)	pi-H	4.05
L18	-6.575	2.689	5-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.88
L19	-6.801	3.230	/	/	/	/	/
L20	-7.227	1.690	5-ring	CA	SER67(A)	pi-H	4.15
L21	-6.842	4.360	/	/	/	/	/
L22	-6.656	2.509	/	/	/	/	/
L23	-7.111	3.127	6-ring	CB	SER67(A)	pi-H	4.37
L24	-7.035	1.923	/	/	/	/	/
L25	-6.553	2.923	O 18	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.99
			6-ring	6-ring	PHE168(A)	pi-pi	3.79
L26	-6.618	2.118	O 18	ND2	ASN253(A)	H-acceptor	2.98
			6-ring	6-ring	PHE168(A)	pi-pi	3.80
L27	-7.270	1.344	/	/	/	/	/
L28	-7.499	1.559	/	/	/	/	/
L29	-6.998	3.026	/	/	/	/	/
L30	-7.246	3.285	/	/	/	/	/
L31	-7.849	1.007	/	/	/	/	/
L33	-7.742	1.483	/	/	/	/	/
L34	-7.088	3.185	6-ring	CE	MET270(A)	pi-H	3.98
L35	-7.918	1.639	/	/	/	/	/
L36	-7.089	2.954	/	/	/	/	/
L37	-6.906	2.419	N 22	6-ring	PHE168(A)	H-pi	4.77
			5-ring	CE	MET270(A)	pi-H	4.00
L38	-7.402	1.137	C 11	6-ring	TYR 9(A)	H-pi	3.92
			6-ring	N	SER7(A)	pi-H	4.56

**Annexe C.** Propriétés physicochimiques et Drug Likeliness des composés : L5, L9, L10 et L14.

composés	Propriétés physicochimiques						Drug Likeliness		
	TPSA (Å <sup>2</sup> )	n-ROT	MW (g/mol)	MLog P WLogP	n-HA	n-HD	Lipinski	Veber	Egan
	(0~140)	(0~11)	(100~500)	(0~5)	(0~12)	(0~7)			
<b>Les meilleurs composés de l'hMAO-B</b>									
L9	90.92	4	423.85	2.81	4	1	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				2.35					
L10	109.38	6	449.46	1.48	6	1	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				1.72					






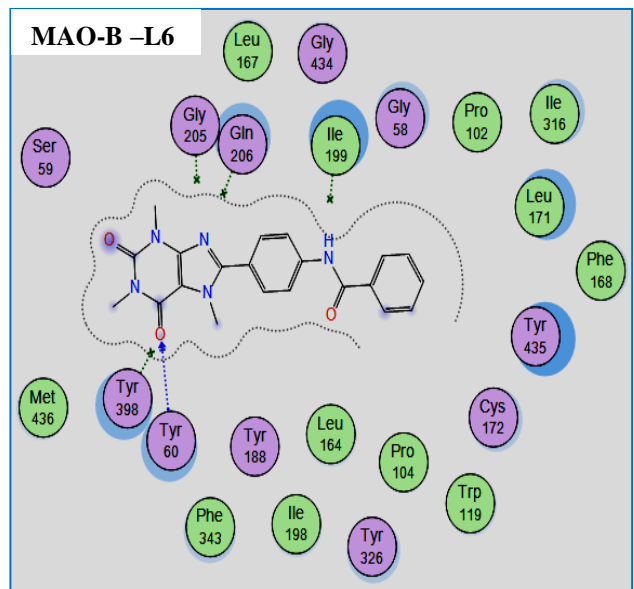
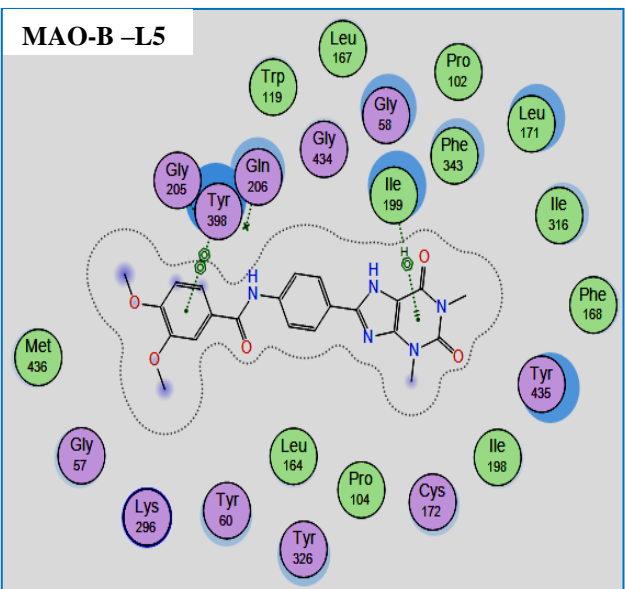
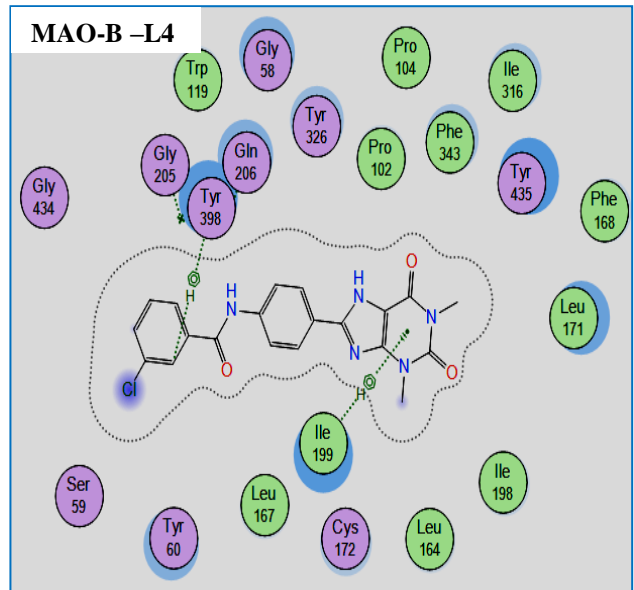
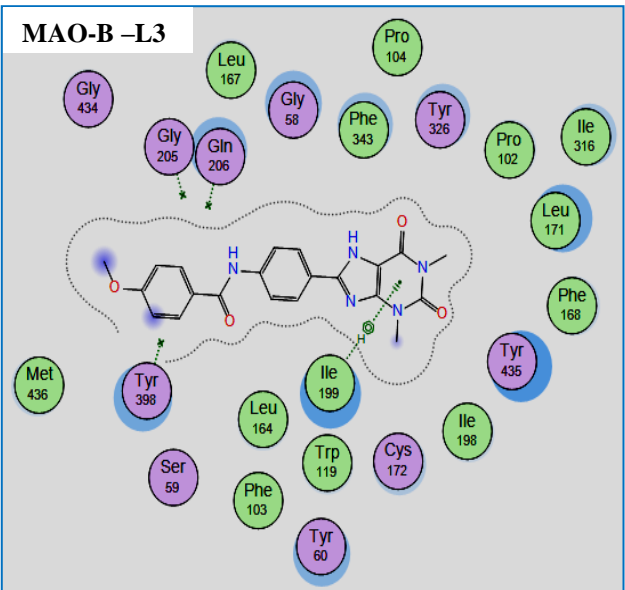
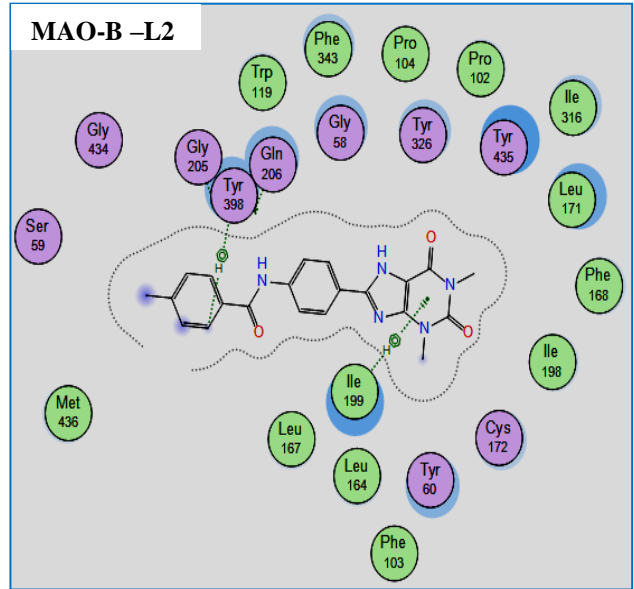
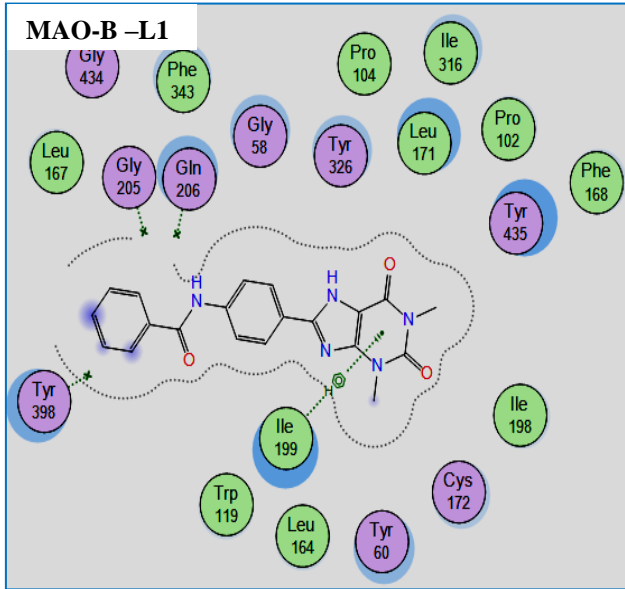
## Annexe C. Suite

