



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie
Département des Sciences de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

Science de la matière
Chimie pharmaceutique

Réf. :

Présenté et soutenu par :

Nouioua Selsabil

Kribaa Khedidja

***Etude des différentes modes d'interactions entre la monoamine
oxydase B et une nouvelle série des molécules : Approche de
Docking /dynamique moléculaire et ADME***

Jury :

Dr	OMARI Mahmoud	Professeur	Université Mohamed Khider Biskra	Président
Dr	DAOUD Ismail	MCA	Université Mohamed Khider Biskra	Rapporteur
Dr	BOUMEDJANE Youcef	Professeur	Université Mohamed Khider Biskra	Examineur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciment

Tout d'abord nous rendons grâce à Dieu "الله", lui qui nous a permis d'être bien portant afin d'effectuer ce travail du début jusqu'à la fin.

*Nos remerciements vont, à notre encadreur de mémoire, le **Dr. Daoud Ismail**, il qui nous a guidés avec ses orientations, ses conseils et ses critiques tout au long de ce travail de recherche. On ne peut que lui être reconnaissant surtout pour ses qualités intellectuelles et humaines.*

Au terme de ce modeste travail, nous remercions vivement,

Les membres du jury et le président :

Président : Omari Mahmoud

Examineur : Boumedjane Youcef

Enfin nous adressons tous nos chaleureux remerciements aux enseignants personnels du département de chimie pour leur dévouement et abnégation.

Et sans oublier également nos collègues de notre promotion.

Dédicace

Je dédie ce travail :

D'abord et avant tout, toute la louange est à " ﷻ" Qui nous guide et le pouvoir de poursuivre cette étude.

À mes chers parents

Ma très chère maman « Hafida » et mon père « Djamel » qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de mes études et pour leurs patience que Dieu les protègent et les gardes pour moi.

À ma chère sœur « Meriem »

pour leur encouragements permanant et leur soutiens moral

Et mon petit frère « Mohamed »

qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite

A ma chère partenaire et proche amie « Khedidja »

Qui je lui souhaite une vie pleine de joies et plus de succès

A mon amie d'enfance et ma seconde sœur décédée « Riham »

"Dieu repose son âme " qui j'ai souhaité qu'elle soit avec moi en ce jour

A mon petit ange « Anes »

Et à tous mes familles et tous mes amies et mes proches

« Louiza, Kaouther, Amina, Hana, Sara, Fatima, Aymen, Abir, dounia, Nabila, ... »

Pour leurs encouragements permanents et pour tous les moments d'échange et de débat aux personnes qui nous ont toujours aidés et soutenues sans oublier mes cousines

Nouïoua Selsabil

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

D'abord et avant tout, toute la louange est à " ﷻ" Qui nous guide et le pouvoir de poursuivre cette étude.

*L'homme, mon précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect :
mon cher Papa*

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : « Non » adorable Maman

A vous mes frères « Imad et Hichem » et mes sœurs « Imane et son marié, Chams Dhouha et son marié, Asma et son marié » à chères sœurs « Hadjira et Fatima » qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études

A vous mes nièces mes princesses Chahinez, Meryem et Sofia et mon neveu le prince Ilyes Mouadh

Pour mon cher oncle Abdelatif qui m'a encouragé et m'a soutenu tout au long de mes études, Que Dieu le protège et lui offre la chance et le bonheur avec sa famille, ma tante Adra, mon cousin Salah et mes cousines Lyna et Syra

A vous mon ami, mon fiancé le plus cher de mon cœur en remerciant pour son amour, son soutien infailible et de sa patience exemplaire et un grand remerciement pour ma deuxième famille la famille « Djoudi »

Pour vous mes oncles, mes tantes et mes cousins

À Mon amie de toujours : Sghirou Fatima de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Sans oublier mon binôme ma chérie Nouioua Selsbil pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet Je te souhaite une vie pleine de bonheur .

Un sentiment particulier de la gratitude à mes amies: Rania ,Razika , ,Selma , Maroua , Maroua ,Louiza , Fatima, Kaouther , Amina, Hana, Sara. Ferial.

Kribaa Khedidja

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des principales abréviations

Introduction générale 1

Références 3

Chapitre I : Méthode de la modélisation moléculaire

I. Introduction 4

II. Méthodes de la modélisation moléculaire 5

II.1. Méthodes quantiques 5

II.1.1. Méthodes ab-initio 6

a. Equation de Schrödinger 6

b. Approximation de Born-Oppenheimer 7

II.1.2. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) 7

II.1.3. Les bases d'orbitales 8

II.2. Méthodes semi-empiriques 9

II.3. Méthode empirique (non quantique) 10

II.3.1. Mécanique moléculaire 11

a. Champ de force en mécanique moléculaire 11

b. Les différentes énergies..... 12

c. Différents champs de force en mécanique moléculaire : 16

II.3.2. Dynamique Moléculaire 17

a. Principe 17

b. Calcul de la Dynamique Moléculaire 18

II.3.3. Docking Moléculaire (Arrimage) 18

a. Etapes de Docking Moléculaire..... 19

b. Protocole Générale de Docking	20
II.3.4. ADME	21
a. Définition de la pharmacocinétique	21
b. Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination	22
III.Références	25

Chapitre II : Partie (A) : Protéines, Enzyme et Acide aminé

I. Les protéines	27
I.1. Introduction	27
I.2. Définition	27
a. La liaison peptidique	28
b. Structures spatial des protéines	29
I.3. Evolution de structure de protéine et techniques de détermination	35
I.3.1. Cristallographie par rayon X	35
I.3.2. Résonance magnétique nucléaire (RMN)	35
I.4. Rôle biologique des protéines	36
I.5. Fonction biologique des protéines	36
II. Les enzymes	36
II.1. Introduction	36
II.2. Définition	37
II.3. Nomenclature	37
II.4. Classification des enzymes	38
II.5. Notion spécificité	39
II.6. Les sites actifs	40
II.7. Complexe enzyme-substrat (E-S)	41
II.8. Inhibition enzymatique	41
II.8.1. Types d'inhibition enzymatique	42
a. Inhibition réversible	42

b. Inhibition mixte	45
c. Inhibition irréversible.....	46
II.8.2. Nature des interactions substrat-enzyme	46
III. Les acides aminés.....	46
III.1. Structure des acides aminés protéiques	46
III.2. Classifications des acides aminés.....	47
III.2.1. Polaires chargés	47
III.2.2. Polaires non chargés	48
III.2.3. Non polaires	48
III.2.4. Les acides aminés aux propriétés particulières	48
III.3. Propriété Physico-chimique des acides aminés	50
III.3.1. Configuration et isomérisation optique (le carbone chiral)	50
III.3.2. La solubilité des acides aminés :	50
III.3.3. Le coloration et le spectre d'absorption des acides aminés :	50
III.4. Domaines d'utilisation des acides aminés :	51
III.5. Le rôle biologique des acides aminés	51
III.5.1. Le rôle de structure	51
III.5.2. Le rôle métabolique :	52
III.5.3. Les rôles de médiateurs chimiques et de neurotransmetteurs :	52

Partie (B) : Maladie de Parkinson

I. Introduction.....	54
II. Les symptômes de la maladie de Parkinson	54
II.1. Les symptômes moteurs.....	54
II.2. Les symptômes non moteurs.....	55
II.3. Pathophysiologie de la maladie de Parkinson	56
II.4. L'agrégation de l' α -synucléine et la formation des corps de Lewy	58
II.5. Cause de la maladie Parkinson.....	59

II.5.1. Facteurs génétiques	60
II.5.2. Facteurs environnementaux	60
II.6. Symptômes	61
II.7. Les traitements de la MP	61
II.7.1. Le traitement médicamenteux	61
II.7.2. Le traitement chirurgical	62
II.7.3. Monoamines oxydases (MAO)	63
a. Monoamines oxydases (MAOA) :	63
b. Monoamines oxydases (MAOB) :	63
c. Rôle physiologique de la MAOB	64
d. L'activité anormale des MAOB	64
e. Structure MAOB	65
III. Références.	66

Chapitre III : Résultats et Discussion

I. Introduction	72
II. Méthodes de calcul	74
II.1. Préparation et optimisation des enzymes et des ligands	74
II.1.1. Préparation et optimisation du modèle	74
II.1.2. Préparation des inhibiteurs	75
II.2. Docking moléculaire	78
II.2.1 Etapes du Docking Moléculaire	78
II.2.1.1. Principes	78
II.2.1.2 Structure de l'enzyme	78
a. Sources	78
b. Traitement de la structure 3D du récepteur	79
II.3. Simulation de la Dynamique moléculaire	79
II.4. Propriétés ADME	79

III. Résultats et discussion	79
III.1. Simulation de Docking moléculaire.....	79
III.1.1. Interaction : MAO-B –Ligands (Enzyme 1:6FWC).....	79
III.1.2. Interaction : MAO-B –Ligands (enzyme 2 :6RKB).....	86
III.2. Dynamique moléculaire.....	92
III.2.1. Interaction : MAO-B–Ligands (enzyme 1 :6FWC).....	92
III.2.2. Interaction : MAO-B –Ligands (enzyme 2 :6RKB).....	94
III.3. Évaluation des propriétés ADME.....	96
IV. Références	99
Conclusion générale	101
Annexes	

Liste des tableaux

CHAPITRE II

Tableau 1: Les structures chimiques des acides aminés.....	49
Tableau 2 : Groupes d'acides aminés et leurs fonctions, en rouge :Acides aminés indispensables.....	53

CHAPITRE III

Tableau III.1 : Propriétés des enzymes étudiés et les données cristallographiques.....	74
Tableau III.2 : Structures des ligands étudiés avec leurs activités IC50.....	75
Tableau III.3 : Quelques propriétés des ligands L1-L37.....	76
Tableau III.4 : Différentes propriétés de la première cavité détectée par MOE de MAO-B.....	79
Tableau III.5: Valeurs d'énergies score, RMSD et distances des interactions entre les ligands et les résidus de site actif	80
Tableau III.6: Différentes propriétés de première cavité détectée par MOE de MAO-B.....	85
Tableau III.7: Valeurs d'énergies score, RMSD et distances des interactions entre les ligands et les résidus de site actif.....	86
Tableau III-8 : Interactions et distances entre les ligands L9, L17 L35 et les résidus du site actif de 6FWC après une simulation de Dynamique moléculaire.....	92
Tableau III-9: Interactions et distances entre les ligands L34, L35 L36 et les résidus du site actif de 6RKB après une simulation de Dynamique moléculaire.....	94
Tableau III-10 : Propriétés ADME pour les cinq meilleurs ligands des deux PDBs.....	95

Liste des figures

CHAPITRE I

Figure I-1: Elongation entre deux atomes.....	12
Figure I-2: Déformation des angles de valence.....	13
Figure I-3: Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.....	14
Figure I-4: Courbe d'énergie de Van der Waals.....	14
Figure I-5: Interactions électrostatiques entre deux atomes.....	15
Figure I-6: Représentation schématique représente la simulation de docking.....	19
Figure I-7: Protocole général de docking.....	21
Figure I-8: Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.....	22
Figure I-9: Représentation schématique de transfert d'un médicament de son site d'administration.....	22
Figure I-10: Représentation schématique du métabolisme hépatique.....	23
Figure I-11 : Cycle entéro-hépatique.....	24

CHAPITRE II

Figure II-1: Formation d'une liaison peptidique.....	28
Figure II-2 : Formation d'une structure primaire.....	29
Figure II-3 : Structure primaire d'insuline.....	30
Figure II-4: Définition des angles dièdres ω , et ψ	31
Figure II-5: Les liaisons peptidiques trans ($\omega = 180^\circ$) et cis ($\omega = 0^\circ$).....	31
Figure II-6: Exemple de protéines de l'Hélice α	32
Figure II-7: Schéma d'un feuillet β antiparallèle et d'un feuillet β parallèle.....	33
Figure II-8 : La structure tertiaire de la porine.....	33
Figure II-9 : La structure quaternaire de l'hémoglobine humaine ; Constituée de 4 sous-unités identiques représentées en différentes couleurs.....	34
Figure II-10 : Exemples de structures quaternaires « L'hémoglobine »	34
Figure II-11 : Représentation schématique de la notion de spécificité.....	40

Figure II-12 : Complexe Enzyme-Substrat.....	41
Figure II-13 : Illustration d'une inhibition compétitive.....	43
Figure II-14 : Inhibition incompétitive.....	43
Figure II-15 : Illustration d'une inhibition non compétitive.....	44
Figure II-16 : Inhibition non compétitive.....	45
Figure II-17 : La structure d'un acide aminé.....	47
Figure II-18 : La configuration et isomérisation optique d'un acide aminé.....	50
FigureII-19 : Le spectre d'absorption des trois acides aminés :Phénylalanine,Tyrosine,Tryptophane.....	51
FigureII-20 :la perte sélective des neurones dopaminergiques et son impact sur le fonctionnement des ganglions de la base.....	57
Figure II-21 : Molécule de dopamine.....	58
Figure II-22 : Schéma illustrant la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson qui est à l'origine des troubles moteurs	59
Figure II-23 : Représentation d'un corps de Lewy	60
Figure II-24 : Désamination oxydative des amines par les MAO	64
Figure II-25 : Désamination oxydative de la dopamine par la MAOB.....	65
Figure II-26 : Structure cristallographique de la MAOB humaine.....	66

CHAPITRE III

Figure III.1 : Protocole de calcul.....	73
Figure III.2 : Modèle simplifié de MAO-B.....	74
Figure III.3 : Modèle simplifié et la cavité choisie de 6FWC.....	80
Figure III.4 : interaction entre les ligands (L₉, L₁₇ et L₃₅) et les résidus de site actif de 6FWC..	85
Figure III.5 : Modèle simplifié et la cavité choisie de 6RKB.....	87
Figure III.6 : Interaction entre les ligands (L₃₄, L₃₅ et L₃₆) et les résidus de site actif de 6RK..	90
Figure III-7 : Evaluation de l'énergie potentielle des 3 complexes (6FWC-L ₉ , 6FWC-L ₁₇ , 6FWC-L ₃₅) en fonction du temps.....	93
Figure III-8 : Evaluation de l'énergie potentielle des 3 complexes (6RKB-L ₃₄ , 6RKB-L ₃₅ , 6RKB-L ₃₆) en fonction du temps.....	95

Liste des principales abréviations

2D : Deux dimensions.

3D : Trois dimension

μM : Micro molaire.

A : **ATV** : l'aire tegmentale ventrale
ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination
AMBER : Assisted Model Building with Energy Refinement
Å : Angström.
AA : Acide Aminé
AM 1 : Austrin Model 1

C : **CMA** : cortex cingulaire antérieur
CHARM (Bio+) : Chemiste at Harvard Macromoléculaire
CYS : Cystéine
CNDO/2 : Complète Neglect of Differential Overlep/version

D : **DA** : dopamine
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité

E : **ESI** : enzyme-substrat-inhibiteur
E-S : Enzyme-Substrat
E : Enzyme
EMO : Energie Moléculaire

F : **FAD**: Flavine adenosine dinucléotide.

H : **HF** : Hartree-Fock

I : **IC50** : Inhibitory concentration 50.
INDO : Intermediate Neglect of Differential Overlap

G : **GROMOS** : Groningen Molecular Simulation Program Package
GPI : Globus Pallidus interne

GPe : Globus Pallidus externe

G/mol : Gramme par mоль

L : Ligand

L_{réf} : Ligand de référence

M : **MA** : Maladie Alzheimer

MP : Maladie Parkinson

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine.

MAO : Monoamine oxydase.

MAO-A : Monoamine oxydase A.

MAO-B : Monoamine oxydase B

MOE : Molecular Operating Environmen

MINDO/3 : Modified Neglected of Differential Overlap

MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap

N : **NPA** : Nouveau parti anticapitaliste

nm : Nano mètre

P : **PMC** : cortex moteur primaire

PPN : cortex pré-moteur;

PDB : Protein Data Bank (banque de donnée protéique).

PM : Poids moléculaire.

R : **RMSD** : Signifie Root-Mean-Square Deviation

S : Substrat

SN : système nerveux

SNC : système nerveux central

SNpc : substance noire pars compacta

SNA : système nerveux autonome

SNpr : substance noire pars reticulata

STN : noyau sous-thalamique

T : **TYR** : Tyrosine

V : **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

VAN : noyau ventral antérieur.

VLN : noyau ventral latéral



Introduction générale

Introduction générale

Les maladies neuro-dégénératives regroupent un ensemble de pathologies affectant le système nerveux (SN). Dans son ensemble, la neuro-dégénérescence frappe les individus de tous âges, mais devient de plus en plus fréquente avec l'âge, touchant une très grande partie de nos personnes âgées population. En raison de la nature très complexe de ces maladies, qui résultent souvent de facteurs pathogènes génétiques et environnementaux, la communauté scientifique qui recherche les causes et la thérapie de la neuro-dégénérescence fait face à des défis remarquables, nécessitant un progrès technologique [1]. Parmi les deux principales en termes d'incidence sont : la maladie d'Alzheimer (MA), qui affecte majoritairement les fonctions cognitives, et la maladie de Parkinson (MP), qui affecte surtout les fonctions motrices [2].

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neuro-dégénérative du système nerveux centrale qui fut découverte en 1817 par Sir James Parkinson. C'est une pathologie assez fréquente qui constitue la seconde affection dégénérative après la maladie d'Alzheimer (MA) [3]. Elle est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Au moment où les symptômes apparaissent, 60 à 80% des cellules ont déjà disparu. Ces cellules dopaminergiques sont responsables de la production d'un élément chimique appelé dopamine (DA), qui est un neurotransmetteur, c'est-à-dire un messenger chimique responsable de la transmission de signaux, entre la substance noire et le striatum. Ces signaux interviennent dans le contrôle des mouvements. La perte de ces neurones entraîne des altérations dans l'activité des circuits neuronaux au sein des noyaux de la base, lesquels régulent les mouvements [4,5].

Au cours des années 1960, la L-DOPA, un précurseur direct de la DA, qui est synthétisée in vivo à partir de la tyrosine dans les neurones de la DA par la tyrosine hydroxylase et est convertie en DA par la L-acide aminé décarboxylase aromatique, a été introduite pour traiter ce déficit en DA dans le striatum. En plus de la L-DOPA en tant que traitement [6].

De plus, Les monoamines oxydases (MAO-A et MAO-B) sont des enzymes dépendantes de la FAD (flavine adénine dinucléotide) qui sont responsables du métabolisme des neurotransmetteurs, tels que dopamine (DA), sérotonine, adrénaline et noradrénaline, et pour la désamination oxydative de arylalkylamines exogènes. En raison de leur rôle central dans le métabolisme des neurotransmetteurs, ces les enzymes représentent des cibles médicamenteuses attrayantes dans la thérapie pharmacologique des neuro-dégénératifs maladies et troubles neurologiques. Efforts récents vers le développement d'inhibiteurs de MAO se sont concentrés sur les inhibiteurs sélectifs de la MAO-A ou de la MAO-B. Les inhibiteurs sélectifs de la MAO-

Introduction générale

A sont efficaces dans le traitement de la dépression et de l'anxiété, tandis que les inhibiteurs de MAO-B sont utiles pour traitement de la maladie de Parkinson [7].

D'autre part, il y a plusieurs études consacré pour inhiber ces enzymes par des méthodes expérimentales et théoriques, parmi ces méthodes on précise la modélisation moléculaire qui joue un rôle très importante dans la découverte des médicaments.

La modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [8].

Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable, ou même impossible à réaliser. Elles permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes de complexations et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions existantes entre une enzyme et un ligand.

Notre objectif de travail est d'étudier le mode d'interactions entre une série nouvellement synthétisées des molécules avec la monoamine oxydase B (MAO-B) en combinant entre trois méthodes à savoir ; docking moléculaire, dynamique moléculaire et propriétés ADME.

Le travail de ce mémoire est présenté en trois chapitres :

Une Introduction générale : Dans laquelle nous avons précisé l'objectif de notre travail.

Le premier chapitre : Il englobe une recherche bibliographique sur les différentes méthodes de la modélisation moléculaire.

Le deuxième chapitre : Il est consacré pour deux parties :

Partie (A): Les protéines, les enzymes et les acides aminés

Partie (B): La maladie Parkinson

Dans **le troisième chapitre** : Nous avons analysé et discuté les résultats obtenus aux cours ce travail.

Une Conclusion générale : Tirer une conclusion générale à partir des résultats obtenus.

Introduction générale

Références:

- [1] Kawamata, Hibiki, and Giovanni Manfredi. "Introduction to neurodegenerative diseases and related techniques." *Neurodegeneration*. Humana Press, Totowa, NJ, 2011. 3-8.
- [2] Agid Y. Maladies neurodégénératives: mythes et réalités. *Act Pharm Biol Clin* 2009; 15: 17-19.
- [3] Sampaio, TuaneBazanella et coll. "Facteurs neurotrophiques dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson: implications pour la pathogenèse et la thérapie." *Recherche sur la régénération neurale* 12.4 (2017): 549*
- [4] La maladie de PARKINSON : Evaluation et pistes de prise en charge logopédique. [En ligne] <http://pontt.net/wp-content/uploads/2016/03/TFE-Maladiede-Parkinson.pdf>. Consulté le : [03-02-2017].
- [5] Création d'une spin-off pour la valorisation des recherches sur un dispositif d'évaluation de la maladie de Parkinson paraccéléromètres et gyroscopes. [En ligne] <https://www.uclouvain.be/cps/ucl/doc/commission-gbio/documents/PARK.pdf>. Consulté le : [03-02-2017].
- [6] Nagatsu, Toshiharu et Akira Nakashima. "Neuroprotection médiée par inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO-I) pour le traitement de la maladie de Parkinson." *NeuroPsychopharmacothérapie* (2020): 1-21
- [7] Chaurasiya, Narayan D., et al. "Selective inhibition of human monoamine oxidase B by Acacetin 7-methyl ether isolated from *Turnera diffusa* (Damiana)." *Molecules* 24.4 (2019): 810.
- [8] Ittel, Steven D., Lynda K. Johnson, and Maurice Brookhart. "Late-metal catalysts for ethylene homo-and copolymerization." *Chemical Reviews* 100.4 (2000): 1169-1204.



*Chapitre I: Mécanique
Moléculaire*

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

I. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire. La modélisation moléculaire est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique *ab-initio* ou semi-empirique,...) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, mais ces deux approches purement théoriques ou expérimentales sont complémentaires.

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [1] :

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

Sous le vocable de modélisation moléculaire, on trouve différentes techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul des structures moléculaires. Schématiquement, on distingue les techniques de graphisme moléculaire permettant de représenter sur un écran la structure 2D ou 3D d'une molécule, de la manipuler (rotation, translation, changement de conformation, superposition, etc.) de façon interactive (tout au moins sur les stations graphiques suffisamment puissantes) et de l'analyser (calculs de paramètres géométriques tels que distances, angles, surfaces accessibles, etc.).

Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve aussi l'arrimage moléculaire (plus souvent connu sous le terme "docking") [2].

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

Le docking moléculaire connu aussi sous le nom « amarrage moléculaire pour les puristes francophones », fait partie des méthodes de modélisation. Cette technique utilise les mêmes principes que les autres méthodes de modélisation, sauf qu'elle a la particularité de combiner deux molécules ou plus en même temps. Cette propriété fait du docking l'une des plus importantes méthodes de modélisation moléculaire. Pour cela différentes méthodes et algorithmes ont été mis au point pour l'élaboration de cette technique [3].

Le rôle principal de cette technique est étudié puis prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure de récepteur (protéine). Le docking moléculaire se déroule en deux étapes distinctes:

- ✓ La première étape consiste à positionner le ligand dans le site choisi de la protéine.
- ✓ La seconde étape de cette méthode permet l'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine. Ces deux étapes diffèrent chacune du programme de docking utilisé [4].

II. Méthodes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire consiste à construire des modèles des molécules ou d'ensemble de molécules, dans le but de mieux en comprendre la structure et les autres propriétés physico-chimiques.

Du point de vue du chimiste, une molécule est un assemblage d'atomes liés entre eux par les liaisons chimiques.

II.1. Méthodes quantiques

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli.

La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations.

Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [5].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales.

II.1.1. Méthodes ab-initio

Les méthodes Hartree-Fock-Roothaan sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureuses et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLOA. Dans les méthodes ab-initio, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie.

a. Equation de Schrödinger

Le champ d'application des méthodes quantiques s'est considérablement élargi depuis l'avènement, en 1931, de la méthode de Hückel restreinte à la description des seuls électrons π des molécules organiques conjuguées.

À la base, les méthodes de la chimie quantique, fondées sur les principes de la mécanique quantique, visent généralement la détermination de la fonction d'onde du système polyélectronique considéré, atome ou molécule, en résolvant l'équation de Schrödinger correspondante : pour un système donné, dans un état stationnaire, c'est-à-dire d'énergie constante, elle prend la forme de l'équation aux valeurs propres suivante [6] :

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi$$

Où:

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

H : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons-noyaux).

E : Energie totale d'une molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER.

L'Hamiltonien H est donné par : $\mathbf{H} = \mathbf{T}_e + \mathbf{T}_N + \mathbf{V}_{ee} + \mathbf{V}_{eN} + \mathbf{V}_{NN}$

Avec:

T_e: l'énergie cinétique des n électrons.

T_N: l'énergie cinétique des N noyaux.

V_{eN}: l'énergie d'attraction électrons- noyaux.

V_{ee}: l'énergie de répulsion électron- électron.

V_{NN}: l'énergie de répulsion noyau- noyau.

b. Approximation de Born-Oppenheimer

Cette approche est aujourd'hui à la base de beaucoup de calculs en physique de la matière [7], partant du simple constat que les électrons sont beaucoup moins lourds que les noyaux, on peut dire classiquement que leur mouvement est bien plus rapide. Par conséquent, on considère que les électrons évoluent dans un potentiel créé par des atomes fixes. La fonction d'onde électronique $\Psi(r,R)$, dépend explicitement alors des coordonnées r et paramétriquement des R . L'équation de Schrödinger est résolue en deux étapes : tout d'abord, on résout l'équation électronique en posant les noyaux fixes puis on résout l'équation nucléaire dans le potentiel créé par les électrons.

L'approximation de Born-Oppenheimer n'est valable que lorsque les couplages des mouvements électroniques et nucléaires sont négligeables, c'est-à-dire quand la fonction d'onde ne subit pas de variations brusques lorsque les noyaux varient. Elle atteint ses limites lorsque l'on traite par exemple des problèmes de collisions ou bien des problèmes de croisements de surfaces d'énergie potentielle.

II.1.2. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité électronique a été développée en deux temps, en 1964 et en 1965, par Hohenberg, Kohn et Sham [Hohenberg-1964, Kohn-1965]. Elle consiste en la

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

réduction du problème à plusieurs corps en un problème à un seul corps dans un champ effectif prenant en compte toutes les interactions dans le système. L'idée fondamentale est que les propriétés exactes de l'état fondamentale d'un système formé de noyaux et d'électrons sont des fonctionnelles (fonction d'une fonction) de la seule densité électronique. La DFT est basée sur les deux théorèmes suivants.

1. Il y a une correspondance exacte entre la densité électronique et le potentiel externe d'un système physique donnée ; le potentiel externe est déterminé grâce à une densité unique à un constant près.

L'énergie de l'état fondamental d'un système à plusieurs électrons dans un potentiel externe V_{ext} peut s'écrire :

$$E[\rho(r)] = \int (r)(r)dr + F(\rho(r)).$$

(r) : est la densité électronique, $((r))$: est une fonction universelle de ρ qui contient la contribution cinétique et coulombienne à l'énergie qui ne dépend pas du système. Il existe une relation unique à un constant près entre (r) et (r) . $((r))$: est une fonctionnelle universelle dans le sens où elle ne dépend pas du potentiel extérieur qui agit sur le système.

Le terme $\int (r)(r)dr$: représente l'interaction noyau-électron.

2. La densité électronique qui minimise l'énergie du système est la densité exacte de l'état fondamental (Démontré par le principe variationnel).

II.1.3. Les bases d'orbitales

Le choix de la base d'orbitales est aussi un critère très important pour une bonne estimation des données, bien qu'il soit moins important pour la DFT que pour les autres méthodes ab initio, en particulier post Hartree Fock, la base représente la description des orbitales atomiques.

- **La base 6-31 G*** : décrit une orbitale atomique par la combinaison de six fonctions gaussiennes par orbitale de cœur, de trois autres pour la description des électrons de valence et d'une dernière pour description des électrons de valence les plus éloignés du noyau

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

(externe). L'astérisque signifie l'utilisation d'orbitales de polarisation pour les atomes lourds c'est à dire d pour les orbitales p, f pour les orbitales d, etc.

- **La base 3-21G** : base telles que chaque orbitale atomique interne est représentée par une gaussienne contractée qui est elle-même une combinaison linéaire de 3 gaussiennes primitives. Alors que chaque orbitale de valence est représentée par deux fonctions gaussiennes contractées l'une est combinaison linéaire de 2 primitives et l'autre 1 gaussienne simple.
- **La base 6-311G** : représente une base du type triple zêta. Dans cette base l'orbitale interne est représentée par une seule STO combinaison linéaire de 6 GTO et les orbitales de valences sont représentées par 3 STO [8].

II.2. Méthodes semi-empiriques

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales.

Dans les méthodes *ab-initio* la quasi-totalité du temps de calcul est consommé par les calculs des intégrales, et dans le but de réduire ce temps de calcul, il est nécessaire de simplifier les équations de Roothann. Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines à celles utilisées pour la paramétrisation. Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire.

- ✓ **CNDO/2** : (Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) la première méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965, méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient pas compte de la règle de Hund.
- ✓ **INDO** : (Intermediate Neglect of Differential Overlap) proposée par PopleBeveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états Singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

- ✓ **MINDO/3**: Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. La paramétrisation est effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon- Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres.
- ✓ **MNDO**: (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977, méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- ✓ **AM 1** : (Austin Model 1) La méthode est proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- ✓ **PM 3** : (Parametric Method 3) La méthode est proposée par Stewart en 1989, elle présente beaucoup de points en commun avec la méthode AM1 ; d'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.
- ✓ **SAM 1** : (Semi-*ab-initio* Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [9].

II.3. Méthode empirique (non quantique)

Les méthodes empiriques sont des méthodes de mécanique moléculaire basées sur des concepts de la mécanique classique où les atomes et leurs électrons sont confondus en une collection de points matériels. Ces derniers agissent les uns sur les autres par l'intermédiaire d'un potentiel empirique encore dit champ de forces ne dépendant que de la position relative des atomes dans l'espace. Au sein de l'ordinateur, la représentation d'une molécule consiste donc en un ensemble de coordonnées atomiques, une liste de liaisons chimiques et un jeu de fonctions et de paramètres constituant le potentiel d'interaction. Le potentiel empirique qui détermine l'énergie conformationnelle de la molécule est constitué de deux types de termes représentant, respectivement, les interactions entre les atomes liés (longueur de liaison, angle de valence, angle dièdre) et les atomes non liés (Van der Waals, électrostatique) [10].

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

II.3.1. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode appelée méthode de champ de force, ce dernier est un modèle mathématique basé sur les principes fondamentaux de la spectroscopie vibrationnelle ; l'énergie potentielle y est qualifiée d'énergie stérique ; pour une molécule donnée, sa valeur dépend du champ de force adopté.

Cette énergie est exprimée sous la forme d'une somme de contributions bidimensionnelles, associées aux écarts de la structure par rapport aux paramètres de références (longueur de liaison, angle de valence,..) et d'une somme de contributions 3D caractéristiques d'une énergie stérique (énergie de Van der Waals, énergie coulombienne,).

L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de torsion, de Van der Waals, électrostatique,....

$$\mathbf{E(stérique)} = \mathbf{E(totale)} = \mathbf{E(L)} + \mathbf{E(\theta)} + \mathbf{E(\phi)} + \mathbf{E(VdW)} + \mathbf{E(e)},...$$

L'expression "champ de force" recouvre l'ensemble des fonctions ainsi que les paramètres associés aux différents types d'atomes qu'elles contiennent. Les paramètres ne sont pas des constantes de force et sont caractéristiques d'un champ de force et non d'une molécule, ils vérifient donc le principe dit de "transférabilité" sur lequel repose l'intérêt de cette méthode.

Le but est de construire un modèle mathématique qui décrive un ensemble de molécules. Ce modèle mathématique est établi pour représenter aussi précisément que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

a. Champ de force en mécanique moléculaire

Compte tenu de la taille des systèmes étudiés en biologie, l'utilisation de la mécanique quantique n'est pas possible. Les macromolécules sont représentées comme un ensemble d'atomes ponctuels dont les interactions sont décrites par un potentiel semi-empirique ou champ de force. On appelle champ de force le modèle mathématique représentant l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

Le champ de force exprime réellement à la moyenne les interactions électroniques entre les atomes [11]. Il permet d'accéder à l'hypersurface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [12].

La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [13-16]. Elle peut se décomposer en termes d'interaction intramoléculaire et un terme d'interaction intermoléculaire.

b. Les différentes énergies

L'énergie stérique d'un système est donnée par la relation suivante :

$$E_{potentielle} = E_{\text{atomes-liés}} + E_{\text{atomes-non liés}}$$

Énergie entre atomes liés :

Energie d'élongation : Les liaisons entre les atomes dans un édifice moléculaire ont souvent tendance à s'allonger ou à se contracter (figure I-1).

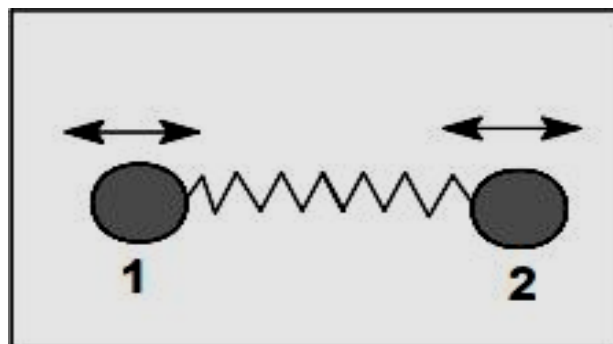


Figure I-1: Elongation entre deux atomes

Cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme:

$$E(L) = \frac{1}{2}[K_1(L-L_0)^2]$$

Où : K_1 : est la constante d'élongation ou constante de Hooke

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

L_0 : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

Energie de flexion :

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (figure I-2)

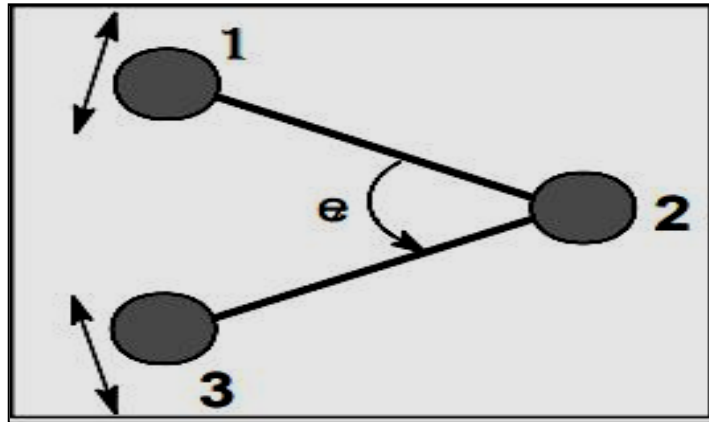


Figure I-2: Déformation des angles de valence.

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E(\theta) = \frac{1}{2}[K_f(\theta - \theta_0)^2]$$

Où : K_f : constante de flexion

θ_0 : angle de valence de référence

θ : angle de valence dans la molécule

Le couple $\{ K_f, \theta_0 \}$ représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

Energie de torsion :

Elle concerne l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Elle rend notamment compte de la structure 3D de la molécule (figure I-3)

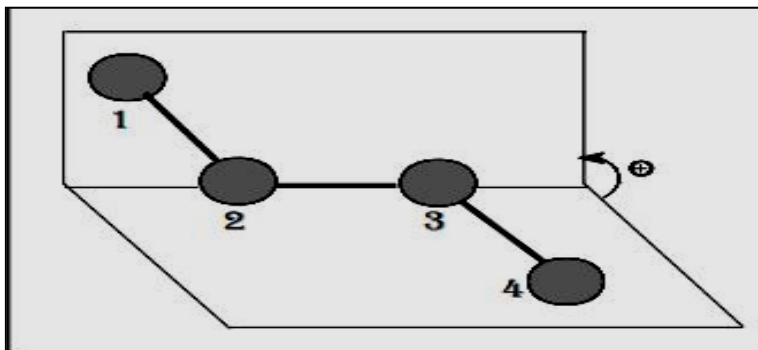


Figure I-3: Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.

L'évaluation de cette énergie $E(\phi)$ se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)]$$

L'angle dièdre (ϕ) définit la torsion autour de la liaison 2-3. V_1 , V_2 , V_3 sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.

Énergie entre atomes non liés :

Energie de Van der Waals :

Cette énergie concerne les atomes non liés entre eux et non liés à un atome commun Elle se compose de deux parties, l'une répulsive et l'autre attractive, et peut être exprimée par l'équation suivante:

$$E(\text{vdw}) = \epsilon^* [- C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp(-C_3(r/r^*))]$$

Où : ϵ^* : paramètre d'énergie qui caractérise la profondeur du puits de potentiel à la distance r^* , appelé aussi "dureté".

r^* : somme des rayons de VdW des atomes interagissant.

r : distance interatomique.

C_1 , C_2 , C_3 : constantes du champ de force.

On peut donc représenter cette énergie en fonction de la distance interatomique " r " de la manière suivante:

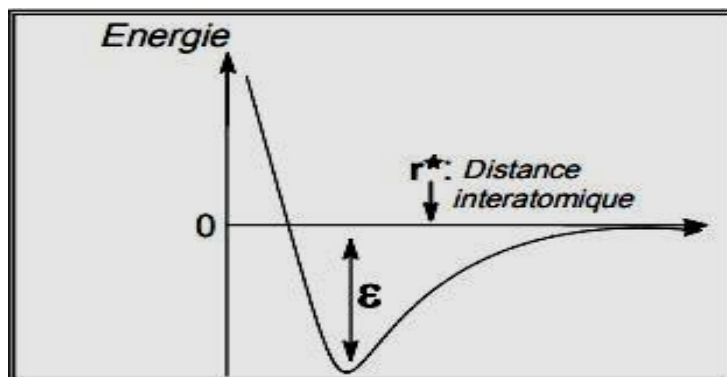


Figure I-4: Courbe d'énergie de Van der Waals

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

Energie électrostatique :

Les interactions électrostatiques peuvent, dans certains cas, prendre une importance considérable, en particulier dans le cas des molécules comportant deux ou plusieurs hétéroatomes Meyer et al ont proposé d'introduire un terme électrostatique même pour les hydrocarbures. IL peut s'exprimer à partir des charges atomiques ou des moments dipolaires de chaque liaison.

Dans le premier cas : $E(e) = \Sigma q_1 q_2 / D.d_{12}$

Où : D: constante diélectrique locale du milieu

$q_1 q_2$: charges partielles atomiques des atomes 1,2

d_{12} : distance interatomique.

Dans le deuxième : $E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D.r^3$

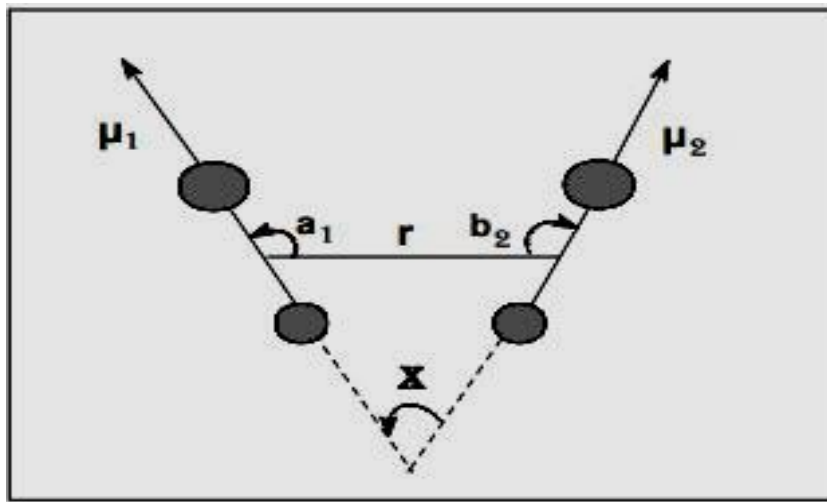


Figure I-5: Interactions électrostatiques entre deux atomes

Où : r: distance entre les milieux des deux liaisons

μ_1, μ_2 : représentent respectivement les moments dipolaires des deux liaisons.

X: l'angle entre les deux vecteurs moments.

a_1, b_2 : angles formés respectivement entre μ_1 et r et μ_2 et r.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

c. Différents champs de force en mécanique moléculaire :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais différents paramètres. On peut ainsi trouver des champs destinés plus spécialement à la modélisation de petites molécules organiques, de macromolécules comme les protéines.....

- ✓ **MM2/MM3/MM4** : MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et col. [17]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcène, alcyne non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) et MM4 (1996) lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- ✓ **OPLS** : Le programme OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [18].
- ✓ **GROMOS** : GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren [19] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- ✓ **CHARM (Bio+)** : Développé par Karplus et col [20-21], pour le calcul de biomolécules. son concept est semblable à celui d'AMBER. Bien qu'au début, ce champ de force est conçu pour les acides aminés et les protéines, maintenant il traite d'autres biomolécules.
- ✓ **SPASIBA** : (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating biomolecular conformational Adaptability), élaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi [22] et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [23].
- ✓ **EMO** : Le programme EMO (Energy Of Molecule), est développé par B. Blaive [24-25], il est basé sur le champ de force MM2. Il est articulé autour de trois menus:

Menu 1: entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.

Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.

Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.

- ✓ **AMBER:** AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), a été écrit par Kollman [26]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

II.3.2. Dynamique Moléculaire

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [27]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman [28], grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10-11 s, puis de l'eau liquide [29] en 1971.

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0° K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement. La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0° K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

a. Principe

Chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle obéissant à la loi d'action de masse dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes en fonction du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2}$$

F_i : Vecteur force agissant sur l'atome i.

m_i : masse de l'atome i.

a_i : Vecteur accélération de l'atome i.

r_i : La position de l'atome i.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

b. Calcul de la Dynamique Moléculaire

Le calcul de la dynamique moléculaire se compose de quatre phases distinctes : Initialisation : la dynamique moléculaire requiert un jeu de coordonnées et vitesses initiales. La géométrie de départ utilisée provient d'une structure établie expérimentalement lorsque c'est possible, sinon elle est générée à partir du champ de force utilisé.

Thermalisation : Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée. On utilise comme structure initiale la structure minimisée. Une montée en température demande en général 2 à 10 ps de simulation.

Equilibration : C'est une phase importante au cours de laquelle on stabilise la température du système, il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. C'est une phase où on contrôle régulièrement la température que l'on ramène dans la fenêtre souhaitée. La température de déviation se fait suivant un processus de relaxation ou la température est recalculée après chaque étape et ramenée à la température de référence.

II.3.3. Docking Moléculaire (Arrimage)

Principes Théoriques Le Docking moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme Docking seul est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand »

- Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur [30].
- Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes : le docking proprement dit et le scoring.
 - Le Docking (la première étape) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses)

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

- Le Scoring (la deuxième) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées

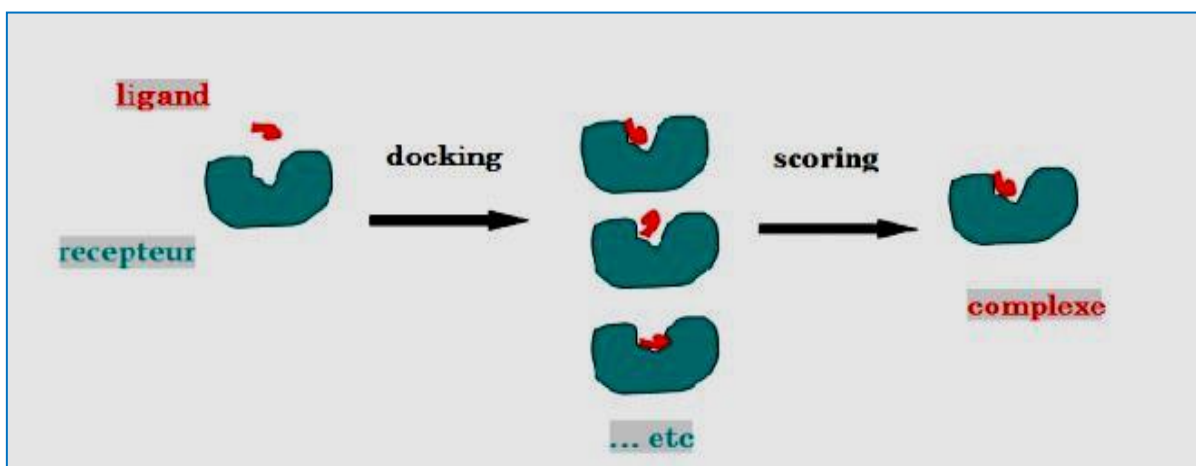


Figure I-6: Représentation schématique représente la simulation de docking

a. Etapes de Docking Moléculaire

Deux approches sont principalement employées pour la modélisation du système protéine ligand.