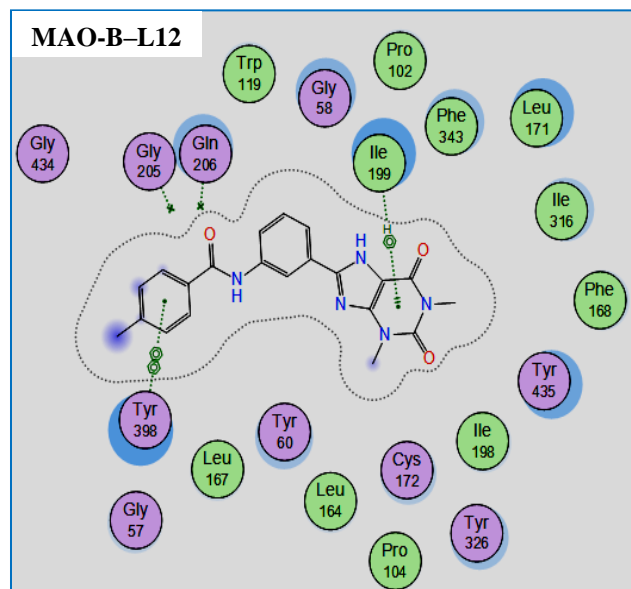
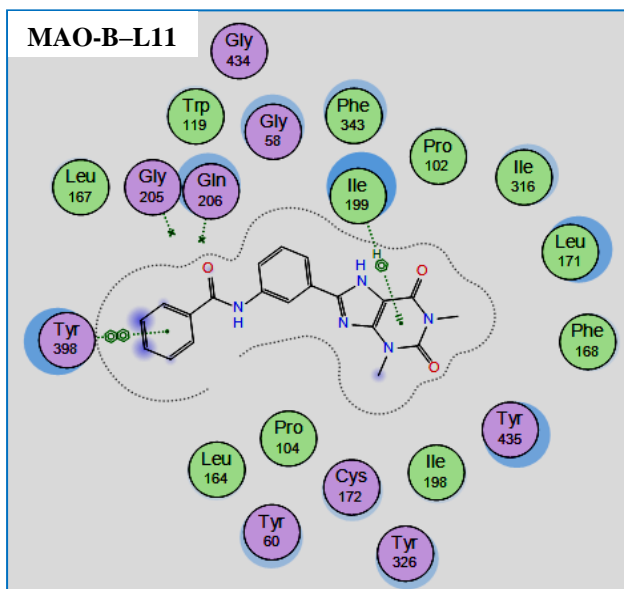
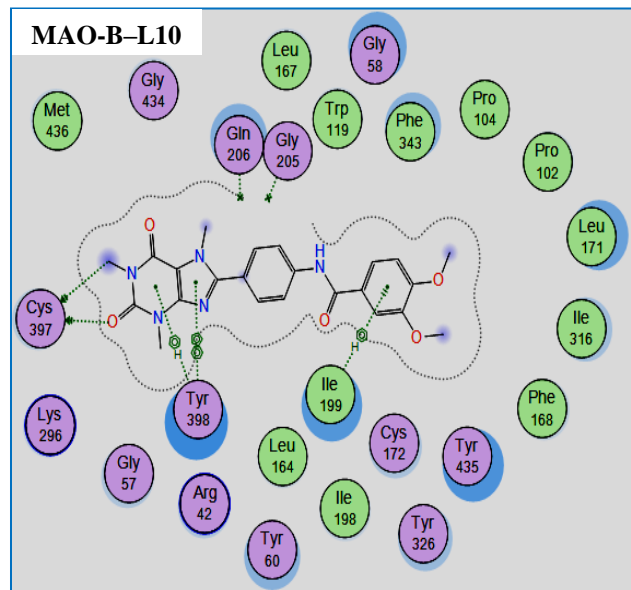
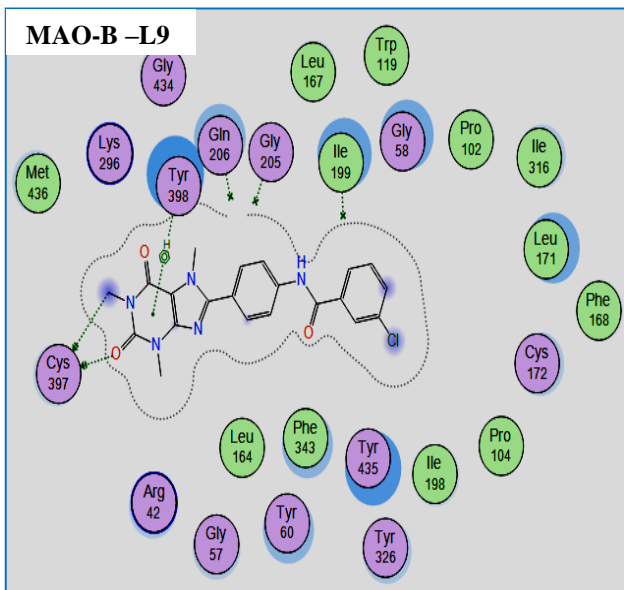
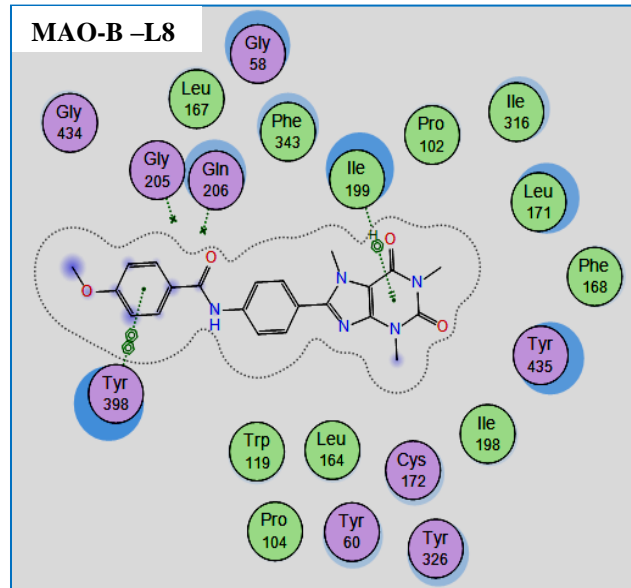
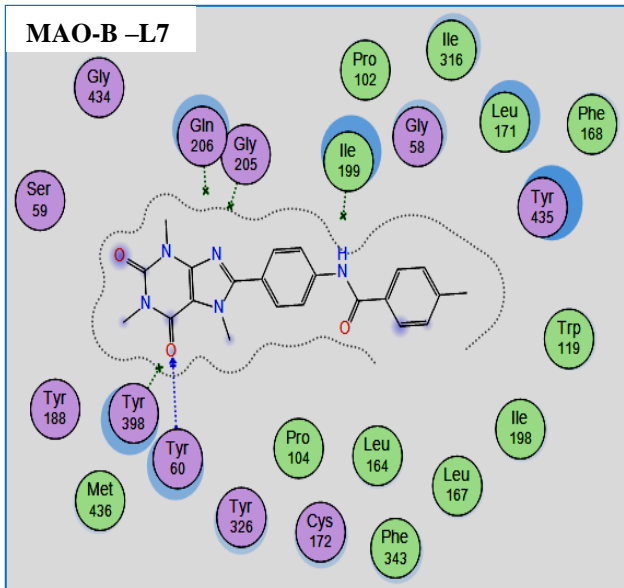
Les meilleurs composés du hA2AR									
L5	115.62	6	437.45	1.40	5	3	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				0.23					
L14	97.16	4	411.84	2.73	3	3	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				0.87					

**Annexe D.** Propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) des composés: L5, L9, L10 et L14.

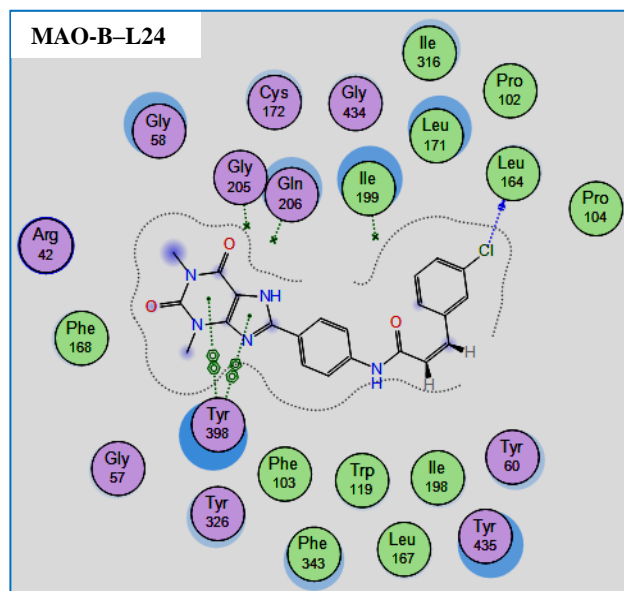
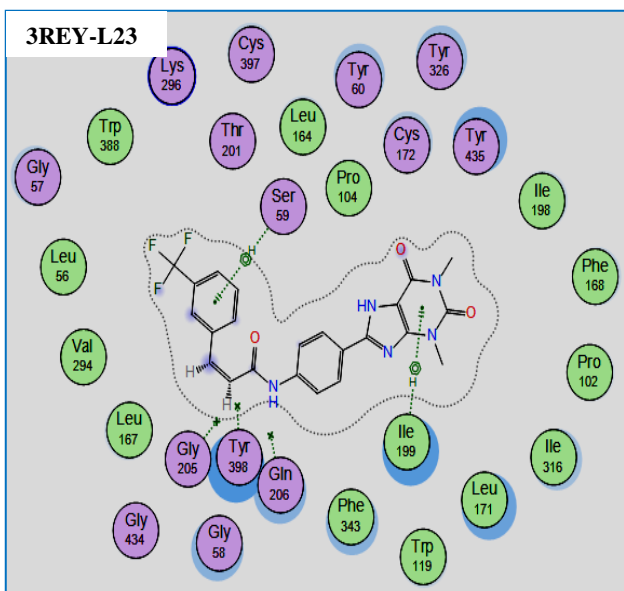
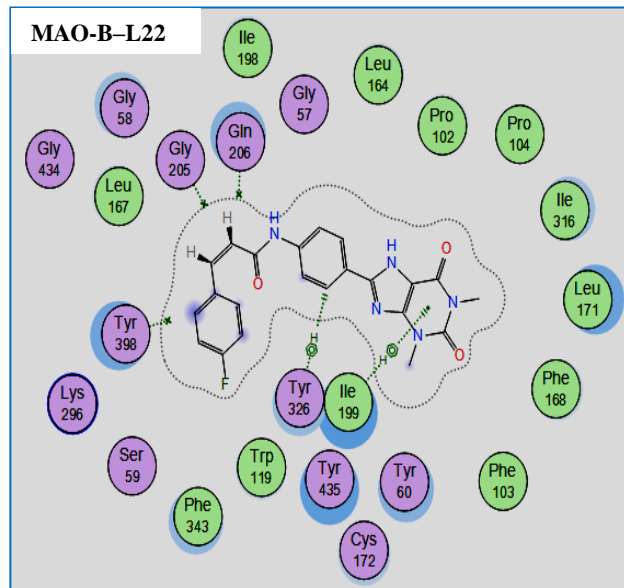
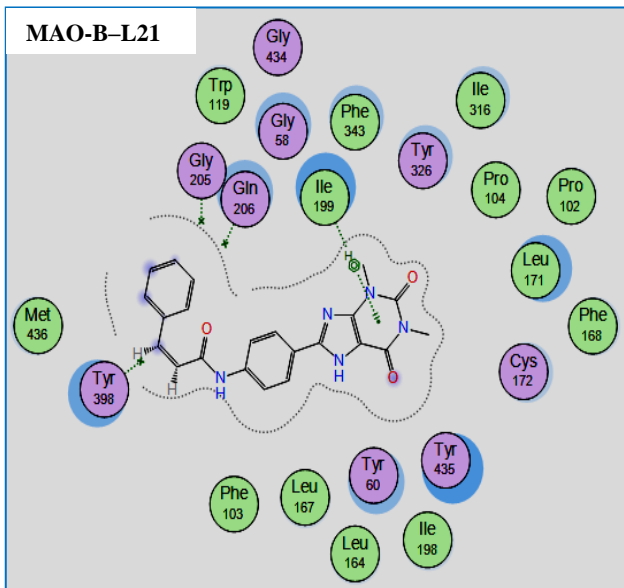
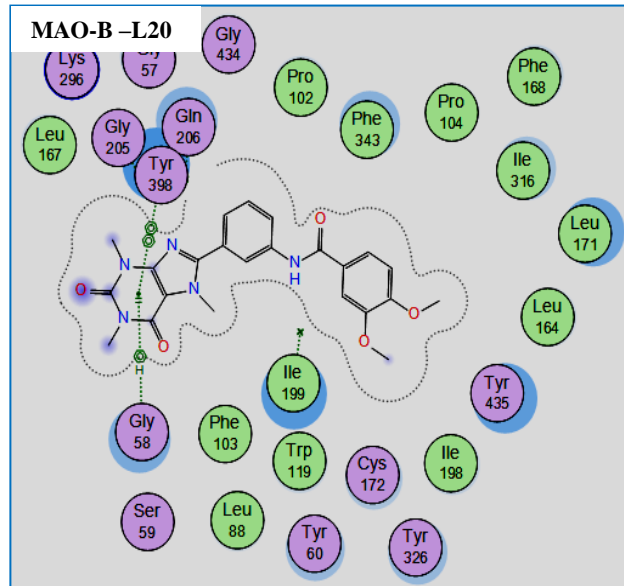
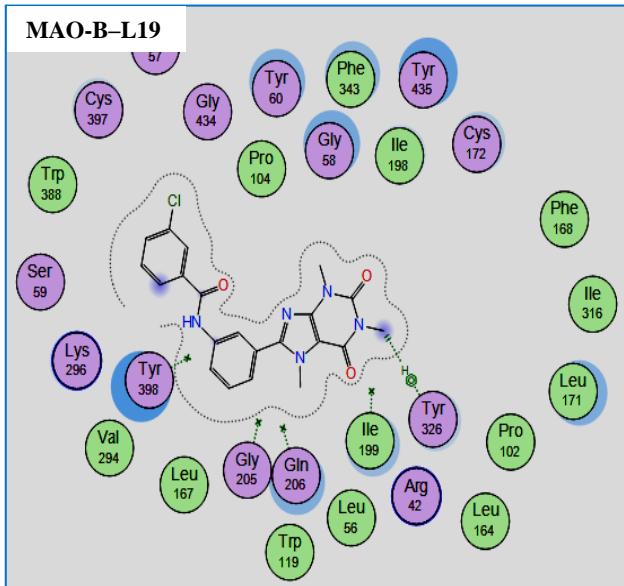
ADME	Meilleur composé de l'hMAO-B		Meilleur composé de l'hA2AR		
	L9	L10	L5	L14	
Absorption	Caco2 (10 <sup>-6</sup> cm/s)	1.484	0.483	1.032	0.862
	HIA %	89.956	76.949	69.779	80.139
	Perméabilité cutanée (log Kp)	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735
Distribution	SNC (log PS)	-2.447	-3.662	-3.835	-2.621
	BHE (log BB)	-0.815	-1.089	-1.217	-0.995
	VDss(humain) (log L/kg)	-0.743	-0.773	-0.595	-0.491
Métabolisme	CYP1A2 inhibitor	Oui	Non	Oui	Oui
	CYP2C19 inhibitor	Oui	Non	Oui	Oui
	CYP2D6 inhibitor	Non	Non	Non	Non
	CYP2D6 substrate	Non	Non	Non	Non
	CYP3A4 substrate	Oui	Oui	Oui	Oui
Excrétion	Substrat OCT2 rénal	Oui	Oui	Non	Oui
	Clairance totale (log mL/min/kg)	0.136	0.254	0.378	0.186

Vert = bon,  Jaune = tolérable,  Rouge = mauvais 

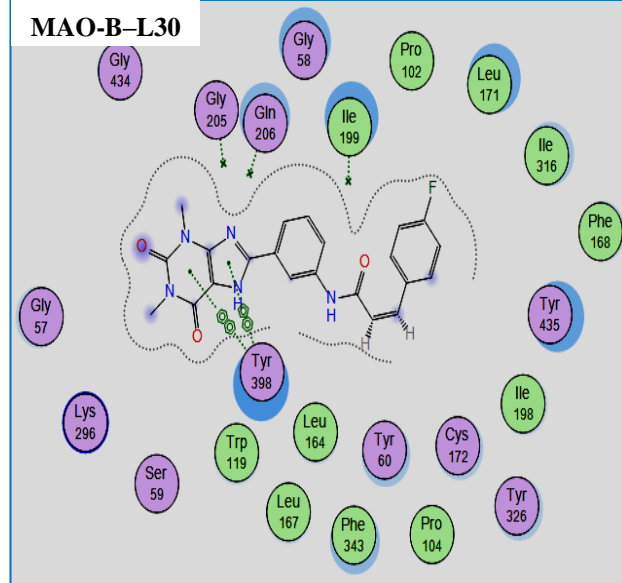
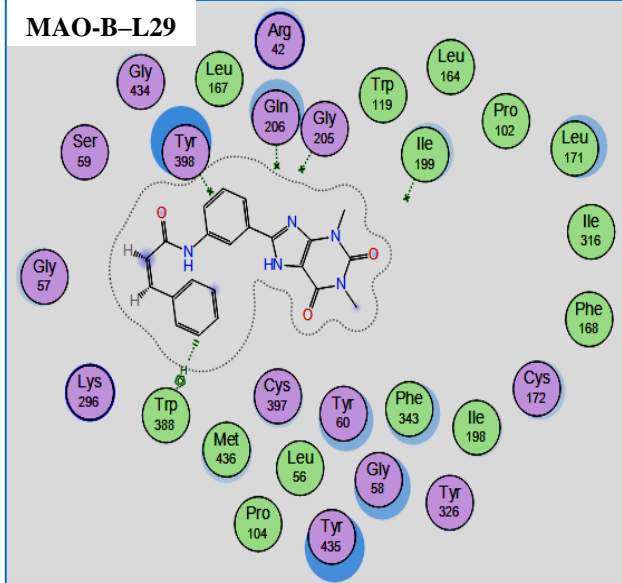
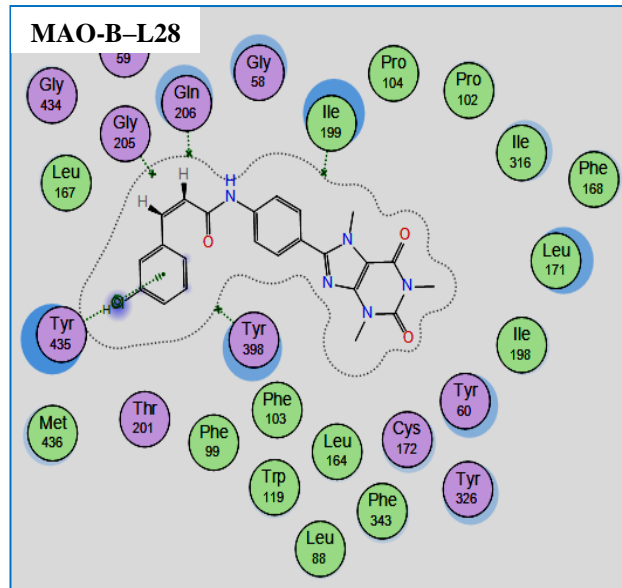
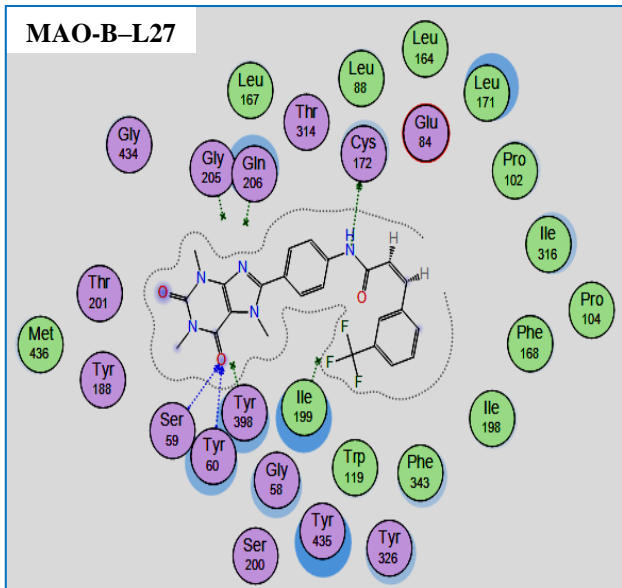
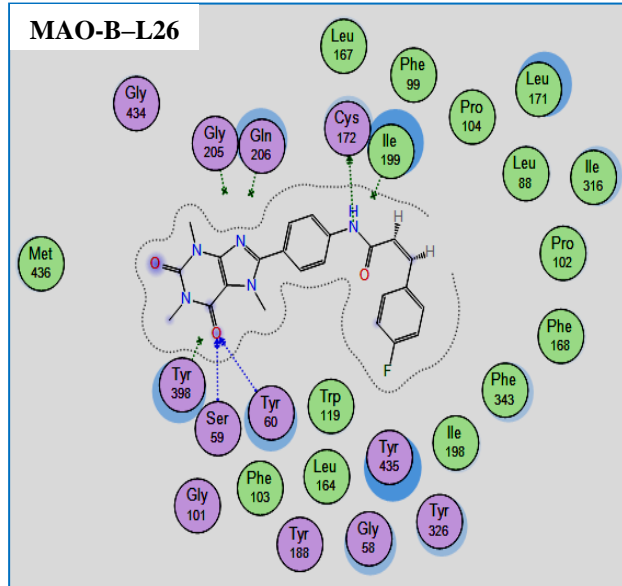
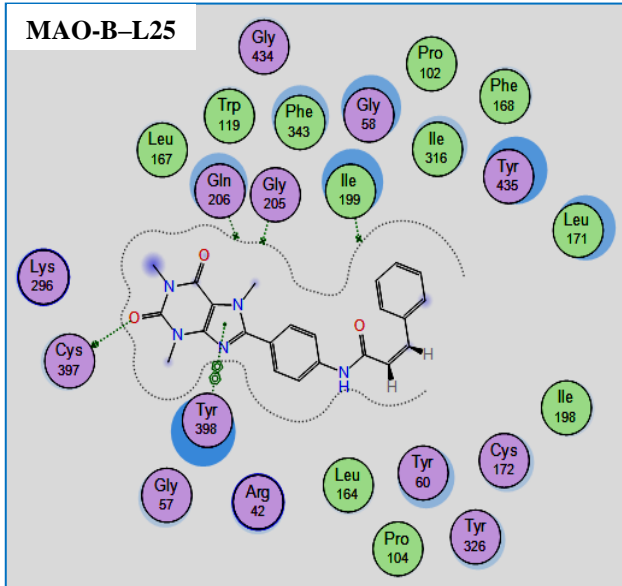