La première étape consiste au téléchargement des structures chimiques des cibles à traiter (Enzyme dans notre cas), pour cela il est nécessaire d'aller directement à la Bank PDB (<http://www.pdb.org>) et déterminer où sont déposées les structures de ces cibles.

Ensuite, la PDB contient plusieurs milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie (rayons X), soit par RMN. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la Bank, et cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée.

Après le téléchargement de la cible (PDB), nous utilisons un logiciel de visualisation pour voir avec quels ligands l'enzyme est Co-cristallisé (eau, ligands, ion,...).

La deuxième étape, concerne les structures du (ou des) ligand(s) utilisé(s) lors du docking moléculaire. Il y a deux grandes bases de données de structures chimiques des ligands.

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

La première représente ces structures par les programmes d'informatique de modélisation moléculaire, où les différentes structures sont générées par optimisation de géométrie.

Ces structures sont gouvernées par les lois de la chimie quantique. Dans le deuxième cas, elles sont obtenues à partir des bases de données comme Pub Chem Project ou autres bases de données des structures. Ces dernières ont différentes extensions comme PDB (Protein Data Bank), SDF, ...ect.

b. Protocole Générale de Docking

Les approches utilisées actuellement sont exclusivement calculatoires et évaluées par des outils de visualisation. Ces approches peuvent être décomposées en quatre à cinq phases successives:

- ♣ Choix du mode de représentation des protéines (tout atome, pseudo-atome, grille, etc.),
- ♣ Exploration conformationnelle (corps-rigide position/orientation du ligand et/ou flexible position/orientation/forme du ligand),
- ♣ Minimisation de la fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction (ou fonction de score) des conformations issues de l'exploration,
- ♣ Regroupement par ressemblances et classification par évaluation plus fine du score, accompagnée d'une étape non automatique d'évaluation visuelle des résultats lorsque le score ne permet pas de discriminer la conformation native des différentes conformations générées.
- ♣ Une étape optionnelle d'affinement des complexes sélectionnés par minimisation ou dynamique moléculaire.
- ♣ Un algorithme de recherche pour explorer les possibilités de modes de liaison, un mécanisme pour placer le ligand dans le site de liaison et une fonction de score pour classer les différents modes de liaison.

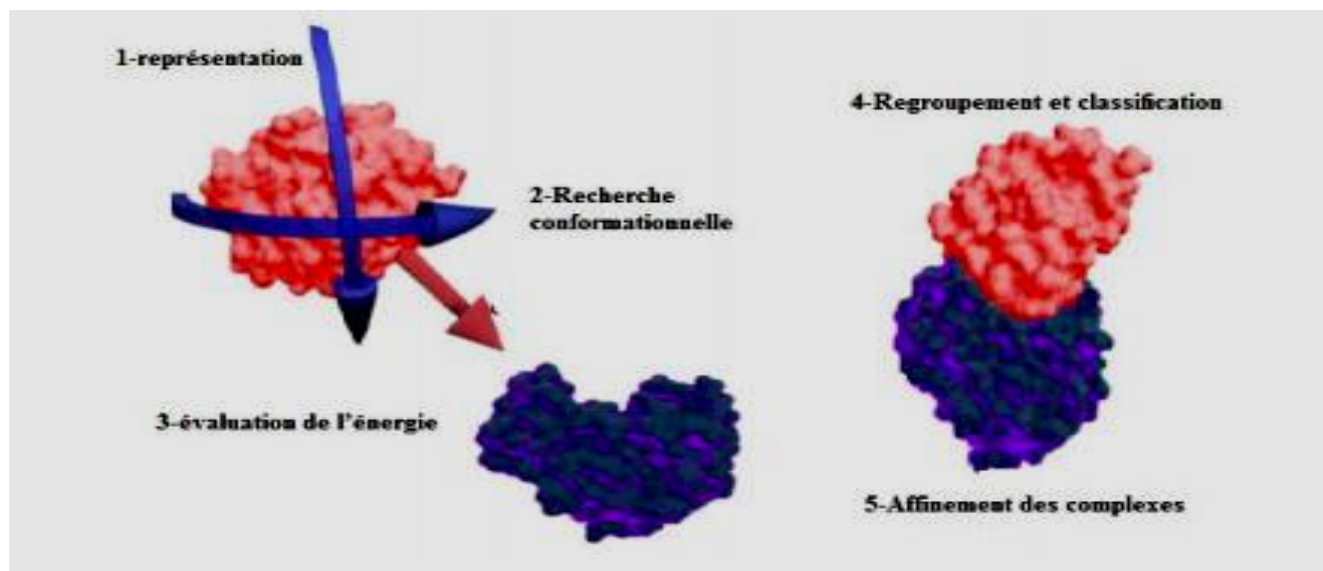


Figure I-7: Protocole général de docking

II.3.4. ADME

a. Définition de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique définit l'effet de l'organisme sur le médicament et détermine le sort du médicament après administration au patient. Il existe 4 grandes étapes de La pharmacocinétique rythmant la vie du médicament dans l'organisme, aussi appelées « système ADME » :

- L'Absorption du médicament par l'organisme
- La Distribution du médicament dans l'organisme
- Le Métabolisme du médicament par l'organisme
- L'Élimination du médicament de l'organisme

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

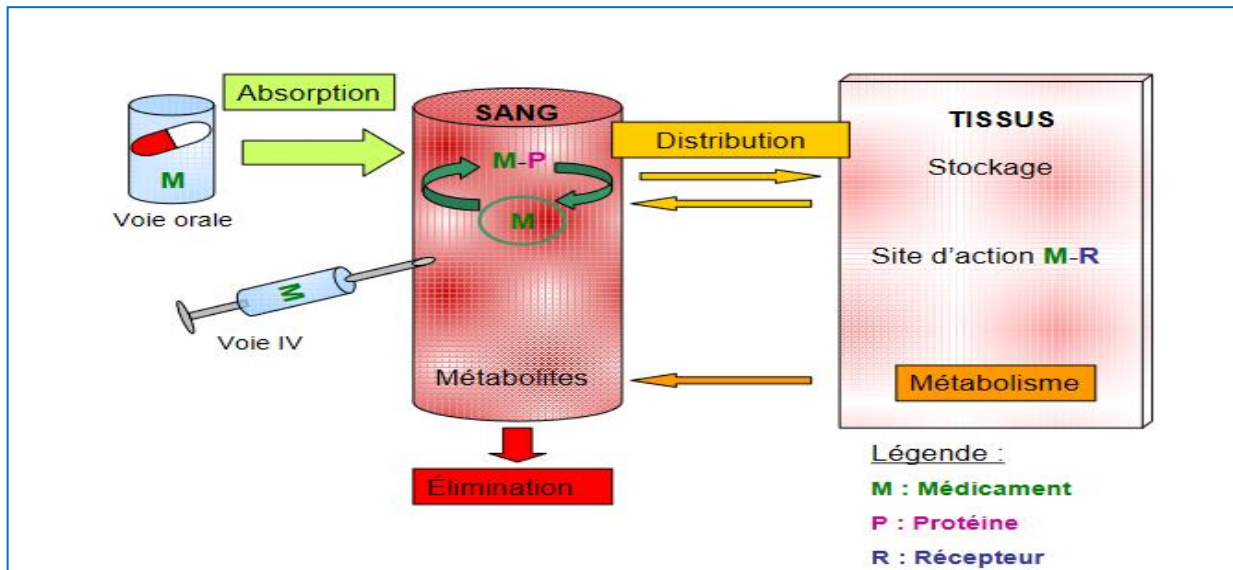


Figure I-8: Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme

b. Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

1-Absorption :

C'est le passage d'un médicament de son site d'administration vers la circulation générale.

L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation générale. Il est aisé de comprendre que l'étape d'absorption peut être directe et complète en cas d'administration intra-veineuse, ou plus longue voire incomplète (notion de biodisponibilité) notamment en cas d'administration orale où le médicament doit d'abord franchir la lumière intestinale, le système porte, puis le foie avant d'atteindre la circulation générale.

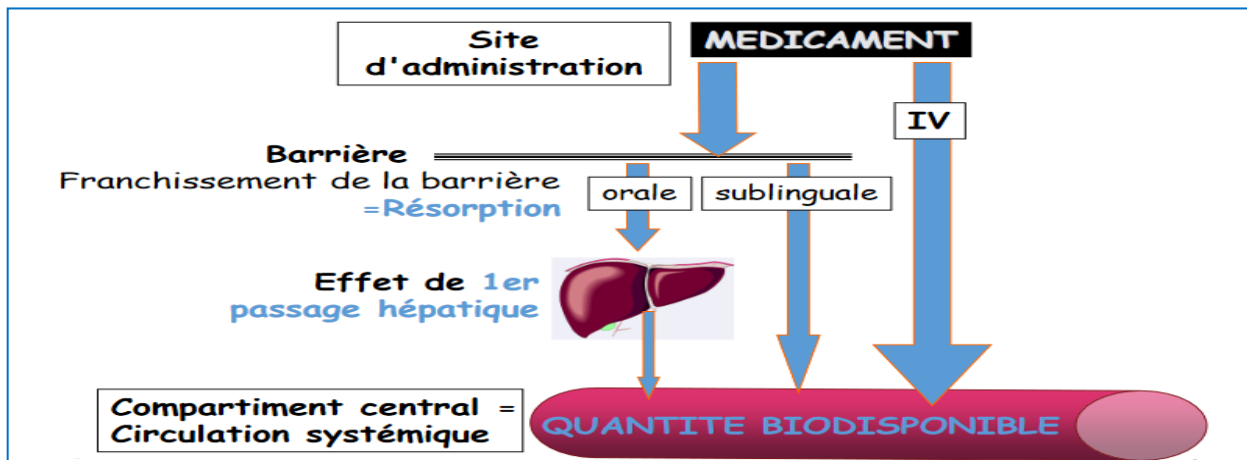


Figure I-9: Représentation schématique de transfert d'un médicament de son site d'administration

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

2-Distribution :

Le médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour cette étape d'absorption et pour l'étape suivante de distribution dans l'organisme, qui lui permettra d'atteindre sa cible moléculaire. Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer.

3-Métabolisme :

Une fois distribué dans l'organisme, en fonction de leurs caractéristiques chimiques les médicaments peuvent ou non subir certaines transformations, le plus souvent hépatiques. Le foie correspond à une énorme usine sur le parcours du médicament. Ces biotransformations (ou métabolisme hépatique) sont réalisées par différents systèmes enzymatiques pouvant soit permettre la transformation de molécules inactives (prodrugs) en molécules actives, soit plus généralement la transformation du médicament en métabolites actifs ou inactifs mais plus faciles à éliminer.

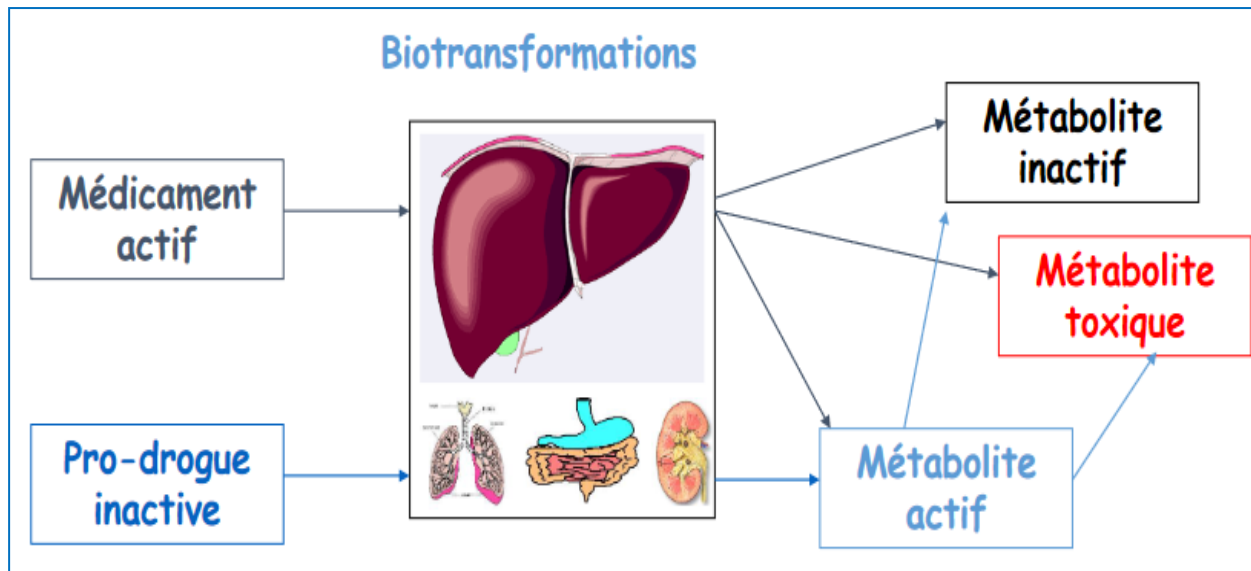


Figure I-10: Représentation schématique du métabolisme hépatique

4-Élimination :

Enfin le médicament est éliminé de l'organisme soit sous forme inchangée soit après biotransformation. Cette étape d'excrétion, irréversible, se fait dans les urines le plus souvent (voie rénale) ou dans les fécès (voie biliaire). Certaines molécules peuvent être réabsorbées, ce qui définit un cycle entéro-hépatique.

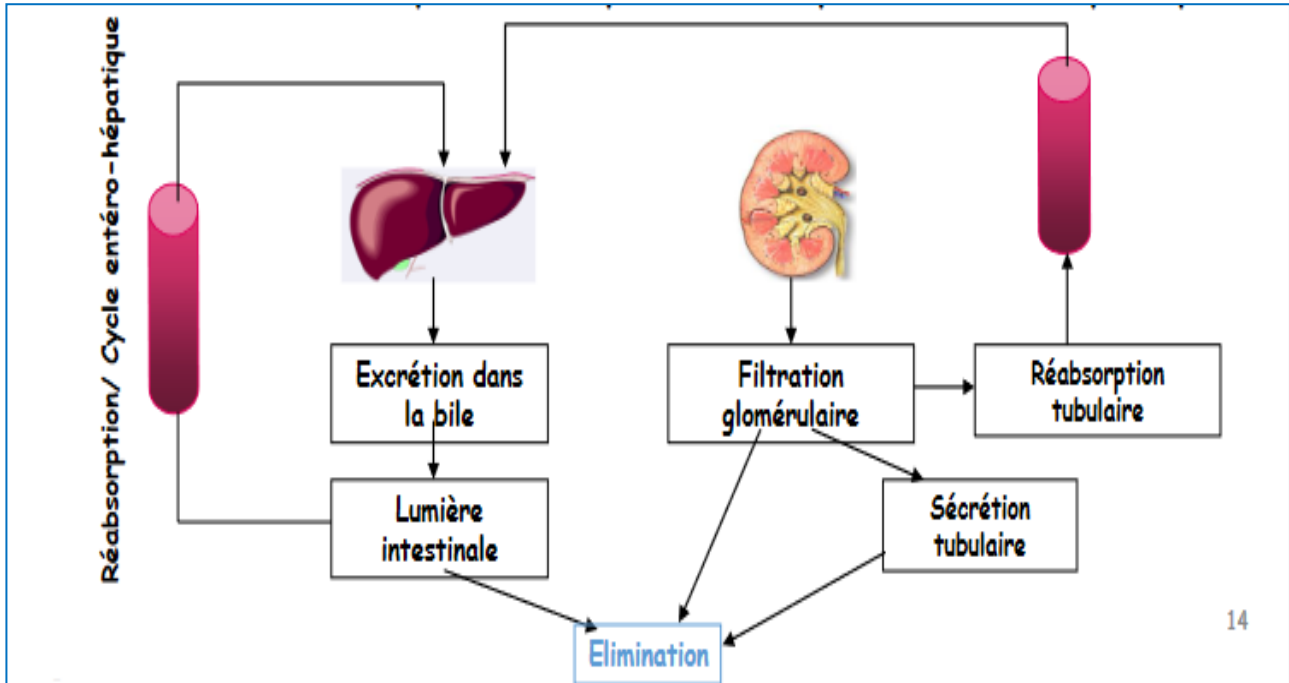


Figure I-11 : cycle entéro-hépatique

III. Référence :

- [1] MOSTEFAOUI, Larbi. "Contribution à la description et à la compréhension de la solvation des biomolécules." (2011).
- [2] Koch, W., and M. C. Holthausen. "A Chemist's Guide to Density Functional Theory. WILEYVCH, Verlag GmbH." (2000).
- [3] <https://bioinfo-fr.net/la-modelisation-moleculaire>.
- [4] François Martz, Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques, thèse de doctorat de l'université paris 2007.
- [5] Dugas, Hermann. "Principes de base en modélisation moléculaire." Aspects théoriques et pratiques, quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal (1996).
- [6] Klein, O. "Electrodynamics and wave mechanics from the standpoint of the correspondence principle." *Z Phys* 41 (1927): 407-442.
- [7] Rochon, Fernande D., and Catherine Bonnier. "Study of Pt (II)-aromatic amines complexes of the types cis-and trans-Pt (amine) 2I₂, [Pt (amine) 4] I₂ and I (amine) Pt (μ-I) 2Pt (amine) I." *Inorganica chimica acta* 360.2 (2007): 461-472.
- [8] Lee, Chengteh, Weitao Yang, and Robert G. Parr. "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Physical review B* 37.2 (1988): 785.
- [9] Leach, A.R., Empirical force field models: molecular mechanics, in *Molecular modeling: principles and applications*, Longman, A.W., Editor: Harlow, England. 1996
- [10] Karzazi, Yasser. *Structure électronique et champ de forces moléculaire des cycloimmonium ylures*. Diss. Lille 1, 1996.
- [11] Allinger, N. L. "Calculation of molecular structure and energy by force-field methods." *Advances in physical organic chemistry*. Vol. 13. Academic Press, 1976. 1-82.
- [12] Allinger, Norman L. "Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms." *Journal of the American Chemical Society* 99.25 (1977): 8127-8134.
- [13] Allinger, N. L., and U. Burkert. "Molecular Mechanics, ACS Monograph 177." (1982): 114-115.
- [14] Allinger, Norman L., Young H. Yuh, and Jenn Huei Lii. "Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. 1." *Journal of the American Chemical Society* 111.23 (1989): 8551-8566.
- [15] Allinger, Norman L., Kuohsiang Chen, and Jenn-Huei Lii. "An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons." *Journal of computational chemistry* 17.5-6 (1996): 642-668.
- [16] Weiner, Scott J., et al. "A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins." *Journal of the American Chemical Society* 106.3 (1984): 765-784..

CHAPITRE 1 : Méthodes de la Modélisation Moléculaire

- [17] Allinger, Norman L. "Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms." *Journal of the American Chemical Society* 99.25 (1977): 8127-8134.
- [18] W.L. Jorgensen., J.T. Rives., *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657. 1988.
- [19] Van Gunsteren, Wilfred F., and Martin Karplus. "Effect of constraints on the dynamics of macromolecules." *Macromolecules* 15.6 (1982): 1528-1544.
- [20] Van Gunsteren, Wilfred F., and Martin Karplus. "Effect of constraints on the dynamics of macromolecules." *Macromolecules* 15.6 (1982): 1528-1544.
- [21] Smith, Jeremy C., and Martin Karplus. "Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules." *Journal of the American Chemical Society* 114.3 (1992): 801-812.
- [22] Shimanouchi, T. "Pure Appl Chem." (1963): 131.
- [23] Bouraoui, Ali, et al. "Design and molecular mechanics calculations of new iron chelates." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 7 (1990): 1211-1214.
- [24] Bouraoui, Ali, et al. "Design and molecular mechanics calculations of new iron chelates." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 7 (1990): 1211-1214.
- [25] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyen, D.A. Case, *J. Comput. Chem.* 230. P.7. 1986-1963.
- [26] D. A. Case, D. A. Pearlman, J. W. Caldwell, T. E. Cheatham III, J. Wang, W. S. Ross, C. L. Simmerling, T. A. Darden, K. M. Mer, R. V. Stanton, A. L. Cheng, J. J. Vincent, M. Crowley, V. Tsui, H. Gohlke, R. J. Radmer, Y. Duan, J. Pitner, I. Massova, G. L. Seibel, U. C. Singh, P. K. Weimer et P. A. Kollman, AMBER7, 2002.
- [27] Alder, Berni Julian, and Thomas Everett Wainwright. "Phase transition for a hard sphere system." *The Journal of chemical physics* 27.5 (1957): 1208-1209.
- [28] Rahman, A. "Embedded-Atom Method." *Phys. Rev. A* (1964): 136-405.
- [29] Rahman, Aneesur, and Frank H. Stillinger. "Molecular dynamics study of liquid water." *The Journal of Chemical Physics* 55.7 (1971): 3336-3359.
- [30] Corbeil, Christopher R., Pablo Englebienne, and Nicolas Moitessier. "Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 1. Development and validation of FITTED 1.0." *Journal of chemical information and modeling* 47.2 (2007): 435-449.

Chapitre II :

A. Protéines, Enzymes, Acides aminés

B. la maladie de PARKINSON

*Partie A: Protéines, Enzymes
et
Acides aminés*

I. Les protéines

I.1. Introduction

Principalement par les protéines. Ces macromolécules possèdent une diversité de fonctions nécessaires aux processus responsables de l'homéostasie, du métabolisme, du développement, de la reproduction et de l'adaptation à l'environnement de tous les organismes. Aucun autre type de macromolécule biologique n'est en mesure de posséder les multitudes de fonctions que les protéines assurent et qu'elles ont accumulées durant les millions d'années d'évolution depuis l'apparition de la vie. Ces fonctions, aussi importantes que diverses, peuvent être simples comme la catalyse de réactions chimiques, à très complexes comme la réponse immunitaire coordonnée et organisée ou encore la compression et l'expression du matériel génétique [1].

Constituants fondamentaux des organismes vivants, les protéines sont des polymères formés de l'enchaînement d'acides aminés (20 au total, tous de série L) liés par des liaisons covalentes : les liaisons peptidiques.

Ces protéines sont des molécules de haut poids moléculaire, la plupart sont comprises entre 25 000 D et 150 000 D, certaines possèdent des poids moléculaires plus bas ou beaucoup plus élevés.

Ces protéines jouent un rôle essentiel dans la cohésion des structures morphologiques et dans le fonctionnement cellulaire. On citera pour mémoire, **quelques grands groupes de protéines** :

Les enzymes (catalyseurs biologiques, responsables de la plupart des réactions chimiques de la cellule). [2]

I.2. Définition

Le terme protéines exprime en lui-même l'importance de ces molécules : il vient du grec protos, qui signifie le premier ou qui tient la première place [3].

Les protéines sont constituées d'une succession d'acides aminés (vingt types différents Chez l'homme); la chaîne ainsi formée se replie pour aboutir à la forme active de la protéine. Cette conformation totalement repliée correspond à la forme la plus stable de la protéine dans des conditions normales.

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

On distingue quatre niveaux d'organisation structurale pour une protéine, respectivement appelés structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

a. La liaison peptidique

- Les acides aminés sont les éléments de construction des protéines.
- Il y a 21 acides aminés, mais un seul type de liaison utilisé pour les relier entre eux: c'est la liaison peptidique. Les 2 acides aminés sont alors appelés résidus d'acide aminé.
- La liaison peptidique est formée durant l'étape de traduction par une liaison covalente entre un groupement α -aminé d'un acide aminé et le groupement carboxylique d'un autre acide aminé. Une molécule d'eau est éliminée.

La liaison peptidique 3 Formation d'une liaison covalente entre le COOH d'1 AA et le NH₂ d'un autre AA par perte d'une molécule d'eau [4] :

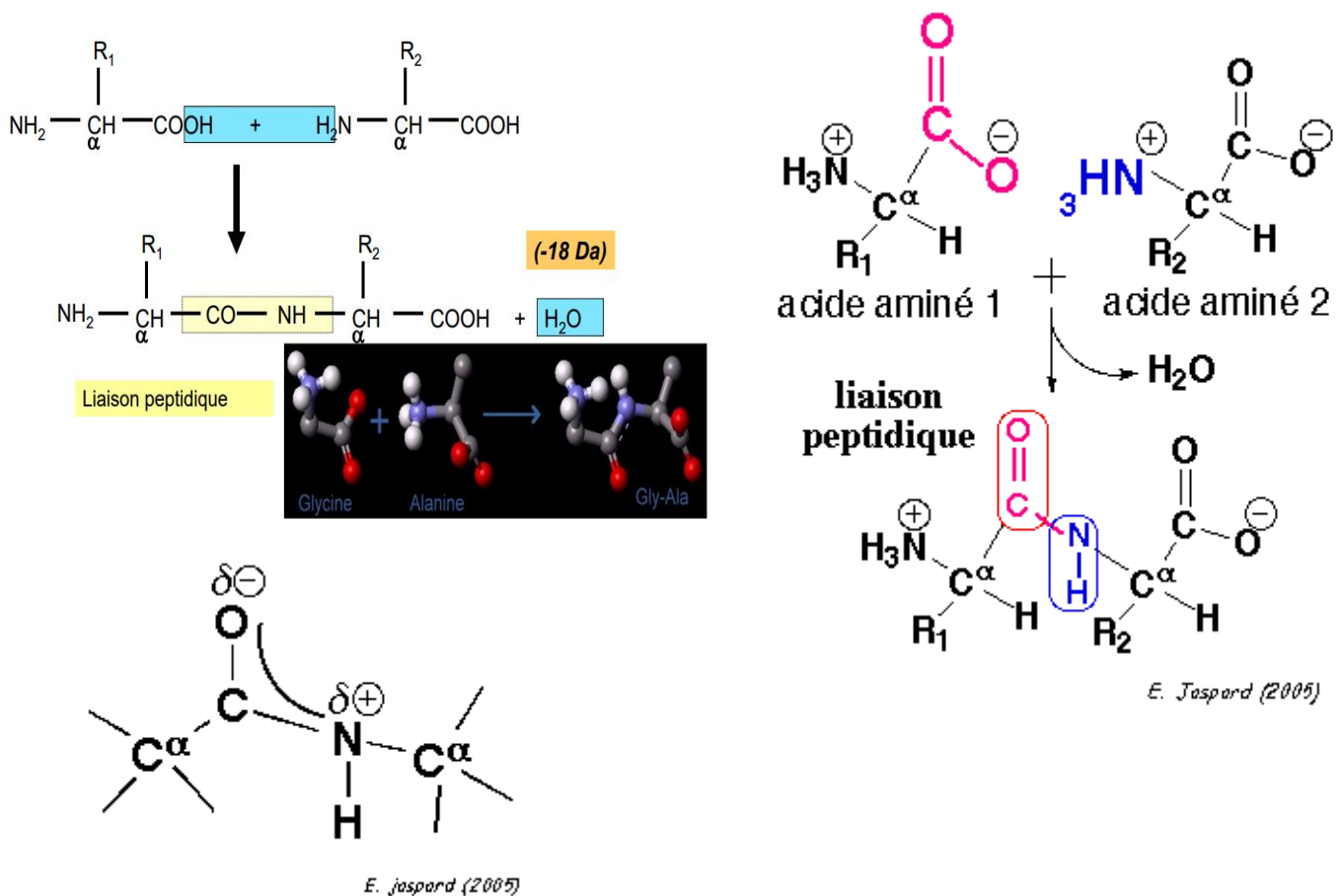


Figure II.1 : Formation d'une liaison peptidique

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Comme l'oxygène est plus électronégatif que l'azote, les électrons délocalisés de la liaison peptidique sont plus proches de l'oxygène : la liaison peptidique est donc polaire. L'oxygène carbonyle porte une charge partielle négative et l'azote une charge partielle positive : tous deux peuvent former une liaison hydrogène [5].

b. Structures spatiales des protéines

On définit quatre niveaux d'organisation : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire (dans le cas de protéines à plusieurs sous-unités).

Structure primaire :

La structure primaire correspond à la séquence proprement dite de la protéine, c'est-à-dire l'enchaînement des acides aminés par la liaison peptidiques [6].

On dénombre pas moins de 20 acides aminés qui ne diffèrent les uns des autres que par leur chaîne latérale (groupement R). On parle de peptide lorsque le nombre de résidus formant la molécule est inférieur à 50 et de protéine au-delà de 50 résidus.

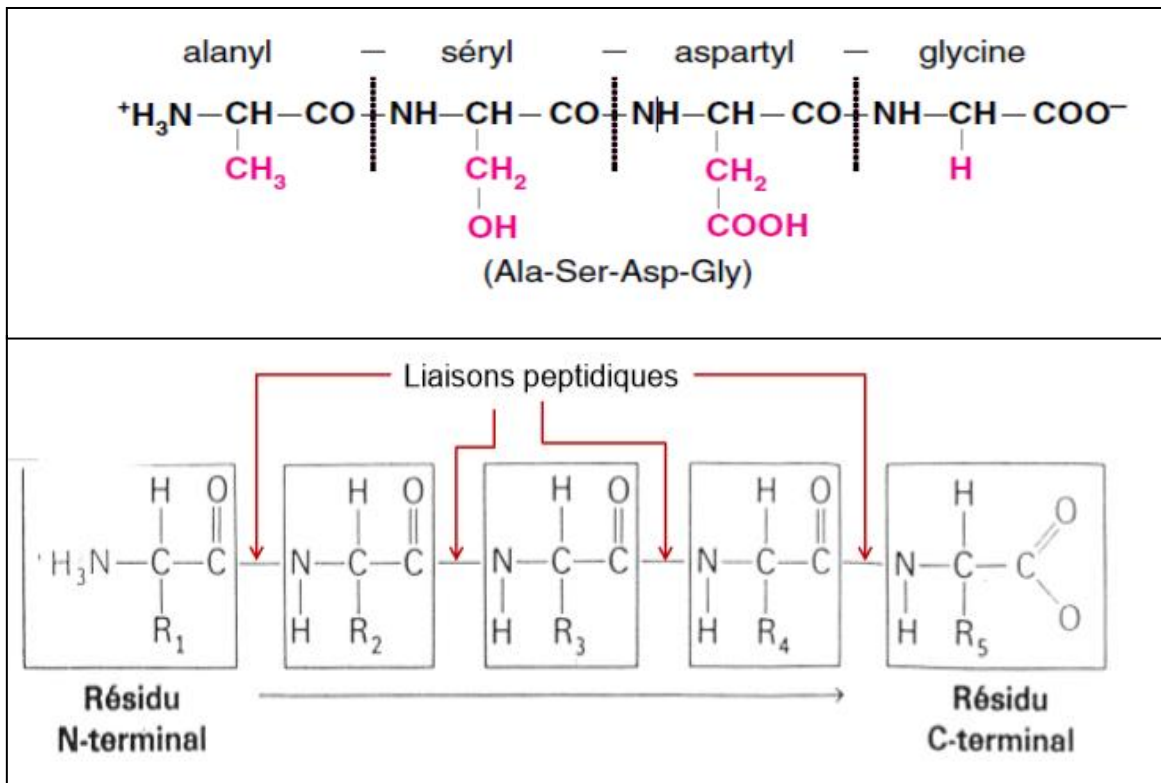


Figure II.2: Formation d'une structure primaire

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Ex1 : Insuline :

- L'insuline est un peptide à 2 chaînes d'acides aminés : une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés. Sécrétée par le pancréas (cellules β des îlots de Langerhans), dès que le taux de glucose dans le sang (glycémie) dépasse 6.10^{-3} M.
- La structure des deux chaînes de l'insuline comprend les acides aminés indiqués selon le code à 3 lettres, tous liés par des liaisons peptidiques. Il y a six cystéines, toutes liées par des ponts disulfures, un dans la chaîne A, les deux autres entre les deux chaînes.
- La masse moléculaire de l'insuline est de 5807 daltons [7].

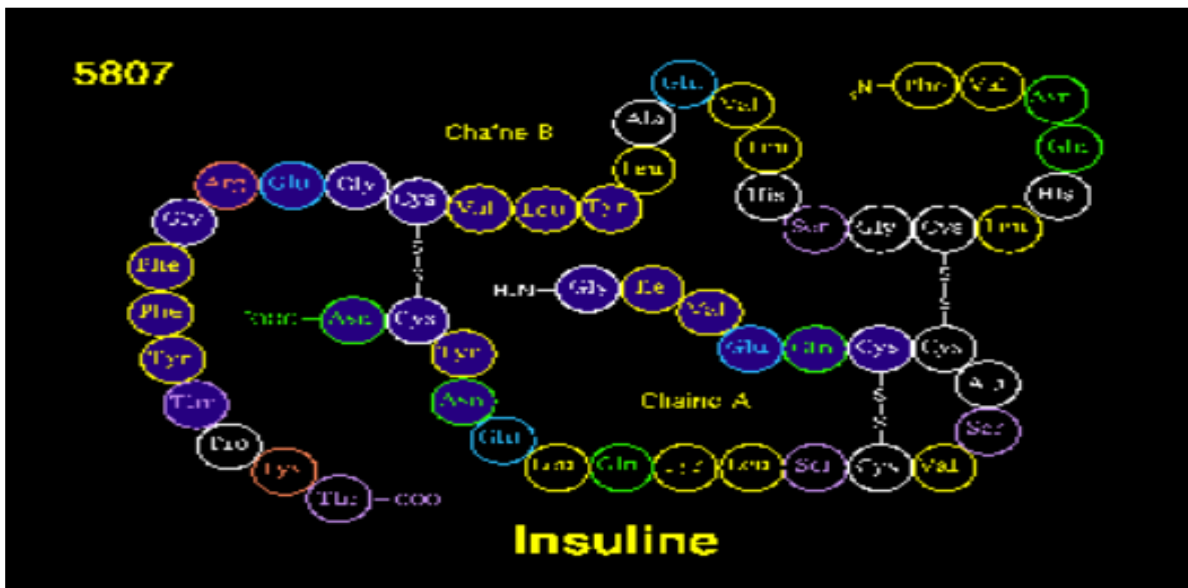


Figure II.3 : Structure primaire d'insuline

Structure secondaire : (Structure tridimensionnelle des protéines)

La structure secondaire d'une protéine correspond aux repliements qu'adoptent les portions partielles de la séquence protéique, caractérisées par les angles dièdres ω , ϕ , ψ de leurs résidus (Figure II.4 et Figure II.5) et par la présence de certaines liaisons hydrogène [8].

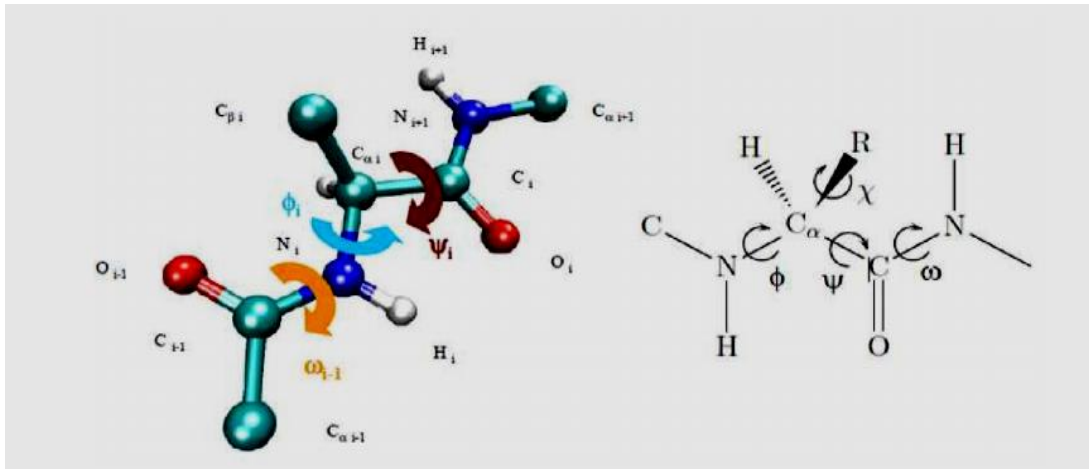


Figure II.4: Définition des angles dièdres ω , ϕ , et ψ .

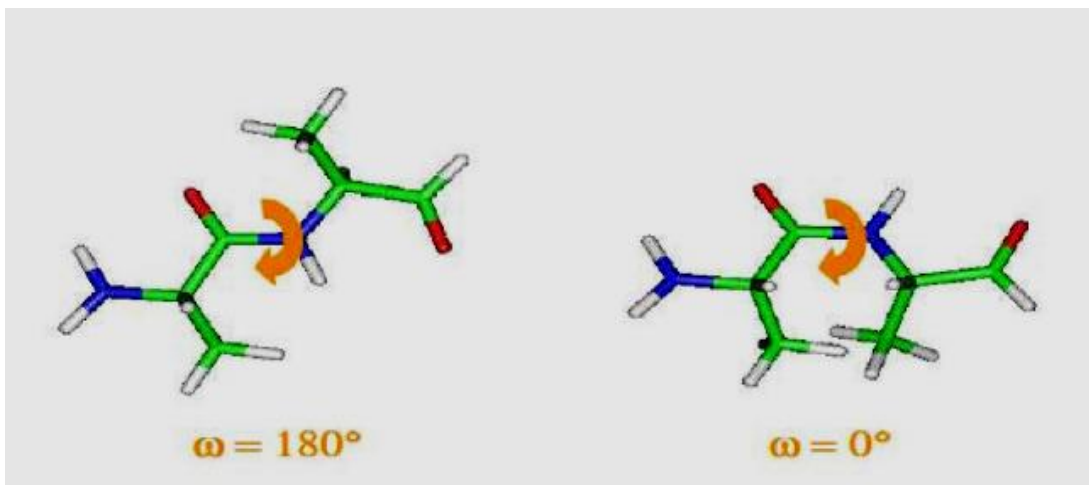


Figure II.5: Les liaisons peptidiques trans ($\omega = 180^\circ$) et cis ($\omega = 0^\circ$).

Puisque la grande majorité des liaisons peptidiques sont en conformation trans ($\omega=180^\circ$), il est donc possible de décrire la structure d'une protéine à partir de ces deux angles dièdres ϕ et ψ . L'angle dièdre ϕ correspond à l'angle de torsion de la liaison $N - C_{\alpha}$ et ψ , à l'angle de la torsion de la liaison $C_{\alpha} - C$ (Figure II.4 et Figure II.5).

Hélice α :

- L'hélice α est une structure secondaire rencontrée fréquemment dans les protéines. Lorsqu'on regarde une hélice α dans le sens de la structure primaire, l'hélice tourne dans le sens des aiguilles d'une montre.

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

• Sur cette image les carbones des radicaux des acides aminés successifs sont numérotés dans le sens de la structure primaire. Les liaisons peptidiques sont indiquées en traits plus épais pour la partie de l'hélice qui regarde le lecteur.

• L'hélice α est stabilisée par des liaisons hydrogène. Par exemple, entre le carbonyle qui suit l'acide aminé n° 1 et la fonction amine qui précède l'acide aminé n° 5 (distance 3,6 acides aminés) [7].

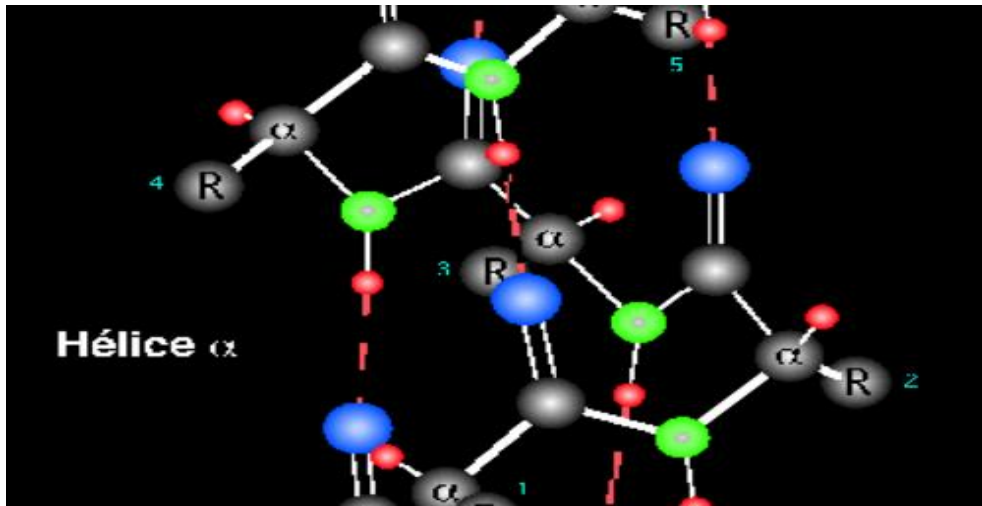


Figure II.6: Exemple de protéines de l'Hélice α

Feuillet β :

• Une autre structure fréquente dans les chaînes polypeptidiques est celle des feuillets constitués de portions de la chaîne repliés les uns à côté des autres dans le même sens (feuillet β parallèle) ou plus souvent en sens opposés (feuillet β antiparallèle).

• Dans les deux cas les carbonyles de chaque liaison peptidique échangent des liaisons hydrogène avec les amines de la chaîne voisine.

• Les liaisons hydrogènes sont plus fortes entre les chaînes antiparallèles qu'entre les chaînes parallèles ce qui explique la plus grande fréquence des premières dans la structure secondaire des protéines [7].

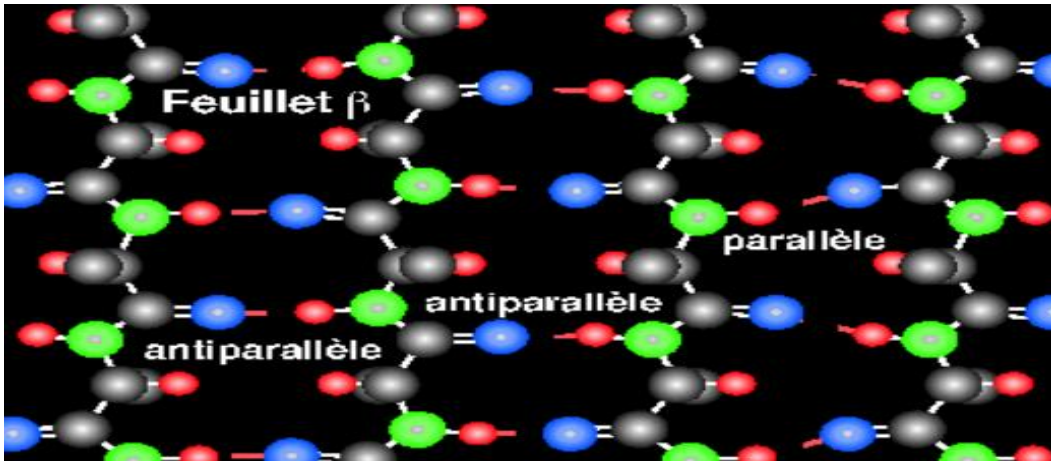


Figure II.7: Schéma d'un feuillet β antiparallèle et d'un feuillet β parallèle

Structure tertiaire :

La structure tertiaire des protéines correspond au repliement et à l'assemblage des différents éléments de structures secondaires. Cette structure correspond en fait à la structure tridimensionnelle (structure 3D) de la protéine (Figure II.8). Ce sont des interactions non liantes de types électrostatiques et de Van Der Waals, ainsi que les ponts salins, les liaisons hydrogènes et les ponts disulfures qui permettent de stabiliser ce type de structure [9].

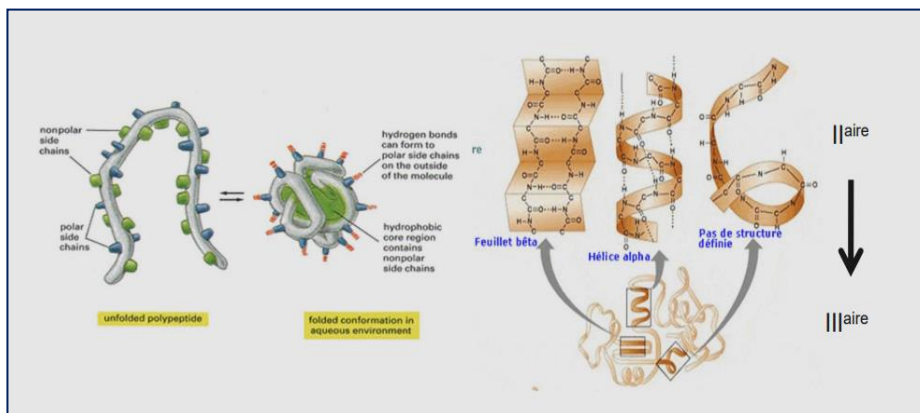


Figure II.8 : La structure tertiaire de la porine.

Structure quaternaire :

La structure quaternaire d'une protéine résulte de l'association de plusieurs chaînes Polypeptidiques ou sous-unités [6-7]. Ces sous unités peuvent être identiques comme c'est le cas

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

de l'hémoglobine (Figure II.9) ou bien radicalement différentes comme dans le cas de la protéine du virus du tabac.

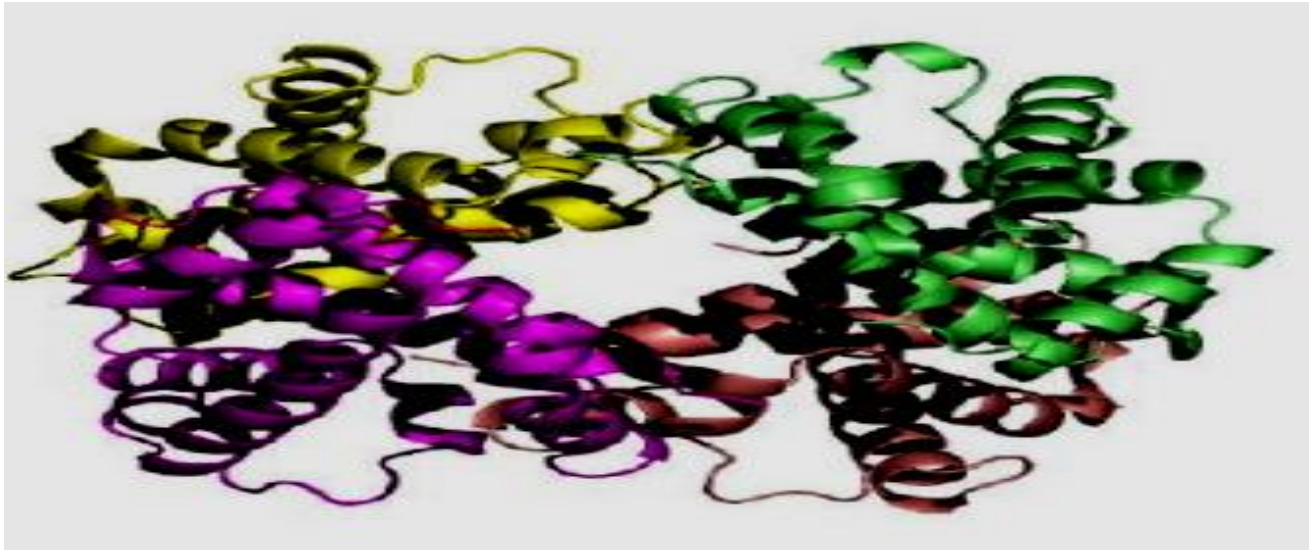


Figure II.9 : La structure quaternaire de l'hémoglobine humaine ; Constituée de 4 sous-unités identiques représentées en différente couleurs.

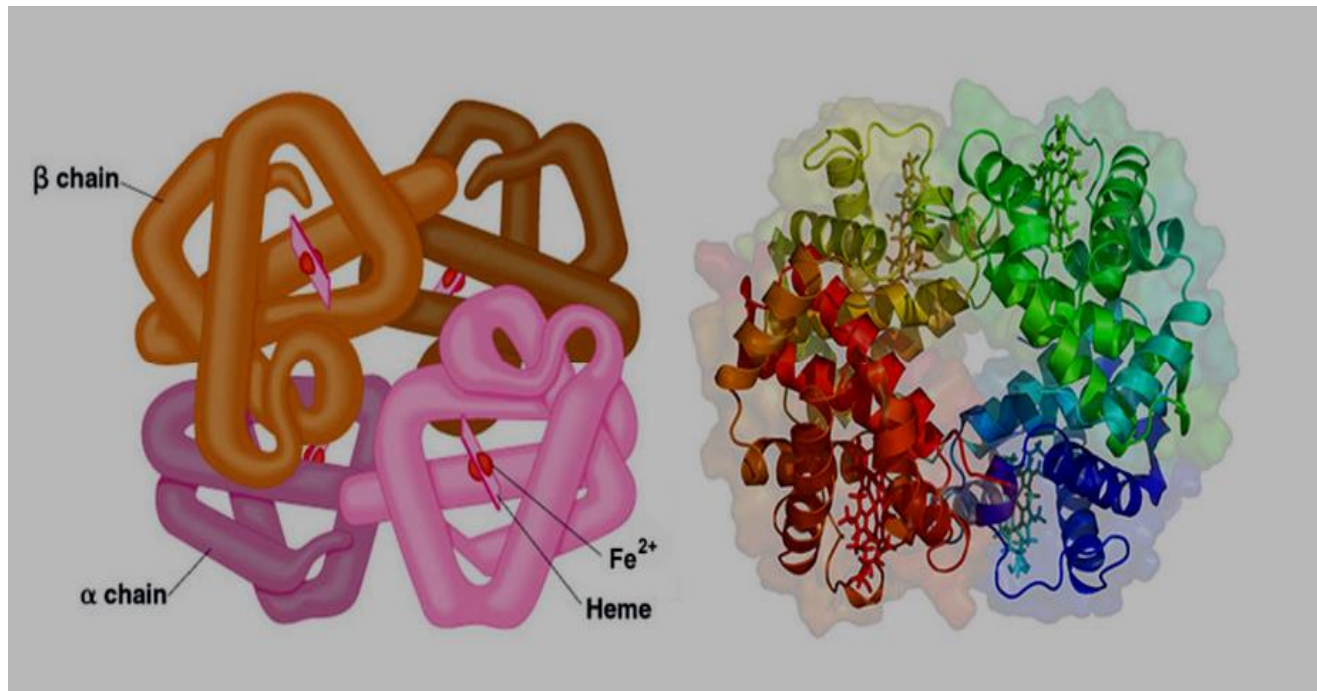


Figure II.10 : Exemples de structures quaternaires « L'hémoglobine »

I.3. Evolution de structure de protéine et techniques de détermination

Il existe différentes méthodes Permettant d'obtenir la structure des biomolécules à l'échelle atomique :

1. Méthodes expérimentales : la cristallographie par rayon X ou neutrons et la résonance magnétique nucléaire RMN.
2. Méthodes théorique : simulation numériques [9].

I.3.1. Cristallographie par rayon X

On a pu établir la structure tridimensionnelle détaillée de plus de 800 protéines grâce à la persévérance de nombreux chercheurs, notamment de Max Perutz et John Kendrew [10], qui ont amélioré la technique de cristallographie des protéines par rayon X. Cette technique demande beaucoup de travail car il faut avoir une protéine très pure et en grande quantité et arriver à la faire cristalliser, le dépouillement des résultats est long. Des chercheurs ont procédé à des mesures par diffraction X à très haute résolution [11,12] sur des cristaux de petits peptides, ils ont pu ainsi établir pour toutes les fonctions chimiques, existant dans les protéines, une banque de paramètres décrivant la densité électronique atomique et transférables d'une molécule à une autre. La banque servant de modèle de départ, leur a permis, pour la première fois, de calculer et de représenter, à partir du spectre de diffraction X ultra haute résolution d'une protéine, sa densité électronique et ses propriétés électrostatiques .

I.3.2. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Contrairement à la cristallographie qui nécessite l'obtention de monocristaux, la RMN permet l'étude structurale des protéines à l'état solubilisé et permet d'aborder les différents aspects de l'analyse des corrélations entre la structure et les propriétés biologiques des biomolécules :

- Détermination de la structure tridimensionnelle.
- Interactions protéine-ligand, protéine-protéine, protéine-acide nucléique, protéine-eau.
- Analyse expérimentale de la dynamique de ces structures dans différentes échelles de temps, de la picoseconde (par les mesures de relaxation) au temps réel (mesure des vitesses d'échange de protons).

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

- L'histogramme montre une évolution exponentielle du nombre de structures définies chaque année (en bleu). Le nombre de structures totales (en rouge) suit également une courbe exponentielle de croissance, prouvant la progression des techniques. Une autre preuve du succès de ces méthodes est la qualité des structures [13].

I.4. Rôle biologique des protéines

Les protéines peuvent assurer des fonctions très diverses au sein de la cellule ou de l'organisme. Elles peuvent avoir :

- Un rôle structural (comme l'actine ou la tubuline qui participent à l'architecture de la cellule, la kératine qui constitue les cheveux).
- Un rôle enzymatique (comme l'ADN polymérase qui recopie l'ADN).
- Un rôle hormonal (comme l'insuline qui régule la glycémie).
- Un rôle moteur (comme la myosine qui transporte des molécules dans la cellule) [14].

I.5. Fonction biologique des protéines :

Les protéines peuvent :

1. **Créer et maintenir une structure** : Exemples des protéines du cytosquelette et des protéines des tissus de soutien.
2. **Reconnaître et se défendre** : Les immunoglobulines.
3. **Transporter** : Cas des transporteurs de petites molécules dont l'oxygène et les transporteurs transmembranaires.
4. **Transformer** : Les enzymes catalysent l'essentiel des réactions chimiques du vivant.
5. **Bouger et se déplacer** : Les protéines à fonction motrice et les protéines des mouvements intracellulaires.
6. **Informé et signaler** : Les récepteurs et leurs ligands [15,16].

II. Les enzymes

II.1. Introduction

Les premières démonstrations d'une activité enzymatique dans des extraits naturels remontent au XVII^e siècle, quand Reaumur d'abord et Spallanzani ensuite montrent que le suc gastrique des oiseaux est impliqué dans la digestion de la viande. La mise en évidence de l'activité d'autres

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

« enzymes » se poursuit au XIX^e siècle. En 1833, Payen et Persoz isolent à partir du malt une substance qui est responsable de la fermentation et qu'ils nomment *diastase*.

Ce terme sera par la suite utilisé pour désigner de manière générale toutes substances responsables de fermentation. Plus tard, le suffixe -ase a été conservé pour désigner la macromolécule responsable d'une activité enzymatique.

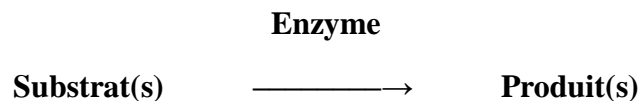
Par exemple. L'amylase est un enzyme responsable de la dégradation de l'amidon. En 1836, alors qu'il étudie les processus digestifs, Schwann isole la pepsine, une substance responsable de la digestion dans l'estomac et le premier enzyme obtenu à partir d'un tissu animal [17].

II.2. Définition

Une enzyme est un catalyseur biologique qui augmente la vitesse d'une réaction par plusieurs ordres de grandeur en diminuant son énergie libre d'activation, sans être elle-même affectée.

Certains enzymes sont extrêmement spécifiques et ne fonctionneront que sur un seul et unique réactif (substrat); d'autres ont un large spectre et fonctionnent sur une structure partagée par de nombreuses molécules qui peuvent toutes lui servir de substrat.

Une enzyme agit comme catalyseur en se liant au substrat et facilite sa réaction en stabilisant son état de transition vers un produit spécifique:



La majorité des enzymes sont des protéines ou des glycoprotéines [18], Les enzymes sont caractérisées par l'identification des molécules sur lesquelles elles agissent [19].

II.3. Nomenclature

Le nom de la plupart des enzymes a été formé en ajoutant le suffixe « ase » au nom de leur substrat ou à un mot ou une phrase décrivant son activité.

Exemple :	Substrat	Enzyme
	Amidon	Amylase
	Urée	Uréase

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Actuellement environ 3000 enzymes sont reconnues par l'Union Internationale de Biochimie [20]. Seulement, 300 enzymes sont actuellement commercialisées.

Chaque enzyme est désignée par un numéro donné par la Commission des Enzymes de l'Union Internationale de la Biochimie Moléculaire. Ce numéro est précédé des lettres EC et comporte quatre chiffres séparés par des points : EC (A.B.C.D) [21].

- ✓ **1^{er} chiffre** : indique la **classe** de l'enzyme (type de réaction catalysée) ; il existe six.
- ✓ **2^{ème} chiffre** : la **sous-classe** la nature du groupement chimique donneur de groupement, type de fonction du substrat métabolisé. (Mécanisme de réaction).
- ✓ **3^{ème} chiffre** : la sous-sous-classe, indique la **nature** chimique de l'accepteur.
- ✓ **4^{ème} chiffre** : indique le numéro d'**ordre** de l'enzyme (dans la sous classe), en relation avec le substrat de l'enzyme [22].

II.4. Classification des enzymes

Les enzymes ont pour mission d'accélérer (catalyser) des millions de fois les réactions chimiques dans les organismes vivants.

On peut toutefois classer les enzymes en six catégories suivant la réaction biochimique qu'elles réalisent :

- ✓ **Les oxydoréductases** : Cette première classe comporte les enzymes catalysant des réactions d'oxydoréduction (comme la peroxydase) ; dont l'écriture la plus générale est la suivante :



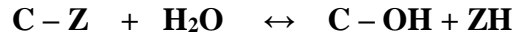
- ✓ **Les transférases** : Ces enzymes transfèrent des radicaux ou des groupes d'atomes d'une molécule (substrat donneur) à une molécule (substrat accepteur). C'est le cas des transaminases qui transfèrent la fonction amine d'un acide aminé sur un acide α -cétonique (comme les méthyl transférases qui transfèrent un groupement méthyle);

La réaction générale est la suivante :



CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

✓ **Les hydrolases** : Elles catalysent des réactions de coupure de liaison covalente nécessitant de l'eau. C'est le cas de toutes les enzymes digestives comme la trypsine (spécialisée dans la coupure des liaisons peptidiques).



✓ **Les lyases** : Elles catalysent les réactions lytiques non hydrolytiques et non oxydantes en créant des doubles liaisons.

Dans la réaction inverse, les lyases catalysent l'addition d'un groupement fonctionnel sur la double liaison d'un substrat.

C'est le cas de l'aldolase (qui transforme le fructose 1,6- biphosphate en deux triosesphosphate, (glycolyse)).

✓ **Les isomérases** : qui réarrangent les groupements fonctionnels d'une molécule pour former des isomères (comme les topoisomérases qui enroulent l'ADN). Réaction d'isomérisations telles que les réactions de racémisation et d'émérisation.

✓ **Les ligases ou synthétases** : qui permettent la jonction de deux molécules (comme les ADN ligases). Formation/clivage des liaisons C-O, C-S, C-N, C-C, avec clivage simultané de triphosphate. [23-24].

II.5. Notion spécificité

Chaque enzyme a une double spécificité, spécificité de reconnaissance des molécules avec lesquelles il est en interaction, spécificité de type de réaction qu'il catalyse [25].

A la fin de la réaction la structure de l'enzyme se retrouve inchangée. Leur mode d'action est basé sur la reconnaissance spécifique du substrat par un domaine particulier chez l'enzyme (site actif ou site catalytique). L'activité enzymatique est liée à la structure tertiaire de l'enzyme, et notamment à celle du site actif. Des facteurs comme le pH ou la température, pouvant influencer cette structure tridimensionnelle ou encore l'état d'ionisation du site actif, affectent fortement l'activité enzymatique. Chaque enzyme possède donc une température et un pH d'activité optimale [26].

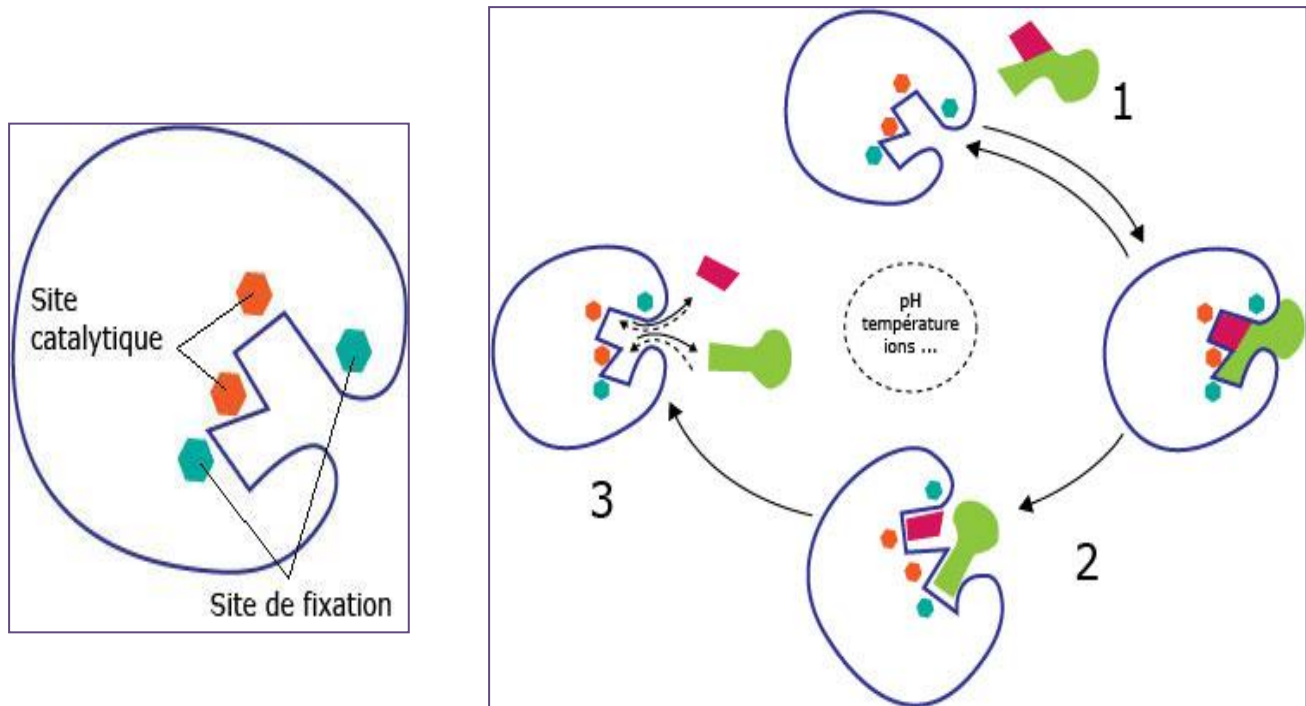


Figure II.11: Représentation schématique de la notion de spécificité.

II.6. Les sites actifs

C'est la région de l'enzyme qui permet la reconnaissance et la fixation de substrat, il est aussi le siège de la catalyse (site de la catalyse). Il s'agit d'une structure spatiale : poche interne hydrophobe, qui apparaît lors du repliement de la protéine dans sa structure tertiaire. Deux modèles ont été proposés pour élucider cette spécificité :

- ✓ Modèle de fisher (1890) : modèle de la clé et de la serrure La forme de substrat (clé) est complémentaire de celle de site actif de l'enzyme (la serrure).
- ✓ Modèle de Koshland (1985) : modèle de l'ajustement induit L'enzyme n'est pas rigide, mais flexible, l'enzyme et le substrat adaptent mutuellement leurs formes respectives, qui ne sont complémentaires qu'au sein du complexe enzyme substrat [27].

Le bon fonctionnement des enzymes nécessite la présence d'une molécule, appelée cofacteur. Le cofacteur est un corps chimique intervenant obligatoirement dans une réaction enzymatique pour transporter ou compléter un substrat, accepter un produit et comme participant à la structure de l'enzyme.

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Les cofacteurs sont des petites molécules chimiques non-protéiques, nécessaires au bon fonctionnement de certaines protéines qui sont généralement des enzymes. Ces molécules participant aux transformations biochimiques catalysées par la protéine. Elles peuvent s'y lier temporairement ou de façon plus durable en fonction de leur action. Les enzymes inactives sans cofacteur sont appelées apoenzymes et lorsque le cofacteur y est fixé et que l'enzyme est fonctionnelle, elles sont appelées holoenzymes.

II.7. Complexe enzyme-substrat (E-S)

Les enzymes sont des catalyseurs efficaces parce que les réactions enzymatiques sont accélérées par rapport aux réactions non enzymatiques d'un facteur 10^8 à 10^{10} , ce qui correspond aux valeurs que les catalyseurs chimiques peuvent atteindre [28].

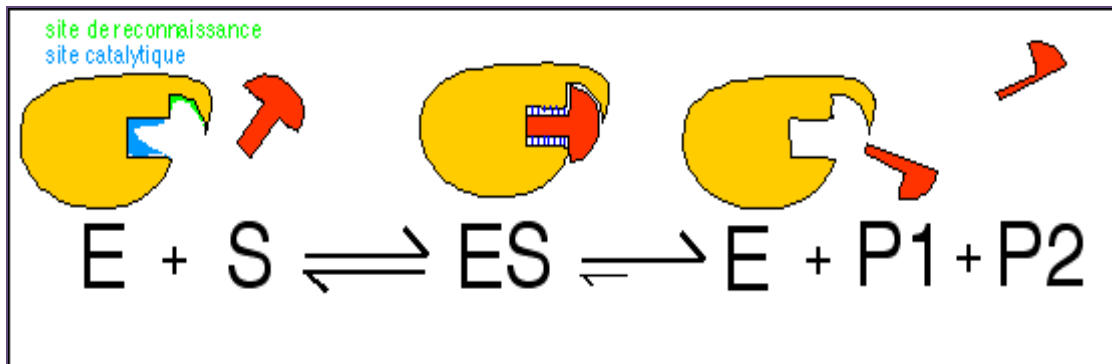


Figure II.12 : Complexe Enzyme-Substrat

II.8. Inhibition enzymatique

Un inhibiteur enzymatique est une molécule se liant à une enzyme et qui en diminue l'activité. L'inhibition des enzymes peut corriger un déséquilibre métabolique ou tuer un pathogène. De nos jours, un nombre important de substances actives de médicaments couramment utilisés sont des inhibiteurs d'enzymes, tels que des antiviraux pour le traitement du VIH, des anticancéreux ou encore des médicaments indiqués dans des maladies cardiovasculaires. Il existe plusieurs mécanismes différents d'inhibition enzymatique, caractérisés par des études de cinétique. Dans cette partie, nous allons rappeler brièvement la cinétique enzymatique, les différents types d'inhibiteurs, leurs mécanismes d'action et leurs effets sur la cinétique. Pour finir, nous présenterons certains modèles d'évaluation de l'activité inhibitrice d'arginase in vitro

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

actuellement décrits l'activité d'une enzyme (E) est diminuée ou perturbée en présence d'un inhibiteur (I). Les inhibiteurs sont souvent de petites molécules. Ces dernières peuvent empêcher la fixation du substrat (S) sur le site actif de l'enzyme cible en se fixant à sa place, ou en provoquant une déformation de l'enzyme qui rend celle-ci inactive.

Les inhibiteurs naturels peuvent prendre de multiples formes : antibiotiques, toxines, drogues, poison [29].

II.8.1. Types d'inhibition enzymatique

Les inhibiteurs d'enzymes peuvent être classés en deux types : inhibiteurs réversibles et inhibiteurs irréversibles. Les inhibiteurs réversibles s'associent à l'enzyme de manière non covalente, alors que les inhibiteurs irréversibles forment des liaisons covalentes stables avec l'enzyme. L'effet net de l'inhibition correspond à une diminution de la concentration de l'enzyme active [30].

a. Inhibition réversible

On distingue dans l'inhibition réversible trois catégories principales: les inhibiteurs compétitifs, non compétitifs et incompétitifs.

Inhibition compétitive :

La plupart des inhibiteurs compétitifs ressemblent au substrat (S) de l'enzyme (E) d'un point de vue structural, et entrent en compétition avec ce dernier pour la fixation sur le même site de l'enzyme (souvent le site actif). Cette fixation empêche la réaction enzymatique, soit parce que l'inhibiteur ne possède pas le groupement chimique transformé par l'enzyme, soit parce que la position de l'inhibiteur bloque la fixation et interrompt la reconnaissance du substrat par l'enzyme (Figure II.13) [3]. Ce type d'inhibition est appelé inhibition compétitive classique.

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

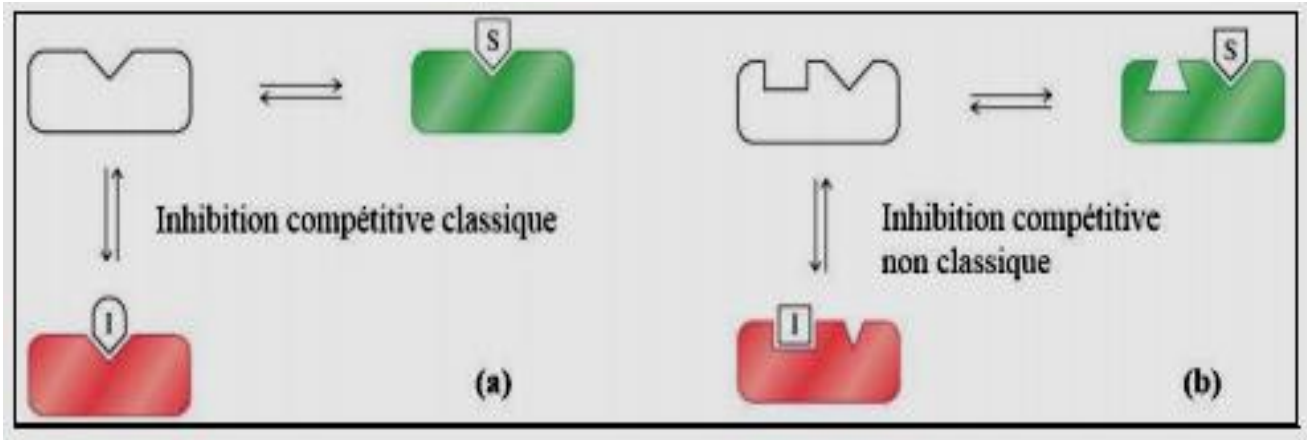


Figure II.13 : Illustration d'une inhibition compétitive

- (a) : Inhibition compétitive classique : le substrat (S) et l'inhibiteur (I) entrent en compétition pour le site actif;
(b) : Inhibition compétitive non classique : la fixation de (S) sur le site actif empêche la fixation de (I) sur un autre site de l'enzyme, et vice versa [31].

Dans certains cas, comme dans celui des enzymes allostériques, les inhibiteurs ne sont pas des analogues du substrat, et ne se fixent pas sur le site actif, mais sur un autre site de liaison de l'enzyme. Cette fixation entraîne ensuite une modification de la conformation du site actif, empêchant la reconnaissance du substrat par l'enzyme. Ce type d'inhibition est appelé inhibition compétitive non classique (Figure II.13) [31].

Inhibition incompétitive :

Ce type d'inhibition est aussi appelé inhibition par blocage du complexe intermédiaire, l'enzyme et le substrat forment d'abord le complexe enzyme-substrat (complexe intermédiaire), puis l'inhibiteur se fixe à ce complexe. Il y a formation d'un complexe ternaire (ESI) inactif.

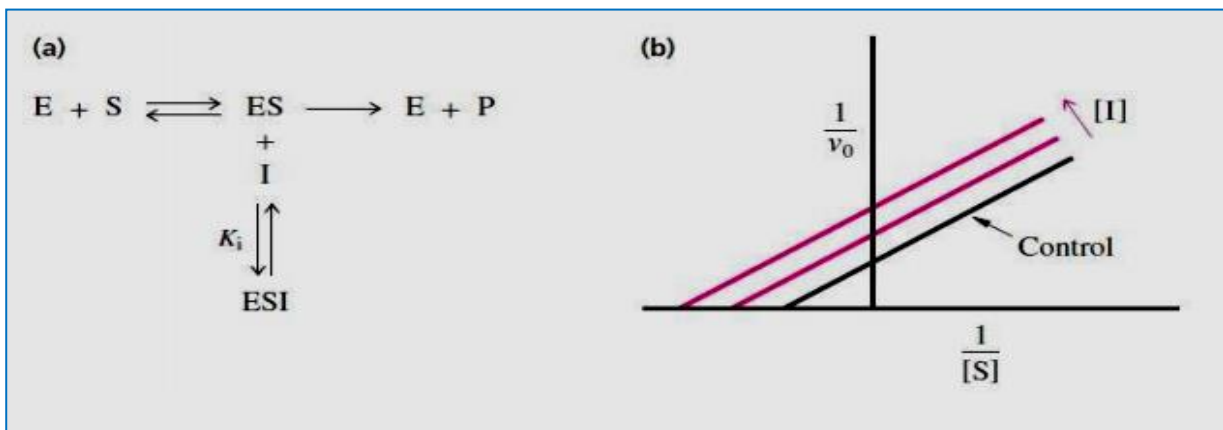


Figure II.14 : Inhibition incompétitive

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Dans ce type d'inhibition, V_{\max} est diminuée (et $1/V_{\max}$ augmentée) par la transformation de certaines molécules de (E) sous la forme inactive (ESI) (Figure II.14). Quand le complexe (ES) se lie à (I), la diminution de V_{\max} est irréversible même en ajoutant plus du substrat (S). L'inhibiteur incompétitif diminue également la valeur de K_m (Figure II.14), car en phase d'équilibre pour la formation de (ES) et (ESI), les complexes ont une tendance à se décaler vers (ESI).

(a) : Schéma illustrant la fixation de l'inhibiteur (I) au complexe (ES).

(b) : Graphe de Lineweaver-Burk, dans le cas de l'inhibition incompétitive, V_{\max} et K_m sont diminuées ($1/V_{\max}$ et $1/K_m$ obtenues des intersections en y et x sont respectivement augmentées). En revanche, le rapport K_m/V_{\max} (la pente des lignes) reste inchangé. La courbe noire « Control » résulte de l'absence de (I). Les lignes rouges illustrent les résultats en présence de (I), avec une flèche symbolisant l'augmentation de la concentration en inhibiteur [I] [31].

Inhibition non compétitive :

Un inhibiteur non compétitif (I) peut se lier en parallèle et avec une même affinité sur l'enzyme libre (E) et sur l'enzyme fixée au substrat (ES) pour former les complexes inactifs (EI) ou (ESI), respectivement. En effet, (I) et (S) n'entrent pas en compétition pour se fixer sur le même site, c'est-à-dire que (S) se lie au site actif et (I) à un autre site de liaison. La fixation de (I) entraîne alors une modification de la conformation du site actif, ce qui empêche la réaction enzymatique mais n'influe pas sur la reconnaissance de (S) par (E). Ces inhibiteurs ne sont pas des analogues du substrat car ils ne se fixent pas sur le même site actif que (S) (Figure II.15).

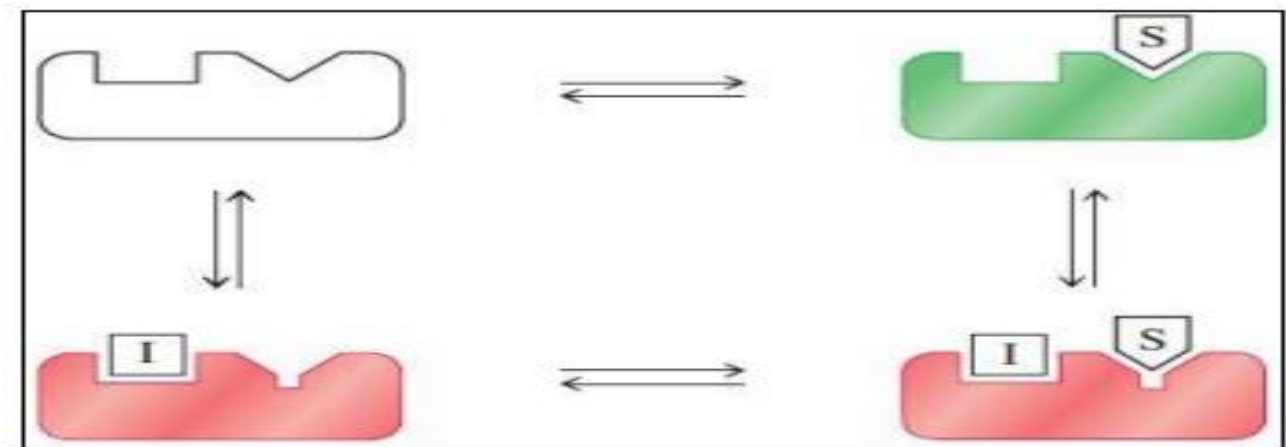


Figure II.15: Illustration d'une inhibition non compétitive

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

La fixation d'un inhibiteur non compétitif diminue la vitesse maximale (V_{\max}) de la réaction, mais ne modifie pas l'affinité de l'enzyme (K_m) pour son substrat, car ce dernier se lie aussi bien à l'enzyme libre (E) qu'au complexe enzyme-inhibiteur (EI) (Figure II.16) [31].

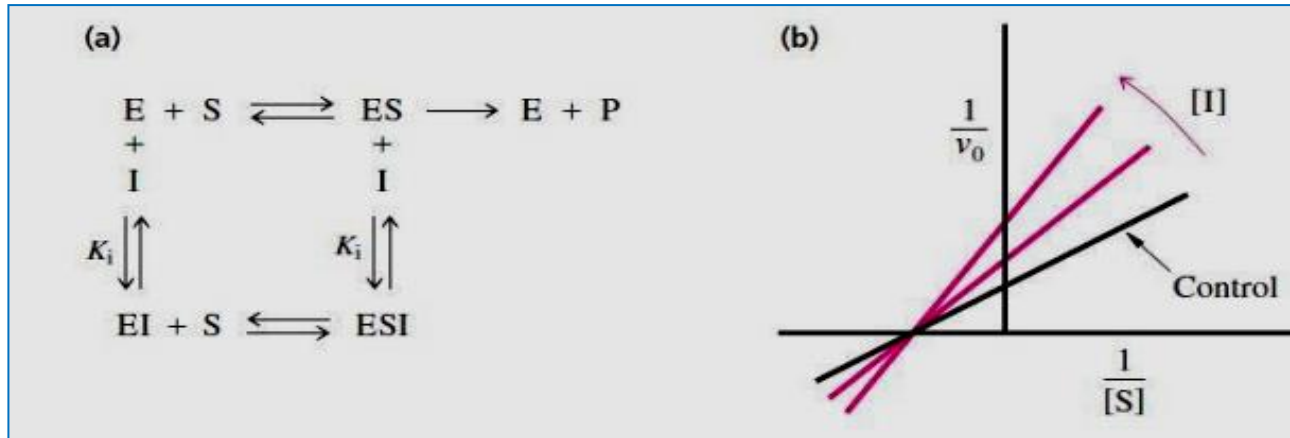


Figure II.16: Inhibition non compétitive.

(a) : Schéma illustrant la fixation de l'inhibiteur (I) sur E ou ES.

(b) : Graphe de Lineweaver-Burk, dans le cas de l'inhibition non compétitive, V_{\max} est diminuée, en revanche K_m reste inchangé. La courbe noire « Control » résulte de l'absence de l'inhibiteur (I). Les courbes rouges illustrent les résultats en présence de (I), avec une flèche symbolisant l'augmentation de la concentration en inhibiteur [I] [31].

b. Inhibition mixte

Dans ce cas, la liaison de l'inhibiteur (I) avec l'enzyme (E) influence la liaison du substrat (S) avec l'enzyme. Les valeurs de K_1 et K_2 ne sont pas égales.

Il existe deux modèles alternatifs d'inhibition non compétitive mixte. Le modèle 1 suggère qu'il n'y a pas de passage conformationnel possible entre les deux complexes enzymes substrat (ES) et enzyme-substrat-inhibiteur (ESI), c'est-à-dire que le complexe enzyme-inhibiteur (EI) peut fixer le substrat (S) pour donner le complexe inactif (ESI), mais le complexe (ES) ne peut pas fixer l'inhibiteur (I). Le modèle 2 suggèrent qu'il n'y a pas d'équilibre entre les deux complexes (EI) et (ESI), c'est-à-dire que le complexe (ES) peut fixer l'inhibiteur (I) pour donner le complexe inactif (ESI), en revanche le substrat (S) ne peut pas être fixé sur le complexe(EI) [32].

c. Inhibition irréversible

L'inhibition irréversible est un mécanisme où l'inhibiteur se fixe de façon stable à l'enzyme, et ensuite supprime de façon permanente l'activité de l'enzyme. Cette inhibition résulte de la formation des liaisons stables, covalentes, entre l'inhibiteur et l'enzyme. Typiquement, un inhibiteur irréversible peut provoquer l'alkylation ou l'acylation d'un résidu de la chaîne latérale du site actif, et entame le processus de modification de ce dernier empêchant ainsi la réaction enzymatique [31]. Ces inhibiteurs sont également parfois appelés inhibiteurs-suicides.

II.8.2. Nature des interactions substrat-enzyme

Les substrats sont liés aux enzymes par des interactions faibles: constantes d'association de 10^{-2} à 10^{-8} M et ΔG d'interaction entre -3 et -12 kcal/mol (vs. -50 à -110 kcal/mol pour des liens covalents).

La liaison du substrat au site actif implique souvent de nombreuses liaisons non-covalentes de types :

- **Van der Waals**
- **Electrostatiques**
- **Ponts hydrogènes**

Ces 3 types de liaisons non-covalentes diffèrent dans leurs contraintes géométrique, force et spécificité. De plus, elles sont profondément affectées (de manière différente) par la présence d'eau [33].

III. Les acides aminés

III.1. Structure des acides aminés protéiques

Les acides aminés protéiques sont nommés ainsi parce qu'ils constituent les "briques" permettant d'élaborer les protéines. Le "jeu de construction" est le même des bactéries aux organismes supérieurs [34].

Ces acides aminés sont au nombre de 20 et possèdent une structure de base identique, Ils sont tous constitués d'un atome de carbone lié à :

- Un groupement carboxylique $-\text{COOH}$.
- Une fonction amine NH_2 .
- Un atome d'hydrogène.
- Une partie variable R.

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Dans la nature, les acides les plus courants sont les α -aminoacides, appelés les aminoacides comme le montre la (Figure II.17).

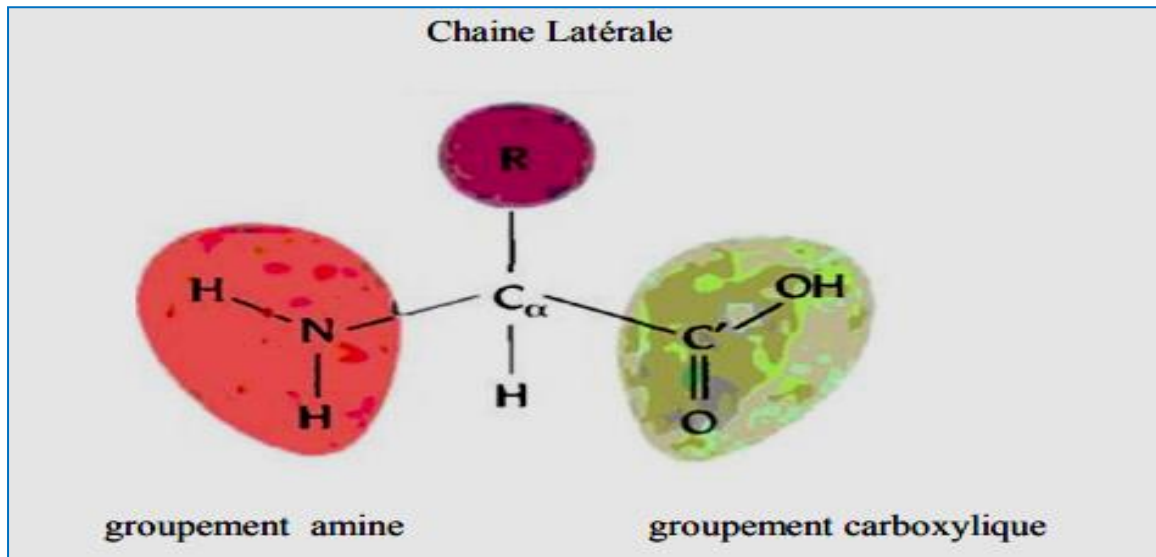


Figure II.17 : La structure d'un acide aminé.

Tous les acides aminés naturels adoptent la configuration S (sauf la glycine), et appartiennent à la Série L.

III.2. Classifications des acides aminés

Il est pratique de classer les acides aminés en fonction du caractère de leurs chaînes latérales, ils entrent à peu près dans quatre catégories : polaire chargés, polaire non chargés, non polaires, et acides aminés doués de propriétés particulières.

III.2.1. Polaires chargés

Les acides aminés de ce groupe sont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine et l'arginine, ces quatre acides aminés possèdent des chaînes latérales dont la charge peut devenir complète parce qu'ils renferment des acides et bases relativement forts [35].

En prenant un pH égal à 7 comme référence. Les acides aminés « acides » comme l'acide aspartique et l'acide glutamique, possèdent des groupements carboxyle supplémentaires qui sont

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

habituellement ionisés (chargés négativement). Les acides aminés « basique » possèdent des groupements chargés positivement [35].

III.2.2. Polaires non chargés

Celles-ci contiennent des groupements qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau. Associées aux acides aminés chargés, elles sont souvent décrites comme hydrophiles (attirant l'eau), ces acides aminés sont souvent assez réactifs, se trouvent dans cette catégorie l'asparagine et la glutamine (amides des acides aspartique et glutamique), la thréonine, la serine et la tyrosine [34, 35].

III.2.3. Non polaires

Les chaînes latérales de ces acides aminés sont hydrophobes et ne sont pas capables de former des liaisons électrostatiques ni de réagir avec l'eau. Les acides aminés de cette catégorie sont l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine et la méthionine.

Les chaînes latérales des acides aminés non polaires sont généralement dépourvues d'oxygène et d'azote, ces acides aminés diffèrent surtout par leur taille et leur forme qui donnent à l'un ou l'autre la capacité de s'insérer avec précision dans un espace particulier au cœur d'une protéine, ou ils s'associent entre eux par des forces de Vander Waals et des interactions hydrophobes.

III.2.4. Les acides aminés aux propriétés particulières

La glycine, proline et cystéine ont des propriétés particulières qui les distinguent des autres. La chaîne latérale de la glycine ne contient qu'un atome d'hydrogène, et c'est pour cela que la glycine est un acide aminé tellement important. À cause de l'absence de chaînes latérales, les résidus glycine permettent le rapprochement très étroit de deux polypeptides (ou de deux segments d'un même polypeptide). En outre, la glycine est plus flexible que les autres acides aminés et sa présence est utile dans les parties du squelette qui doivent se déplacer ou servir de charnière (la particularité de la proline est la participation de son groupement -amine à un cycle ce qui en fait un acide aminé). [34].

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Tableau II.1: Les structures chimiques des acides aminés

Polaires chargés						
chargés négatif		chargés positif				
Acide aspartique (Asp ou D)	Acide glutamique (Glu ou E)	Lysine (Lys ou K)	Arginine (Arg ou R)	Histidine (His ou H)		
Polaires non chargés						
Sérine (Ser ou S)	Thréonine (Thr ou T)	Glutamine (Gln ou Q)	Asparagine (Asn ou N)	Tyrosine (Tyr ou Y)		
Non polaires						
Alanine (Ala ou A)	Valine (Val ou V)	Leucine (Leu ou L)	Isoleucine (Ile ou I)	Méthionine (Met ou M)	Phénylalanine (Phe ou F)	Tryptophane (Trp ou W)
Groupements R doués de propriétés particulières						
Glycine (Gly ou G)	Cystéine (Cys ou C)	Proline (Pro ou P)				

III.3. Propriété Physico-chimique des acides aminés

III.3.1. Configuration et isomérisation optique (le carbone chiral)

A l'exception de la glycine, les acides aminés ont ou moins un carbone asymétrique et ont deux configurations possibles (D ou L), images l'une de l'autre en miroir.

Tous les acides aminés des êtres vivants sont de la série L [36].

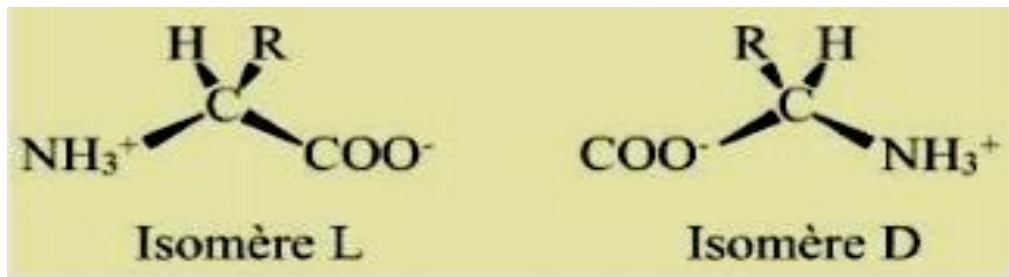


Figure II.18 : La configuration et isomérisation optique d'un acide

III.3.2. La solubilité des acides aminés :

Les acides aminés sont solubles dans l'eau, mais très faiblement à un pH autour de leur, plus fortement en milieu alcalin (formation de sels). (Ou $\text{pH} = (\text{pk}_1 + \text{pk}_2)/2$).

- ✓ Ils sont plus faiblement solubles dans l'alcool.
- ✓ La solubilité dans les solvants apolaires dépend de leur chaîne latérale [37].

III.3.3. Le coloration et le spectre d'absorption des acides aminés :

- ✓ Les solutions d'acides aminés sont incolores.
- ✓ Les plupart des AA absorbent à une $\lambda < 230 \text{ nm}$.
- ✓ Les AA aromatique absorbent vers 280 nm [38].