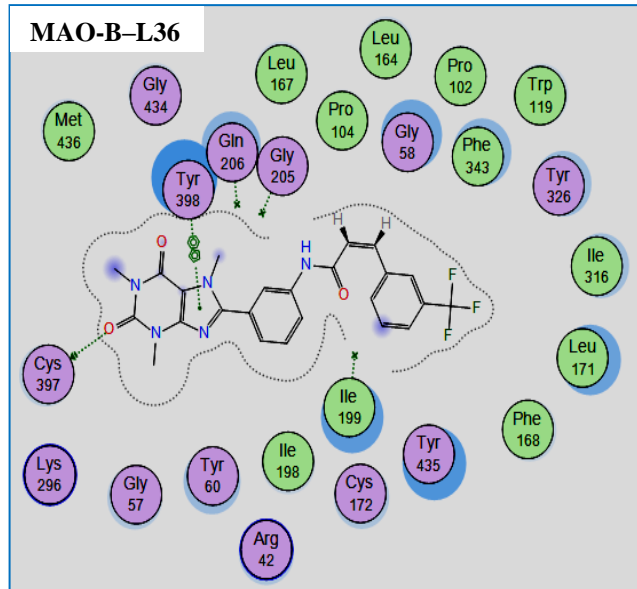
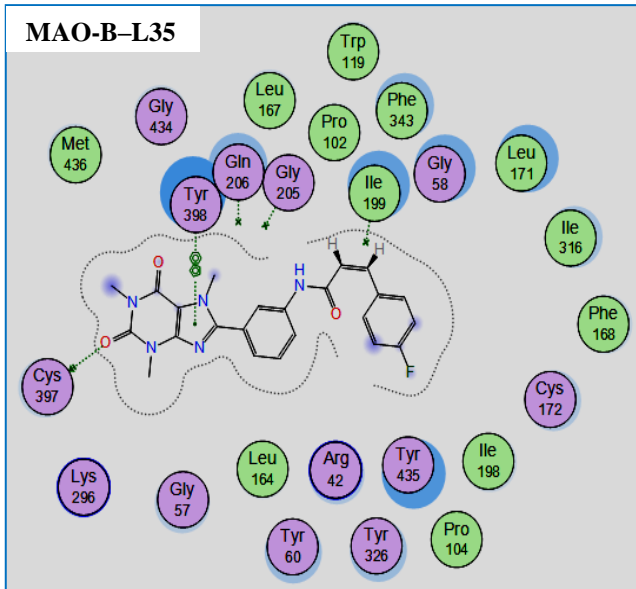
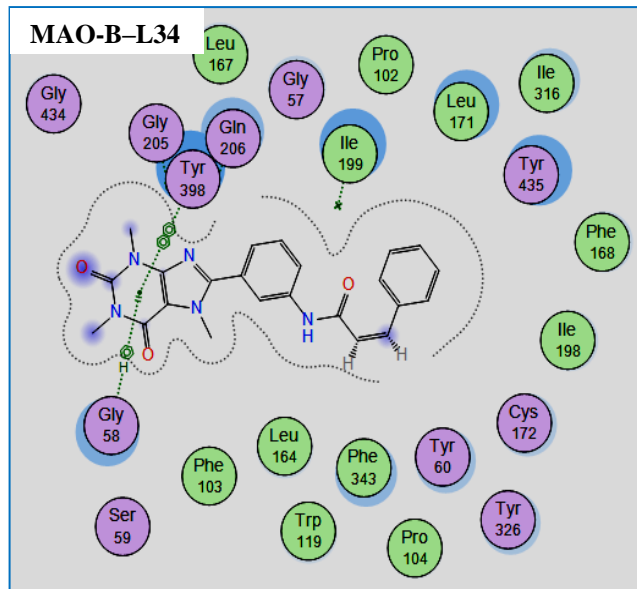
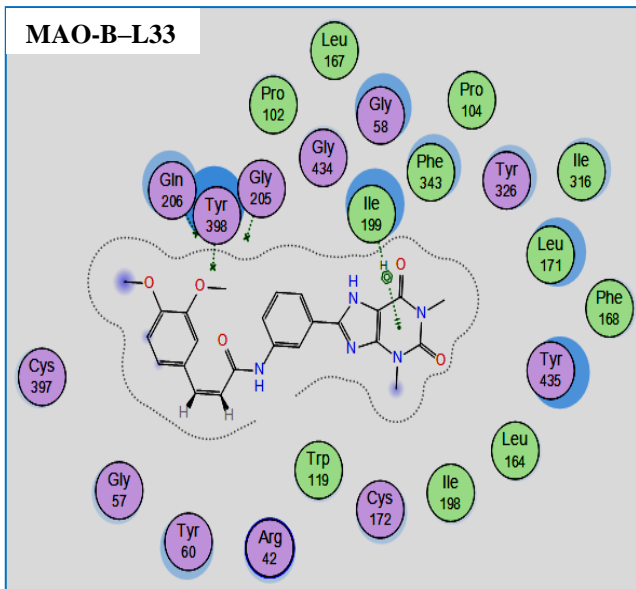
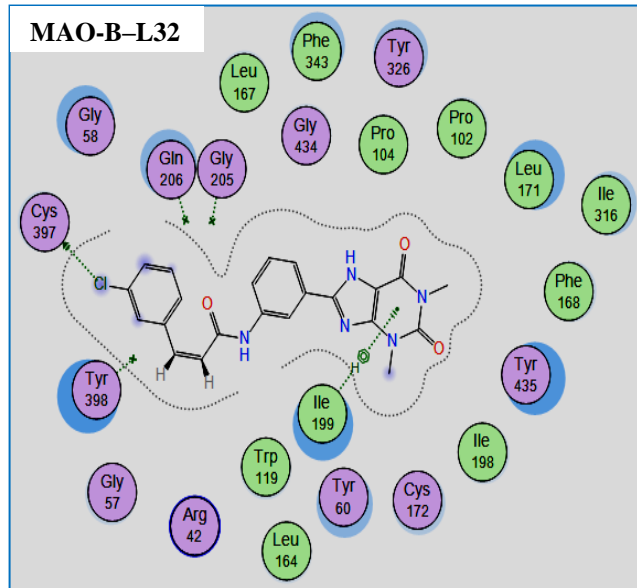
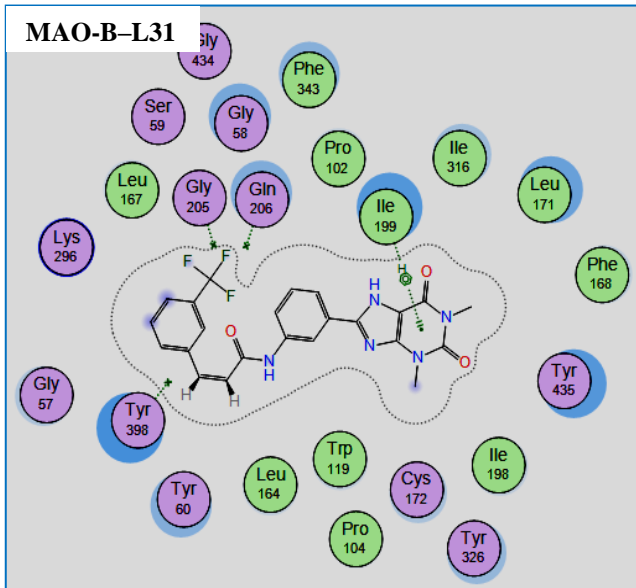


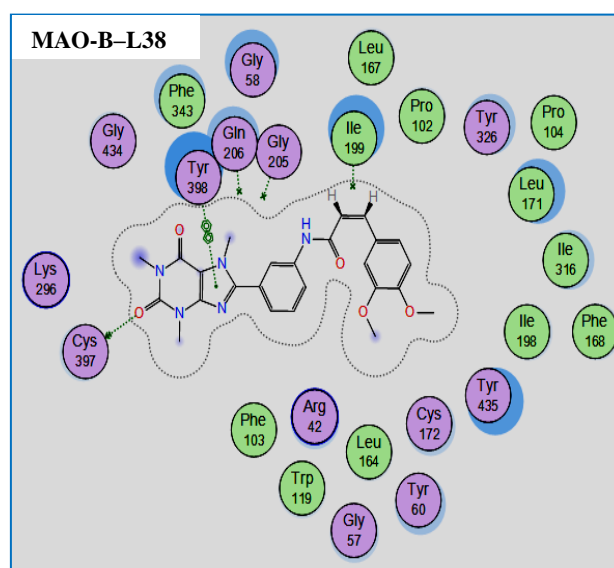
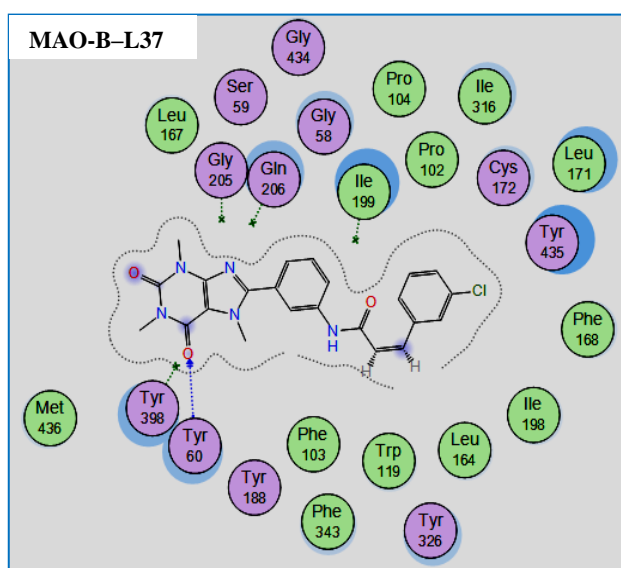