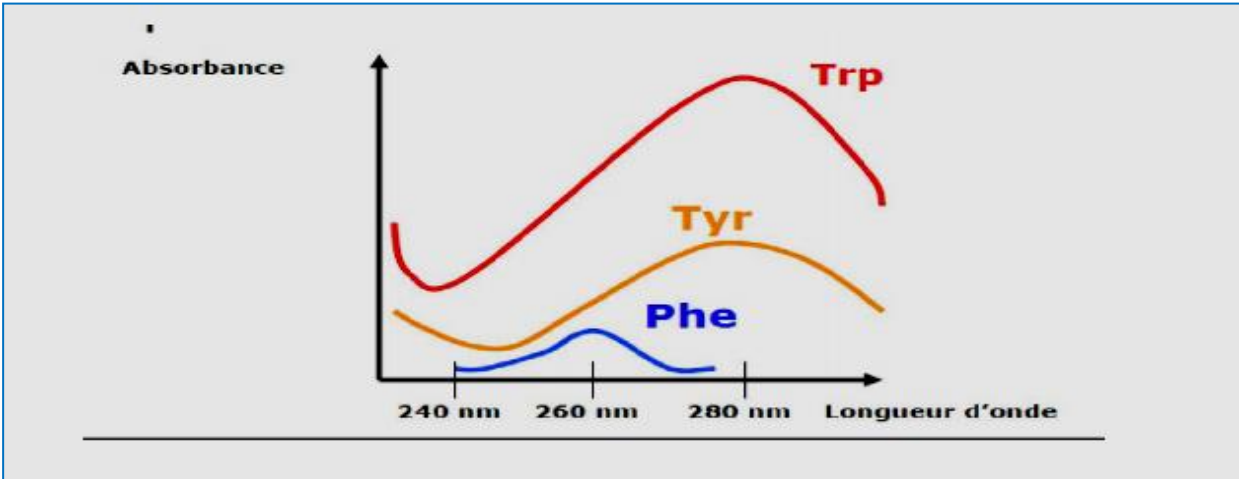


Figure II.19 : Le spectre d'absorption des trois acides aminés : Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane

III.4. Domaines d'utilisation des acides aminés :

Les acides aminés sont les principaux constituants des protéines et des enzymes chez les organismes vivants, leur production répond à des besoins alimentaires et thérapeutiques.

Beaucoup d'acides aminés sont utilisés au domaine médecine, particulièrement comme ingrédients dans les infusions comme traitement post opératoire. Le tryptophane peut servir d'indicateur de sommeil, et d'antidépresseur. L'arginine est souvent prescrit lors des traitements des désordres hépatiques.

Ils sont d'importants constituants de nombreuses denrées alimentaires. La L-lysine et le tryptophane sont les principaux acides aminés ajoutés aux aliments de bétail. L-cystéine agit comme un antioxydant dans les jus de fruits [39].

III.5. Le rôle biologique des acides aminés

III.5.1. Le rôle de structure

Vingt acides aminés distincts entrent dans la composition des protéines. Ils sont parfois appelés acides aminés protéinogènes. La synthèse protéique a lieu dans le cytoplasme des cellules au cours de la traduction des ARN messagers. L'enchaînement des acides aminés forme la structure primaire des protéines. Plusieurs acides aminés ou leurs dérivés entrent aussi dans la constitution

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

de molécules de molécules diverses non protéiques par exemple, L'éthanolamine (dérivé de la sérine) est un composant de phospholipides ou encore l'hème de l'hémoglobine dérive de la glycine [37].

III.5.2. Le rôle métabolique :

Les acides aminés, par leur fonction amine, sont les éléments de base du métabolisme azoté. Différents acides aminés exercent un rôle dans le transport de l'azote (glutamine, alanine) ou dans son élimination sous forme d'urée (ornithine et citrulline). Certains acides aminés interviennent aussi dans le métabolisme énergétique puisque leur catabolisme alimente le cycle de Krebs et constituent des substrats de la néoglucogenèse (acides aminés glucoformateurs) [37]

III.5.3. Les rôles de médiateurs chimiques et de neurotransmetteurs :

L'acide glutamique et l'acide aspartique sont des neurotransmetteurs excitateurs, stimulant la transmission de l'influx nerveux.

La glycine est un neuromédiateur inhibiteur que l'on trouve essentiellement dans la moelle épinière [37].

CHAPITRE 2 : A. Protéines, Enzymes, acides aminés

Tableau II.2 : Groupes d'acides aminés et leurs fonctions, en rouge : Acides aminés indispensables.

Groupes	Acides aminés	Fonctions métaboliques ^[16,17]
Acides aminés Aliphatiques	Glycine	Synthèse des purines, acides nucléiques, porphyrine, créatine, glutathion, sels biliaires
	Alanine	Métabolisme glucidique, glycolyse
	Valine	Métabolisme du muscle, croissance et réparation des tissus
	Leucine	Régulation de la glycémie, production des hormones de croissance. Croissance et réparation des tissus
	Isoleucine	Formation de l'hémoglobine, régulation de la glycémie
Acides aminés hydroxylés	Proline	Structures des protéines (ex: collagènes)
	Sérine	Synthèses des purines, créatine, porphyrine. Participe à la production d'anticorps
Acides aminés soufrés	Thréonine	Indispensable pour la croissance, formation du collagène et de l'élastine, fonctionnement du foie
	Cystéine	Actions de détoxification, production du collagène, élasticité et texture de la peau, du glutathion, de la taurine, des sels biliaires
Acides aminés à noyau aromatique	Méthionine	Maintien le fonctionnement du foie, antioxydant, précurseur de la créatine, la choline, la
	Phénylalanine	Système nerveux, fonctionnement de la mémoire, précurseurs d'hormones thyroïdiennes, de
	Tyrosine	Précurseur de la mélanine, adrénaline et thyroxine. Fonctionnement de la thyroïde
Acides aminés amidés	Tryptophane	Précurseur de la production de sérotonine, d'acide nicotinique
	Asparagine	Système nerveux
Acides aminés dicarboxyliques	Glutamine	Détoxification de l'ammoniac, formation des bases azotées, fonctionnement du cerveau
	Acide aspartique	Cycle de l'urée, formation des nucléotides, production d'anticorps
Acides aminés dibasiques	Acide glutamique	Cycle des acides tricarboxyliques, participe à la néoglucogénèse, neurotransmetteur cérébral, transport du potassium, précurseur du glutathion (système immunitaire intestinal, fourniture d'énergie, ...)
	Lysine	Développement des os, production d'anticorps, d'hormones, d'enzymes,
	Histidine	Formation de l'hémoglobine, promoteur de la formation de leucocytes. Croissance et réparation des tissus
	Arginine	Détoxification de l'ammoniac, du mercure, métabolisme du glycogène



*Partie B : La maladie
de PARKINSON*

I. Introduction

La MP est la 2ème maladie neuro-dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer [40]. Environ 6 millions de personnes à travers le monde sont touchées par cette maladie, d'après la Fondation Nationale pour la MP. Ce chiffre continue à augmenter et à prévaloir, environ 305 000 nouveaux patients sont diagnostiqués par année dans le monde, dû principalement au vieillissement de la population [41].

Généralement, cette maladie est plus répandue chez les personnes âgées de plus de 65 ans mais elle peut apparaître chez des sujets plus jeunes, entre 25 et 30 ans [41, 42].

De manière intéressante, son incidence est 1.5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Des facteurs de risque environnementaux et/ou de susceptibilités génétiques associés à l'apparition de la MP peuvent expliquer la grande variabilité de l'incidence de cette maladie entre les pays. [43]

La maladie de parkinson (MP) est une maladie dégénérative qui affecte le système nerveux central (SNC). Elle est caractérisée par des troubles moteurs tels que des tremblements au repos, une rigidité musculaire et une bradykinésie (akinésie).

Plusieurs symptômes non-moteurs comme la dépression, l'anxiété et certains problèmes cognitifs peuvent également se développer durant la progression de la maladie.

Sur le plan neuropathologies, cette maladie est caractérisée par la mort sélective des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNpc) et par la présence d'inclusions protéiques dans les neurones survivants [44, 45].

II. Les symptômes de la maladie de Parkinson

Les symptômes de la MP peuvent être classés en 2 catégories: les symptômes moteurs et les symptômes non moteurs qui peuvent être soit des changements neuropsychiatriques, des changements cognitifs ou des symptômes liés à une défaillance du système nerveux autonome (SNA) [46, 47].

II.1. Les symptômes moteurs

Généralement, les symptômes observés chez la majorité des patients parkinsoniens sont une lenteur du mouvement, une bradykinésie allant jusqu'à l'akinésie dans des stades plus avancés de la maladie, un tremblement au repos, une instabilité posturale, une rigidité musculaire, de même

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

que des difficultés d'effectuer des gestes alternatifs rapides et quotidiens tels que se brosser les dents, boutonner des vêtements, marcher ou rester debout [48, 49].

Ces manifestations physiques se développent au fur et à mesure de la progression de la maladie et elles apparaissent souvent de manière asymétrique puis s'étendent aux deux côtés du corps après quelques années [50].

En effet, l'apparition des troubles moteurs est le résultat du manque d'un neurotransmetteur essentiel au mouvement, la dopamine. Les premiers signes cliniques de la MP apparaissent lorsque la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNpc atteint environ un niveau situé entre 60-80 % [51].

II.2. Les symptômes non moteurs

En plus des troubles moteurs, les patients parkinsoniens souffrent généralement des problèmes non moteurs qui précèdent les signes moteurs (phase prodromique) [52]

En grande partie, les symptômes non moteurs se manifestent fréquemment par des changements neuropsychiatriques caractérisés par l'apparition de la psychose chez environ 30% des patients parkinsoniens incluant Les des hallucinations visuelles ou auditives et des illusions [53, 54].

De plus, ces symptômes neuropsychiques sont souvent associés à la dépression [52,55,56] l'anxiété et l'apathie [57, 58]. Aussi, les personnes atteintes de la MP courent un risque plus élevé de démence, qui mène souvent à des troubles de la mémoire ou de la concentration rappelant ceux causés par la maladie d'Alzheimer [59]. Plus tardivement dans l'évolution de la maladie, on aperçoit chez le patient de la confusion et des troubles du sommeil [60]. Finalement, on note la présence de symptômes associés au SNA qui affectent significativement la qualité de vie des patients parkinsoniens. Ces symptômes comprennent la constipation, l'hyposomnie (affecte 80 à 90 % des sujets atteints), l'hypotension orthostatique, la perte de l'olfaction et la dysfonction érectile [47, 61, 62].

Également, il existe d'autres signes cliniques qui peuvent apparaître plus tardivement dans l'évolution de la maladie comme par exemple une difficulté à avaler, une salivation excessive, la perte de dextérité, une difficulté de prononciation, une absence d'expression faciale, et une incontinence urinaire [47].

Au final, l'ensemble de ces troubles affecte la qualité de la vie quotidienne, familiale et sociale des patients. Malheureusement, la majorité de ces symptômes ne sont pas corrigés par les

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

médications dopaminergiques (se basant sur la L-Dopa et ses agonistes) ce qui complique d'autant plus le traitement de ces effets non-moteurs.

II.3. Pathophysiologie de la maladie de Parkinson

La MP est caractérisée par des troubles physiologiques touchant le SNC et qui se mettent en place une dizaine d'années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de la maladie [63].

Deux conditions essentielles sont nécessaires pour l'apparition de la MP : la dégénérescence progressive des neurones **dopaminergiques** (DAergiques) de la SNpc innervant le striatum et la présence d'inclusions cytoplasmiques appelées CLs qui sont formées principalement d'une protéine intraneuronale, l' α -syn [63].

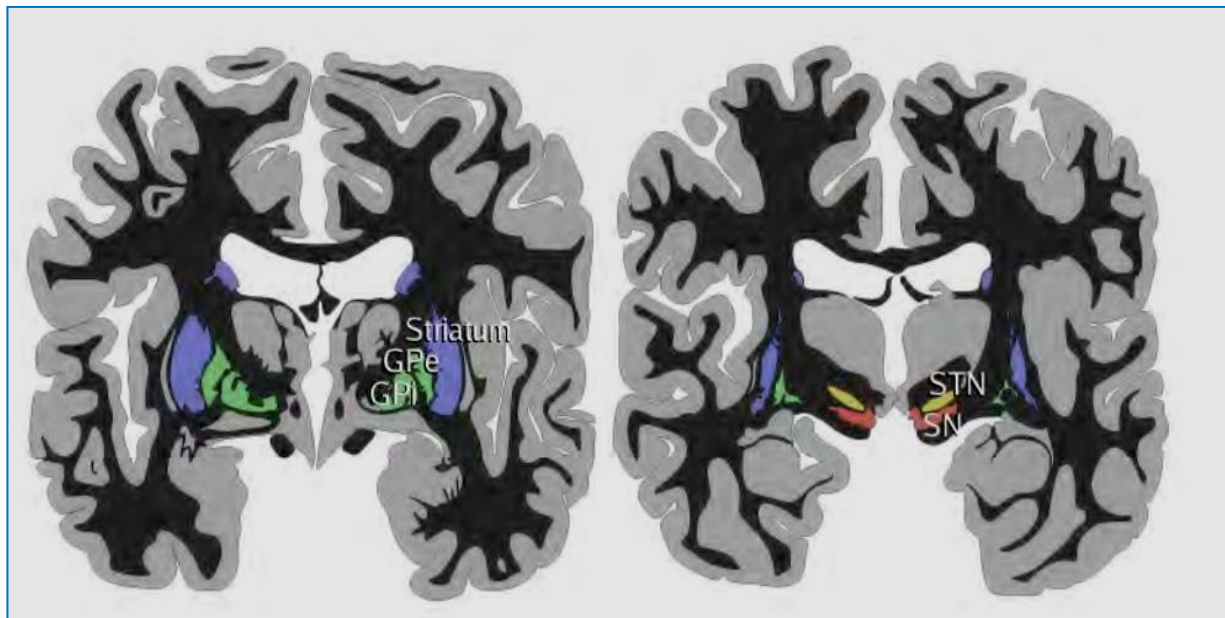


Figure II.20: La perte sélective des neurones dopaminergiques et son impact sur le fonctionnement des ganglions de la base

La dopamine :

La dopamine (Figure II.21) est une petite molécule synthétisée pour la première fois en 1910, appartenant à la famille des catécholamines (amines biogènes) au même titre que la noradrénaline ou l'adrénaline. Au sein de l'organisme, elle assure la transmission dite dopaminergique. Elle peut être libérée au niveau central par plusieurs systèmes de neurones dopaminergiques et au

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

niveau périphérique par diverses populations cellulaires appartenant à différents tissus. De par la nature de ses récepteurs, la dopamine est un neuromédiateur d'action lente.

La réponse électro physiologique est obtenue en quelques secondes au lieu de quelques millisecondes pour les médiateurs se liant aux canaux ioniques [64].

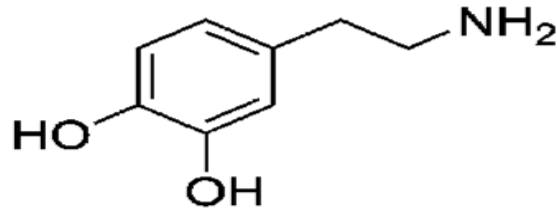


Figure II.21: Molécule de dopamine

Le fait que ces neurones innervent des zones cérébrales variées met en évidence l'importance de la dopamine dans la régulation des différentes fonctions neurologiques [65]. Dans le cas de la MP, les neurones DAergiques les plus touchés se trouvent principalement au niveau de la SNpc [66], cette zone étant impliquée principalement dans le contrôle moteur.

La SNpc fait partie d'un groupe de structures sous-corticales anatomiquement interconnectées appelées les ganglions de la base ou les noyaux gris centraux et connues par leur importance dans l'automatisation des mouvements et la suppression des mouvements involontaires [67, 68]. Les ganglions de la base incluent le striatum (putamen et noyau caudé), le Globus Pallidus interne (GPi) et externe (GPe), la substance noire pars reticulata (SNpr) et pars compacta (SNpc) et le noyau sous-thalamique [69-70]. Ces structures communiquent entre elles par l'intermédiaire de 3 neurotransmetteurs principaux : l'acide γ -aminobutyrique (GABA), le glutamate et la dopamine.

Lorsque les premiers symptômes moteurs de la maladie commencent à apparaître, la perte neuronale des cellules dopaminergiques de la SNpc est d'environ 50% et les niveaux de la dopamine au striatum sont réduits de 80% (Figure II.22) [71, 72].

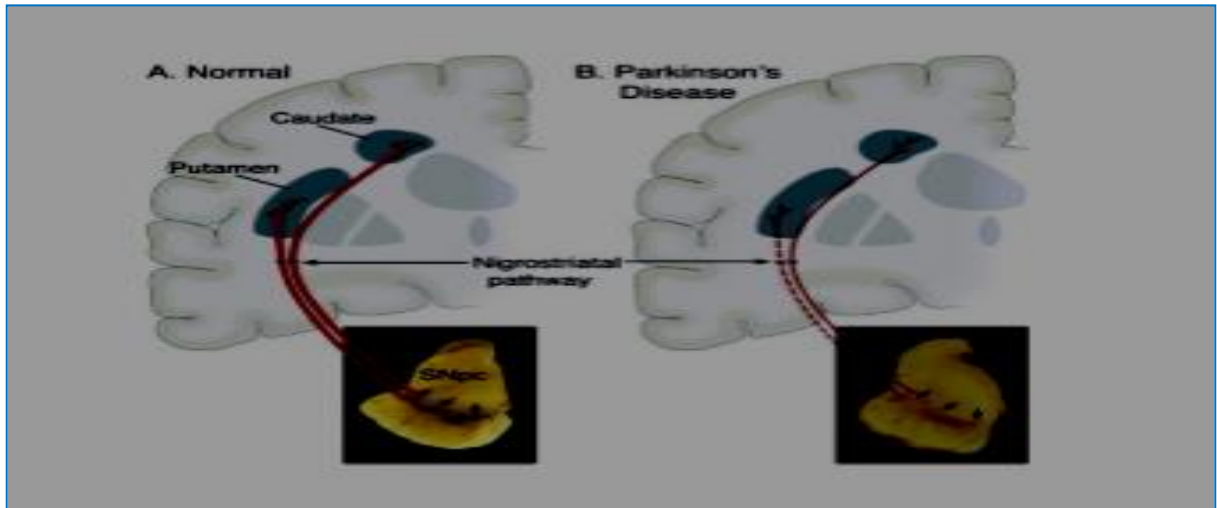


Figure II.22 : Schéma illustrant la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson qui est à l'origine des troubles moteurs .

II.4. L'agrégation de l' α -synucléine et la formation des corps de Lewy

La présence des CLs, qui sont en majorité constitués des formes insolubles et agrégées de l' α -syn [43, 63, 72, 73], est une caractéristique principale de la MP (Figure II.23). Ce sont des inclusions, principalement, intracytoplasmiques (aperçues parfois dans le milieu extra-neuronal) [74]. Ces amas se trouvent dans les corps cellulaires ou au niveau des prolongements neuronaux appelés les neurites de Lewy.

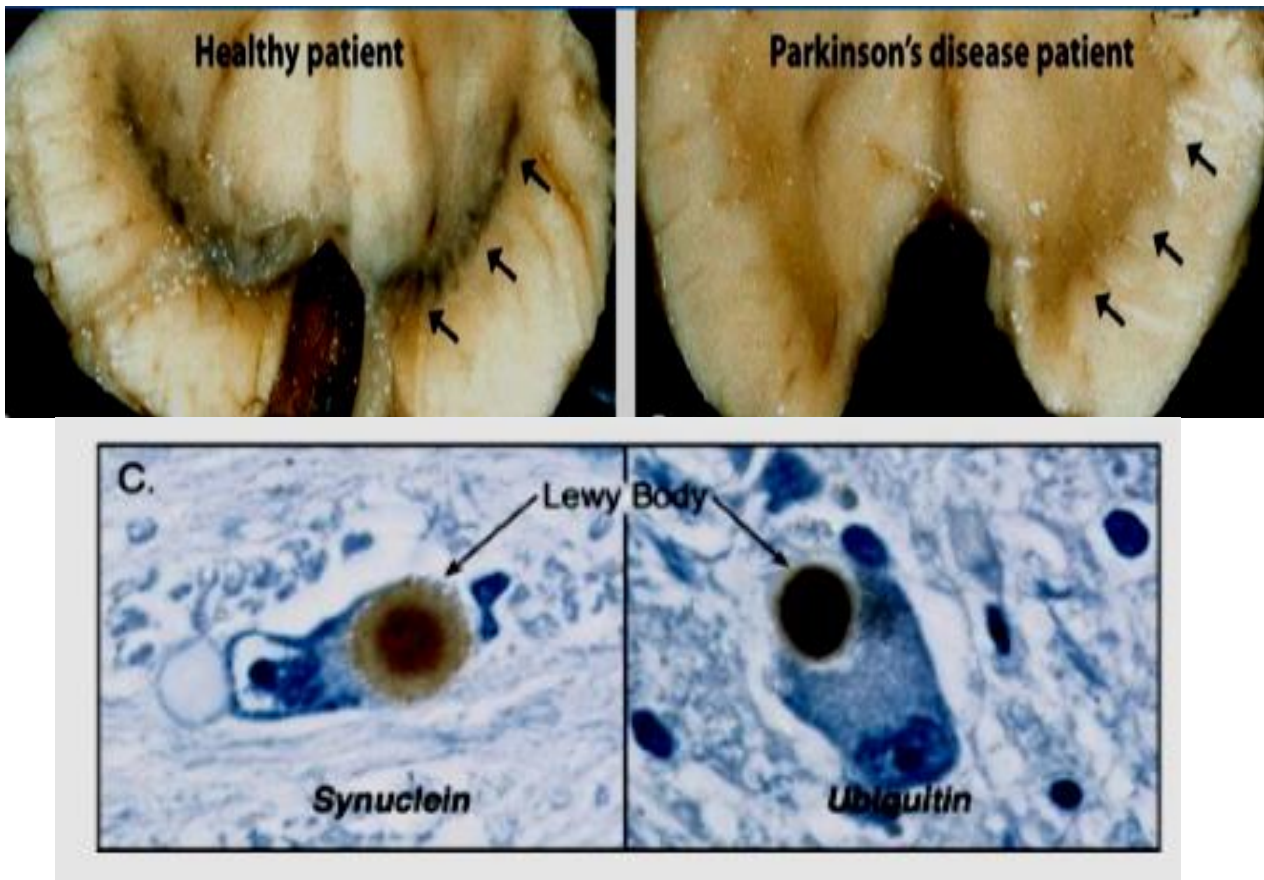


Figure II.23: Représentation d'un corps de Lewy

Des images résultantes d'une immunohistochimie d'un neurone dopaminergique de la SNpc montrant que les corps de Lewy sont formés de l' α -syn et de l'ubiquitine. Ces inclusions cytoplasmiques sont éosinophiles sphériques, de 5 à 25 μ m de diamètre, dont les mécanismes conduisant à leur formation sont encore méconnus.

Les CLs ne sont pas spécifiques à la MP, on détecte également leur présence dans d'autres synucléinopathies telles que la démence à corps de Lewy. La maladie d'Alzheimer la dysautonomie, l'atrophie multisystématisée (AMS) et parfois même au cours du vieillissement normal.

II.5. Cause de la maladie Parkinson

Les causes de la MP sont encore peu connues. Cependant, plusieurs hypothèses associent la maladie à un ensemble des facteurs génétiques et environnementaux [75].

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

Entre autre, on considère le vieillissement comme le risque le plus pertinent pour le développement de la MP [54] vu que, le plus souvent, les troubles liés à cette maladie commencent à apparaître chez des personnes âgées de plus de 50 ans.

II.5.1. Facteurs génétiques

Bien que la MP induite génétiquement constitue une petite partie des cas, elle peut fournir une compréhension solide et claire des mécanismes sous-jacents. Seule une minorité des cas de Parkinson est expliquée par des facteurs uniques, en particulier des facteurs génétiques, les formes « familiales » ne représentant que 5 à 15 % des cas, essentiellement des formes précoces pour lesquelles quelques locus et gènes ont été identifiés [76].

Il s'agit de treize loci et neuf gènes, soit à des formes autosomiques dominantes (SNCA/PARK1 et PARK 4 pour le gène de l' α -synucléine; UCHL1/PARK5; LRRK2/PARK8 codant pour la protéine kinase dardarine; GIGYF2/PARK11; Omi/HTRA2/PARK13), soit à des formes autosomiques récessives (Parkine/PARK2 pour l'enzyme ligase E3 de l'ubiquitine; PINK1/PARK6 pour une kinase des mitochondries; DJ-1/PARK7; ATP13A2/PARK9). Ces mutations sont pour la plupart en cause dans la formation des corps de Lewy.

II.5.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux les plus fréquemment cités sont les substances neurotoxiques. La plus classique est le MPTP (1 méthyl-1,2,4,6 tétrahydropyridine), substance dérivée de la mépéridine (proche du LSD) présente dans une forme d'héroïne frelatée, qui entraîne des symptômes typiques de la maladie de Parkinson.

Le MPTP est un toxique sélectif pour les neurones dopaminergiques par inhibition du complexe 1 de leur chaîne respiratoire mitochondriale.

Des substances proches du MPTP, comme le paraquat ou la roténone, respectivement herbicide et pesticide sont également en cause, de même que les insecticides organochlorés tels que le lindane et le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT).

Ces composants conduiraient à la mort neuronale par augmentation du stress oxydatif et formation de corps de Lewy. La maladie de Parkinson est reconnue comme maladie professionnelle chez les agriculteurs par décret au journal officiel le 6 mai 2012.

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

L'exposition aux solvants organiques, aux métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) et au manganèse (profession de soudeur) est également en cause dans le déclenchement d'une maladie de Parkinson [77].

II.6. Symptômes

1. Tremblement :

Un tremblement des mains quand ils sont au repos ainsi qu'un va et vient de frottement de pouce et de l'index sont très constatés chez les atteints de la MP.

2. Mouvement ralenti (bradykinésie) :

Au fil du temps, la MP peut réduire la capacité à bouger et ralentir les mouvements chez les atteints, ce qui rend leurs tâches simples très difficiles.

3. Les muscles rigides :

La raideur musculaire peut se produire dans n'importe quelle partie du corps. Les muscles raides peuvent limiter l'amplitude de mouvement et causer de la douleur.

4. Perte de mouvements automatiques :

La MP, peut réduire la capacité à effectuer des mouvements inconscients.

5. Modifications de la parole :

A cause de la MP, les atteints peuvent avoir des troubles de la parole soit en parlant doucement ou rapidement, soit en hésitant avant de parler.

II.7. Les traitements de la MP :

Le traitement du patient parkinsonien vise « d'une part, le contrôle idéal des symptômes de la maladie, d'autre part, l'absence de progression de celle-ci, voire même une récupération lésionnelle si possible et enfin, l'absence d'effets secondaires » [78]. Plusieurs traitements sont actuellement envisageables.

II.7.1. Le traitement médicamenteux

Au cours d'une conférence donnée à Lille Grand Palais, DEFEBVRE (2014) explique que le traitement médicamenteux a pour objectif de contrôler la perte de dopamine. Le but principal de la prise en charge médicamenteuse est ainsi d'améliorer la qualité de vie du patient. Pour cela, il est nécessaire de choisir une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient. Par la suite, c'est

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

l'efficacité du traitement médicamenteux à moyen et long terme qui permettra de confirmer le diagnostic.

Dans leur ouvrage, ZAGNOLI et ROUHART (2006) listent les principaux traitements disponibles en France :

➤ La lévodopa (ou L-dopa) est un précurseur de la dopamine. Les agonistes dopaminergiques en sont des analogues structuraux. Ces deux médicaments agissent sur les récepteurs dopaminergiques striataux ; s'ils peuvent être utilisés en monothérapie, ils peuvent également être couplés. En effet, si l'action des agonistes apparaît moins intense mais plus durable que celle de la lévodopa, ils impliquent moins d'effets secondaires.

➤ Les ICOMT bloquent le catabolisme (dégradation moléculaire) de la lévodopa et augmentent sa demi-vie

➤ Les IMAO-B freinent le catabolisme de la dopamine. Associés à la lévodopa ils en augmentent l'efficacité

➤ Les anticholinergiques sont des renforçateurs du tonus dopaminergique. Ils luttent efficacement contre les tremblements du patient. Cependant, de nombreux effets secondaires s'observent chez le sujet âgé (diplopie, troubles de la mémoire...etc.), c'est pourquoi ils ne sont que rarement prescrits. Contrairement à la L-Dopa et aux agonistes dopaminergiques qui agissent davantage sur l'hypertonie et l'akinésie, les anticholinergiques impactent principalement sur les tremblements. Parallèlement, le traitement répond aussi à certains symptômes annexes tels que la dépression ou les troubles du sommeil [79].

II.7.2. Le traitement chirurgical

Des traitements chirurgicaux peuvent être indiqués pour des patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique qui manifestent une bonne réponse au traitement par L-DOPA et n'ont pas d'atteinte cognitive significative [80]. La chirurgie est proposée lorsque les effets médicamenteux s'amoindrissent, induisant l'apparition de fluctuations motrices ou de tremblements persistants.

La technique la plus utilisée actuellement est la stimulation cérébrale profonde (stimulation électrique intracrânienne continue, principalement du thalamus et sous-thalamus, à l'aide

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

d'électrodes implantées et reliées à un neurostimulateur). Elle induit une diminution des symptômes parkinsoniens.

Enfin, les patients pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée (antécédents, âge avancé) peuvent bénéficier d'une radiochirurgie par gamma knife, alternative à la thalamotomie, qui bien que moins précise est non-invasive [81].

II.7.3. Monoamines oxydases (MAO)

Monoamines oxydases (MAO_s) : EC (1.4.3.4) sont des enzymes ubiquitaires situées au niveau de la membrane mitochondriale externe et appartenant à la famille des flavines amines réductase (nommés flavoenzymes).

Elles catalysent la désamination oxydative des amines primaires, secondaires et tertiaires [82] tels que : la sérotonine, la norépinephrine, la β-phényléthylamine et la dopamine (voir figure II.24). La MAO est impliqué dans plusieurs processus physiologiques notamment dans le maintien de l'homéostasie de ces molécules en contrôlant leur concentration au niveau du SNC [83].

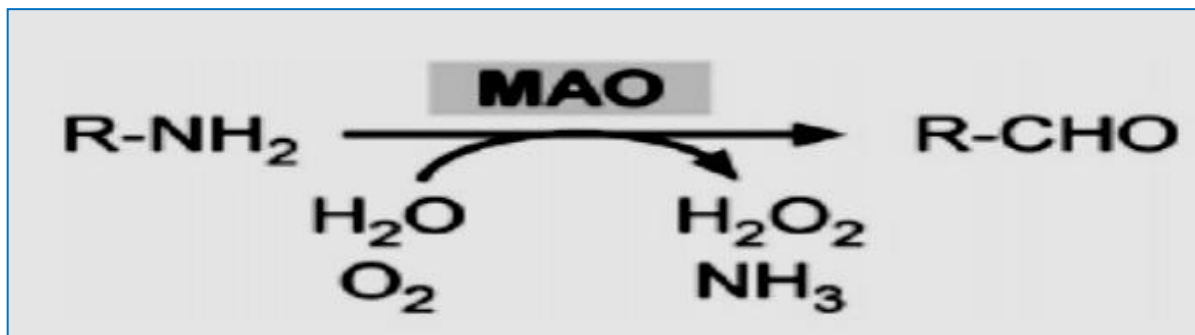


Figure II.24 : Désamination oxydative des amines par les MAO [84].

a. Monoamines oxydases (MAOA) :

Présente dans la muqueuse gastro-intestinale, elle joue un rôle dans le métabolisme de la sérotonine dans le cerveau [85].

b. Monoamines oxydases (MAOB) :

Enzyme majeur des plaquettes et des cellules gliales, joue un rôle important dans la dégradation de la dopamine [86]. Ces deux enzymes partagent une identité d'acide aminé à 70% [87] mais il existe une spécificité de substrat chez les deux enzymes, la MAOA

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

métabolisant plutôt la sérotonine, la MAOB ayant comme substrat préférentiel la β phényléthylamine. Certains substrats sont communs, comme la dopamine et la tyramine qui sont métabolisées avec la même efficacité par les deux enzymes [83]. Il est important de signaler que la MAOB génère également une neurotoxine appelée :1-Methyl-4-Phenylpyridinium qui est un agent causal de la MP [87]. L'inhibition de cette enzyme contribue aussi bien à l'augmentation des taux de dopamine dans le SNC que la diminution des taux de neurotoxines causant la MP. Ceci explique notre intérêt pour étudier in silico l'inhibition de cette enzyme dans le cadre de notre mémoire de master.

c. Rôle physiologique de la MAOB

La MAOB joue un rôle important dans le SNC où elle est impliquée dans le métabolisme de la dopamine (neurotransmetteur) en catalysant la désamination oxydative de ce dernier [88].

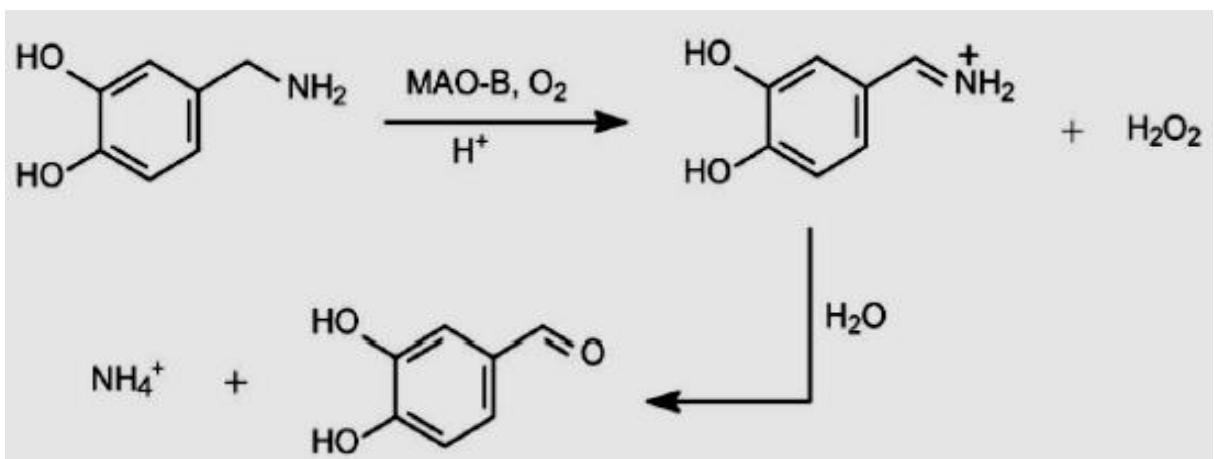


Figure II.25: Désamination oxydative de la dopamine par la MAOB

d. L'activité anormale des MAOB

Est impliquée dans les maladies neurologiques comme MP et MA où elles se trouvent en grande quantité [89]. Ainsi, le 1-méthyl-4- phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine ou MPTP, une puissante neurotoxine provenant de drogues synthétiques (mépéridine), est métabolisé par la MAOB en MPP⁺ ou 1- Methyl-4-Phenylpyridinium, un métabolite capté spécifiquement par les neurones dopaminergiques et les détruisant, ce qui rend ces enzymes cliniquement des cibles thérapeutiques pertinentes pour le traitement de ces maladie neurodégénératives [86].

e. Structure MAOB

Se trouve sous forme homodimère dont chaque sous unité contient 520 acides aminés avec un poids moléculaire de 59 000 Da [89,90]. Elle peut être subdivisée en trois domaines :

- ✓ Le premier est le domaine de liaison au FAD (cofacteur se liant par une liaison covalente à l'enzyme au niveau du résidu Cys 397) (Figure II.26) [89].
- ✓ Le deuxième est un domaine hydrophobe de liaison au substrat entouré par des résidus principalement aromatiques et aliphatiques (triade catalytique) [88].
- ✓ Le dernier est un domaine transmembranaire attaché à la membrane externe des mitochondries. Il est constitué de la séquence des résidus acides aminés de 489 jusqu'à 520 [90]

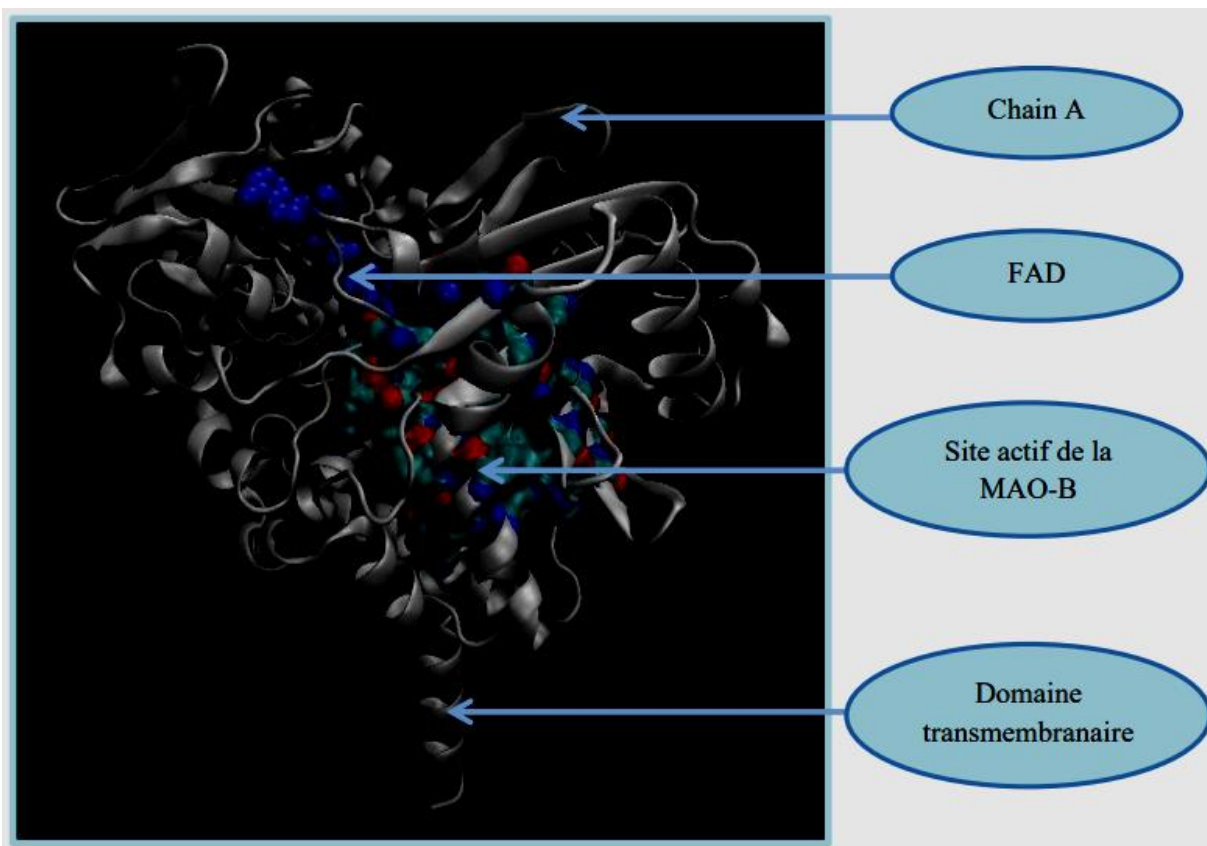


Figure II.26 : Structure cristallographique de la MAOB humaine

III.Références:

- [1] O'Connor, Clare M., Jill U. Adams, and Jennifer Fairman. "Essentials of cell biology. Cambridge: NPG Education." (2010).
- [2] Dubois, Julien. *SYSTEMES DE VISION INTELLIGENTS: ADEQUATION ARCHITECTURE ALGORITHME, CONCEPTION ET IMPLANTATION MATERIELLES*. Diss. Université de Bourgogne, 2013.
- [3] Berboucha, Dalila. *Etude théorique et modélisation des quelques molécules biologiques actives*. Diss.
- [4] Adrien Melquionde, Thèse de Doctorat de l'université -Paris 7 - Denis Diderot, 2007.
- [5] Louisot, Pierre. *Biochimie: générale et médicale, structurale, métabolique, sémiologique* Simep, 1983.
- [6] Madern, Dominique. *Etude de mécanismes moléculaires de l'évolution*. Diss. Université Joseph Fourier, 2008.
- [7] Tidjane, Nejla. "Le récepteur B1 des kinines: cible thérapeutique pour le choc septique dans le diabète." (2009).
- [8] Srinivasan, Rajgopal, and George D. Rose. "A physical basis for protein secondary structure." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96.25 (1999): 14258-14263.
- [9] Krid, Adel. "Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant." (2008).
- [10] Samejima, Tatsuya, and Jen Tsi Yang. "Optical rotatory dispersion of sperm-whale myoglobin and its derivatives." *Journal of molecular biology* 8.6 (1964): 863-871.
- [11] Lamzin, Victor S., et al. "Experimental observation of bonding electrons in proteins." *Journal of Biological Chemistry* 274.30 (1999): 20753-20755.
- [12] Jelsch, Christian, et al. "Accurate protein crystallography at ultra-high resolution: valence electron distribution in crambin." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97.7 (2000): 3171-3176.
- [13] Arrault, Alban. *Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma*. Diss. Université d'Orléans, 2007.
- [14] Rezsöhazy, René. "Moteur de recherche."
- [15] Dr. Alloui LCBC Chuc MCB. ALLOUI AHMED SOUHAYEL Laboratoire de biochimie. CHU de Constantine. NOV/2015
- [16] Cain, Michael L., et al. *Découvrir la biologie*. De Boeck Supérieur, 2006.
- [17] Benarous, K. "Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur les enzymes alpha amylase, trypsine et lipase." *Mémoire d'Ingénieur d'état* (2006).
- [18] Ikewuchi, Catherine Chidinma. "Effect of aqueous extract of *Sansevieria senegambica* Baker on plasma chemistry, lipid profile and atherogenic indices of alloxan treated rats: Implications for

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

the management of cardiovascular complications in diabetes mellitus." *Pac. J. Sci. Technol* 11 (2010): 524-531.

[19] Krid, Adel. "Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant." (2008).

[20] Bairoch, Amos. "The ENZYME data bank." *Nucleic acids research* 22.17 (1994): 3626-3627.

[21] W. Jeffery., Keilor. Inhibition des reactions enzymatiques enzymologie BMC.850 . 2004

[22] Lalout nee Soufi, Wassila. Contribution a la modélisation des interactions dans les biomolécules: Cas de la Maladie de Parkinson. Diss.

[23] Murcko, Mark A. "Computational methods to predict binding free energy in ligand-receptor complexes." *Journal of medicinal chemistry* 38.26 (1995): 4953-4967.

[24] Soga, Shinji, et al. "Use of amino acid composition to predict ligand-binding sites." *Journal of chemical information and modeling* 47.2 (2007): 400-406.

[25] Reginald H.GARRETT, Charles M.grisham, Biochimie, p428-429. 2000.

[26] Adinarayana, K. P. S., P. Ashoka Reddy, and P. Ajay Babu. "Structural studies on docking selective COX-2 inhibitors." *J. Bioinform. Res* 1.1 (2012): 21-26.

[27] Dr.KASSOUL.A, Cours d'ENZYMLOGIE, faculté médecine, p 4-5. , 2016.

[28] Menger, Fredric M. "Enzyme reactivity from an organic perspective." *Accounts of chemical research* 26.4 (1993): 206-212.

[29] Egan, William J., Kenneth M. Merz, and John J. Baldwin. "Prediction of drug absorption using multivariate statistics." *Journal of medicinal chemistry* 43.21 (2000): 3867-3877.

[30] Daina, Antoine, and Vincent Zoete. "A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules." *ChemMedChem* 11.11 (2016): 1117.

[31] Horton, H. Robert. "Principles of biochemistry/H. Robert Horton...[et al.]." (2006).

[32] Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. "iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach." *Journal of chemical information and modeling* 54.12 (2014): 3284-3301.

[33] Brighenti, Deodoro Magno, et al. "Inversão da sacarose utilizando ácido cítrico e suco de limão para preparo de dieta energética de Apis mellifera LINNAEUS, 1758." *Ciência e Agrotecnologia* 35.2 (2011): 297-304.

[34] Slebodnick, Carla, Brent J. Hamstra, and Vincent L. Pecoraro. "Modeling the biological chemistry of vanadium: Structural and reactivity studies elucidating biological function." *Metal sites in proteins and models* (1997): 51-108.

[35] Karp, Gerald. Biologie cellulaire et moléculaire: concepts et expériences. De Boeck Université, 1998.

[36] Berboucha, Dalila. Etude théorique et modélisation des quelques molécules biologiques actives. Diss

[37] Sablonnière, Bernard, Hugues Chap, and Jean-Yves Le Gall. "Biochimie & biologie moléculaire." (2006).

[38] Michel.Seve, Chapitre2, les acides aminés : propriétés physico-chimique, université Joseph Fourier de Grenoble,2010/2011. meri –Tiziouzou, 2012

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

- [39] Djennati, Maroua, Meriem Benidir, and Louiza ZENKHRI. Elaboration d'un matériau organométallique. Identification, structure cristalline et propriétés. Diss.
- [40] Webb, Julie L., et al. " α -Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome." *Journal of Biological Chemistry* 278.27 (2003): 25009-25013.
- [41] Lee, He-Jin, et al. "Clearance of α -synuclein oligomeric intermediates via the lysosomal degradation pathway." *Journal of Neuroscience* 24.8 (2004): 1888-1896.
- [42] Oueslati, Abid, et al. "Polo-like kinase 2 regulates selective autophagic α -synuclein clearance and suppresses its toxicity in vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.41 (2013): E3945-E3954.
- [43] Dauer, William, and Serge Przedborski. "Parkinson's disease: mechanisms and models." *Neuron* 39.6 (2003): 889-909.
- [44] Obeso, Jose A., et al. "Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle." *Nature medicine* 16.6 (2010): 653-661.
- [45] Lashuel, Hilal A., et al. "The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target." *Nature Reviews Neuroscience* 14.1 (2013): 38-48.
- [46] Mehrpour, M., Esclatine, A., Beau, I., and Codogno, P. (2010) Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells. *Cell Res*20, 748-762
- [47] Yogosawa, Satomi, et al. "Ubiquitylation and degradation of serum-inducible kinase by hVPS18, a RING-H2 type ubiquitin ligase." *Journal of Biological Chemistry* 280.50 (2005): 41619-41627.
- [48] Pak, Daniel TS, and Morgan Sheng. "Targeted protein degradation and synapse remodeling by an inducible protein kinase." *Science* 302.5649 (2003): 1368-1373.
- [49] Rozeboom, Aaron M., and Daniel TS Pak. "Identification and functional characterization of polo-like kinase 2 autoregulatory sites." *Neuroscience* 202 (2012): 147-157.
- [50] Seeburg, Daniel P., et al. "Critical role of CDK5 and Polo-like kinase 2 in homeostatic synaptic plasticity during elevated activity." *Neuron* 58.4 (2008): 571-583.
- [51] Wang, Shaoxiao, et al. " α -Synuclein disrupts stress signaling by inhibiting polo-like kinase Cdc5/Plk2." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109.40 (2012): 16119-16124.
- [52] Jin, Meiyan, Xu Liu, and Daniel J. Klionsky. "SnapShot: selective autophagy." *Cell* 152.1 (2013): 368-368.
- [53] Shaid, S., et al. "Ubiquitination and selective autophagy." *Cell Death & Differentiation* 20.1 (2013): 21-30.
- [54] Kraft, Claudine, Matthias Peter, and Kay Hofmann. "Selective autophagy: ubiquitin-mediated recognition and beyond." *Nature cell biology* 12.9 (2010): 836-841.

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

- [55] Kirkin, Vladimir, et al. "A role for ubiquitin in selective autophagy." *Molecular cell* 34.3 (2009): 259-269.
- [56] Schreiber, Anne, and Matthias Peter. "Substrate recognition in selective autophagy and the ubiquitin–proteasome system." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1843.1 (2014): 163-181.
- [57] Yang, Yili, et al. "Inhibitors of ubiquitin-activating enzyme (E1), a new class of potential cancer therapeutics." *Cancer research* 67.19 (2007): 9472-9481.
- [58] Lindner, John M., et al. "A C-terminal acidic domain regulates degradation of the transcriptional coactivator Bob1." *Molecular and cellular biology* 33.23 (2013): 4628-4640.
- [59] Guan, Hancheng, and Robert P. Ricciardi. "Transformation by E1A oncoprotein involves ubiquitin-mediated proteolysis of the neuronal and tumor repressor REST in the nucleus." *Journal of virology* 86.10 (2012): 5594-5602.
- [60] Tan, Jeanne MM, et al. "Lysine 63-linked ubiquitination promotes the formation and autophagic clearance of protein inclusions associated with neurodegenerative diseases." *Human molecular genetics* 17.3 (2008): 431-439.
- [61] Cuervo, Ana Maria, et al. "Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy." *Science* 305.5688 (2004): 1292-1295.
- [62] Stefanis, Leonidas, et al. "Expression of A53T mutant but not wild-type α -synuclein in PC12 cells induces alterations of the ubiquitin-dependent degradation system, loss of dopamine release, and autophagic cell death." *Journal of Neuroscience* 21.24 (2001): 9549-9560.
- [63] Song, Wei, et al. "The Parkinson disease-associated A30P mutation stabilizes α -synuclein against proteasomal degradation triggered by heme oxygenase-1 over-expression in human neuroblastoma cells." *Journal of neurochemistry* 110.2 (2009): 719-733.
- [64] Song, Wei, et al. "The Parkinson disease-associated A30P mutation stabilizes α -synuclein against proteasomal degradation triggered by heme oxygenase-1 over-expression in human neuroblastoma cells." *Journal of neurochemistry* 110.2 (2009): 719-733.
- [65] Tenreiro, Sandra, Katrin Eckermann, and Tiago F. Outeiro. "Protein phosphorylation in neurodegeneration: friend or foe?." *Frontiers in molecular neuroscience* 7 (2014): 42.
- [66] Wang, Hui, et al. "Polo-like kinase 3 (PLK3) mediates the clearance of the accumulated PrP mutants transiently expressed in cultured cells and pathogenic PrPSc in prion infected cell line via protein interaction." *The international journal of biochemistry & cell biology* 62 (2015): 24-35.
- [67] Burré, J. "The synaptic function of α -synuclein. *J Parkinsons Dis* 5: 699–713." (2015).

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

- [68] Seeburg, Daniel P., Daniel Pak, and Morgan Sheng. "Polo-like kinases in the nervous system." *Oncogene* 24.2 (2005): 292-298.
- [69] Paleologou, Katerina E., et al. "Phosphorylation at Ser-129 but not the phosphomimics S129E/D inhibits the fibrillation of α -synuclein." *Journal of Biological Chemistry* 283.24 (2008): 16895-16905.
- [70] Kim, E., Lee, Y., Choi, S., and Song, J. J. (2014) Structural basis of the phosphorylation dependent complex formation of neurodegenerative disease protein Ataxin-1 and RBM17. *Biochemical and biophysical research communications* 449, 399-404
- [71] Lane, Jon D., et al. "Autophagy and ageing: implications for age-related neurodegenerative diseases." *Essays in biochemistry* 55 (2013): 119-131.
- [72] Cuervo, Ana Maria. "Autophagy and aging: keeping that old broom working." *Trends in Genetics* 24.12 (2008): 604-612.
- [73] Alvarez-Erviti, Lydia, et al. "Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains." *Archives of neurology* 67.12 (2010): 1464-1472.
- [74] Pandey, Neeraj, Robert E. Schmidt, and James E. Galvin. "The alpha-synuclein mutation E46K promotes aggregation in cultured cells." *Experimental neurology* 197.2 (2006): 515-520.
- [75] Greenbaum, Eric A., et al. "The E46K mutation in α -synuclein increases amyloid fibril formation." *Journal of Biological Chemistry* 280.9 (2005): 7800-7807.
- [76] Shafique, Hassan, et al. "Causes of Parkinson's disease: literature review." *Research and Reviews in Parkinsonism* 1 (2011): 5-7.
- [77] Bonnet, Anne-Marie, and Thierry Hergueta. *La maladie de Parkinson au jour le jour 2e édition*. John Libbey Eurotext, 2016.
- [78] Giovannoni, G., et al. "Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68.4 (2000): 423-428.
- [79] STOLTZ, Pauline. "La maladie de PARKINSON: Evaluation et pistes de prise en charge logopédique."
- [80] Vanderheyden, Jean-Emile, and D. J. Bouilliez. "Traiter le parkinson." *Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien*. Paris: De Boeck (2010).
- [81] CHALOT, Juliette LAROU, and Anaïs LIEBAUX. "Parkinscenes. fr."
- [82] Hubert, Monsieur COLOMBEL. "présenté par Véronique DEROUET."
- [83] Berthod, Coraline, and Marine Paccaud. *La réalité virtuelle dans la rééducation des troubles de la marche et de l'équilibre du patient parkinsonien*. Diss. Haute Ecole de Santé Vaud, 2012.

CHAPITRE 2.B.la maladie de PARKINSON

- [84] Markošová, Kristína, et al. "Immobilisation and kinetics of monoamine oxidase (MAO-N-D5) enzyme in polyvinyl alcohol gels." *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 129 (2016): 69-74.
- [85] Coatrieux, Christelle. *Monoamine oxydases et athérosclérose: signalisation mitogène et étude in vivo*. Diss. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier, 2007.
- [86] Bortolato, Marco, Kevin Chen, and Jean C. Shih. "Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics." *Advanced drug delivery reviews* 60.13-14 (2008): 1527-1533.
- [87] Nel, Magdalena S., et al. "2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase." *Bioorganic chemistry* 69 (2016): 20-28.
- [88] Jenner, Peter. "Mitochondria, monoamine oxidase B and Parkinson's disease." *Basal ganglia* 2.4 (2012): S3-S7.
- [89] Fitzpatrick, Paul F., et al. "Mechanism of the flavoprotein L-hydroxynicotine oxidase: kinetic mechanism, substrate specificity, reaction product, and roles of active-site residues." *Biochemistry* 55.4 (2016): 697-703.
- [90] Valley, Michael P., et al. "A bioluminescent assay for monoamine oxidase activity." *Analytical biochemistry* 359.2 (2006): 238-246.



*Chapitre III: Résultats
et discussion*

I. Introduction

La modélisation moléculaire englobe les différentes méthodes de calculs théoriques utilisées dans des différents domaines comme : Chimie, Biologie, Pharmacie et médecine. C'est une technique permettant de construire, visualiser, manipuler et d'analyser la structure et la réactivité d'un système de particules. Elle permet de déterminer, la représentation graphique de la géométrie, la configuration des atomes d'une molécule et évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée [1].

L'évolution des outils informatiques ont permis le développement Important de nouveaux outils spécialement dédiés à la modélisation moléculaire. Grâce à cette évolution et aux progrès en biologie moléculaire, les chercheurs parviennent à simuler l'action de substances thérapeutiques, d'où la naissance des techniques du «Drug design» [2].

Ces dernières années les chercheurs essayent de combiner entre des différentes méthodes de la modélisation moléculaire à savoir : la dynamique moléculaire et la Docking moléculaire. Ce dernier est utilisé pour prédire la structure du complexe inter moléculaire résultant de l'association entre au moins deux molécules [3], sachant que la dynamique moléculaire utilisée comme une méthode de validation des résultats de docking moléculaire.

L'utilisation de ces méthodes a conduit à de nombreux succès dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives (médicaments) [4-6].

L'objectif principal de notre travail consiste à étudier la structure des différents modes d'interactions entre la monoamine oxydase B et une nouvelle série des 37 molécules qui sont impliquées dans la maladie Parkinson par deux méthodes de la modélisation moléculaire, docking moléculaire et la dynamique moléculaire en utilisant le logiciel MOE, et une dernière méthode pour voir les propriétés ADME pour chaque ligands.

Au niveau de ce chapitre, nous présentons la discussion des résultats obtenus au cours de ce travail.

Premièrement, Nous avons schématisé un organigramme résume tous les étapes de calcul qu'on a effectué au cours de ce travail (Figure III.1) :

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

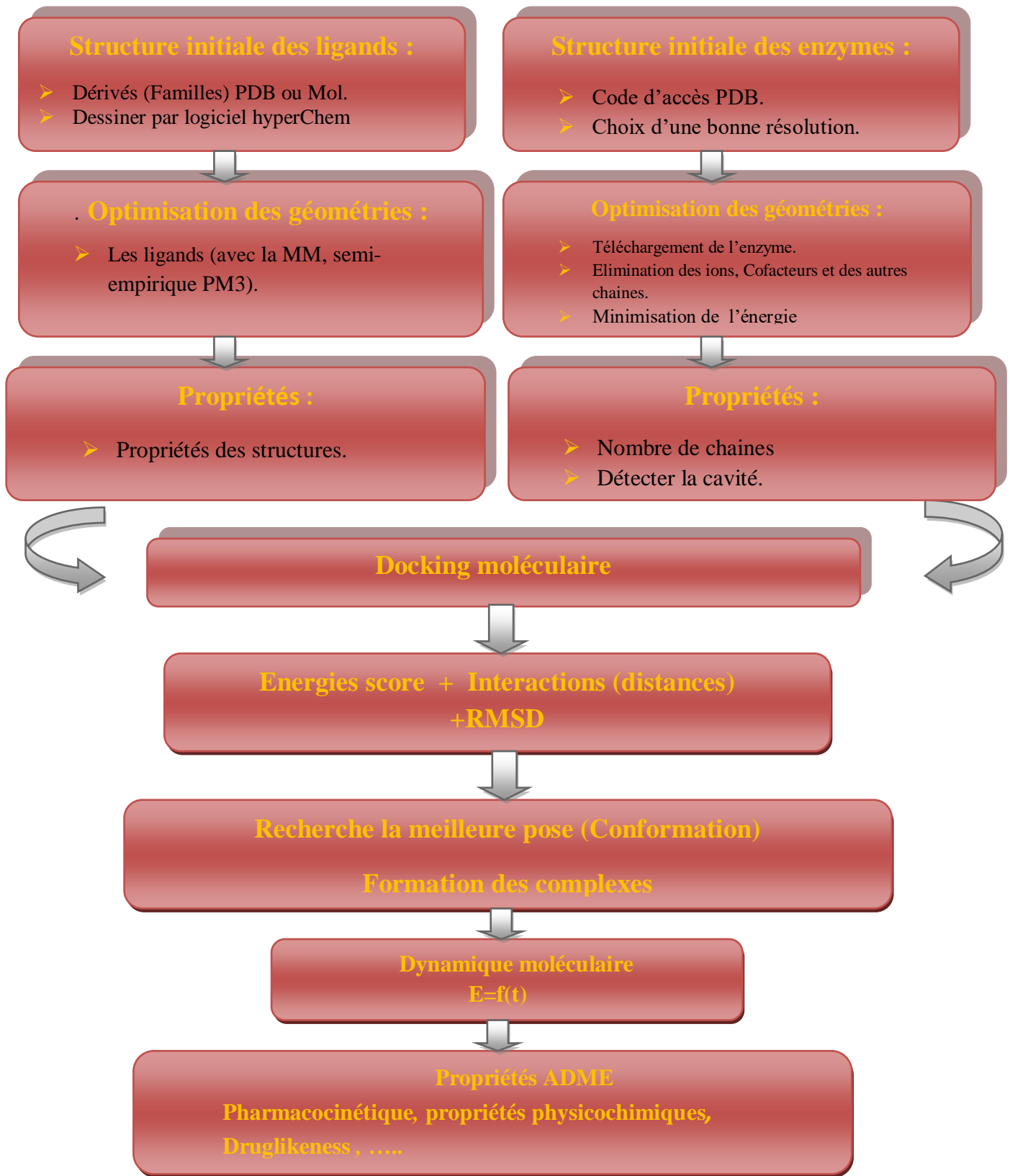


Figure III.1 : Protocole de calcul

II. Méthodes de calcul

II.1. Préparation et optimisation des enzymes et des ligands

II.1.1. Préparation et optimisation du modèle

Le téléchargement des enzymes a été fait à partir de la base de données Bookhaven Protéine Data Bank (www.rcsb.org/pdb) [7].

▶ *Enzyme1* : MAO-B : (PDBID:6FWC), Elle est Co-cristallisée avec l'inhibiteur fluorophenyl-chromone-carboxamide (C₁₆H₁₀FNO₃ : OUROIHLACYVZRJ-UHFFFAOYSA-N) [8].

▶ *Enzyme2* : MAO-B : (PDBID:6RKB), Elle est Co-cristallisée avec l'inhibiteur styrylpiperidine analogue 1 (C₁₆H₂₀FNMSBXCAPJLPROOO-FRKQTSRXSA-N) [9].

Toutes les propriétés de la structure 3D des deux enzymes ont été regroupées dans le tableau III.1. Sachant que la figure III.2 montre la structure générale de Monoamine oxydase B cristallise sous forme d'un monomère.

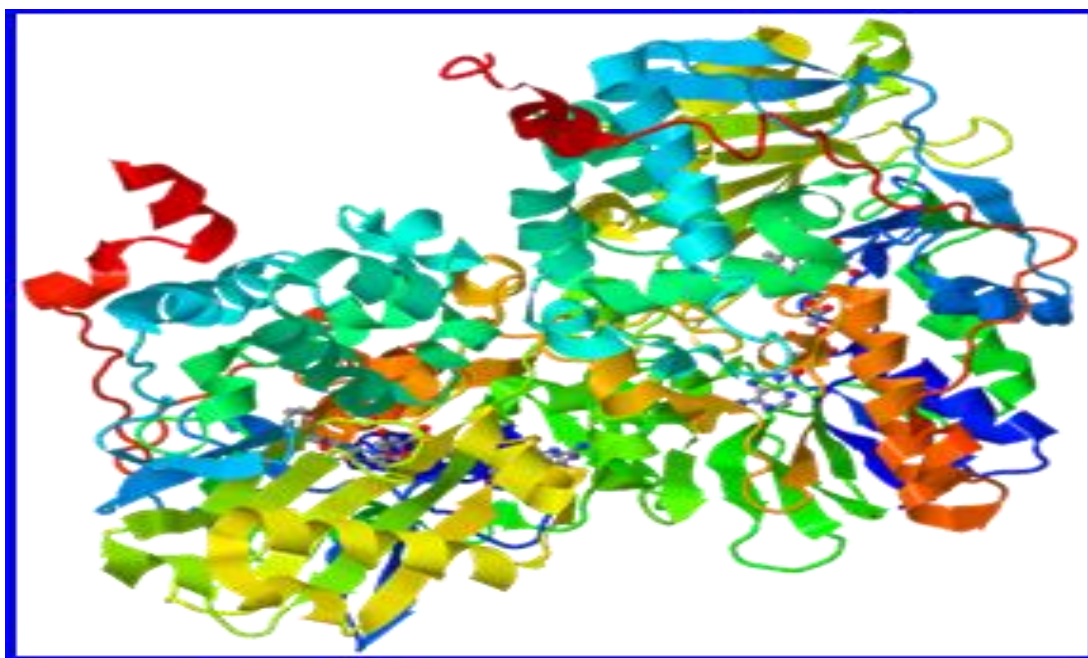


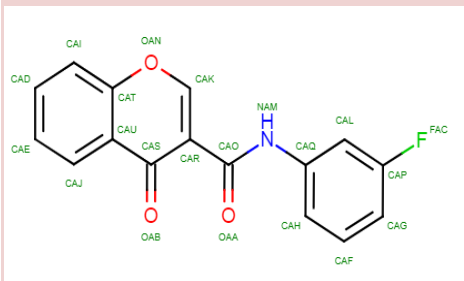
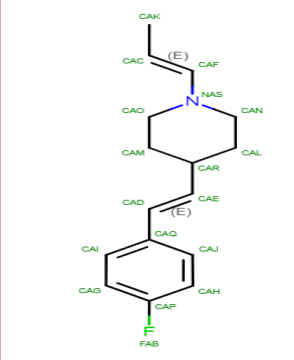
Figure III.2 : Modèle simplifié de MAO-B

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Les co-facteurs et les ions ont été éliminés; les ligands et la protéine ont été placés au pH physiologique. En plus, les ligands ont été considérés comme flexibles et les enzymes ont été préparées comme corps rigide.

Les structures 3D de nos enzymes ont été obtenues par diffraction en rayon X. différentes propriétés ont été regroupées dans le tableau suivant.

Tableau III.1 : Propriétés des enzymes étudiés et les données cristallographiques

Enzymes	Ligand native Co-cristallisé	Classifications	Organisme	Chaines	Résolution (Å)
6FWC		FLAVO- PROTEIN	Homo sapiens	A, B	1.70
6RKB		FLAVO- PROTEIN	Homo sapiens	A, B	2.30

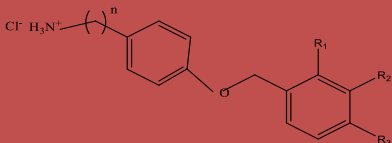
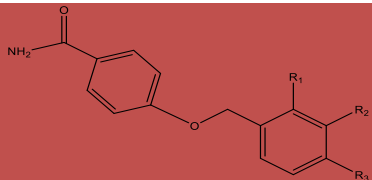
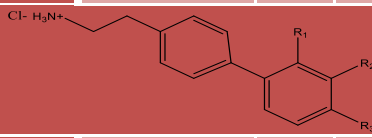
II.1.2. Préparation des inhibiteurs

Le ligand est généralement une molécule organique. On utilise des logiciels à interface graphique ou des logiciels de la modélisation moléculaire pour dessiner la structure de départ de ces molécules.

Les structures des ligands dessinées à l'aide de logiciel ChemDraw Ultra 12.0. Elles sont représentées ci-dessous.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Tableau III.2 : Structures des ligands étudiés avec leurs activités IC₅₀

							MAO-B (IC ₅₀ μM)
Composés		N	R1	R2	R3		
*	**						
7a	L1	1	H	H	H	3.225±0.06	
7b	L2	1	CF ₃	H	H	3.146±0.40	
7c	L3	1	H	CF ₃	H	0.387±0.08	
7d	L4	1	H	H	CF ₃	0.136±0.01	
7e	L5	1	F	H	H	1.462±0.19	
7f	L6	1	H	F	H	0.926±0.03	
7g	L7	1	H	H	F	0.452±0.07	
7h	L8	1	H	Cl	H	0.257±0.02	
7i	L9	1	H	H	Cl	0.440±0.02	
7j	L10	1	H	OMe	H	0.175±0.01	
7k	L11	1	H	H	OMe	0.283±0.02	
10b	L12	0	H	CF ₃	H	1.507±0.03	
10c	L13	0	H	H	CF ₃	0.402±0.02	
10e	L14	0	H	F	H	2.483±0.07	
10f	L15	0	H	H	F	3.324±0.11	
12a	L16	2	CF ₃	H	H	1.803±0.12	
12b	L17	2	H	CF ₃	H	0.110±0.02	
12c	L18	2	H	H	CF ₃	0.009±0.001	
12d	L19	2	F	H	H	0.396±0.02	
12e	L20	2	H	F	H	0.193±0.01	
12f	L21	2	H	H	F	0.109±0.01	
12g	L22	2	Cl	H	H	2.849±0.07	
12h	L23	2	H	Cl	H	0.062±0.01	
12i	L24	2	H	H	Cl	0.059±0.01	
12j	L25	2	H	OMe	H	0.305±0.03	
							
8a	L26	/	CF ₃	H	H	2.023±0.20	
8b	L27	/	H	CF ₃	H	1.108±0.17	
8c	L28	/	H	H	CF ₃	0.642±0.09	
8d	L29	/	F	H	H	1.055±0.07	
8e	L30	/	H	F	H	1.550±0.05	
8f	L31	/	H	H	F	0.271±0.01	
							
14a	L32	/	H	CF ₃	H	1.568±0.04	

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

14b	L33	/	H	H	CF ₃	0.041±0.02
14e	L34	/	H	H	F	6.806±0.09
14f	L35	/	Cl	H	H	8.340±0.12
14g	L36	/	H	Cl	H	2.110±0.07
14h	L37	/	H	H	Cl	0.625±0.05

L'optimisation des géométries de nos ligands a été effectués à l'aide du logiciel HyperChem (Version 7.0, Hypercube, USA, <http://www.hyper.com>), par la méthode de la mécanique moléculaire en utilisant le champ de force **MM+** [10], suivi par une optimisation de la méthode semi-empirique **PM3** [11]. Ces calculs ont été effectués à l'aide des deux logiciels HyperChem7 et MOE2014.

Tableau III.3 : Quelques propriétés des ligands L1-L37

<i>Comps</i>	<i>Toxic</i>	<i>Rsynth (%)</i>	<i>Weight (g/mol)</i>	<i>TPSA Å²</i>	<i>Log P</i>	<i>Log S</i>
L1	No	100.00	214.29	36.87 (don :1,acc :1)	2.54	-2.84
L2	No	100.00	282.28	36.87 (don :1,acc :1)	3.87	-3.90
L3	No	100.00	282.28	36.87 (don :1,acc :1)	3.87	-3.90
L4	No	100.00	282.28	36.87 (don :1,acc :1)	3.87	-3.90
L5	No	100.00	232.28	36.87 (don :1,acc :1)	2.68	-3.14
L6	No	100.00	232.28	36.87 (don :1,acc :1)	2.68	-3.14
L7	No	100.00	232.28	36.87 (don :1,acc :1)	2.68	-3.14
L8	No	100.00	248.73	36.87 (don :1,acc :1)	3.19	-3.58
L9	No	100.00	248.73	36.87 (don :1,acc :1)	3.19	-3.58
L10	No	100.00	244.31	46.10 (don :1,acc :2)	2.55	-2.89
L11	No	100.00	244.31	46.10 (don :1,acc :2)	2.55	-2.89
L12	No	100.00	268.26	36.87 (don :1,acc :1)	3.74	-3.96
L13	No	100.00	268.26	36.87 (don :1,acc :1)	3.74	-3.96
L14	No	100.00	218.25	36.87 (don :1,acc :1)	2.54	-3.19
L15	No	100.00	218.25	36.87 (don :1,acc :1)	2.54	-3.19
L16	No	100.00	296.31	36.87 (don :1,acc :1)	3.65	-3.96
L17	No	100.00	296.31	36.87 (don :1,acc :1)	3.65	-3.96
L18	No	100.00	296.31	36.87 (don :1,acc :1)	3.65	-3.96
L19	No	100.00	246.30	36.87 (don :1,acc :1)	2.46	-3.20
L20	No	100.00	246.30	36.87 (don :1,acc :1)	2.46	-3.20
L21	No	100.00	246.30	36.87 (don :1,acc :1)	2.46	-3.20
L22	No	100.00	262.76	36.87 (don :1,acc :1)	2.97	-3.64
L23	No	100.00	262.76	36.87 (don :1,acc :1)	2.97	-3.64
L24	No	100.00	262.76	36.87 (don :1,acc :1)	2.97	-3.64
L25	No	100.00	258.34	46.10 (don :1,acc :2)	2.32	-2.96
L26	No	100.00	295.26	52.32 (don :1,acc :2)	3.96	-4.51
L27	No	100.00	295.26	52.32 (don :1,acc :2)	3.96	-4.51
L28	No	100.00	295.26	52.32 (don :1,acc :2)	3.96	-4.51
L29	No	100.00	245.25	52.32 (don :1,acc :2)	2.77	-3.75
L30	No	100.00	245.25	52.32 (don :1,acc :2)	2.77	-3.75
L31	No	100.00	245.25	52.32 (don :1,acc :2)	2.77	-3.75
L32	No	0.00	266.29	27.64 (don :1,acc :0)	3.47	-4.57

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

L33	No	100.00	266.29	27.64 (don :1,acc :0)	3.47	-4.57
L34	No	100.00	216.28	27.64 (don :1,acc :0)	2.28	-3.81
L35	No	0.00	232.73	27.64 (don :1,acc :0)	2.79	-4.25
L36	No	0.00	232.73	27.64 (don :1,acc :0)	2.79	-4.25
L37	No	100.00	231.73	26.02 (don :1,acc :1)	3.72	-4.27

Les résultats présentés dans le tableau III.4 montrent que tous les ligands sont non toxiques. En plus, on remarque que ces ligands ont le nombre de groupements donneurs inférieur à 5 et aussi un LogP inférieur à 5 et le nombre de groupements accepteurs inférieur à 10. Les valeurs de TPSA(Å²) comprises entre 26.02 et 52.32

II.2. Docking moléculaire

Le Docking est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable possède une bonne affinité [12]. Le programme MOE a été utilisé pour notre étude car :

1^{ère} : il est facile à manipuler.

2^{ème} : il a prouvé son efficacité dans plusieurs études, on peut citer quelque exemple des travaux : Eman K.A. Abdelall et al [13], Matteo Aldeghi et al [14], Sarah T. A. Al-Rashood et al [15]. Khac-Minh Thai et al [16], Somaia S. Abd El-Karim et al [17], Sheng Liu et al [18]. Tamer Nasr et al [19], Jiansong Fang et al [20], Sally S. El-Nakkady et al [21]. I. daoud et al [22].

II.2.1 Etapes du Docking Moléculaire

II.2.1.1. Principes

Connaitre la structure 3D de la cible et des inhibiteurs afin de calculer l'énergie et d'étudier l'interaction d'une série de molécules avec l'enzyme.

II.2.1.2 Structure de l'enzyme

a. Sources

Les trois méthodes : Diffraction des rayons X, RMN et Modélisation par homologie donnent la structure 3D de la cible (**PDB**). Dans notre travail, nous avons choisi la méthode de Diffraction des rayons X car elle possède une excellente précision et le remplissage des cages de diffraction laisse peu ou pas d'ambiguïté.

b. Traitement de la structure 3D du récepteur

Les ions, détergents, glycols, et les anticorps ont été éliminés de notre enzyme pour simplifier et faciliter la démarche de docking moléculaire (prend pas beaucoup du temps).

II.3. Simulation de la Dynamique moléculaire

La méthode de simulation de la dynamique moléculaire est basée sur la deuxième loi de Newton ou l'équation du mouvement; c'est une simulation qui suit les mouvements atomiques/moléculaires dans les systèmes pour une période donnée. Le meilleur conformère de l'enzyme MAO-B avec des ligands a été suivi par un calcul de dynamique moléculaire.

Le champ de force MMFF94x et l'algorithme NPA ont été utilisés pour définir les interactions du système. Les étapes et les protocoles de la dynamique moléculaire ont été sélectionnés pour optimiser l'équilibre des systèmes à 100 ps et la production a été effectuée à 900 ps en maintenant la température et la pression normales.

Tous les calculs ont été exécutés en utilisant le logiciel MOE.

II.4. Propriétés ADME

Nous notons que de nombreux agents thérapeutiques potentiels n'atteignent pas les essais cliniques en raison de leurs paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination défavorables (ADME).

III. Résultats et discussion

III.1. Simulation de Docking moléculaire

MOE est basé sur un type de docking **semi-flexible** et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible et la chaîne principale de l'enzyme a été maintenue rigide, tandis que les chaînes latérales restent flexibles. Il utilise le champ de force **MMFF94x** pour optimiser les conformations au cours de calcul.

Les enzymes sont constituées de plusieurs sites actifs. Le logiciel MOE 2014 [23] nous a permis d'identifier et donner les résidus qui forment les sites actifs (les cavités) en utilisant le module « Site Finder ».

III.1.1. Interaction : MAO-B –Ligands (Enzyme 1:6FWC)

On donne les propriétés de la première cavité détectée par MOE dans le tableau III.4.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Tableau III.4 : Différentes propriétés de la première cavité détectée par MOE de MAO-B

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	329	5.01	181	287	1:(VAL10 GLY11 GLY12 GLY13 ILE14 SER15 GLY16 LEU33 GLU34 ALA35 ARG36 GLY40 GLY41 ARG42 THR43 LEU56 GLY57 GLY58 SER59 TYR60 VAL61 GLN65 GLU84 LEU88 PRO102 PRO104 TRP119 LEU164 LEU167 PHE168 LEU171 CYS172 ILE198 ILE199 SER200 THR201 GLY205 GLN206 ARG233 PRO234 VAL235 ALA263 ILE264 PRO265 LEU268 LYS271 ILE272 VAL294 LYS296 THR314 ILE316 TYR326 PHE343 TRP388 TYR393 SER394 CYS397 TYR398 GLY425 THR426 GLU427 GLY434 TYR435 MET436 GLU437 ALA439)6:(VAL10 GLY11 GLY12 GLY13 ILE14 SER15 GLY16 LEU33 GLU34 ALA35 ARG36 GLY40 GLY41 ARG42 THR43 LEU56 GLY57 GLY58 SER59 TYR60 VAL61 GLN65 GLU84 LEU88 PHE99 PRO102 PRO104 LEU164 LEU167 PHE168 LEU171 CYS172 ILE198 ILE199 SER200 THR201 THR202 GLY205 GLN206 ARG233 PRO234 VAL235 ALA263 ILE264 PRO265 LEU268 LYS271 ILE272 VAL294 LYS296 THR314 ILE316 TYR326 LEU328 PHE343 TRP388 TYR393 SER394 CYS397 TYR398 GLY425 THR426 GLU427 GLY434 TYR435 MET436 GLU437 ALA439)

- ▶ L'option « Site Finder » a été utilisée pour la détection des différentes cavités enzymatiques, et leurs propriétés.
- ▶ Le site le plus favorable pour faire notre étude possède le volume le plus important, ainsi que le ligand Co-cristallisé.
- ▶ Dans la figure suivante on a représenté la cavité sélectionnée pour notre étude de 6FWC.



Figure III.3 : Modèle simplifié et la cavité choisie de 6FWC

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

La cavité 1 a été choisi (figure III.3) pour faire notre calcul de docking car elle possède :

1. Le ligand qui Co-cristallisé de MAO-B.
2. Un volume important par rapport autres cavités.
3. Les mêmes résidus de site actif de la littérature.

Tableau III.5 reporté les énergies de score et les distances des interactions pour les différents complexes

Tableau III.5: Valeurs d'énergies score, RMSD et distances des interactions entre les ligands et les résidus de site actif

Ligands	IC ₅₀ value (μM)	S-score (kcal/mo l)	RMS D (Å)	Liaison entre atomes de ligands et les résidus de site actif				
				Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Résidus	Type de liaison	Distance (Å)
L1	3.225±0.06	-8.628	2.556	/	/	/	/	/
L2	3.1646±0.4	-8.5055	2.939 9	N 8	OE1	GLN206	H-donor	2.99
L3	0.387± 0.08	-8.9935	2.971 0	N17	O	HOH106 2	H-donor	2.93
L4	0.136±0.01	-9.4053	3.298 8	/	/	/	/	/
L5	1.462±0.19	-8.8849	2.402 6	N16	OE	GLN206	H-donor	2.96
				6-ring	CG	LEU206	Pi-H	3.76
L6	0.926±0.03	-8.9369	2.831 9	N16	OE1	GLN206	H-donor	3.07
				6-ring	CG	LEU171	Pi-H	3.74
L7	0.452±0.07	-8.9370	2.831 8	N16	OE1	GLN206	H-donor	3.07
				6-ring	CG	LEU171	Pi-H	3.74
L8	0.257±0.02	-8.9620	2.685 9	/	/	/	/	/
L9	0.440±0.02	-8.8914	1.986 5	C15	6-ring	TYR398	H-pi	3.67
				N16	6-ring	TYR435	Cation-pi	-1.3
L10	0.175±0.01	-9.2577	2.419 0	/	/	/	/	/
L11	0.283±0.02	-9.2577	2.419 0	/	/	/	/	/
L12	1.507±0.03	-8.9573	2.179 0	/	/	/	/	/
L13	0.402±0.02	-8.8794	2.270 3	/	/	/	/	/
L14	2.483±0.07	-8.5777	2.401 1	/	/	/	/	/
L15	3.324±0.11	-8.2354	2.940 7	/	/	/	/	/
L16	1.803±0.12	-9.0663	1.956	N 9	6-ring	TYR 398	Cation -pi	-1.4

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

			9					
L17	0.110±0.02	-8.4940	2.2510	N 18 N18 C 7 6-ring 6-ring	O O 6-ring CA O	HOH 952 HOH 958 TYR 398 ILE 199 HOH 958	H-donor H-donor H-pi Pi-H Pi-H	3.08 2.76 3.98 3.84 4.07
L18	0.009±0.001	-9.4218	2.7027	6-ring	CA	ILE 199	Pi-H	3.75
L19	0.396±0.02	-9.5403	3.1771	/	/	/	/	/
L20	0.193±0.01	-9.4599	2.9591	6-ring	CA	ILE 199	PI-H	3.73
L21	0.109±0.01	-9.7457	2.5120	6-ring	CA	ILE199	Pi-H	3.72
L22	2.849±0.07	-9.3379	4.6115	/	/	/	/	/
L23	0.062±0.01	-9.3068	3.2601	N9	O	PRO102	H-donor	2.99
L24	0.059±0.01	-9.4262	2.4844	6-ring	CA	ILE199	Pi-H	3.69
L25	0.305±0.03	-9.3337	0.8470	N9	O	HOH1062	H-donor	2.95
L26	2.023±0.20	-8.7907	1.9285	O9	O	HOH958	H-acceptor	2.92
L27	1.108±0.17	-9.1609	2.2058	N8	O	HOH1062	H-donor	2.94
L28	0.642±0.09	-9.2941	1.4319	/	/	/	/	/
L29	1.055±0.07	-8.8077	1.3254	6-ring	CA	ILE199	Pi-H	3.74
L30	1.550±0.05	-8.5285	1.3854	N 8	O	HOH 1062	H-donor	2.89
L31	0.271±0.01	-8.9453	3.9855	O 15	O	HOH 797	H-acceptor	2.96
				6-ring	CG	LEU171	Pi-H	3.83
L32	1.568±0.04	-9.1062	2.1624	/	/	/	/	/
L33	0.041±0.02	-9.0343	1.7878	6-ring	CA	ILE 199	Pi-H	3.82
L34	6.806±0.09	-8.2637	2.3557	6-ring	CA	ILE 199	Pi-H	3.82
L35	8.340±0.12	-7.8367	1.8058	CL 24	O	PHE 168	H-donor	3.50
				N 15	6-ring	TYR 398	Cation-pi	3.84
				N 15	6-ring	TYR 435	Cation-pi	4.94
L36	2.110±0.07	-8.3982	12748	N 9	O	HOH 1062	H-donor	2.77
L37	0.625±0.05	-8.7914	1.2334	/	/	/	/	/

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Lref	/	-8.460	1.618	CAK-14	SG	CYS172	H-donor	3.93
				6-ring	O	HOH958	Pi-H	4.50

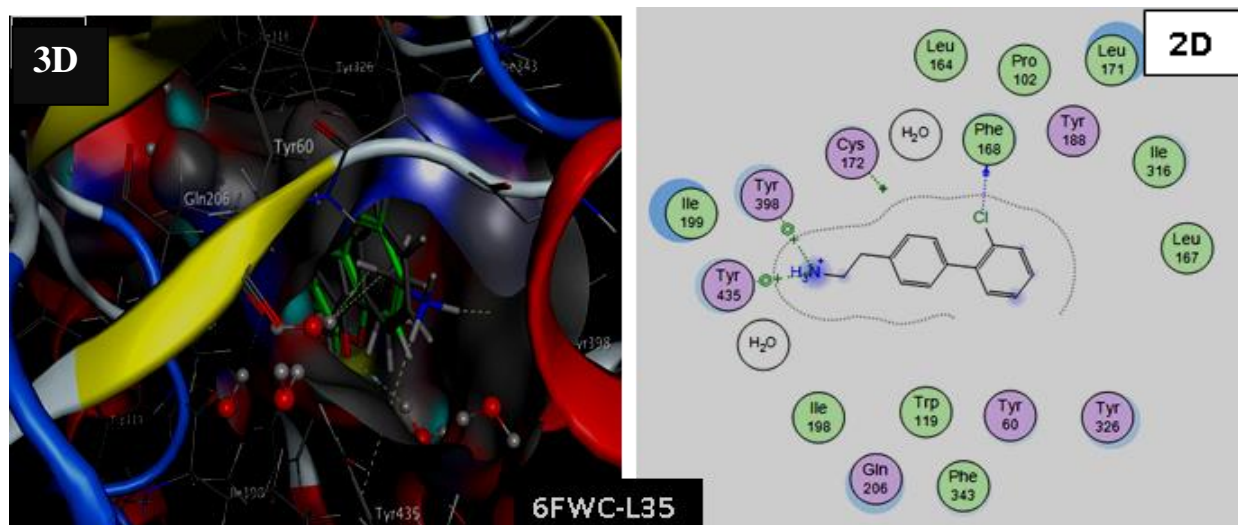
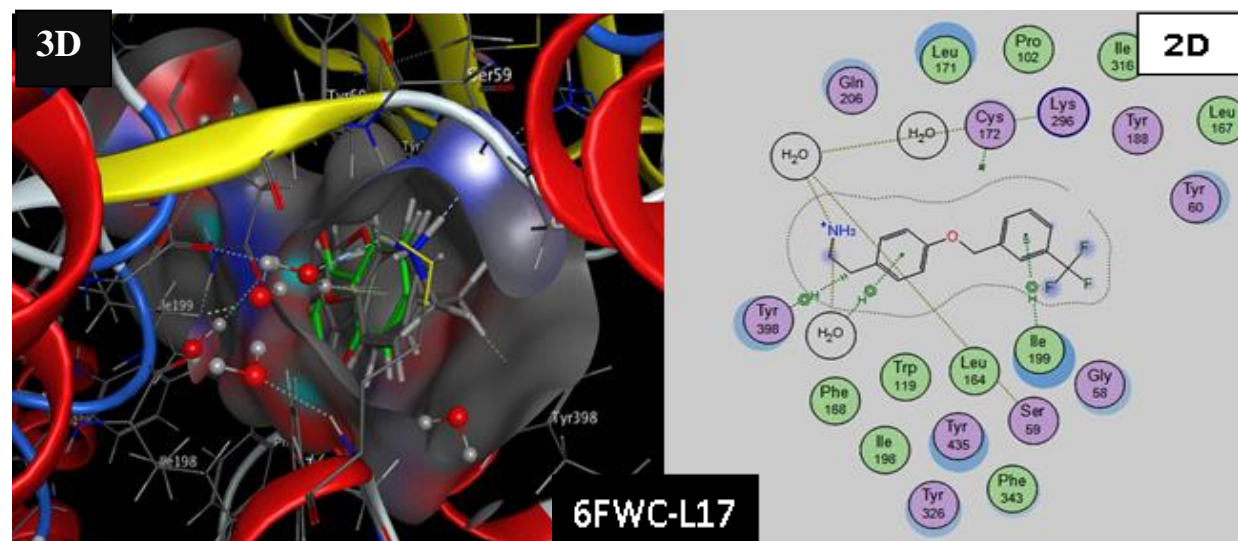
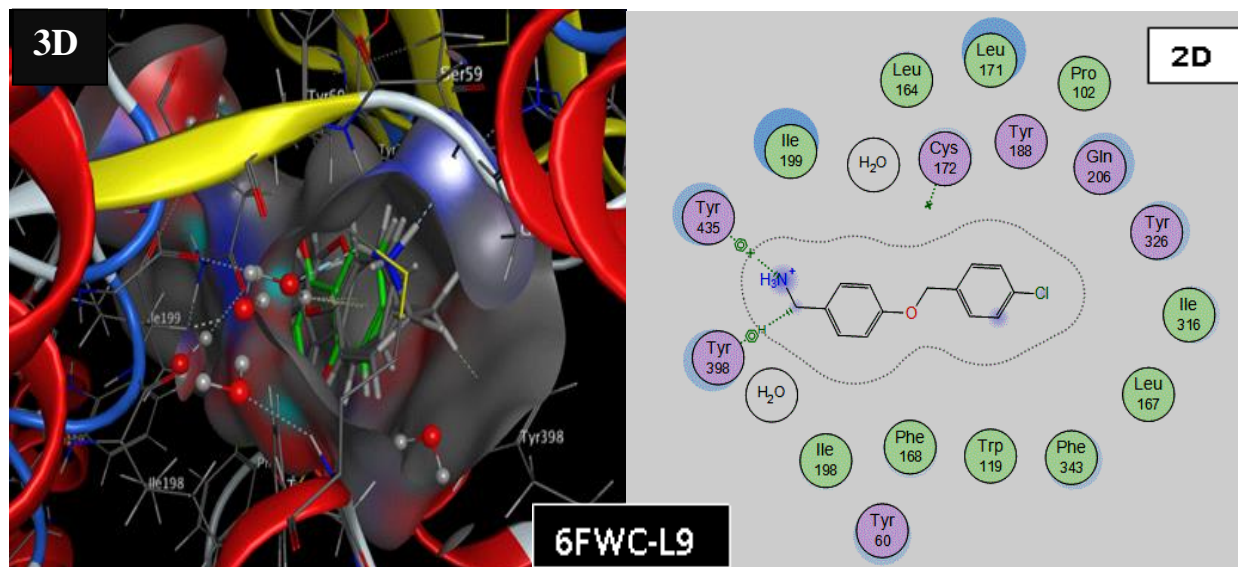
Les résultats obtenus montrent que les ligands **L₉**, **L₁₇**, **L₃₅** formant des complexes possèdent les plus petites énergies Score et le plus grand nombre des interactions par rapport aux autres complexes, ceci montre que ces complexes sont plus stables.

On peut les classer selon l'ordre suivant :



D'autre part, si on parle des ligands : **L₉** ($IC_{50} = 0.0440 \pm 0.02 \mu\text{M}$), **L₁₇** ($IC_{50} = 0.110 \pm 0.02 \mu\text{M}$), **L₃₅** ($IC_{50} = 8.340 \pm 0.12 \mu\text{M}$), on peut voir qui ont des faibles valeurs de IC_{50} mais avec des valeurs légèrement élevées de l'énergie de Score par rapport au ligand Co-cristallisé dans MAO-B (**L_{réf}**).