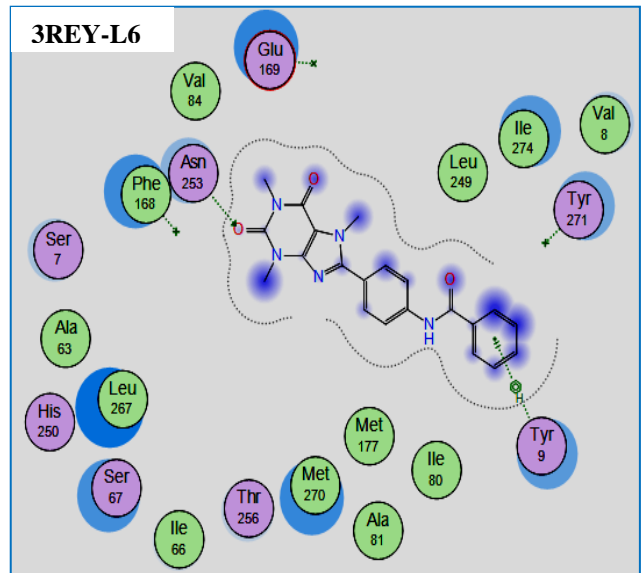
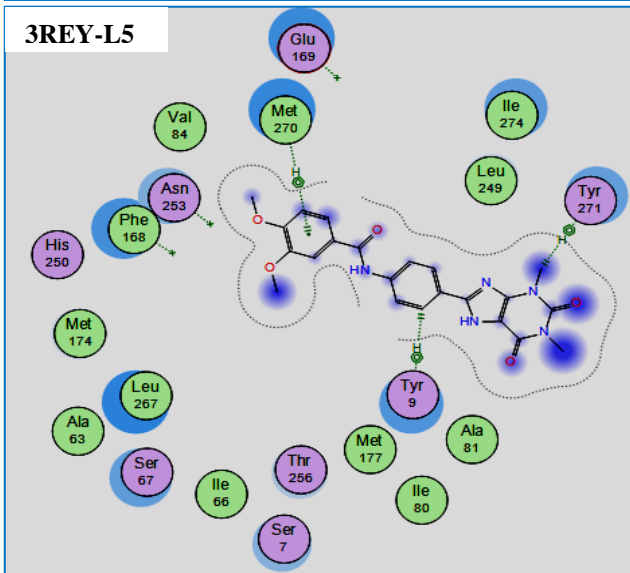
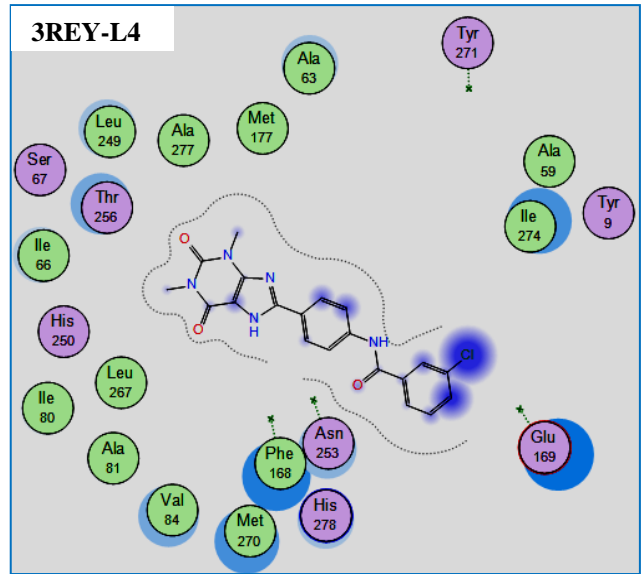
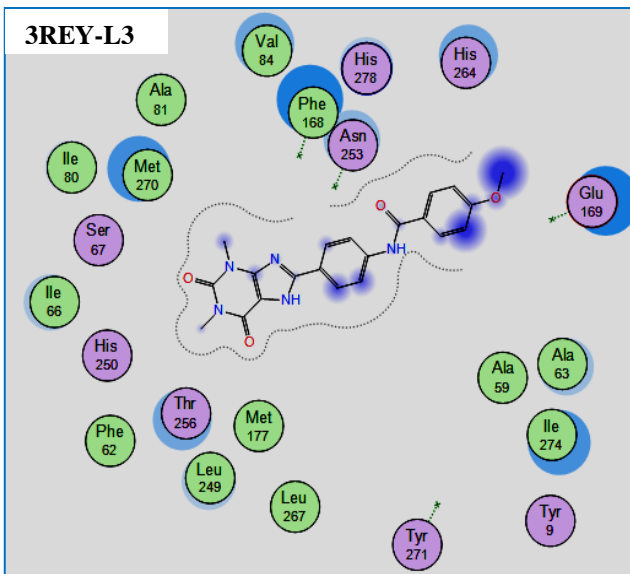
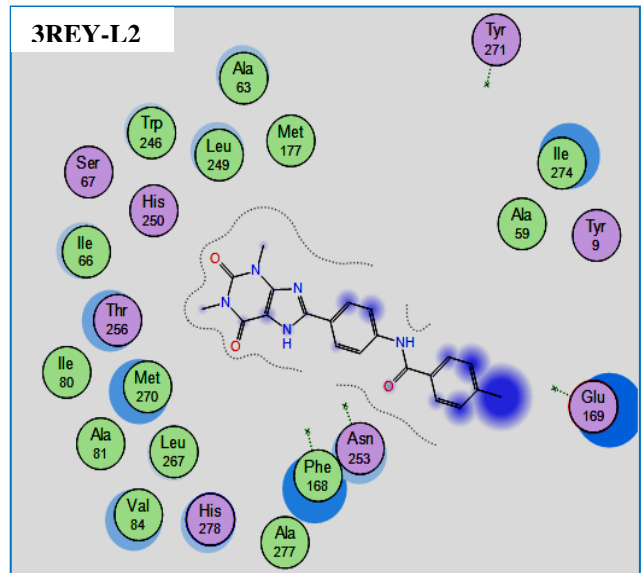
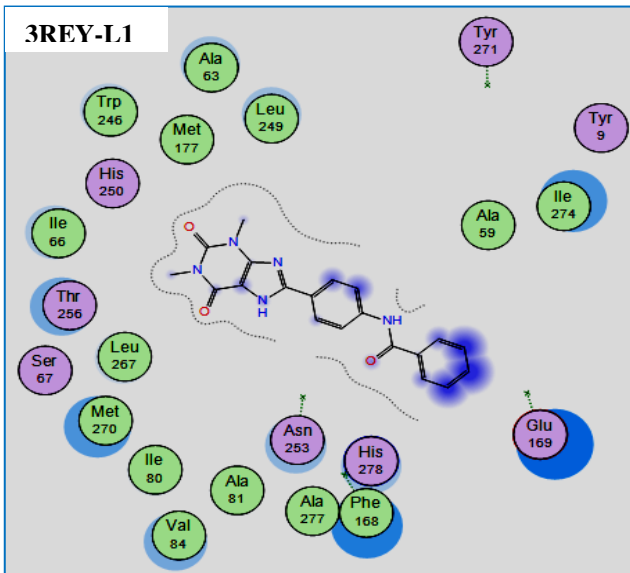


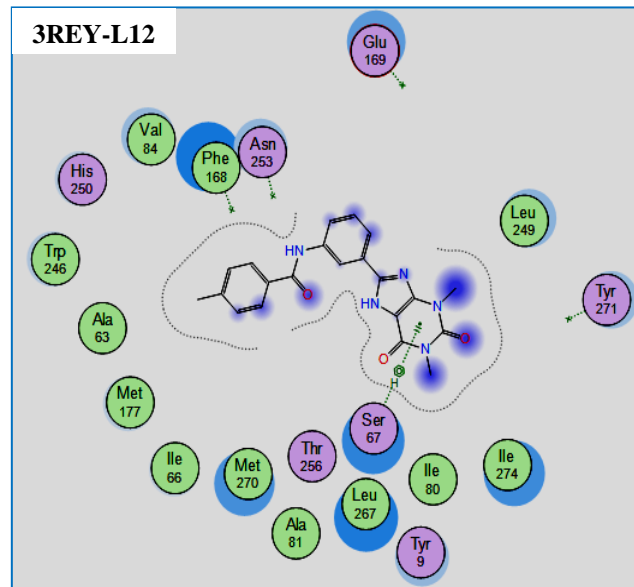
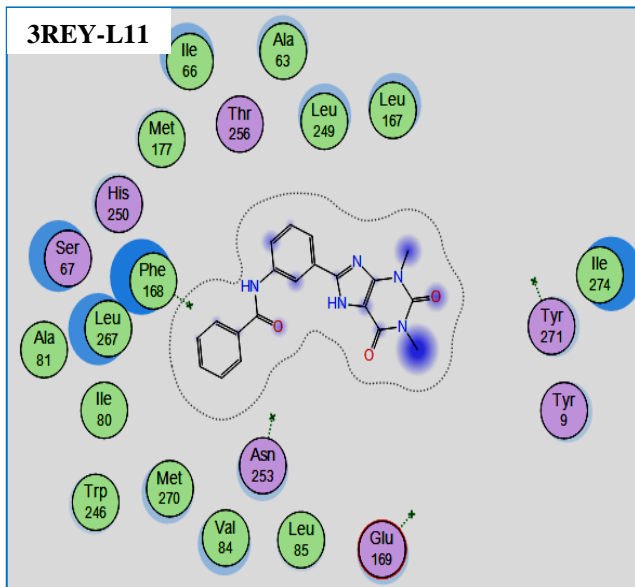
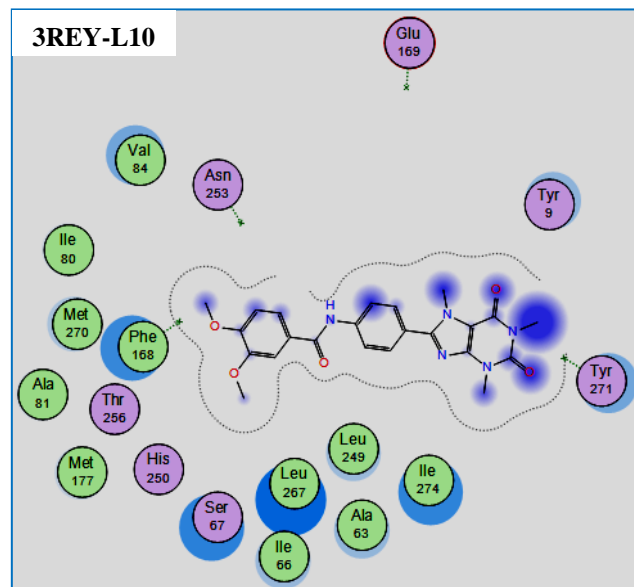
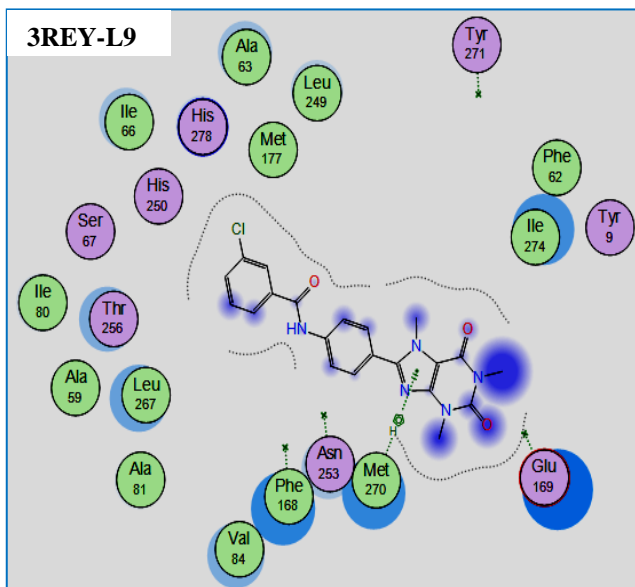
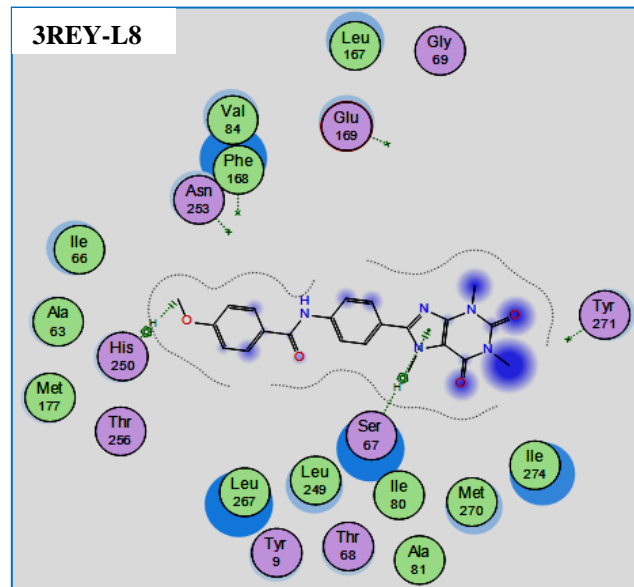
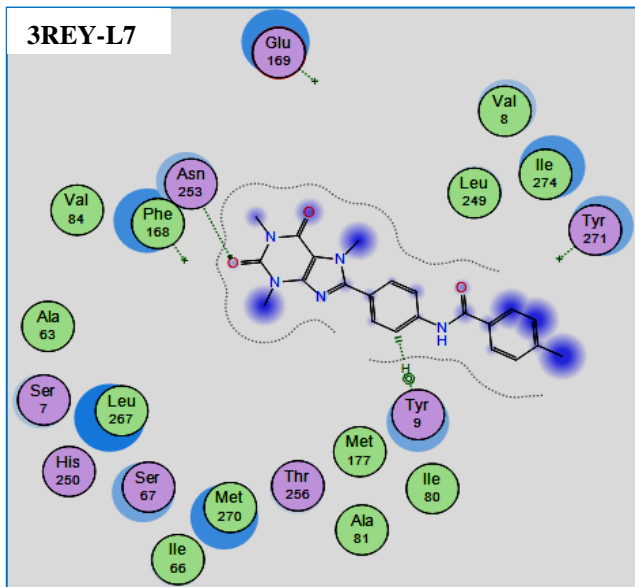