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion



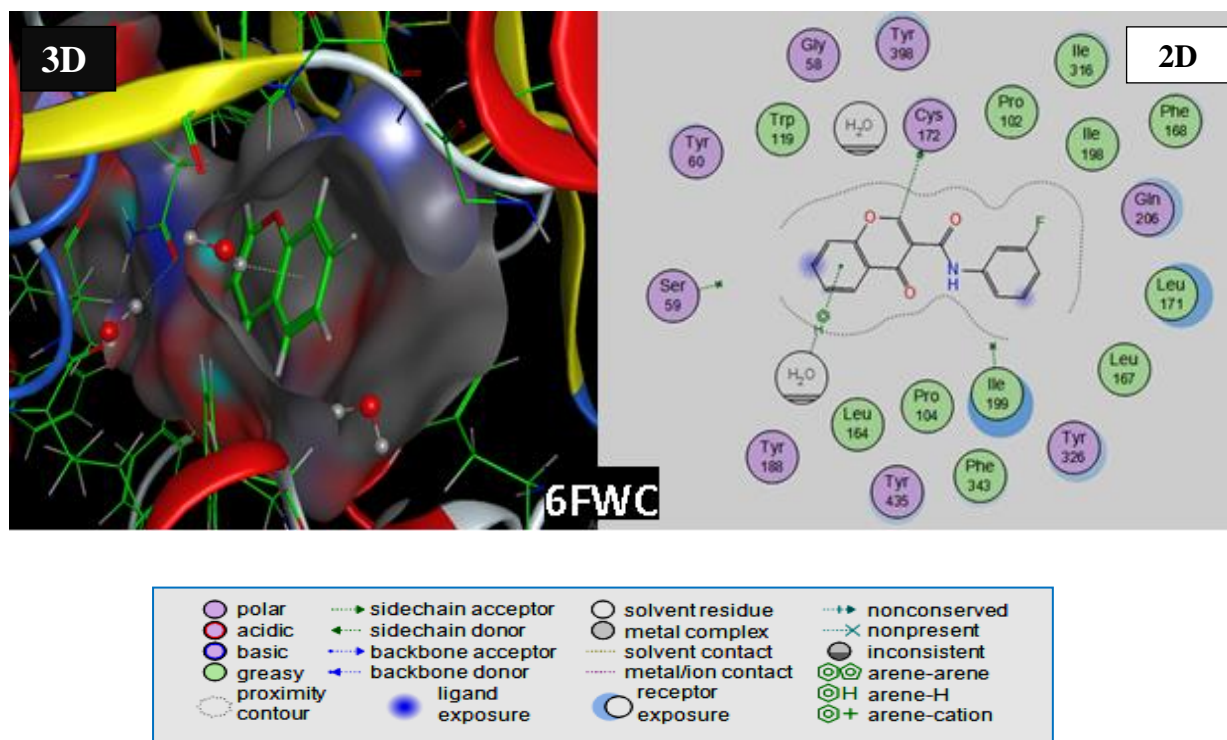


Figure III.4: interaction entre les ligands (**L₉**, **L₁₇** et **L₃₅**) et les résidus de site actif de 6FWC

L'analyse des résultats obtenus au cours de ce travail est basée sur les critères suivant:

1-Plus l'énergie score de complexe est faible plus le complexe est stable.

2-Plus il existe des interactions forte Hydrogènes plus ils y a une forte affinité entre le ligand et l'enzyme.

D'après A. Imberty et al [24]. Les interactions comprises entre 2.5 Å et 3.1Å sont considérées comme fortes et celles comprises entre 3.1Å et 3.55Å sont supposées moyennes. Les interactions supérieures à 3.55Å sont faibles.

3-Plus le nombre des interactions est importante plus la stabilité du complexe est augmenté.

4-La qualité de l'ajustement a été évaluée sur la base des valeurs **RMSD** du ligand avec les intervalles suivants :

- rmsd 1,0 Å, bonne pose;
- Å < rmsd ≤ 2,0 Å, pose proche;
- Å < rmsd ≤ 3.0 Å, pose avec erreurs;
- rmsd > 3.0 Å, mauvaise pose [25]

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Le complexe formé par le ligand **L₉** a une faible énergie de Score (-8.891 Kcal/mol) et forme deux interactions avec les résidus de site actif de MAO-B: la première de type H-pi forte (entre l'atome C15 de ligand et le résidu TYR398) avec une distance 3.67 Å et la deuxième de type Cation-pi (entre l'atome N16 de ligand et le résidu TYR435) avec une distance 4.98 Å (Figure III.4).

Ce ligand possède une valeur moyenne de $IC_{50}=0.440\pm 0.02\mu M$ ce qui suggère qu'il peut inhiber l'enzyme 6FWC (Tableau III.5)

On observe aussi que le complexe formé par ligand **L₁₇** a une faible énergie de Score (-8.4940 Kcal/mol) et maintenu par 5 interactions. La première de type H-donneur (entre l'atome N18 de ligand et le résidu HOH 952) avec une distance de 3,08 Å ; et la deuxième de type H-donneur (entre l'atome N18 de ligand et le résidu HOH 958) avec une distance de 2.76 Å ; la troisième de type H-pi (entre l'atome C7 de ligand et le résidu TYR398) avec une distance de 3.98 Å ; le quatrième de type pi-H (entre 6-ring de ligand et le résidu ILE199) avec une distance de 3.84 Å ; et le cinquième de type H-pi (entre 6-ring de ligand et le résidu HOH958) avec une distance de 4.07 Å (Figure III.4).

Ce ligand possède une valeur faible de $IC_{50}=0.110\pm 0.02\mu M$ ce qui l'en propose peut-être comme un deuxième inhibiteur de 6RKB (Tableau III.5).

Le composé **L₃₅** forme une complexe a des valeurs légèrement faible d'énergie score (-7.8367 Kcal/mol), ceci confirme que ce complexe forme un complexe moins stable que les complexes précédents.

III.1.2. Interaction : MAO-B –Ligands (enzyme 2 :6RKB)

On donne les propriétés de la cavité1 détectée par MOE dans le tableau III.6.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Tableau III.6: Différentes propriétés de première cavité détectée par MOE de MAO-B.

Site	Size ^a	PLB ^b	Hyd ^c	Side ^d	Residues
1	309	4.84	97	149	1:(VAL10 GLY11 GLY12 GLY13 ILE14 SER15 GLY16 LEU33 GLU34 ALA35 ARG36 GLY40 GLY41 ARG42 THR43 LEU56 GLY57 GLY58 SER59 TYR60 GLN65 GLU84 LEU88 PHE99 GLY101 PRO102 PHE103 PRO104 TRP119 LEU164 LEU167 PHE168 LEU171 CYS172 ILE198 ILE199 SER200 THR201 GLY205 GLN206 ARG233 PRO234 VAL235 ILE236 ALA263 ILE264 PRO265 LEU268 LYS271 ILE272 HIS273 VAL294 THR314 ILE316 TYR326 LEU328 PHE343 TRP388 TYR393 SER394 CYS397 TYR398 GLY425 THR426 GLU427 GLY434 TYR435 MET436 ALA439)

a: Le nombre de sphères alpha comprenant le site, **b:** Le score de Propension pour le ligand [27] pour les résidus de contact dans le récepteur, **c:** Le nombre d'atomes de contact hydrophobes dans le récepteur, **d:** Le nombre d'atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur.

- ▶ Le site le plus favorable pour faire notre étude possède le volume plus important, ainsi que le ligand Co-cristallisé.
- ▶ Dans la figure suivante on a représenté la cavité sélectionnée pour notre étude de 6RKB.

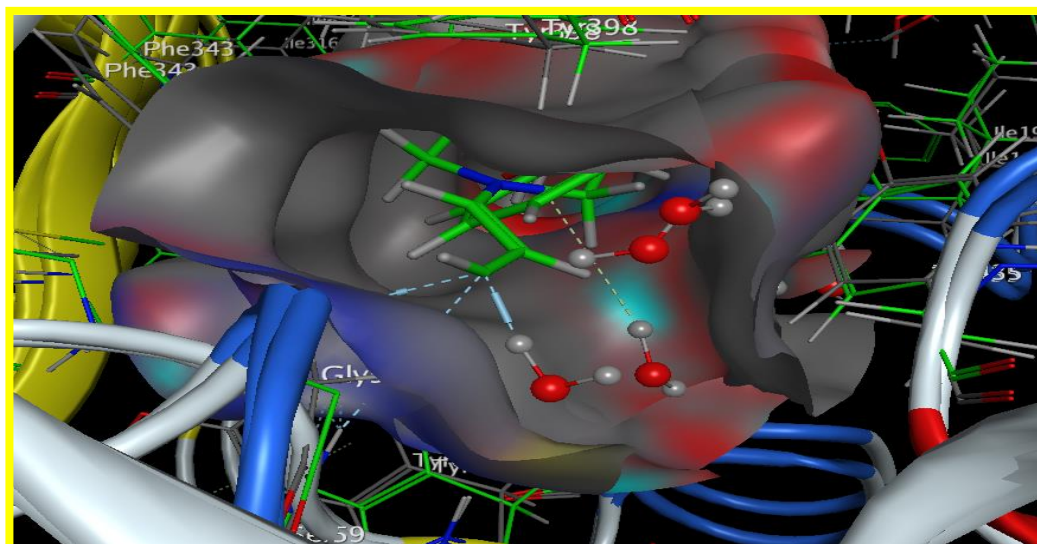


Figure III.5 : Modèle simplifié et la cavité choisie de 6RKB

La cavité 1 a été choisie (Voir la figure III.5 et Tableau III.6) pour faire notre calcul de docking car elle possède :

1. Le ligand qui Co-cristallisé de MAO-B.
2. Un volume important par rapport autres cavités.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

3. Les mêmes résidus de site actif de la littérature.

Les énergies de score et les distances des interactions pour les différents complexes sont reportées dans le tableau III.7

Tableau III.7: Valeurs d'énergies score, RMSD et distances des interactions entre les ligands et les résidus de site actif

Ligands	IC ₅₀ value (μM)	S-score (kcal/mol)	RMS D (Å)	Liaison entre atomes de ligands et les résidus de site actif				
				Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Résidus	Type de liaison	Distance (Å)
L1	3.225±0.06	-7.8050	2.5043	N8	OE1	GLN206	H-donor	3.39
L2	3.1646±0.4	-8.5176	1.9456	6-ring	CG	LEU171	Pi-H	4.25
L3	0.387±0.08	-8.5096	2.1029	/	/	/	/	/
L4	0.136±0.01	-8.4767	2.7486	/	/	/	/	/
L5	1.462±0.19	-7.8321	2.5050	/	/	/	/	/
L6	0.926±0.03	-7.8601	2.3462	N16	OE1	GLN206	H-donor	3.40
L7	0.452±0.07	-7.7121	1.8579	N16	OE1	GLN206	H-donor	3.56
L8	0.257±0.02	-8.2278	3.7703	/	/	/	/	/
L9	0.440±0.02	-8.0222	3.6650	/	/	/	/	/
L10	0.175±0.01	-8.8048	2.1535	N 16	OE1	GLN 206	H-donor	3.56
L11	0.283±0.02	-8.7494	1.8787	N 16	OE1	FLB 206	H-donor	3.52
L12	1.507±0.03	-8.2678	3.5683	/	/	/	/	/
L13	0.402±0.02	-8.0721	3.0309	/	/	/	/	/
L14	2.483±0.07	-7.3871	2.5084	/	/	/	/	/
L15	3.324±0.11	-7.3953	1.9398	/	/	/	/	/
L16	1.803±0.12	-8.8638	1.9311	6-ring	CB	ILE 199	Pi-H	4.01
L17	0.110±0.02	-9.1051	2.8619	/	/	/	/	/
L18	0.009±0.001	-9.0542	1.8654	N 17	O	PRO 102	H-donor	3.12
L19	0.396±0.02	-8.2415	2.3290	N 9	OE1	GLN 206	H-donor	3.38
L20	0.193±0.01	-8.4303	2.3541	N 9	O	PRO 102	H-donor	3.39
L21	0.109±0.01	-8.3745	2.3570	N 9	O	PRO102	H-donor	3.42
L22	2.849±0.07	-8.9872	2.2960	6-ring	CG	LEU171	Pi-H	4.19
L23	0.062±0.01	-8.8401	2.0362	N9	O	PRO102	H-donor	3.44
L24	0.059±0.01	-8.5638	2.2653	N9	OE1	GLN206	H-donor	3.30
L25	0.305±0.03	-9.1484	2.6016	N9	O	PRO102	H-donor	3.23
L26	2.023±0.20	-8.6487	1.4808	/	/	/	/	/

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

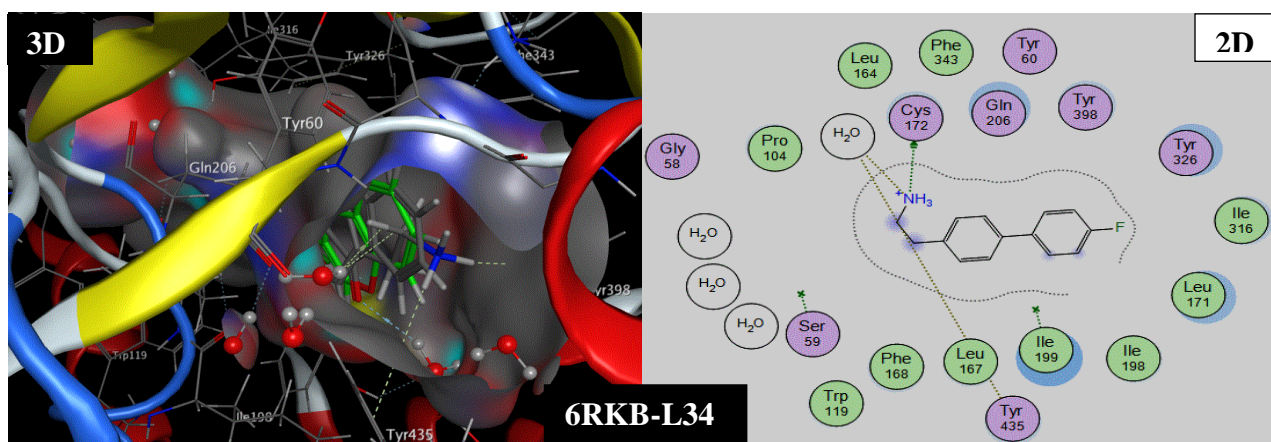
L27	1.108±0.17	-8.7537	3.1286	/	/	/	/	/
L28	0.642±0.09	-8.7377	1.4917	/	/	/	/	/
L29	1.055±0.07	-7.7438	2.0159	/	/	/	/	/
L30	1.550±0.05	-7.8969	3.2145	/	/	/	/	/
L31	0.271±0.01	-7.9202	4.4981	/	/	/	/	/
L32	1.568±0.04	-8.2897	2.3927	N 15	O	PRO 102	H-donor	3.36
L33	0.041±0.02	-8.2098	2.1659	/	/	/	/	/
L34	6.806±0.09	-7.8095	0.5192	N 9 N9	SG O	CYS 172 HOH 747	H-donor H-donor	4.26 3.02
L35	8.340±0.12	-7.8121	1.2033	N 15	SG	CYS 172	H-donor	4.22
L36	2.110±0.07	-8.0987	1.0332	N 9	SG	CYS 172	H-donor	4.31
L37	0.625±0.05	-8.0138	1.2612	N 9	6-ring	TYR 398	Cation-pi	4.21
Lref	/	-6.357	0.709	CAK-35	N	SER 59	H-acceptor	4.42
				CAK-35	O	HOH 816	H- acceptor	2.42
				CAK-35	O	HOH 816	H-acceptor	2.46
				CAK-35	O	HOH 816	H-acceptor	2.49

Les résultats obtenus montrent que les ligands **L34**, **L35** et **L36** forment des complexes possédant les plus petites énergies Score et le plus grand nombre des interactions par rapport aux autres complexes, même au complexe de ligand co-cristallisé, ceci montre que ces complexes sont stables.

On peut les classer selon l'ordre suivant :



D'autre part, si on parle des ligands : **L36** ($IC_{50} = 2.110 \pm 0.07 \mu M$), **L35** ($IC_{50} = 8.340 \pm 0.12 \mu M$), **L34** ($IC_{50} = 6.806 \pm 0.09 \mu M$) on peut voir qu'ils ont des faibles valeurs de IC_{50} mais avec des valeurs légèrement faibles de l'énergie de Score par rapport au ligand Co-cristallisé dans **6RKB (L_{ref})**.



CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

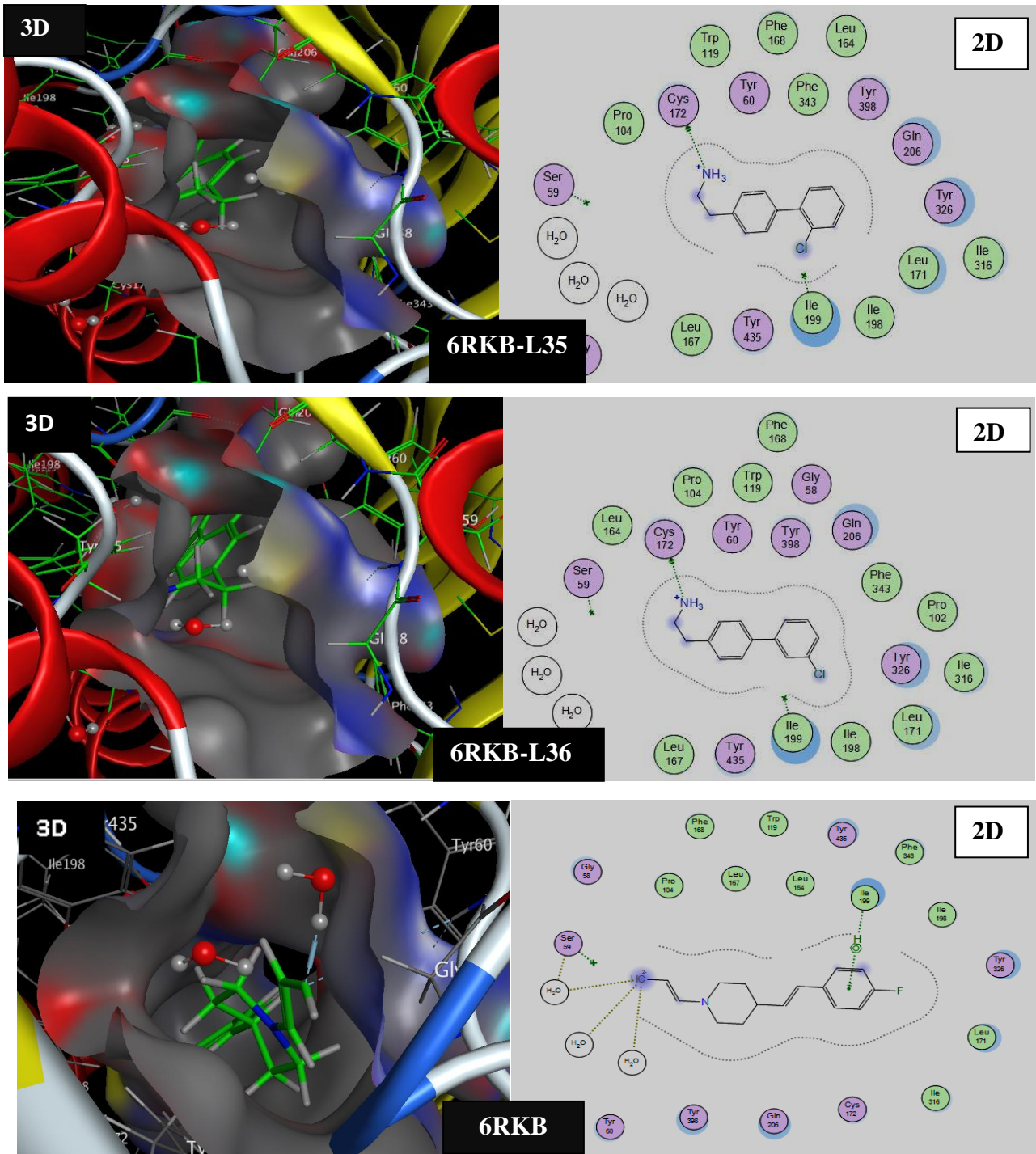


Figure III.6 : Interaction entre les ligands (**L₃₄**, **L₃₅** et **L₃₆**) et les résidus de site actif de 6RKB

○ polar	⋯→ sidechain acceptor	○ solvent residue	⋯→ nonconserved
○ acidic	⋯← sidechain donor	○ metal complex	⋯× nonpresent
○ basic	⋯→ backbone acceptor	⋯ solvent contact	⊖ inconsistent
○ greasy	⋯→ backbone donor	⋯ metal/ion contact	⊗ arene-arene
○ proximity contour	● ligand exposure	⋯ receptor	⊕ arene-H
		○ exposure	⊕+ arene-cation

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

En se basant sur les critères cités dans la partie précédente pour analyser les résultats obtenus au cours de cette partie.

Le tableau III.8 montre que le complexe 6RKB-L₃₄ a une faible énergie de Score (-7.8095 Kcal/mol), ceci confirme que ce ligand forme un complexe stable avec le MAO-B.

Le ligand L₃₄ forme deux interactions avec le site actif de 6RKB. La première de type H-donneur (entre l'atome N9 le ligand et le résidu CYS 172) avec une distance de 4.26 Å, et la deuxième interaction de type H-donneur (entre l'atome N9 de ligand et la molécule d'eau HOH 747) avec une distance de 3.02 Å. D'autre part, et d'après la littérature ce ligand possède une valeur moyenne de IC₅₀=6.806±0.09µM.

En plus, on constate que le complexe formé par le ligand L₃₅ a une faible énergie de Score (-7.8121Kcal/mol). Ce ligand forme une seule interaction de type H-donneur (entre l'atome N15 de ligand et le résidu CYS 172), avec une distance de 4.22 Å. Aussi, on remarque que ce ligand a une faible valeur de IC₅₀=8.340±0.12µM (Voir le tableau III-7 et Figure III-6).

L'inhibiteur L₃₆ (-8.0987Kcal/mol) a une valeur légèrement faible d'énergie score, ceci confirme que ce ligand forme un complexe moins stable que les complexes des ligands précédents.

On peut citer ici que d'après Seifert [26], le score est une estimation de l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique (docking moléculaire). Un score ne prédit pas une activité mais bien une affinité. Ceci justifié donc qu'il n'est pas réaliste de corrélérer une activité mesurée avec la valeur d'un score. Une mauvaise corrélation entre les affinités expérimentales et les scores ne signifie pas pour que la fonction de scoring soit mauvaise.

III.2. Dynamique moléculaire

Les interactions assurent la formation des complexes, mais ces derniers peuvent ne pas être stables dans des conditions de la dynamique moléculaire. Pour cela les résultats obtenus de docking moléculaire ont été confirmé par un calcul de dynamique moléculaire et le processus de simulation a été exécuté pendant 500 ps (100 ps d'équilibre et 400 ps de production) afin de vérifier la stabilité des complexes Enzyme-ligand.

III.2.1. Interaction : MAO-B–Ligands (enzyme 1 :6FWC)

La figure III-7 montre la variation de l'énergie potentielle des complexes 6FWC-L9, 6FWC-L17, 6FWC-L35, respectivement en fonction du temps lors de la simulation de la dynamique moléculaire.

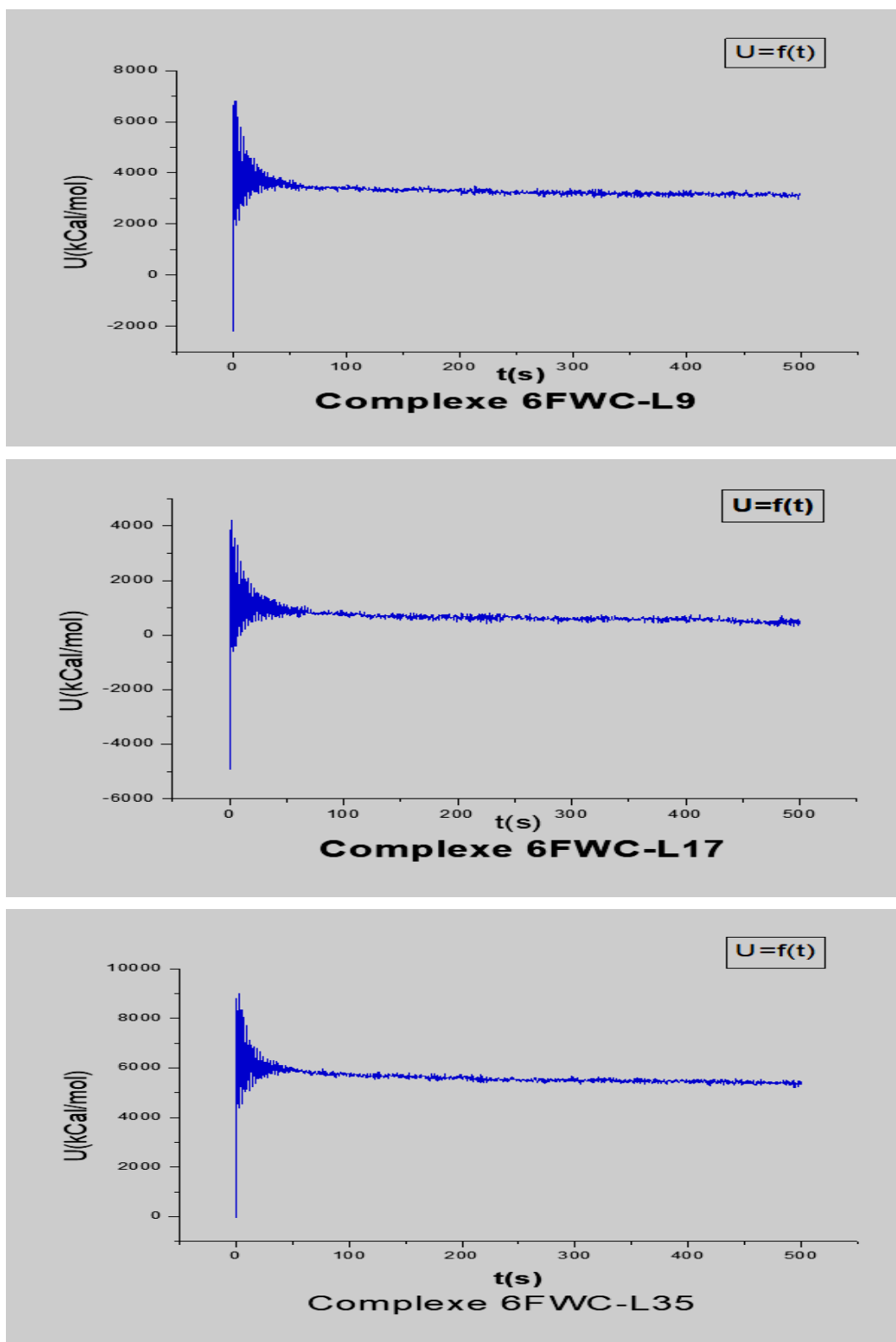


Figure III-7: Evaluation de l'énergie potentielle des 3 complexes (6FWC-L₉, 6FWC-L₁₇, 6FWC-L₃₅) en fonction du temps

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Les courbes des différents complexes montrent que la majorité des complexes ayant une énergie potentielle variant de 9000 à 4000 kcal/mol au cours des premières 100 Pico . la seconde, nous notons également une variation de l'énergie potentielle: 2000 à 1000 kcal/mol, dans la deuxième partie de l'intervalle entre 100 et 300 Pico secondes, et finalement, dans le dernier intervalle entre 300 et 500 Pico seconde, nous avons une variation d'énergie potentielle: 6000 à 5500 kcal / mol.

On constate que les trois courbes des complexes étudiés montrent une stabilité qui commence à partir de 300 ps.

Tableau III-8 regroupe les résultats de dynamique moléculaire pour les 3 meilleur pose obtenus par le docking moléculaire.

Tableau III-8 : Interactions et distances entre les ligands L₉, L₁₇ L₃₅ et les résidus du site actif de 6FWC après une simulation de Dynamique moléculaire.

Ligands	Liaison entre les atomes de ligand et les résidus de site actif				
	Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Résidus	Type de liaison	Distance (Å)
L ₉	N 16	O	HOH 797	H-donor	2.79
	N 16	O	HOH 1062	H-donor	2.56
L ₁₇	N18	O	HOH 874	H-donor	2.38
	N18	O	HOH 1062	H-donor	3.36
L ₃₅	N 15	O	ILE 198	H-donor	2.32
	N 15	O	HOH 801	H-donor	2.48

D'après le tableau ci-dessus, nous avons remarqué facilement que selon la dynamique moléculaire, les trois composés conservent presque les mêmes types d'interactions avec les résidus de sites actifs de la cible comparant avec les résultats de docking moléculaire. (Voir l'Annexe).

III.2.2. Interaction : MAO-B –Ligands (enzyme 2 :6RKB)

La figure III-8 montre la variation de l'énergie potentielle des complexes 6RKB-L₃₄ et 6RKB-L₃₅ et 6RKB-L₃₆ respectivement en fonction du temps lors de la simulation de la dynamique moléculaire.

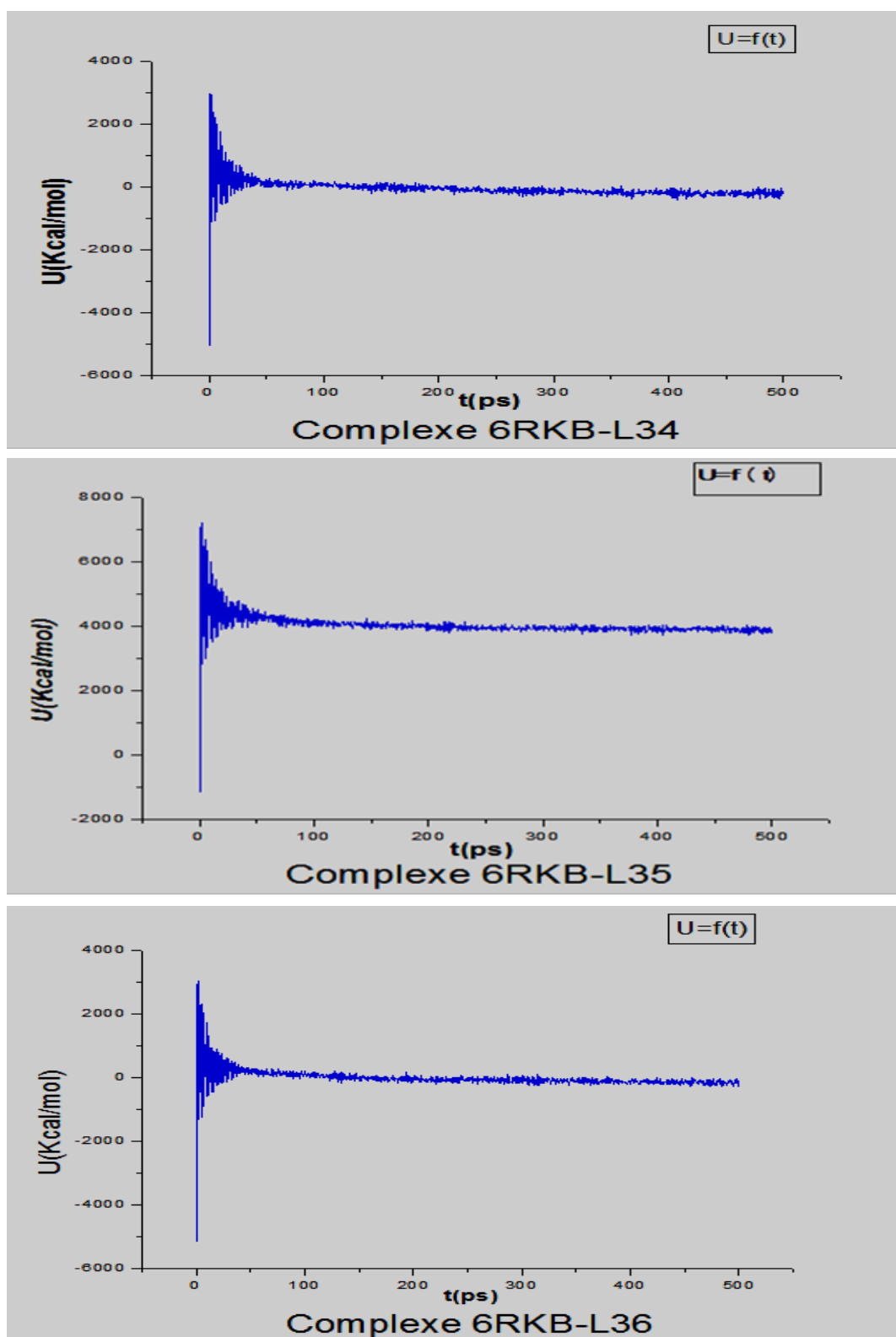


Figure III-8: Evaluation de l'énergie potentielle des 3 complexes (6RKB-L₃₄, 6RKB-L₃₅, 6RKB-L₃₆) en fonction du temps

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Les courbes des différents complexes montrent que la majorité des complexes ayant une énergie potentielle variant de 3000 à -4000 kcal/mol au cours des premières 100 Pico secondes, nous notons également une variation de l'énergie potentielle: 200 à -200 kcal/mol dans la deuxième partie de l'intervalle entre 100 et 300 Pico secondes, et finalement, dans le dernier intervalle entre 300 et 500 Pico seconde, nous avons une variation d'énergie potentielle:-100 à -200 kcal / mol. Ces courbes montrent que la stabilité de ces complexes commence après 300 ps.

Tableau III-9 regroupe les résultats de dynamique moléculaire pour les 3 meilleur pose obtenus par le docking moléculaire.

Tableau III-9: Interactions et distances entre les ligands L34, L35 L36 et les résidus du site actif de 6RKB après une simulation de Dynamique moléculaire.

Ligands	Liaison entre les atomes de ligand et les résidus de site actif				
	Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Résidus	Type de liaison	Distance (Å)
L34	N9	O	ILE198	H-donor	2.59
	N9	OE1	GLN206	H-donor	2.38
	N9	O	HOH747	H-donor	2.40
L35	C14	SG	CYS192	H-donor	3.60
	N15	O	HOH833	H-donor	2.86
L36	N9	O	GLY205	H-donor	3.14
	N9	OE1	GLN206	H-donor	2.43
	N9	O	HOH747	H-donor	2.48
	N9	O	HOH773	H-donor	3.05

D'après le tableau ci-dessus, nous avons remarqué facilement que selon la dynamique moléculaire, les trois composés conservent presque les mêmes types d'interactions avec les résidus de sites actifs de la cible comparant avec les résultats de docking moléculaire (Voir l'Annexe).

III.3. Évaluation des propriétés ADME

ADME est une dernière méthode a été proposé pour sélectionner les ligands respectant les différentes règles à savoir : règle de Lipinski [27], règle de Veber [28] règle de Egan [29]. Ces calculs ont été effectués en utilisant le lien suivant : <http://www.swissadme.ch/index.php> [30-31] et les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau III-10.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

Tableau III-10 : Propriétés ADME pour les cinq meilleurs ligands des deux PDBs

Ligands	Propriétés physicochimiques					Lipophilicité		Pharmacocinétique		Druglikeness			
	TPSA Å ²	MW g/mol	Num. rotatable bonds	Num. H- bond acceptors	Num. H- bond donors	MLOGP	WLOGP	GI absorption	BBB permeant	Lipinski	Ghose	Veber	Egan
PDB:6FWC													
L9	36.87	248.7	4	1	1	-0.48	2.36	High	Yes	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes
L17	36.87	296.3	6	4	1	0.13	4.07	High	Yes	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes
L35	27.64	232.73	3	0	1	0.18	2.79	High	Yes	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes
PDB:6RKB													
L34	32.4	216.27	3	1	1	3.74	4.33	High	Yes	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes
L35	27.64	232.73	3	0	1	0.18	2.79	High	Yes	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes
L36	27.64	232.73	3	0	1	0.18	2.79	High	Yes	Yes; 0 violation	Yes	Yes	Yes

TPSA: Topological Polar Surface Area, **n-ROTB:** Number Of Rotatable Bonds, **MW:** Molecular Weight, **MLog P:** logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water, **n-ON acceptors:** Number of hydrogen bond acceptors, **n-OHND:** Number of hydrogen bonds donors.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

L'analyse des résultats de calcul des propriétés ADME nous a permis de noter que les tous les ligands L₉, L₁₇, L₃₅, L₃₄ et L₃₆ ont des valeurs du poids moléculaire inférieur à 500 g/mol (216.27-296.31 g/mol), donc ils traversent les membranes cellulaires facilement et ils ont un niveau élevé d'absorption gastro-intestinale (Absorption importante), ce qui contribue à une bonne biodisponibilité orale.

Notons aussi qu'à partir des résultats du Tableau III.10, on constate que tous les ligands ont des nombre accepteurs d'hydrogène inférieurs à 10 (O, N) et nombre donneurs d'hydrogène inférieurs à 5 (OH, NH).

En outre, on peut observer que les cinq composés ont un nombre de violation nul ceci justifiée que toutes ces molécules respectent les règles de : Lipinski, Ghose, Veber et Egan (Tableau III.10). Selon ces résultats, nous pouvons confirmer que ces composés ne causent aucuns problèmes de biodisponibilité orale et ayant de bonnes propriétés par rapport à celles des médicaments (ligand natifs) des deux cibles, et il les peut être sélectionnés comme des médicaments actifs par voie oral de cette maladie.

IV. Références :

- [1] Náray-Szabó, Gábor, and Imre Berente. "Computer modelling of enzyme reactions." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 666 (2003): 637-644.
- [2] Soumia, Benabdellah, and Zaabat Roukia. Développement d'un outil qui génère des nouveaux médicaments. Diss. Abdelhafid Boussouf University centre-Mila, 2017.
- [3] Méndez, Raúl, et al. "Assessment of CAPRI predictions in rounds 3–5 shows progress in docking procedures." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 60.2 (2005): 150-169.
- [4] Alvarez, Juan C. "High-throughput docking as a source of novel drug leads." *Current opinion in chemical biology* 8.4 (2004): 365-370.
- [5] Ghosh, Sutapa, et al. "Structure-based virtual screening of chemical libraries for drug discovery." *Current opinion in chemical biology* 10.3 (2006): 194-202.
- [6] GUIBEDJ, Dounia. Les complexes métalliques du methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone avec Cu (II) et Co (II): Mise en évidence, études par DFT/B3LYP (B2PLYP) et docking moléculaire. Diss. 2020.
- [7] www.rcsb.org/pdb
- [8] Reis, Joana, et al. "Tight-binding inhibition of human monoamine oxidase B by chromone analogs: a kinetic, crystallographic, and biological analysis." *Journal of medicinal chemistry* 61.9 (2018): 4203-4212.
- [9] Knez, Damijan, et al. "Stereoselective activity of 1-propargyl-4-styrylpiperidine-like analogues that can discriminate between monoamine oxidase isoforms A and B." *Journal of medicinal chemistry* 63.3 (2020): 1361-1387.
- [10] Coleman, William F., and Christopher R. Arumainayagam. "HyperChem 5 (by Hypercube, Inc.)." (1998): 416.
- [11] Curtiss, Larry A., et al. "Gaussian-1 theory of molecular energies for second-row compounds." *The Journal of Chemical Physics* 93.4 (1990): 2537-2545.
- [12] ZERDAOUI, Sara, and Sara BOUNASLA. Docking moléculaire de deux flavones naturels contre l'acétylcholinestérase et le butylcholinestérase. Diss. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA, 2020.
- [13] Abdelall, Eman KA, Phoebe F. Lamie, and Waleed AM Ali. "Cyclooxygenase-2 and 15-lipoxygenase inhibition, synthesis, anti-inflammatory activity and ulcer liability of new celecoxib analogues: determination of region-specific pyrazole ring formation by noesy." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 26.12 (2016): 2893-2899.
- [14] Aldeghi, Matteo, et al. "Predictions of ligand selectivity from absolute binding free energy calculations." *Journal of the American Chemical Society* 139.2 (2017): 946-957.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

[15] Al-Rashood, Sarah TA, et al. "Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of some new thiazolodiazepine analogs as CNS active agents." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 26.2 (2016): 445-453.

[16] Thai, Khac-Minh, et al. "Computational assay of Zanamivir binding affinity with original and mutant influenza neuraminidase 9 using molecular docking." *Journal of theoretical biology* 385 (2015): 31-39.

[17] Abd El-Karim, Somaia S., et al. "Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel benzofuran–pyrazole derivatives as anticancer agents." *Bioorganic chemistry* 63 (2015): 1-12.

[18] Liu, Sheng, et al. "Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of phenylpropanoid derivatives as potent anti-hepatitis B virus agents." *European journal of medicinal chemistry* 95 (2015): 473-482.

[19] Nasr, Tamer, Samir Bondock, and Sameh Eid. "Design, synthesis, antimicrobial evaluation and molecular docking studies of some new thiophene, pyrazole and pyridone derivatives bearing sulfisoxazole moiety." *European journal of medicinal chemistry* 84 (2014): 491-504.

[20] Fang, Jiansong, et al. "Inhibition of acetylcholinesterase by two genistein derivatives: kinetic analysis, molecular docking and molecular dynamics simulation." *Acta Pharmaceutica Sinica B* 4.6 (2014): 430-437.

[21] Sally S. El-Nakkady a, Mona M. Hanna b,* , Hanaa M. Roaiah a, Iman A.Y. Ghannam a
Synthesis, molecular docking study and antitumor activity of novel 2-phenylindole derivatives
European Journal of Medicinal Chemistry 47 387e398 ,(2012) .

[22] Daoud, Ismail, et al. "Combined QSAR, molecular docking and molecular dynamics study on new Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase inhibitors." *Computational biology and Chemistry* 74 (2018): 304-326.

[23] Murcko, Mark A. "Computational methods to predict binding free energy in ligand-receptor complexes." *Journal of medicinal chemistry* 38.26 (1995): 4953-4967.

[24] Imberty, Anne, et al. "Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A." *Glycobiology* 1.6 (1991): 631-642.

[25]. Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sottriffer, C. A., & Malawska, B. (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5608-5632.

[26] Seifert, Markus HJ. "Assessing the discriminatory power of scoring functions for virtual screening." *Journal of chemical information and modeling* 46.3 (2006): 1456-1465.

[27] Lipinski, Christopher A., et al. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." *Advanced drug delivery reviews* 23.1-3 (1997): 3-25.

[28] Veber, Daniel F., et al. "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of medicinal chemistry* 45.12 (2002): 2615-2623.

[29] Egan, William J., Kenneth M. Merz, and John J. Baldwin. "Prediction of drug absorption using multivariate statistics." *Journal of medicinal chemistry* 43.21 (2000): 3867-3877.

CHAPITRE 3 : Résultats et Discussion

[30] Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules." *Scientific reports* 7.1 (2017): 1-13.

[31] Daina, Antoine, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. "iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach." *Journal of chemical information and modeling* 54.12 (2014): 3284-3301.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans le cadre d'étudier les différentes modes d'interactions entre la monoamine oxydase B et une nouvelle série des molécules à savoir : les dérivés 4- (benzyloxy) phényl et biphenyl-4-yle, trois méthodes ont été appliqué : Analyses de docking moléculaire, simulations de Dynamique moléculaire et propriétés ADME.

L'analyse la partie des résultats de docking moléculaire, nous nous sommes basé sur paramètres suivants : **1-** L'énergie score des complexes formés.

2- Les types d'interactions et leurs distances.

3- Valeur de RMSD du complexe.

Les résultats obtenus de calcul de docking moléculaire montrent que les ligands L₉, L₁₇, L₃₅ pour l'enzyme MAO-B (PDB : 6FWC) et L₃₄, L₃₅ et L₃₆ pour l'enzyme MAO-B (PDB : 6RKB) forment des complexes possèdent les plus petites énergies Score et le plus grand nombre d'interactions, ainsi que, ces ligands ont une valeur de RMSD acceptable, ceci justifié que ces complexes sont les plus stables par rapport aux autres complexes.

Cependant, pour valider les résultats de docking moléculaire une simulation de dynamique moléculaire a été exécutée pour confirmer la stabilité des complexes formés entre ces six ligands et les résidus de site active de MAO-B.

Une variation d'énergie potentielle (U) en fonction du temps a été analysée pour vérifier la stabilité des complexes Enzyme-ligands.

Selon les résultats de la dynamique moléculaire, nous avons constaté que les trois ligands L₉, L₁₇ et L₃₄ ne maintiennent pas les mêmes types d'interactions avec les résidus de site active de MAO-B (PDB : 6FWC). Par contre, on peut remarquer, que les trois ligands L₃₄, L₃₅ et L₃₆ maintiennent les mêmes types d'interactions avec les résidus de site active de MAO-B (PDB : 6RKB).

Conclusion générale

En plus, le calcul des propriétés ADME nous a permis d'étudier la pharmacocinétique, les propriétés physicochimiques et le Druglikeness des meilleurs ligands obtenus au cours de la simulation de la modélisation moléculaire.

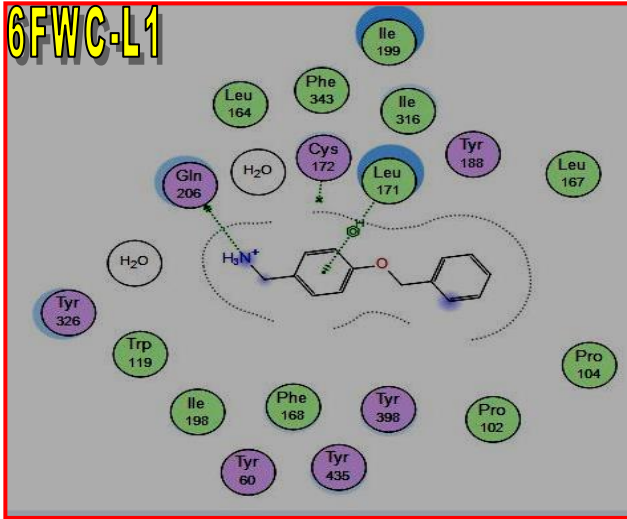
D'après l'analyse des résultats de cette dernière méthode, on peut observer que les cinq ligands respectent les règles de : Lipinski, Ghose, Veber et Egan, ainsi qu'ils possèdent des valeurs du poids moléculaire inférieur à 500 g/mol (216.27-296.31 g/mol), donc ils traversent les membranes cellulaires facilement et ils ont un niveau élevé d'absorption gastro-intestinale (Absorption importante).