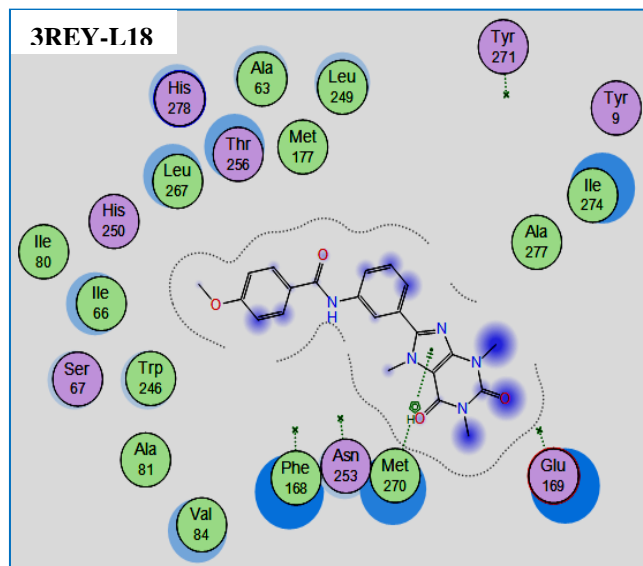
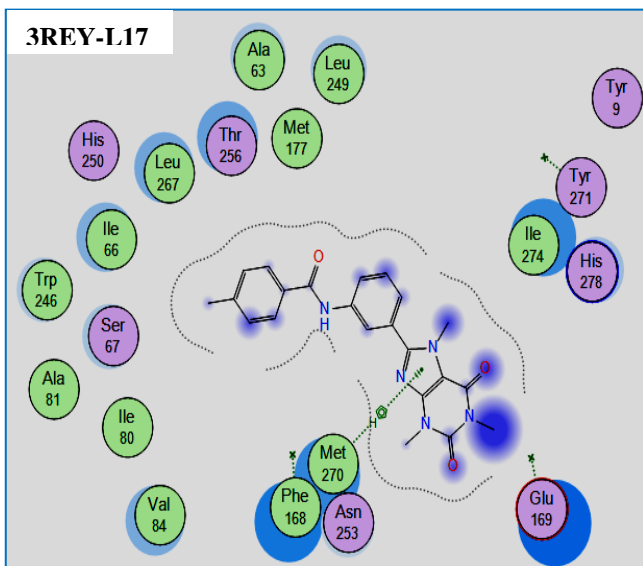
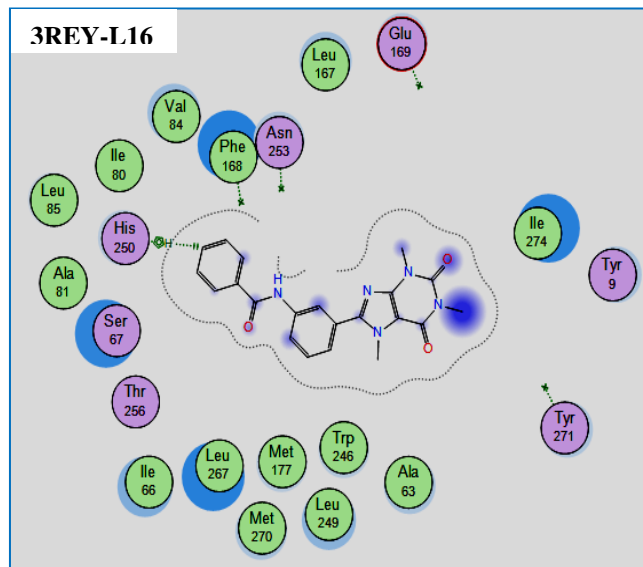
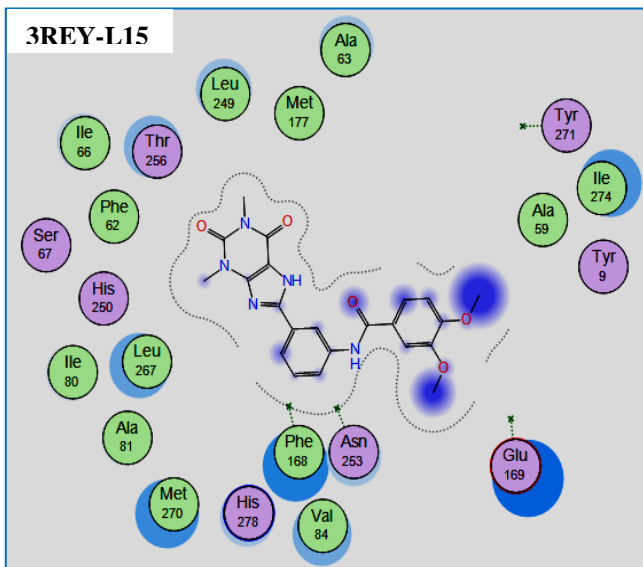
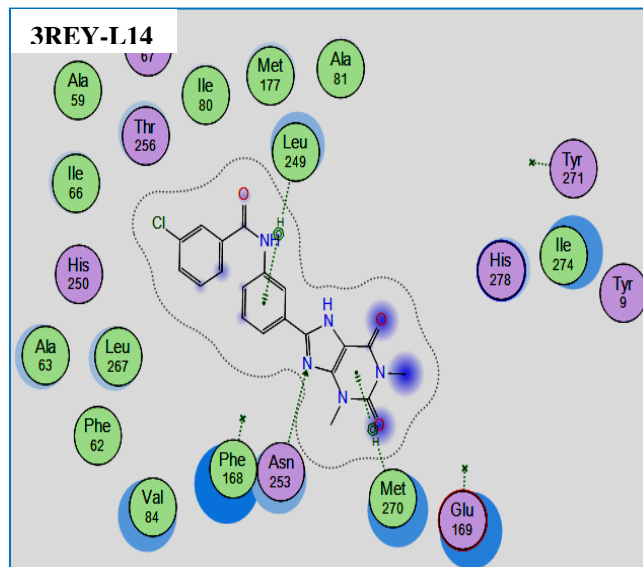
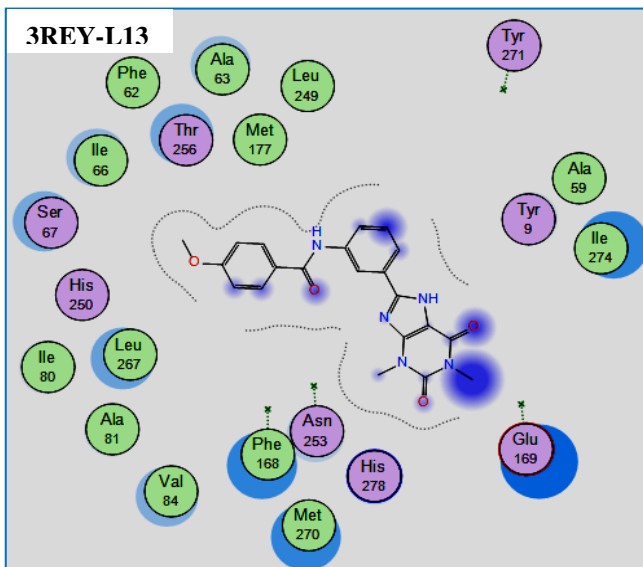


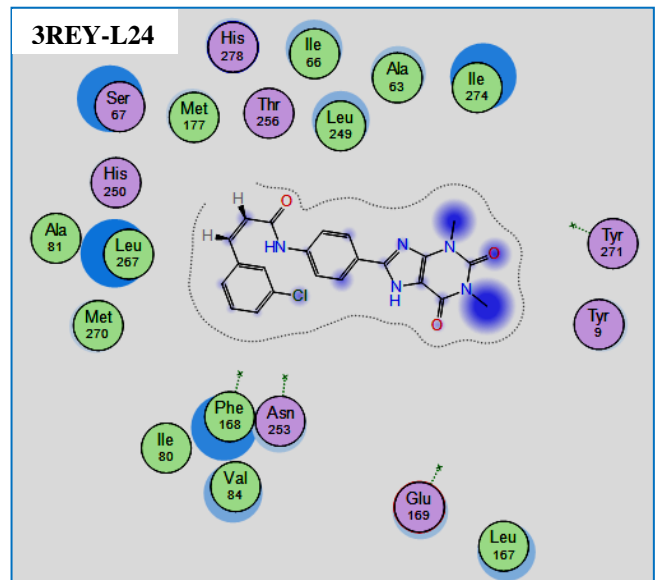
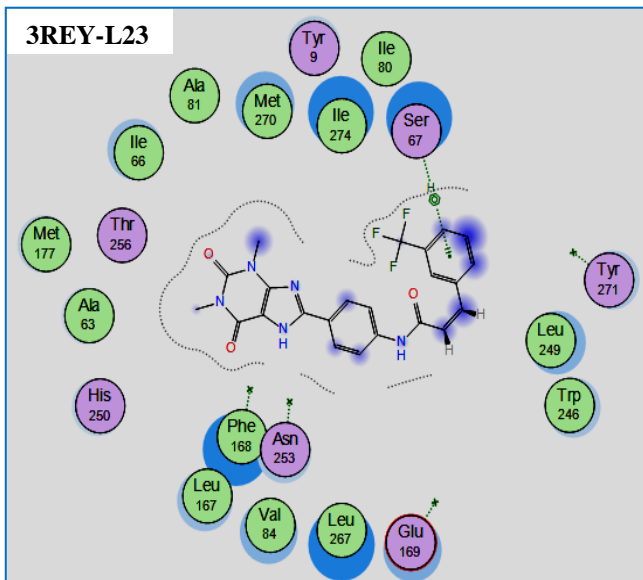
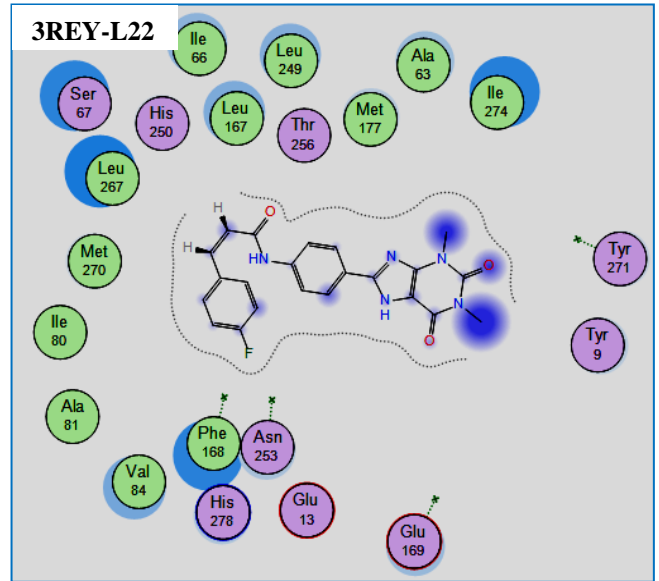
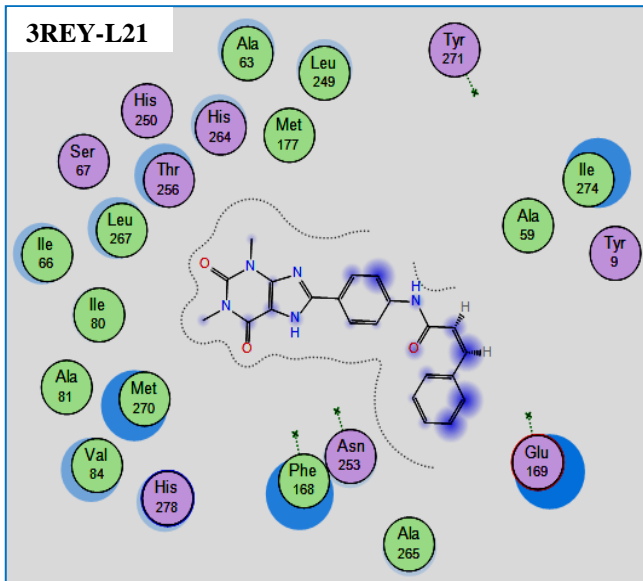
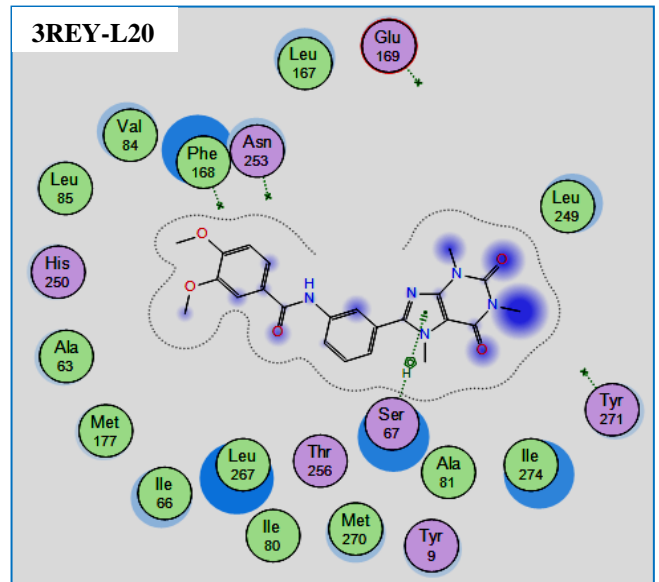
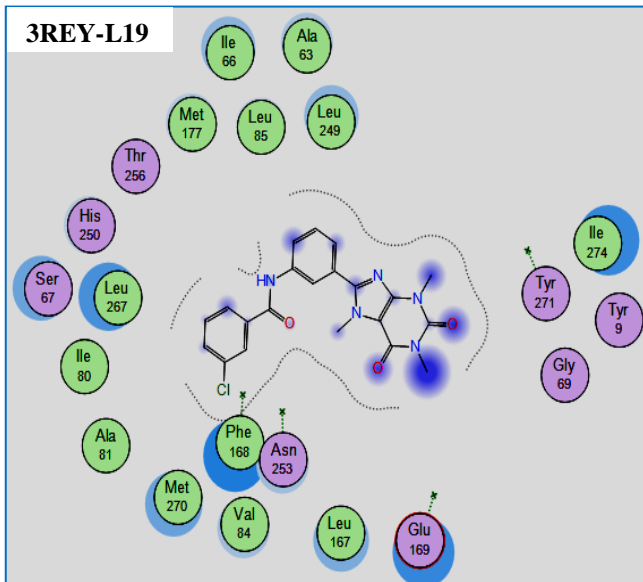
**Annexe E.** Visualisation 2D des autres composés étudiés à l'intérieur du site actif de la cible MAO-Bh.

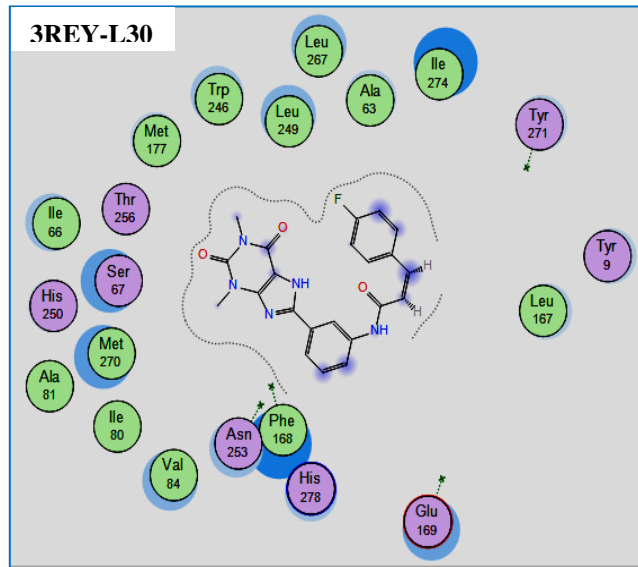
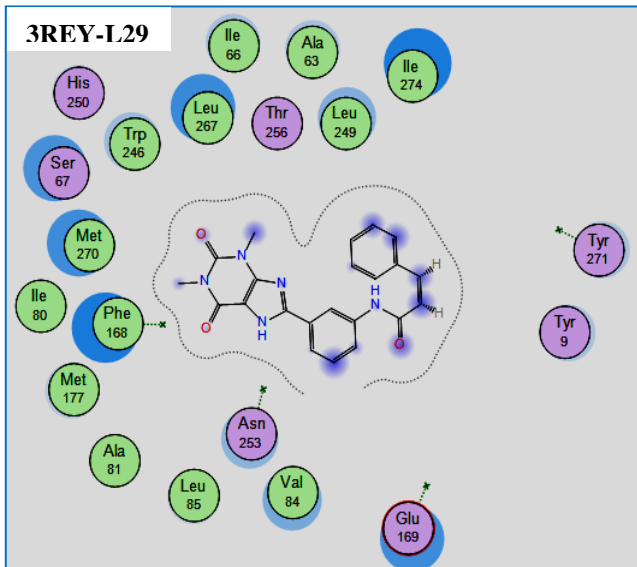
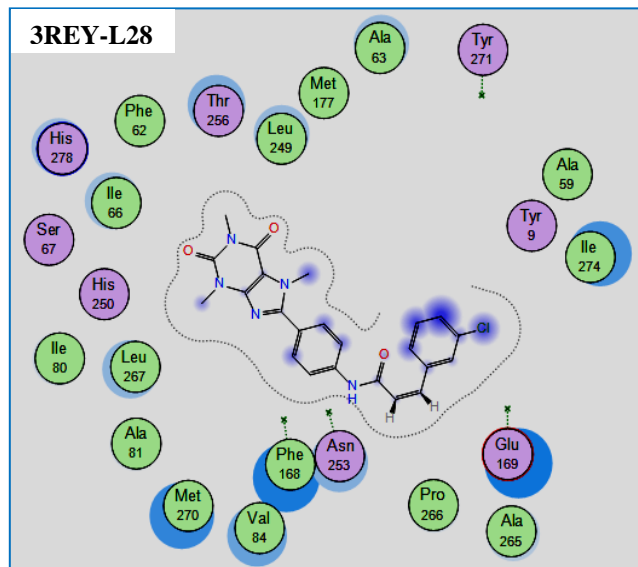
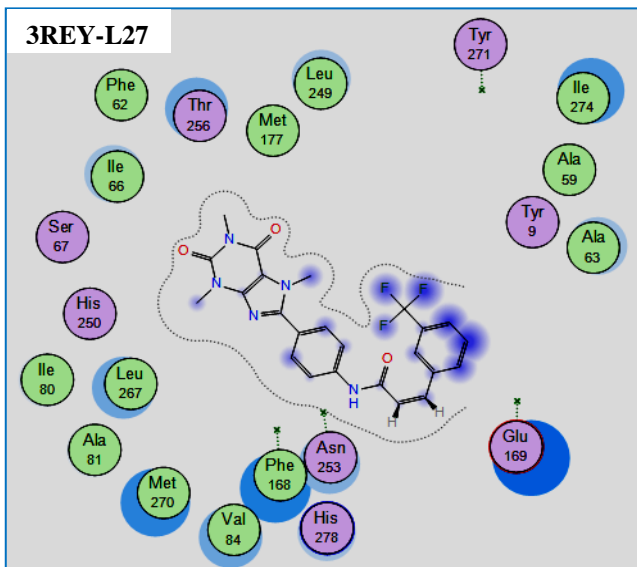
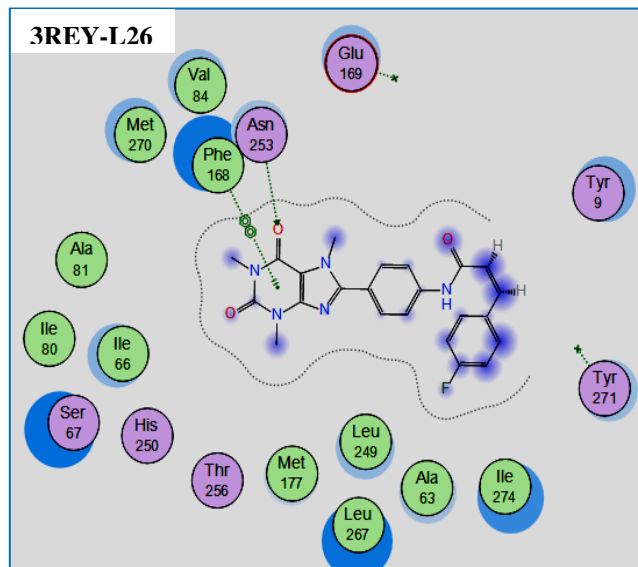
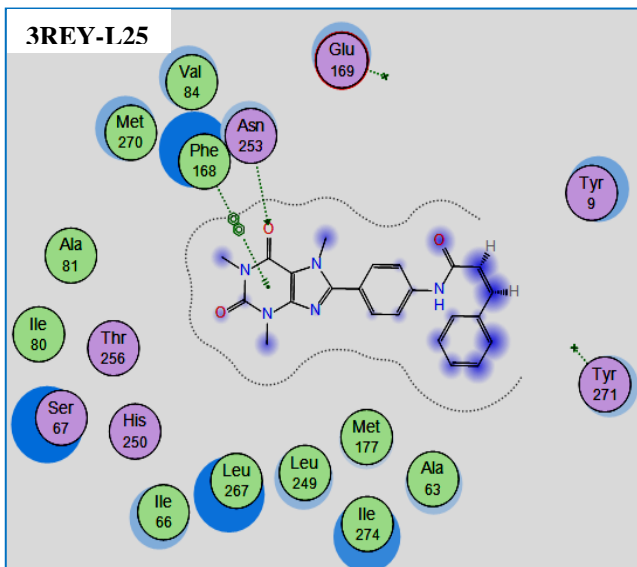