En fin, et selon l'étude effectuée on peut conclure que les ligands L₉ et L₃₆ ont des faibles valeurs d'énergies score et de nombre d'interaction important, donc ils peuvent être considérés probablement comme des bons inhibiteurs (médicaments) pour traiter ou ralentir la progression de la maladie de Parkinson.

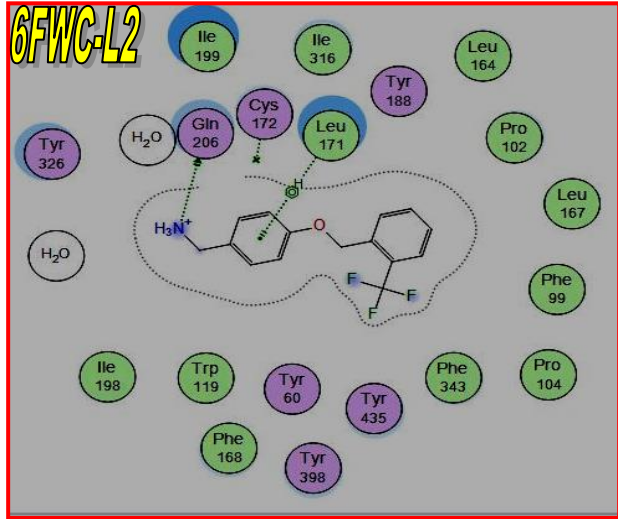
Annexe

Les interactions entre les ligands et les résidus de site actif
pour les deux enzymes 6FWC et 6RKB.

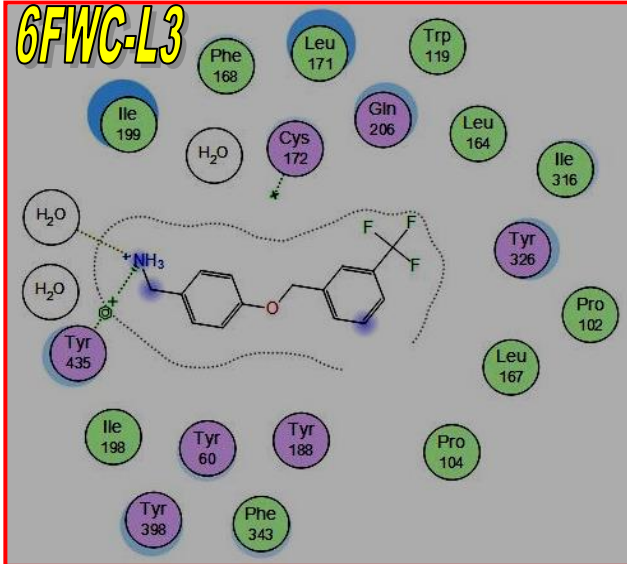
6FWC-L1



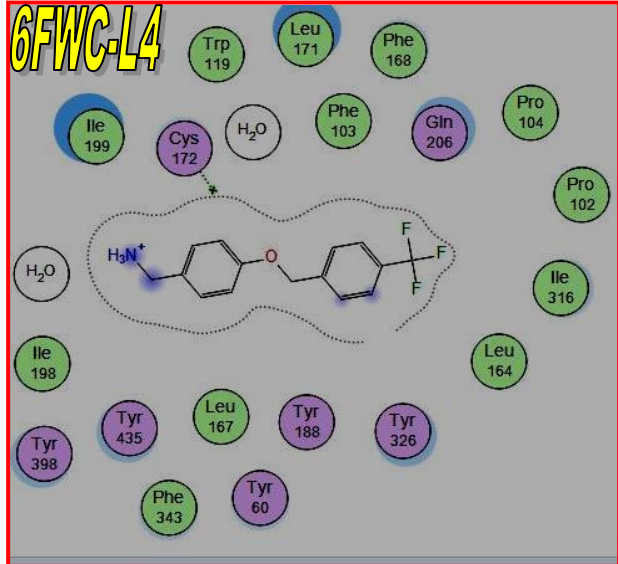
6FWC-L2



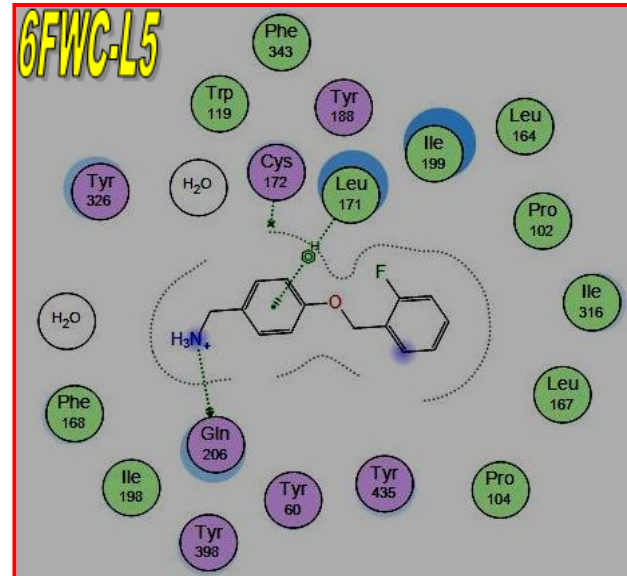
6FWC-L3



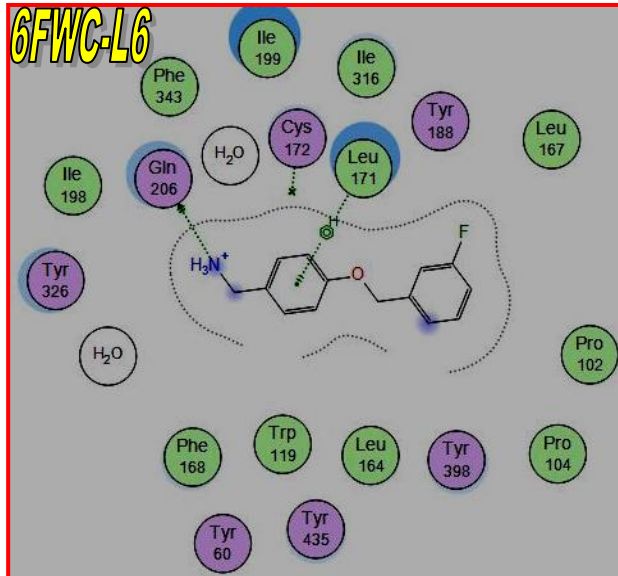
6FWC-L4



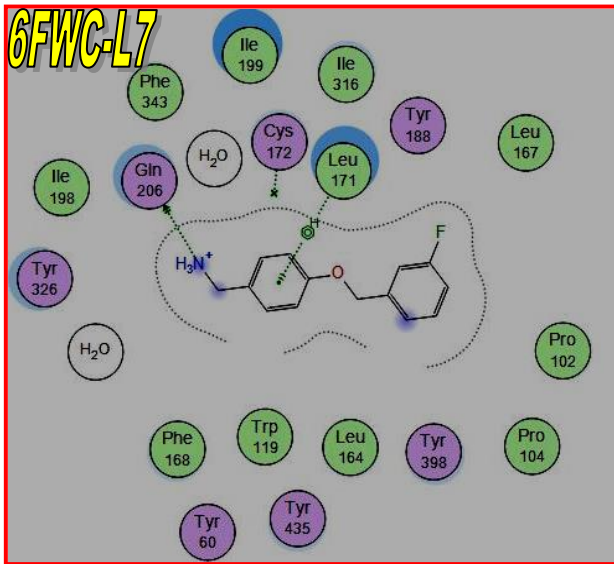
6FWC-L5



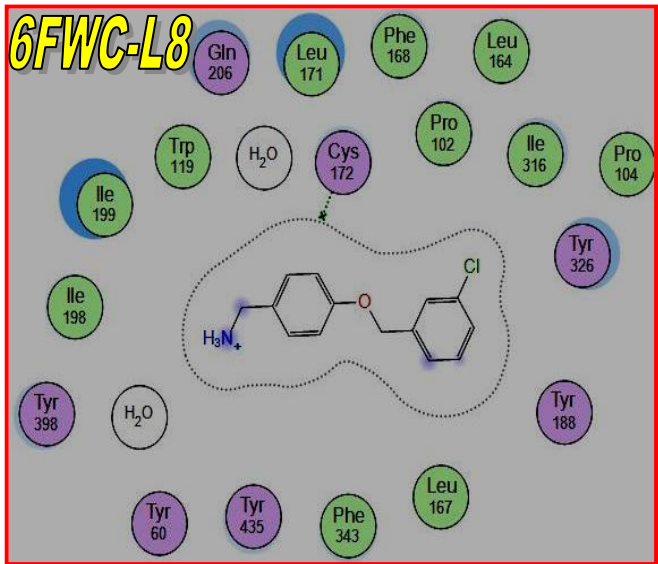
6FWC-L6



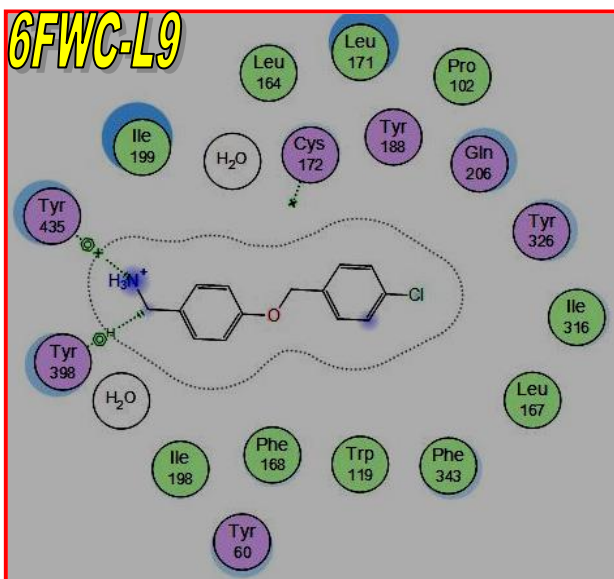
6FWC-L7



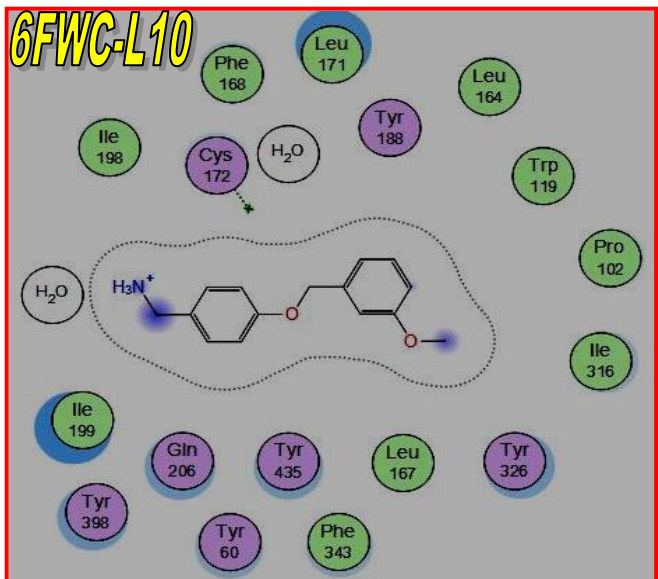
6FWC-L8



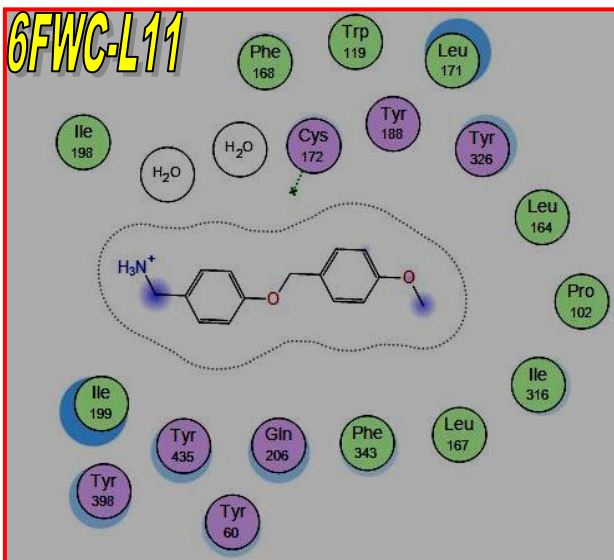
6FWC-L9



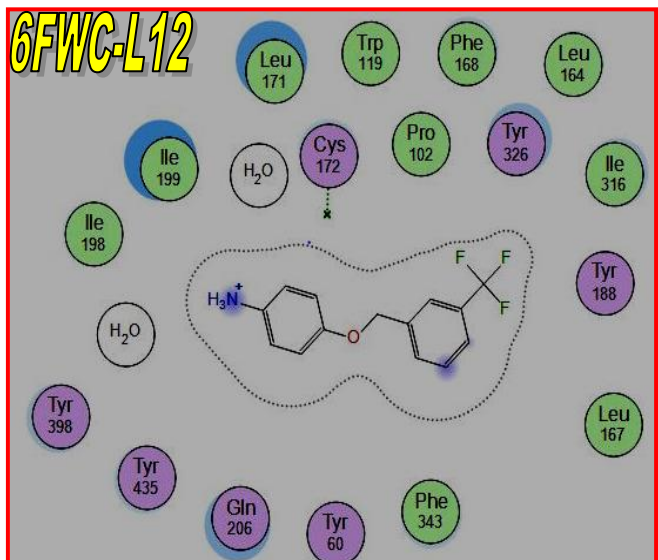
6FWC-L10



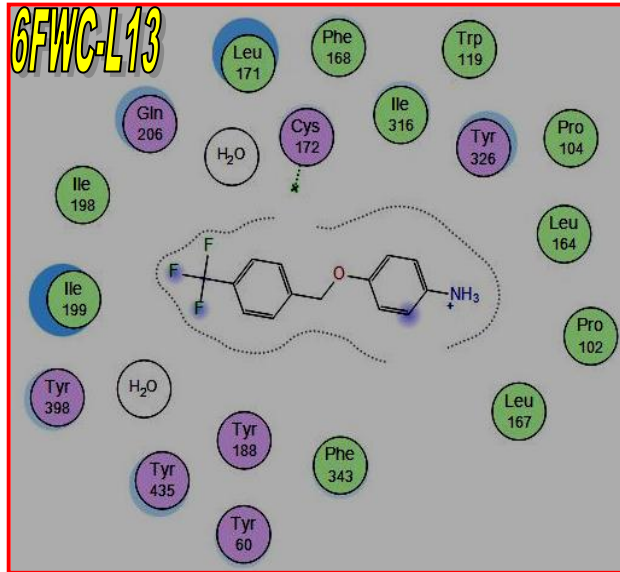
6FWC-L11



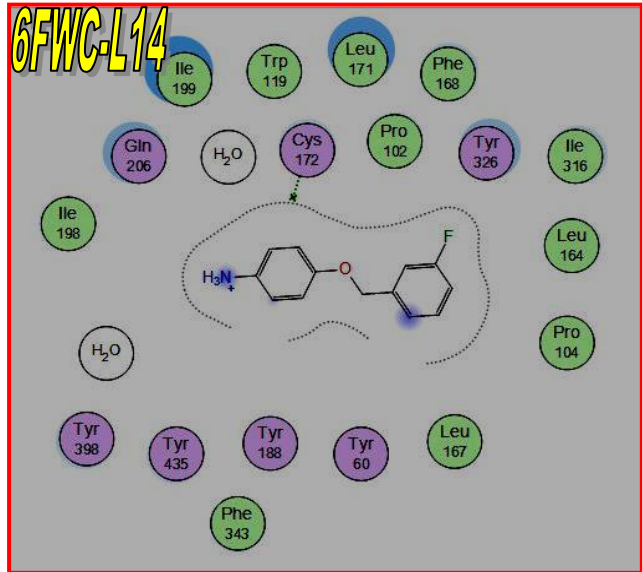
6FWC-L12



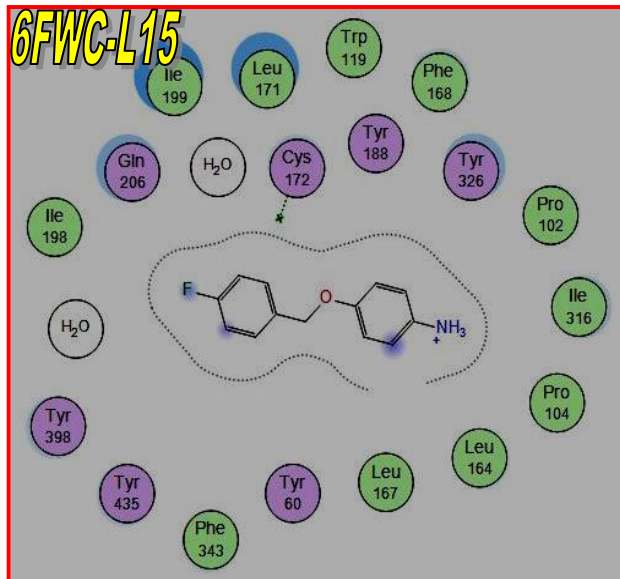
6FWC-L13



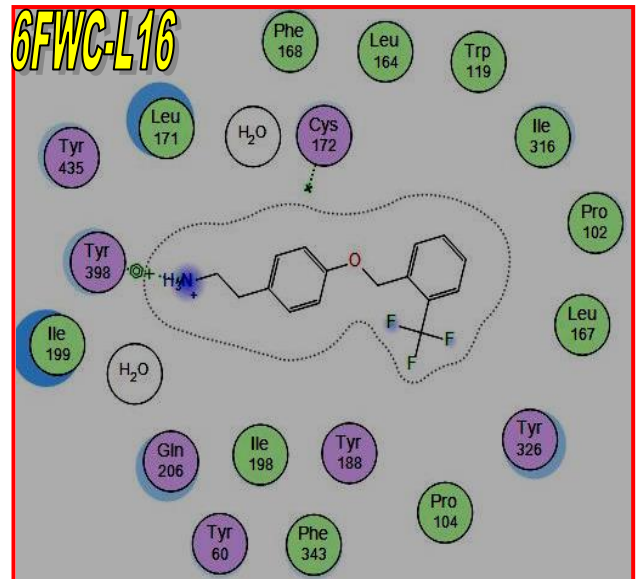
6FWC-L14



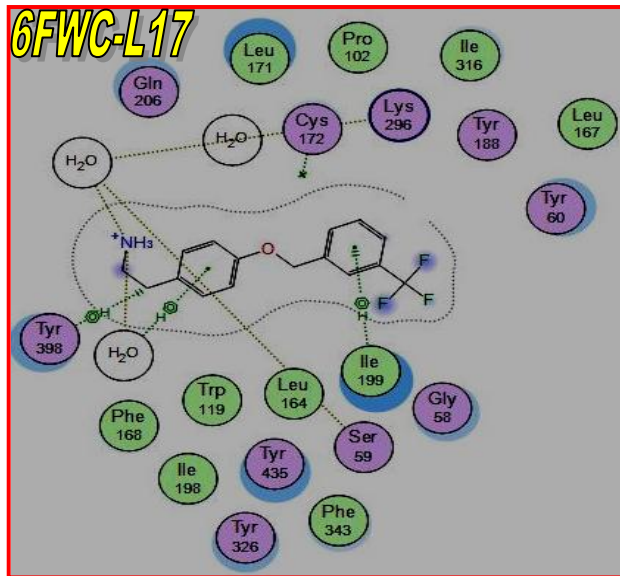
6FWC-L15



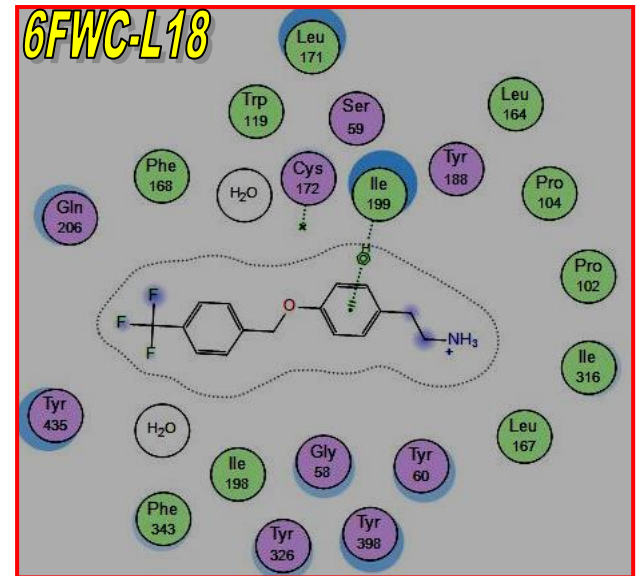
6FWC-L16



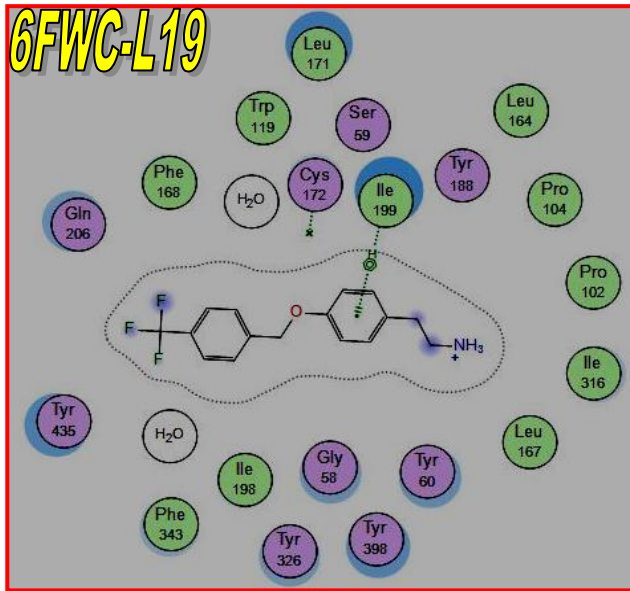
6FWC-L17



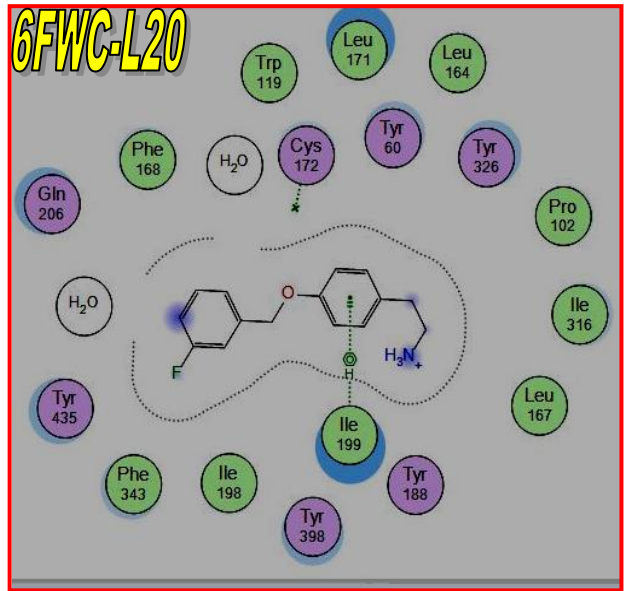
6FWC-L18



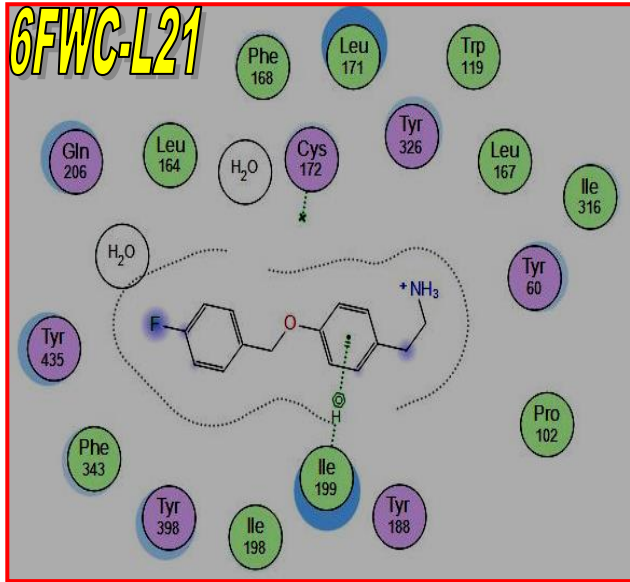
6FWC-L19



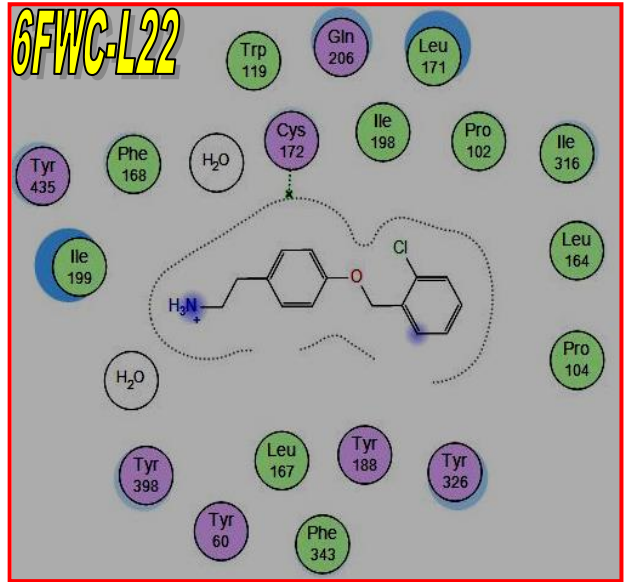
6FWC-L20



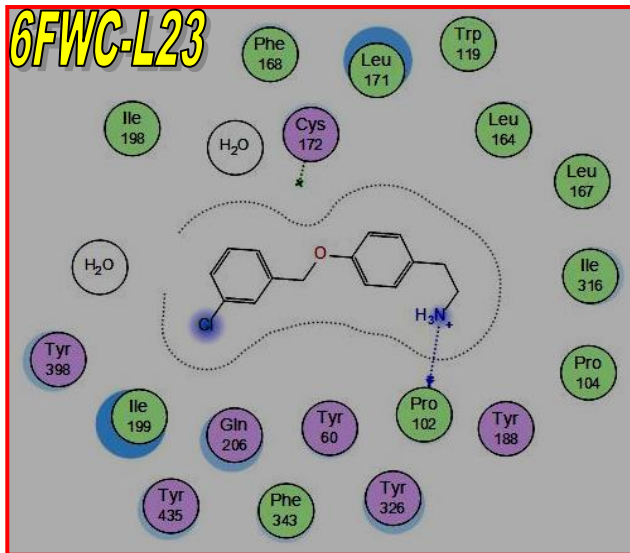
6FWC-L21



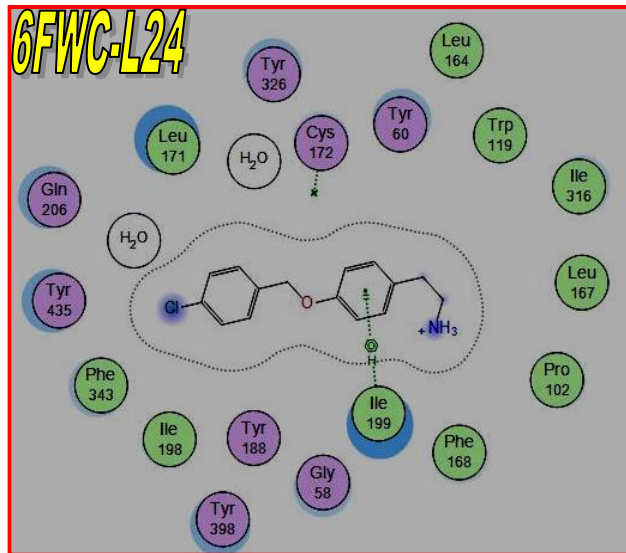
6FWC-L22



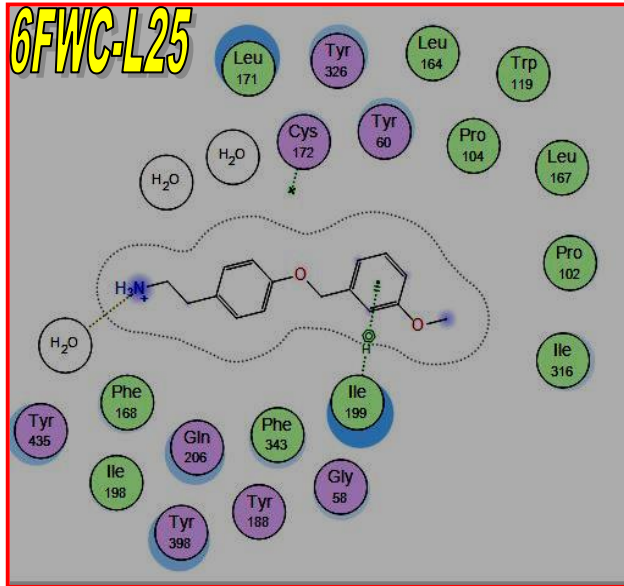
6FWC-L23



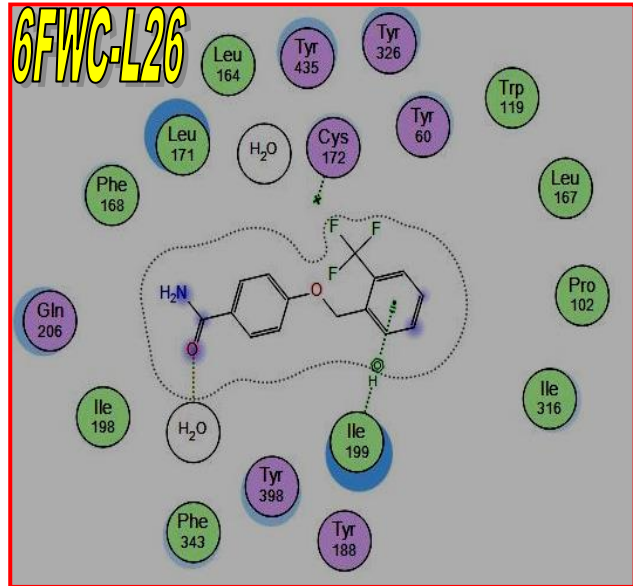
6FWC-L24



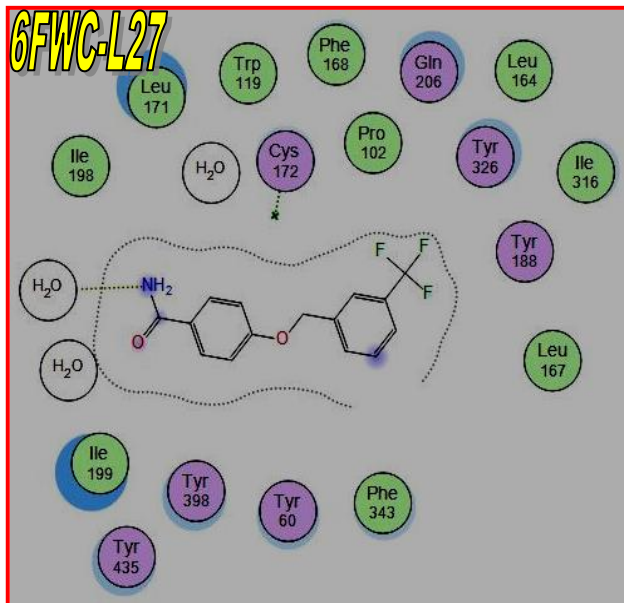
6FWC-L25



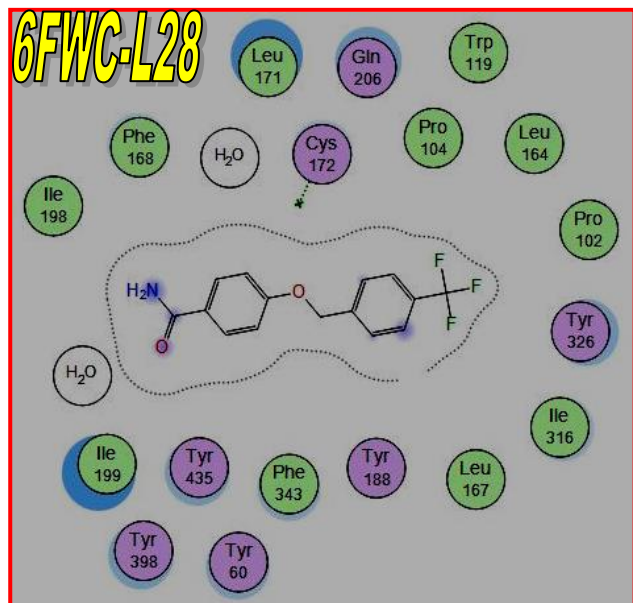
6FWC-L26



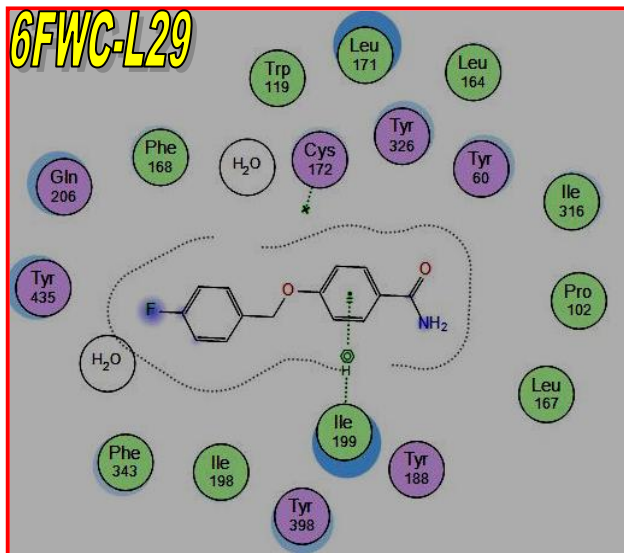
6FWC-L27



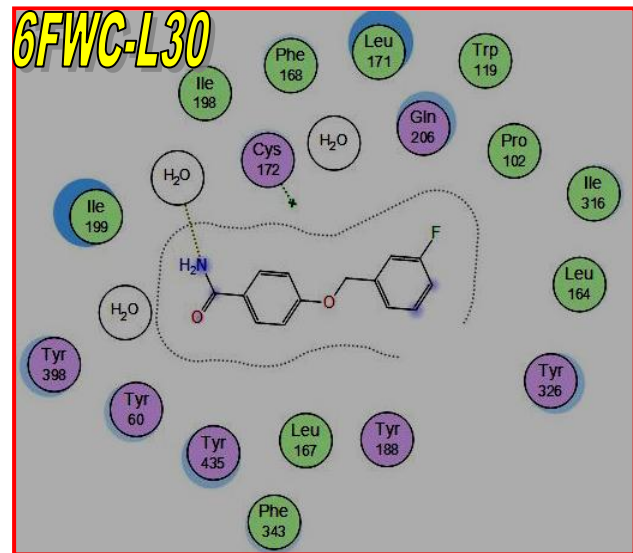
6FWC-L28

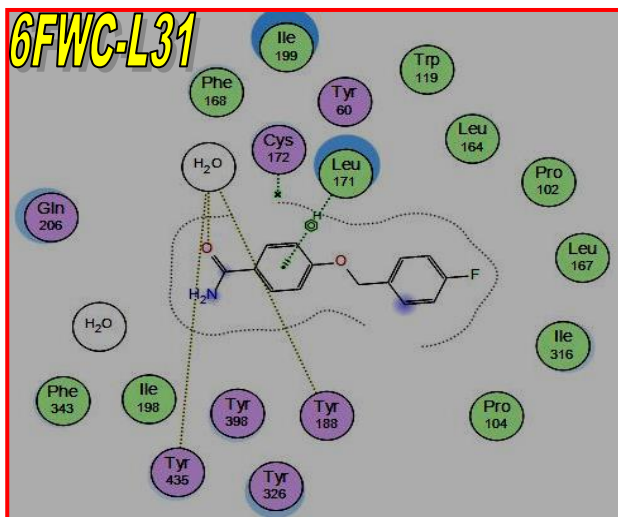
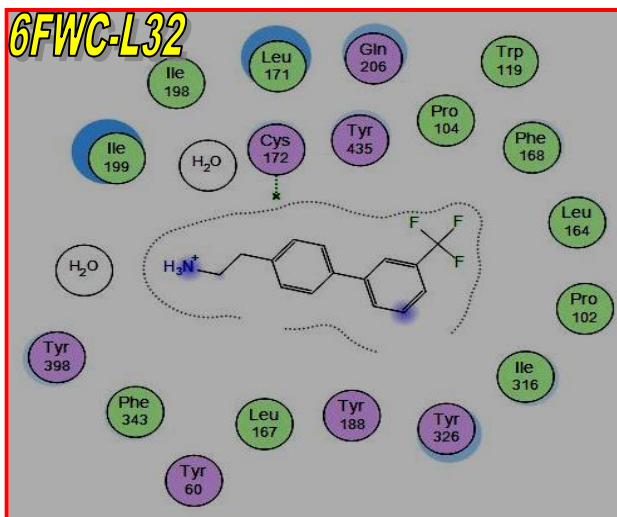
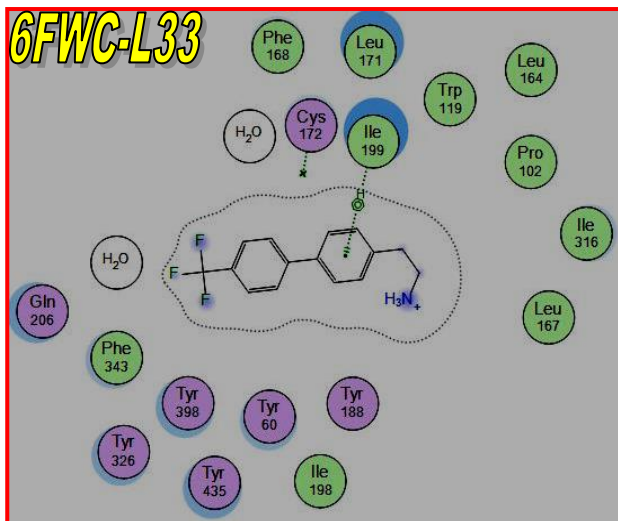
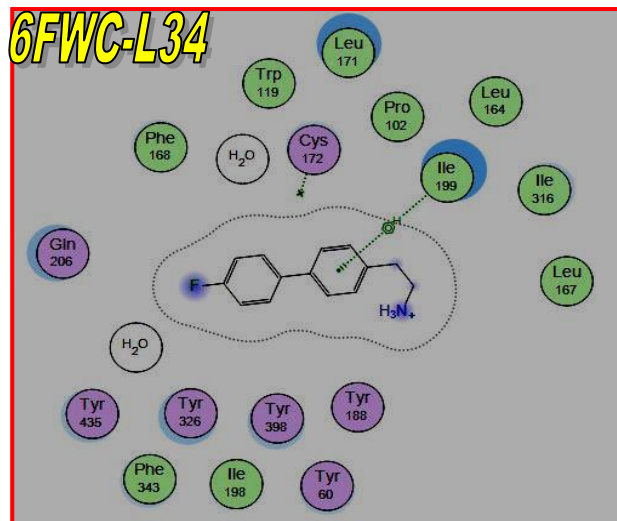
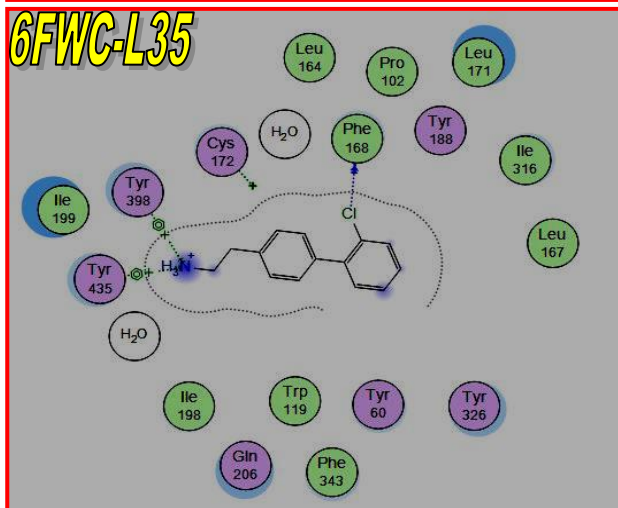
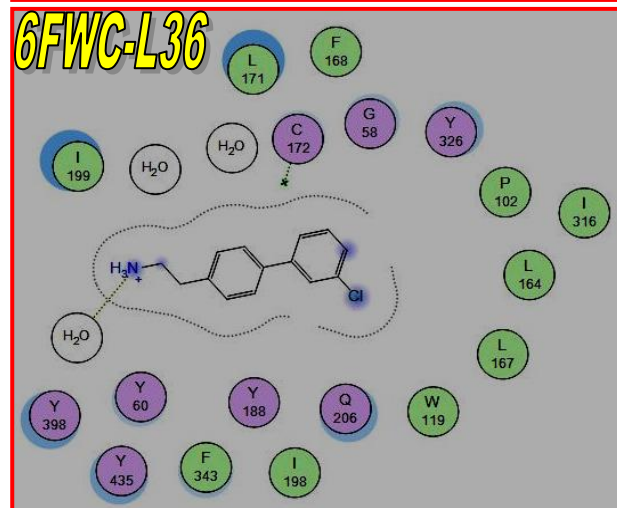
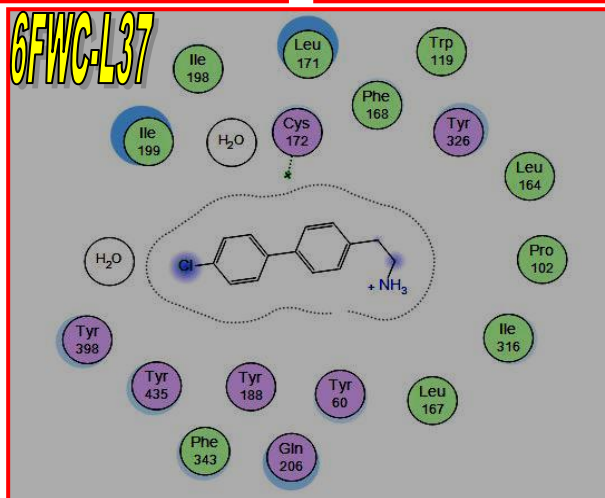