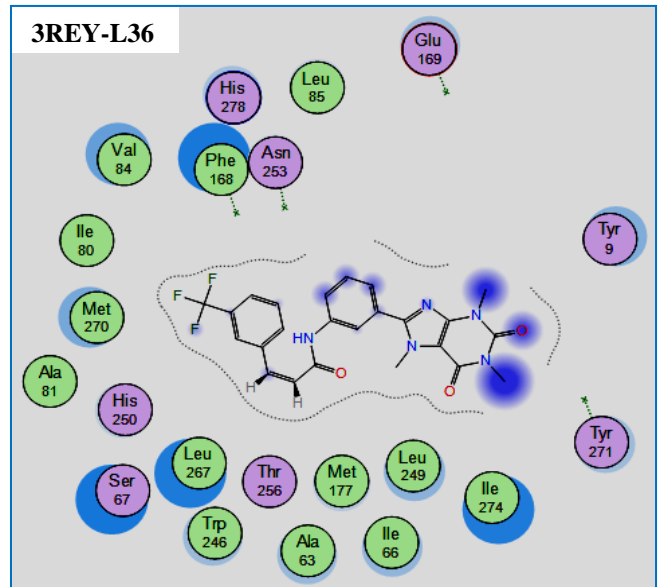
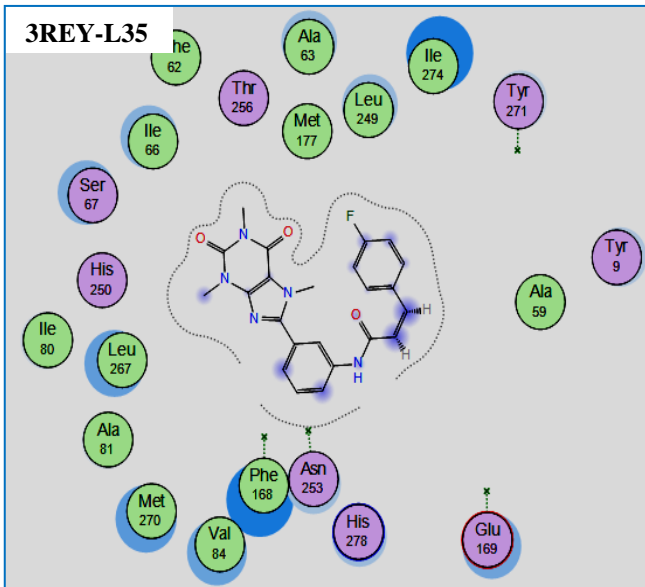
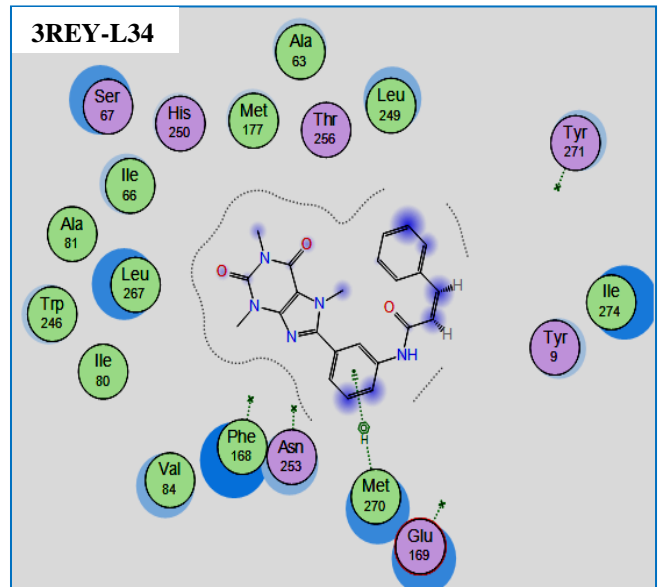
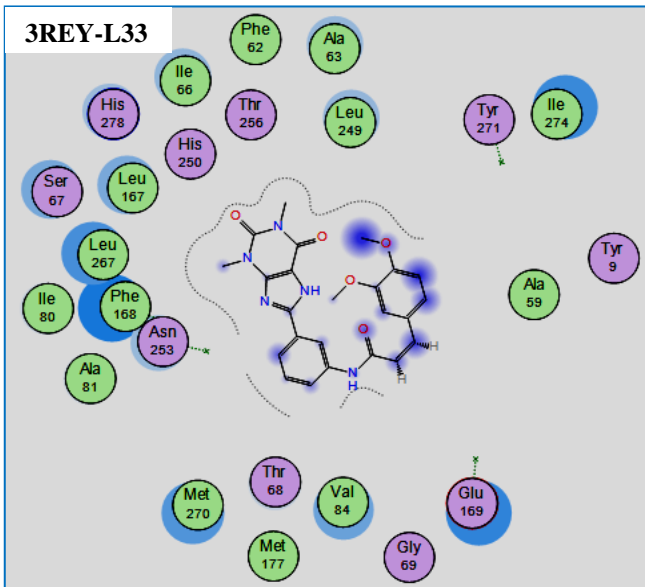
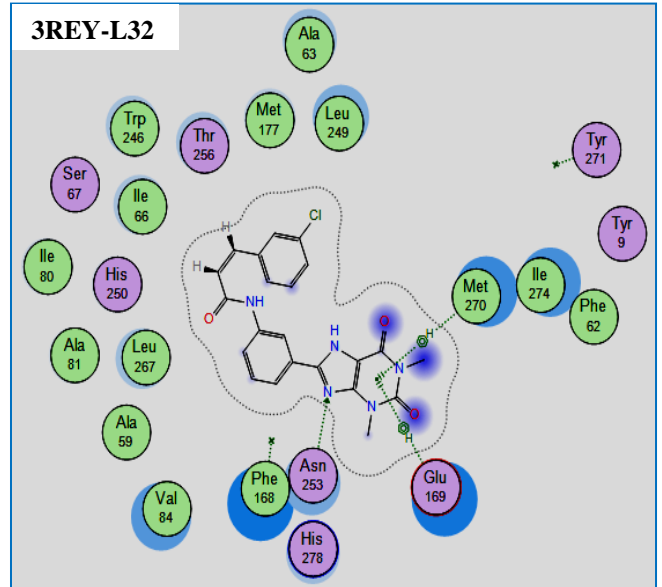
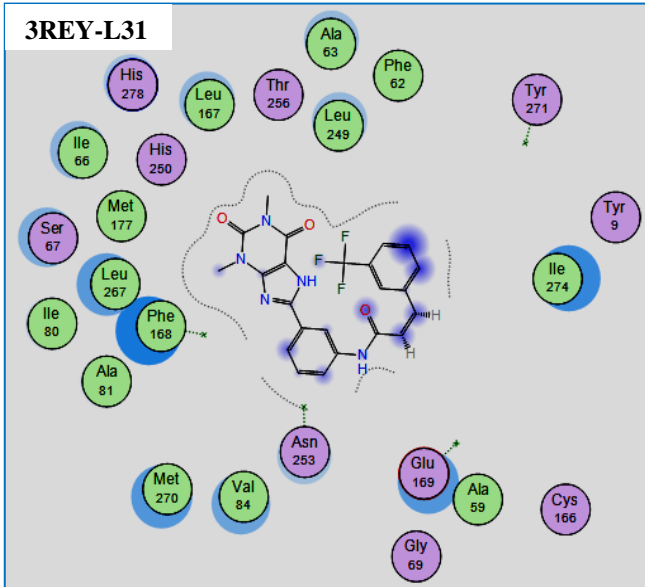


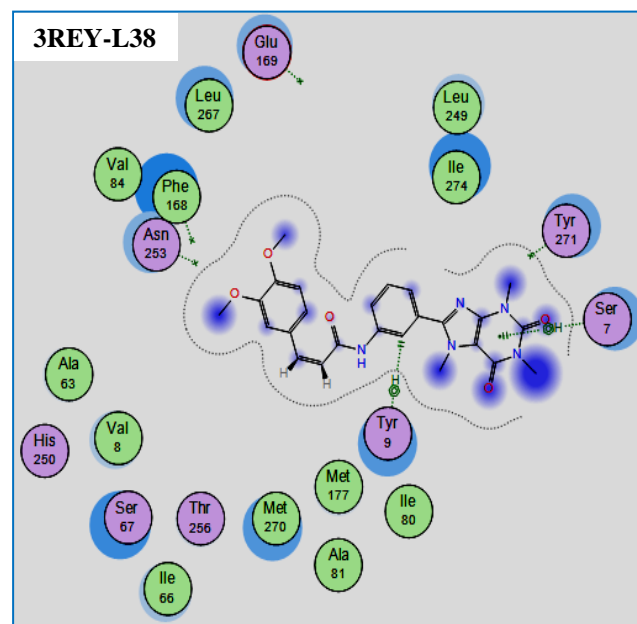
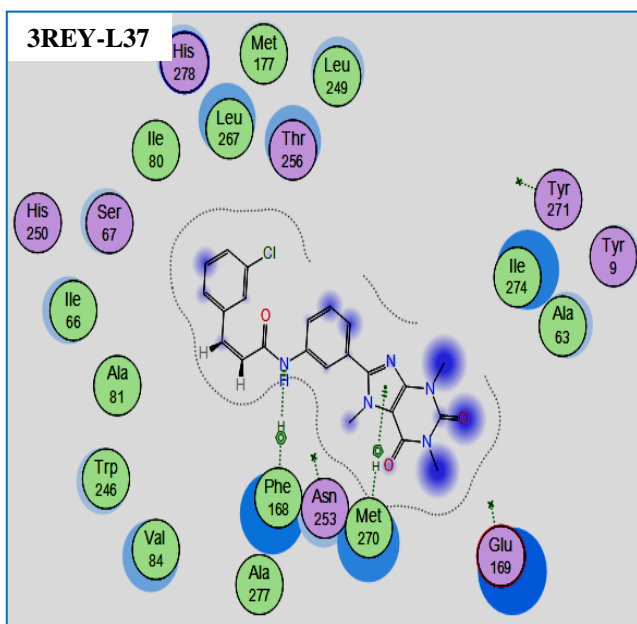












**Annexe F.** Visualisation 2D des autres composés étudiés à l'intérieur du site actif de la cible A2ARh.