6FWC-L29

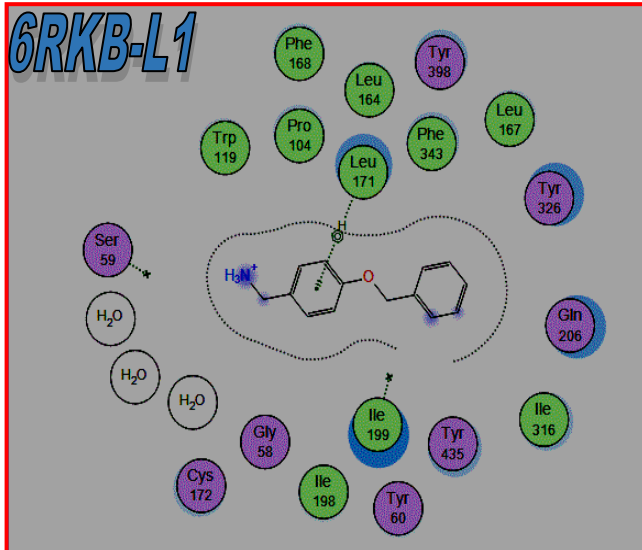


6FWC-L30

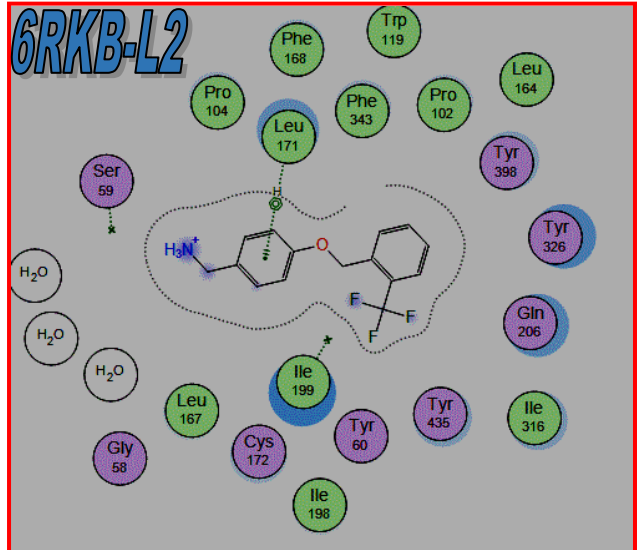


6FWC-L31**6FWC-L32****6FWC-L33****6FWC-L34****6FWC-L35****6FWC-L36****6FWC-L37**

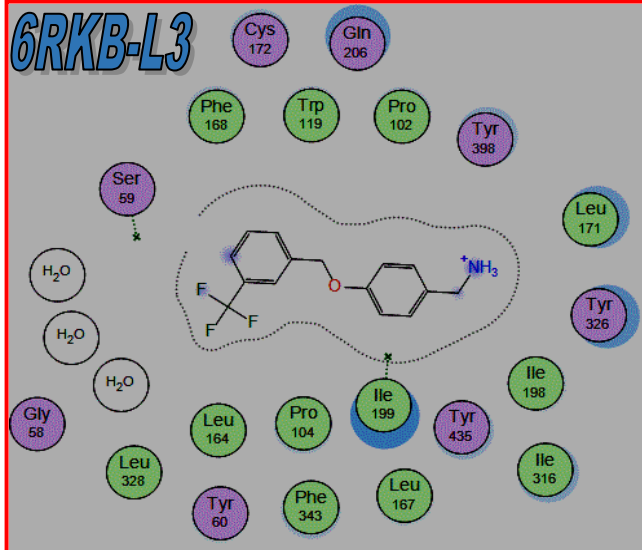
6RKB-L1



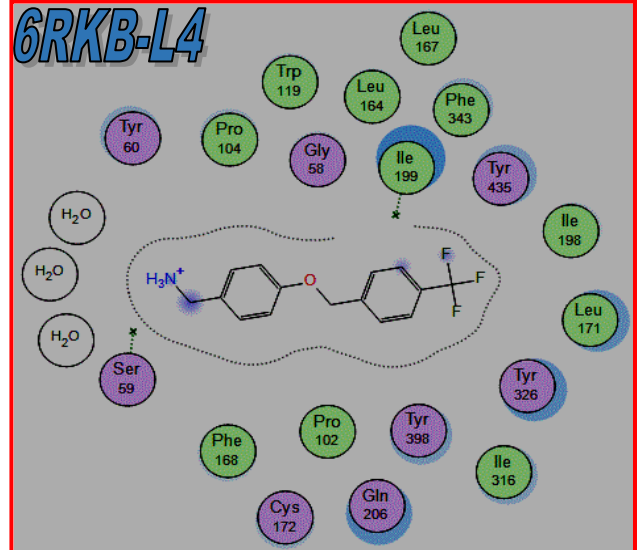
6RKB-L2



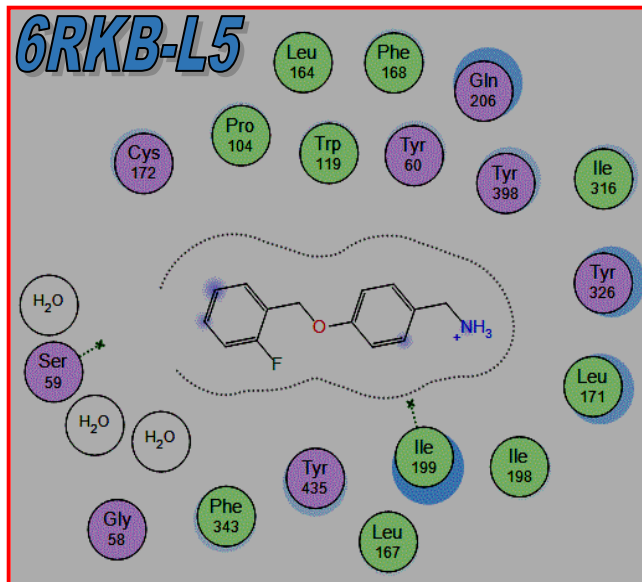
6RKB-L3



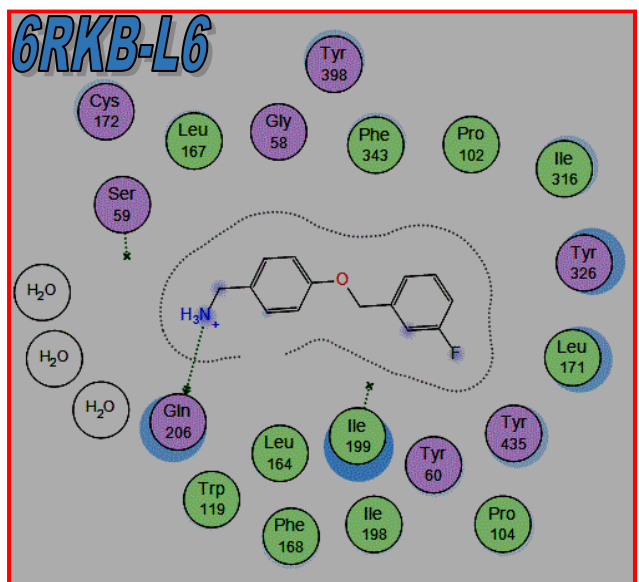
6RKB-L4



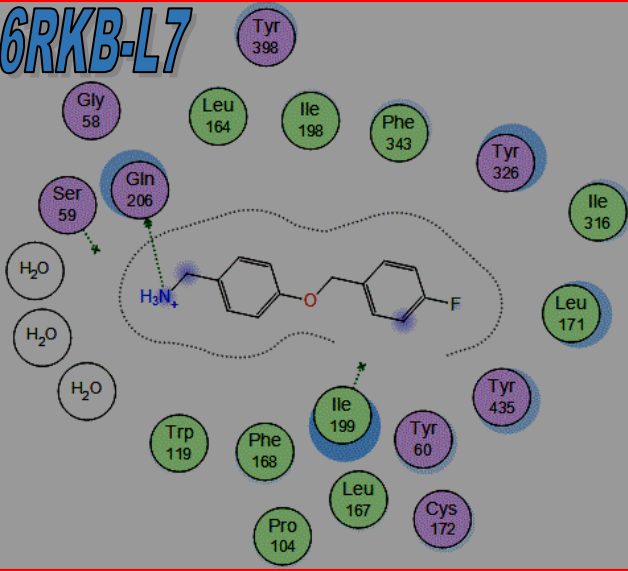
6RKB-L5



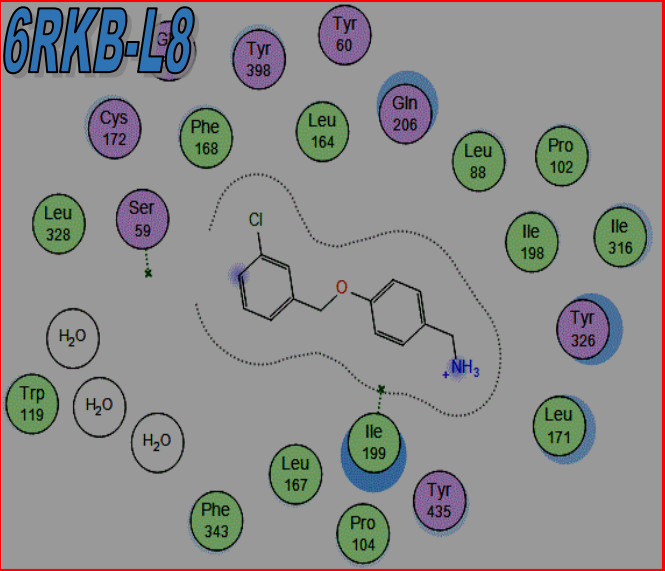
6RKB-L6



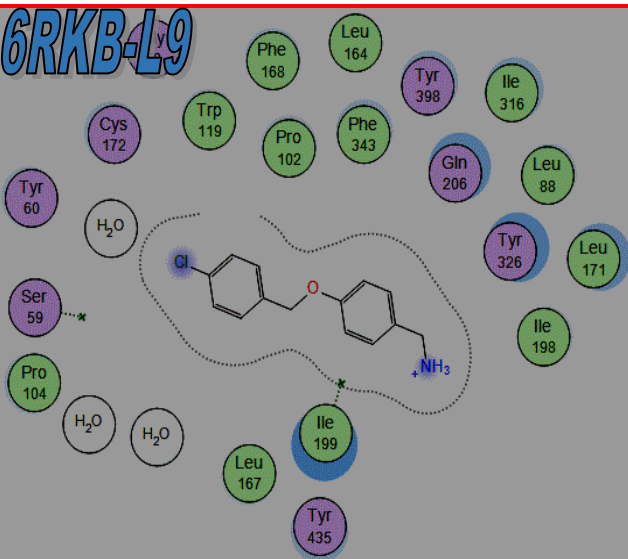
6RKB-L7



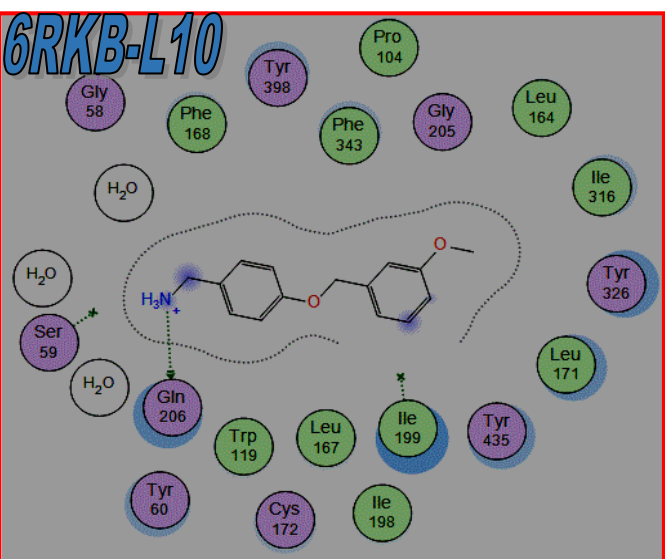
6RKB-L8



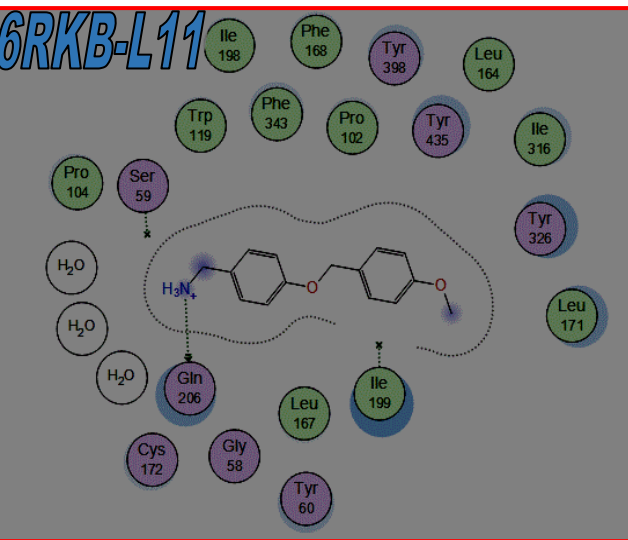
6RKB-L9



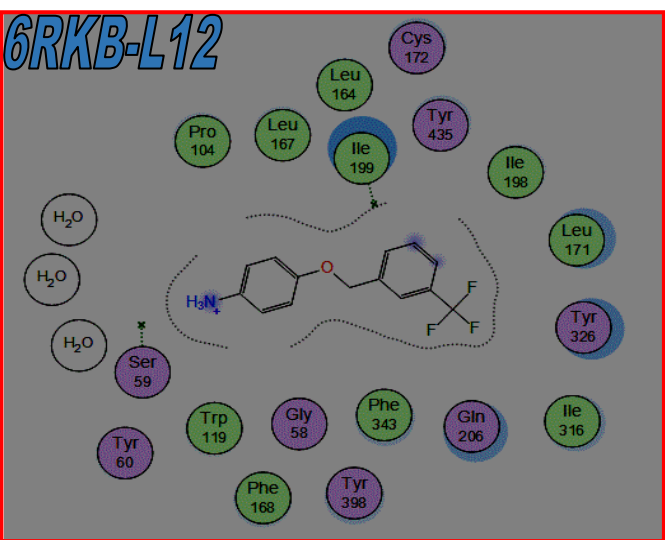
6RKB-L10



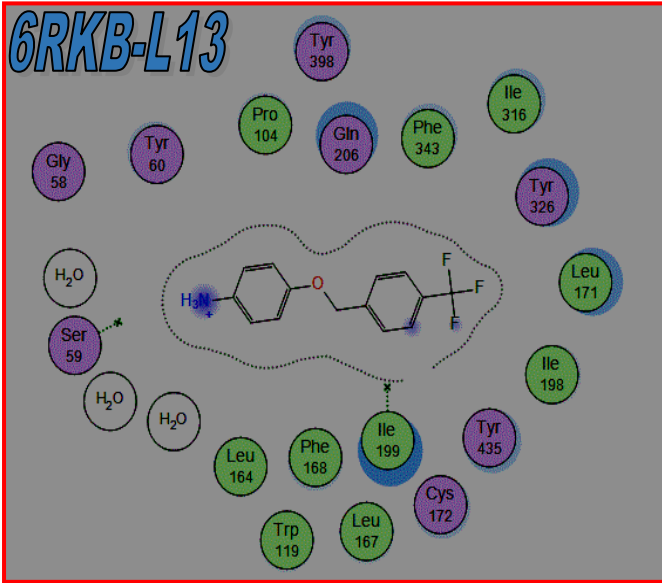
6RKB-L11



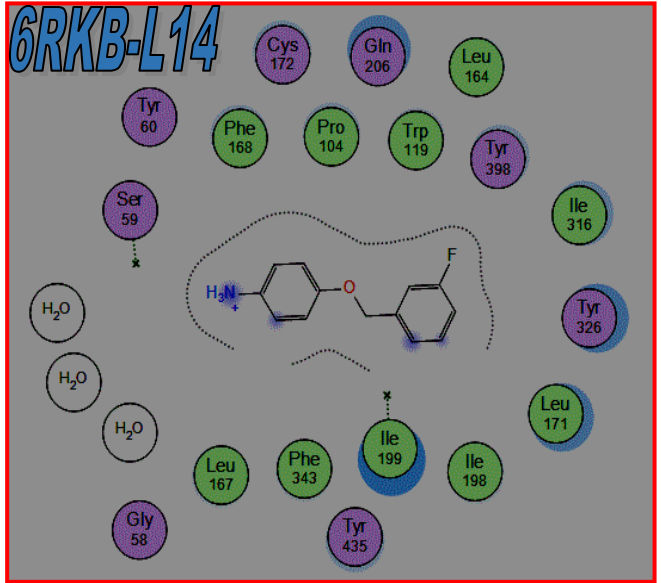
6RKB-L12



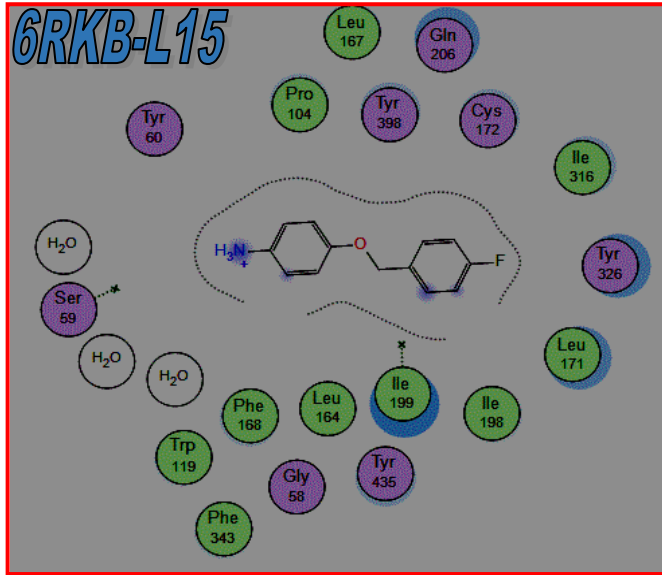
6RKB-L13



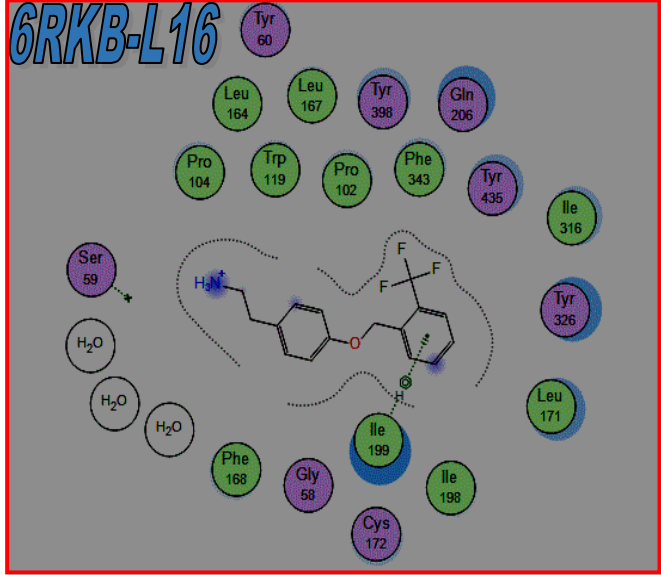
6RKB-L14



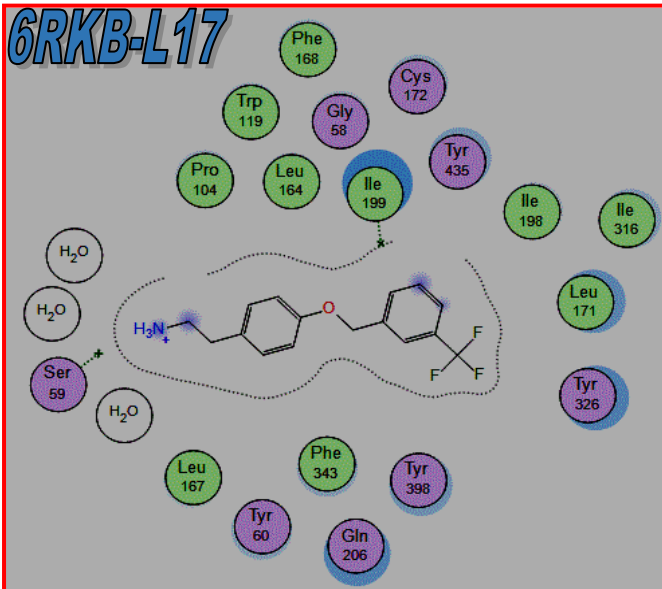
6RKB-L15



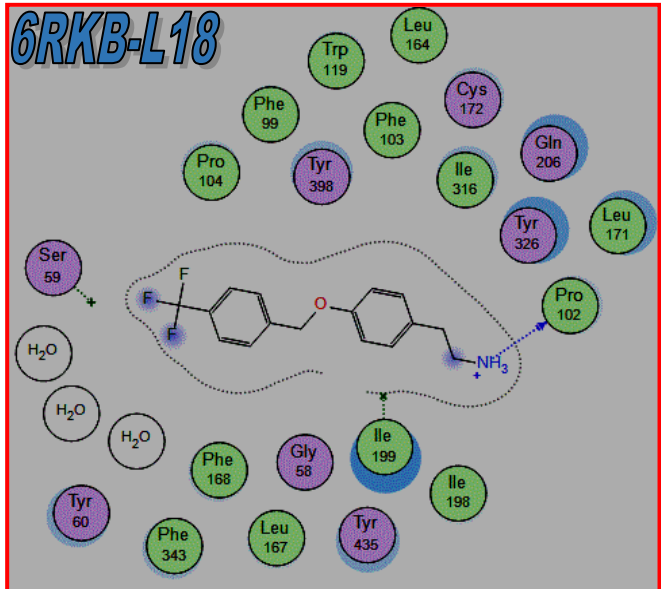
6RKB-L16



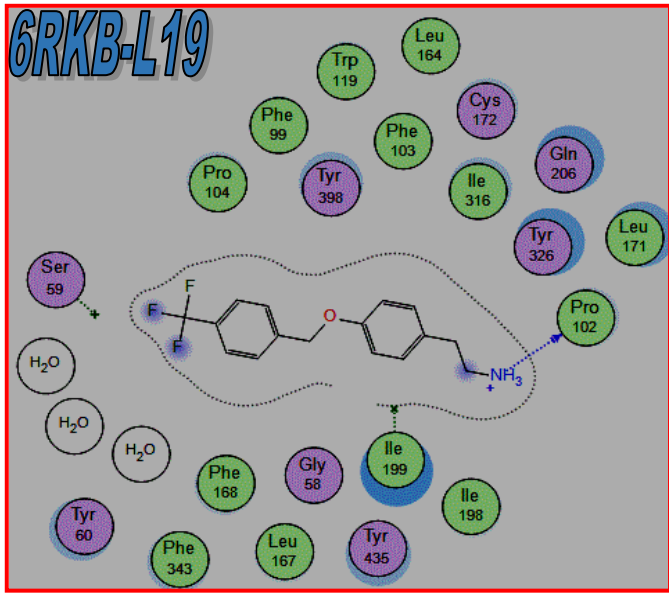
6RKB-L17



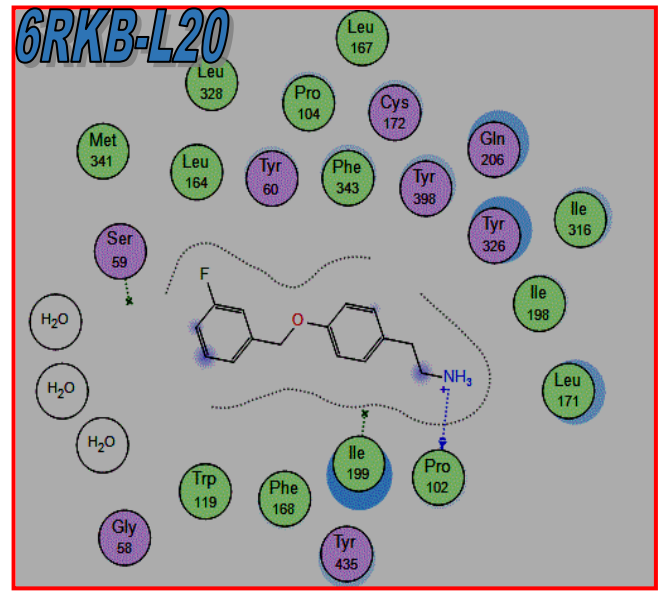
6RKB-L18



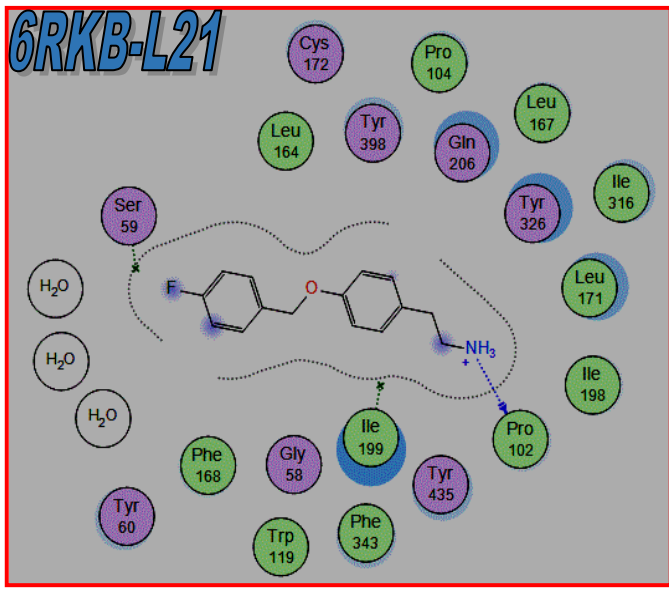
6RKB-L19



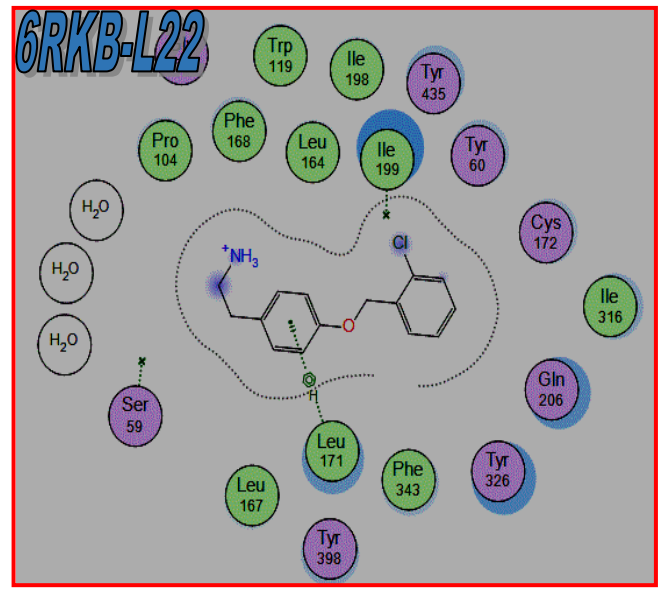
6RKB-L20



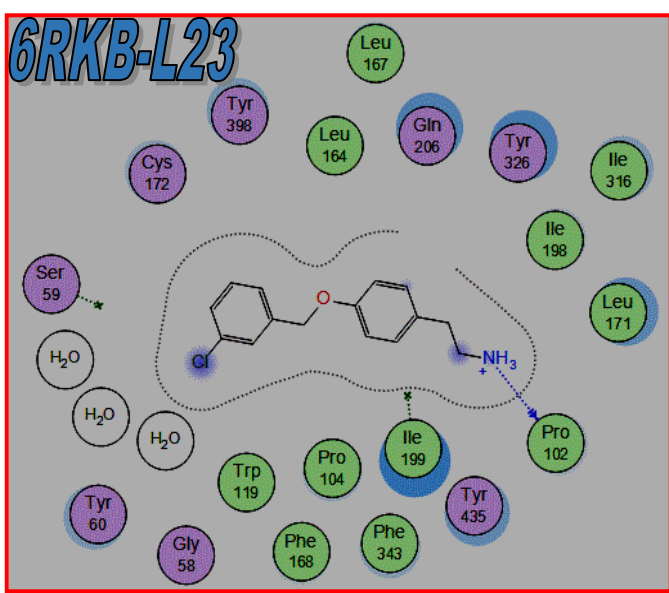
6RKB-L21



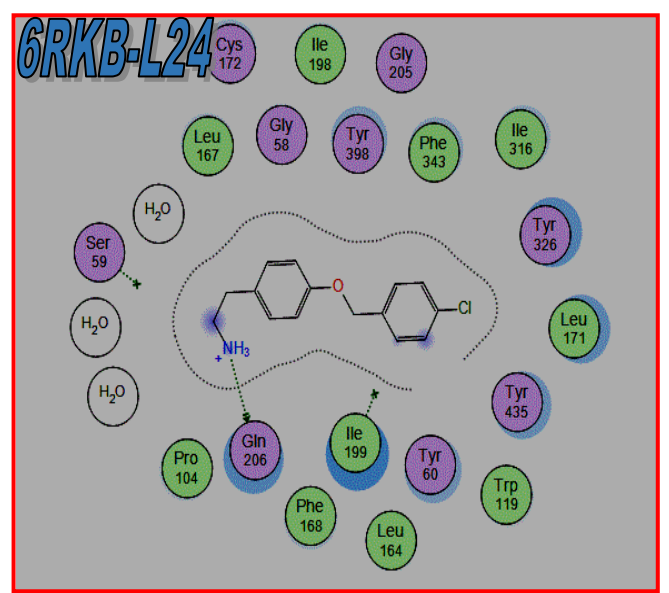
6RKB-L22



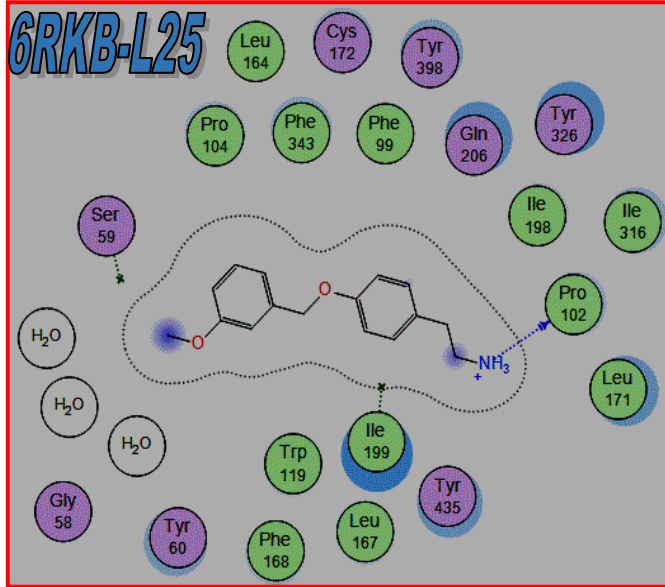
6RKB-L23



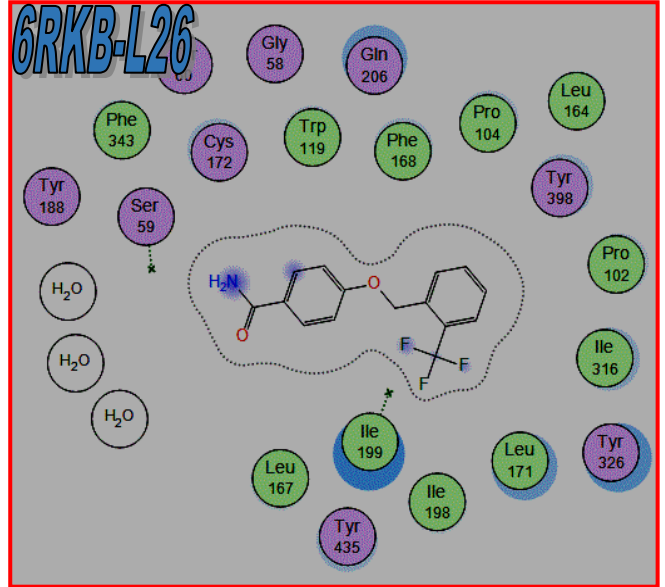
6RKB-L24



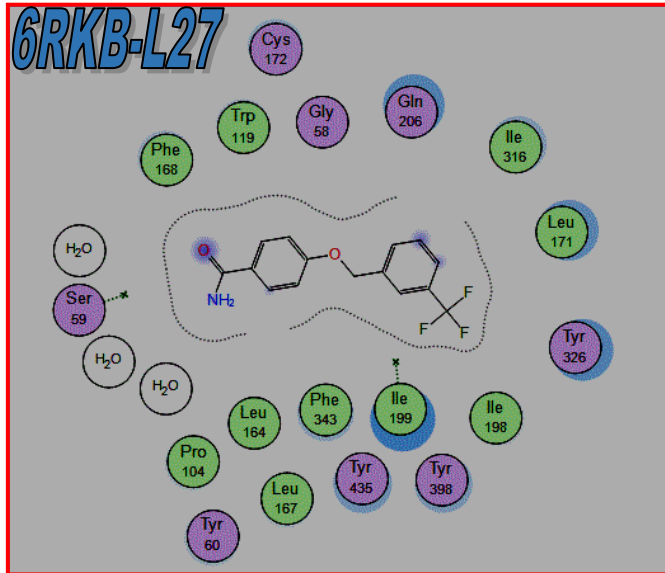
6RKB-L25



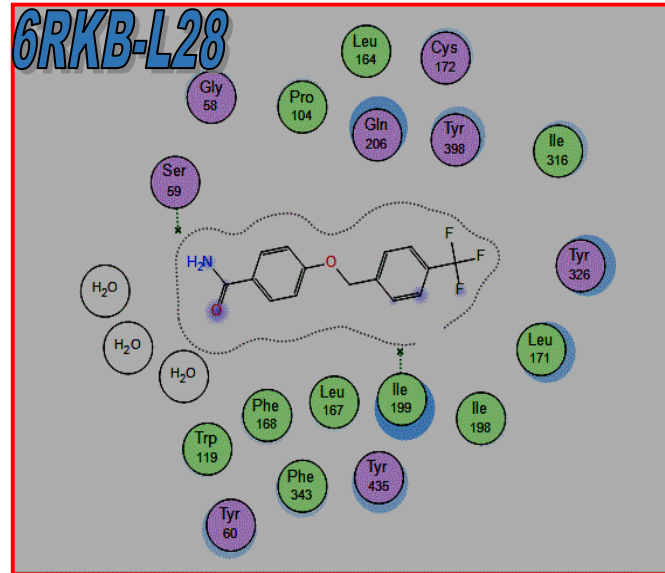
6RKB-L26



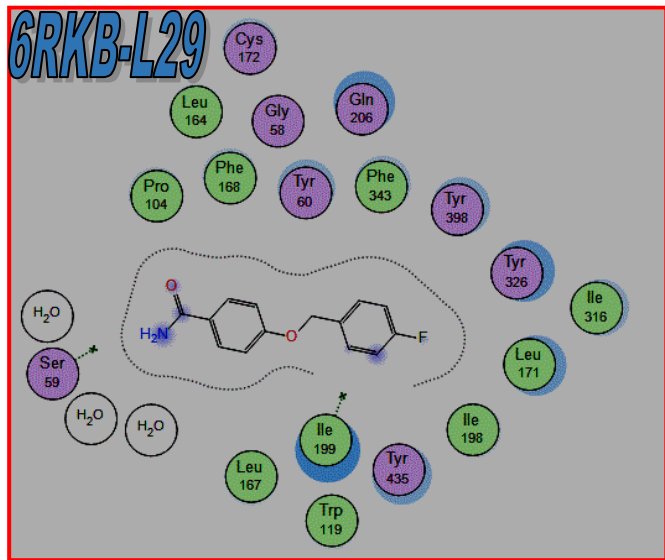
6RKB-L27



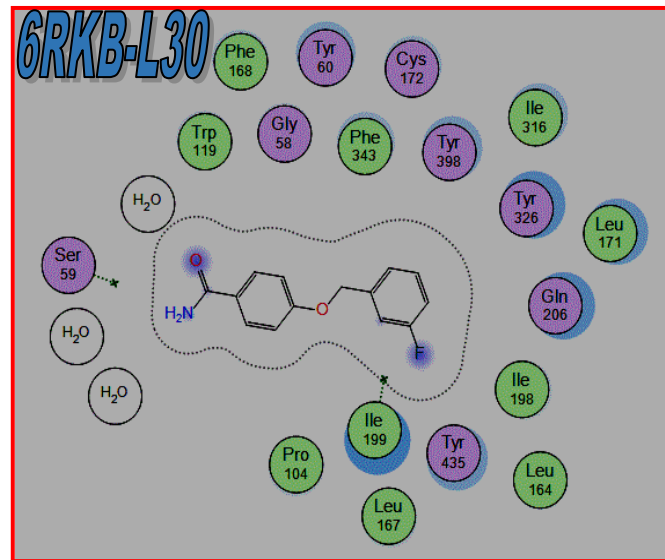
6RKB-L28



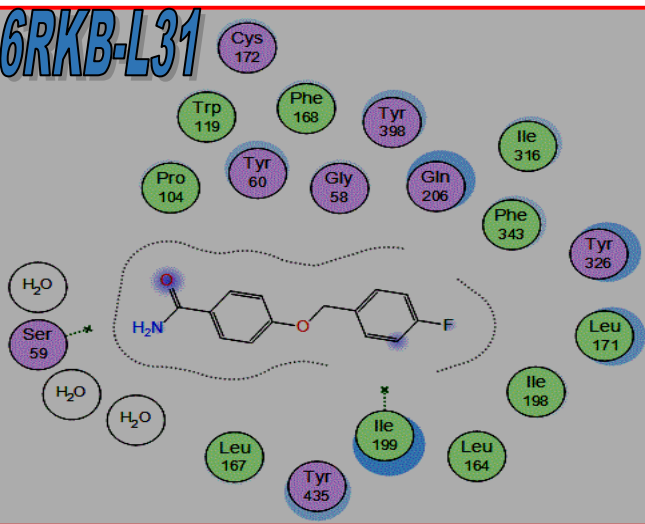
6RKB-L29



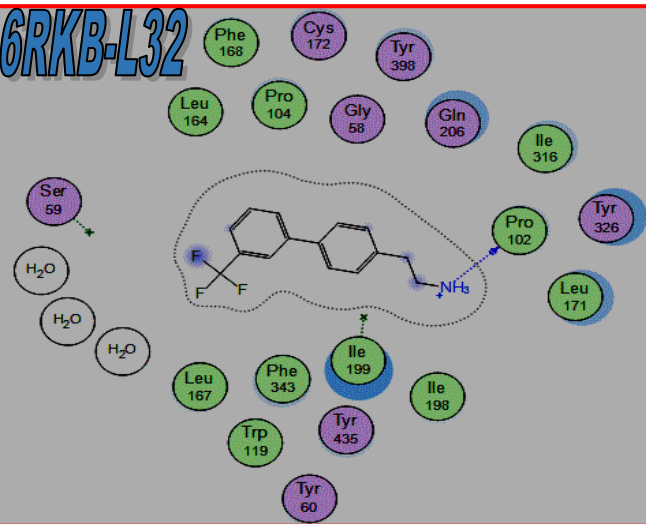
6RKB-L30



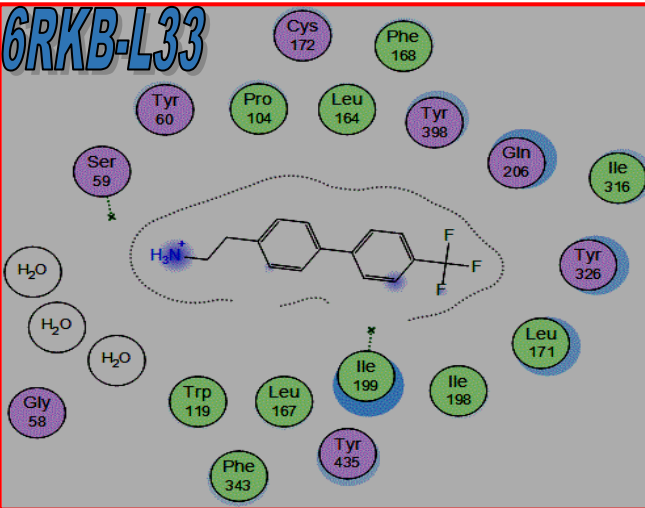
6RKB-L31



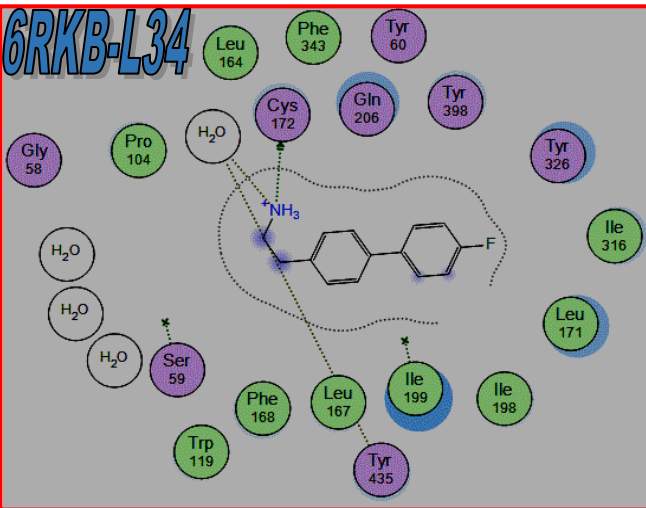
6RKB-L32



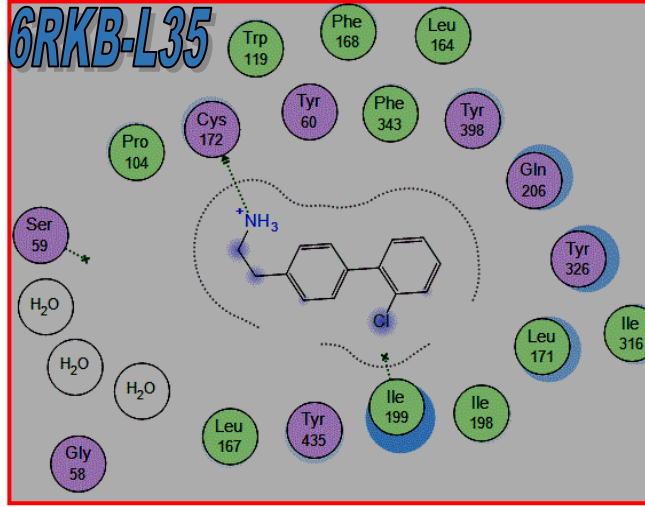
6RKB-L33



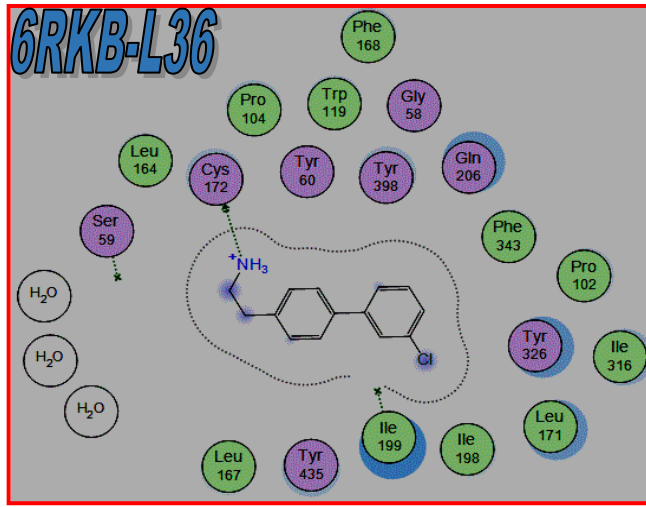
6RKB-L34



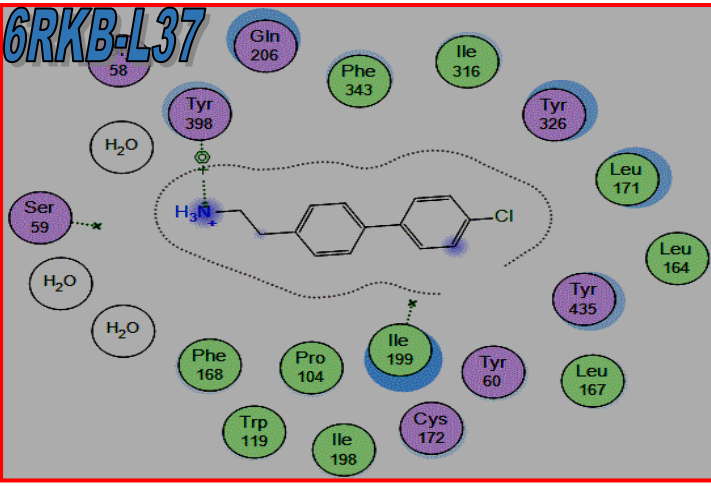
6RKB-L35



6RKB-L36



6RKB-L37



Résumé :

L'intérêt de ce travail est d'identifier des nouveaux inhibiteurs de la maladie de Parkinson dans le but d'étudier l'interaction entre l'enzyme (MAO-B) clé de cette maladie et une nouvelle classe des dérivés de 4-(benzyloxy) phényl et biphenyl-4-yle en faisant appel à deux méthodes de la modélisation moléculaire à savoir :docking et dynamique moléculaire, suivi par un calcul des propriétés ADME.

Les résultats obtenus de calcul de docking moléculaire montrent que les ligands L₉, L₁₇, L₃₅ pour l'enzyme MAO-B (PDB : 6FWC) et L₃₄, L₃₅ et L₃₆ pour l'enzyme MAO-B (PDB : 6RKB) forment des complexes plus stables par rapport aux autres complexes. Selon les simulations de la dynamique moléculaire, nous avons constaté que les trois ligands : L₃₄, L₃₅ et L₃₆ maintiennent les mêmes types d'interactions avec les résidus de site active de MAO-B (PDB : 6RKB).En plus, le calcul des propriétés ADME confirme que tous ligands respectent les règles de : Lipinski, Ghose, Veber et Egan, ainsi qu'ils traversent les membranes cellulaires facilement et ils ont une absorption élevée.

En fin, on peut conclure que les deux ligands L₉ et L₃₆ peuvent être les concéder comme des meilleurs inhibiteurs pour traiter ou ralentir la progression de la maladie de Parkinson.

Mots clés : Maladie de Parkinson, Docking moléculaire, Dynamique moléculaire, ADME, Interaction

Abstract:

The interest of this work is to identify new inhibitors of Parkinson's disease in order to study the interaction between the key enzyme (MAO-B) of this disease and a new class of derivatives of 4-(benzyloxy) phenyl and biphenyl-4-yl using two methods of molecular modeling, namely: docking and molecular dynamics, followed by a calculation of ADME properties.

The results obtained from molecular docking calculations show that the ligands L₉ ,L₁₇, L₃₅ for the MAO-B enzyme (PDB: 6FWC) and L₃₄, L₃₅ and L₃₆ for the MAO-B enzyme (PDB: 6RKB) form complexes more stable compared to other complexes. Based on molecular dynamics simulations, we found that the three ligands: L₃₄, L₃₅ and L₃₆ maintain the same types of interactions with MAO-B active site residues (PDB: 6RKB). In addition, the calculation of ADME properties confirms that all ligands follow the rules of: Lipinski, Ghose, Veber and Egan, as well as cross cell membranes easily and have high absorption.

Finally, it can be concluded that the two ligands L₉ and L₃₆ can be granted as better inhibitors to treat or slow down the progression of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, Molecular docking, Molecular dynamics, ADME, Interacti

