

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Saleh Bounider Constantine III

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**Etude *in silico* du mécanisme antidépresseur
des composés phénoliques de *Tilia cordata***

Réalisé et présenté par :

BENBAKHMA Kaouter

TIBIGUI Ahlem

YAHY Khadidja

Encadré par :

Dr. DEROUICHE Mohamed Taher Taha

Mr. KRID Adel

Membres du jury :

Président : Dr. GUEROUI Mahdi

Examineur : Dr. KERRADA Amina

Année universitaire : 2021/2022

I. Tables de matières

Liste de figures	i
Liste de tableaux.....	iii
Liste des abréviations	iv
Introduction.....	1
Partie bibliographique.....	3
Chapitre I : La dépression et la monoamine oxydase A	4
I. La dépression.....	5
A. Définition.....	5
B. Symptomatologie	5
C. Etiologie.....	6
1. Facteurs environnementaux	6
2. Facteurs génétiques	6
3. Les facteurs neuroendocriniens	7
4. Les facteurs neurobiologiques	7
a. L'hypothèse monoaminergique	7
b. L'hypothèse des récepteurs des monoamines.....	8
D. Prise en charge de la dépression.....	8
1. La psychothérapie	8
2. Traitement pharmacologique.....	8
a. Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques	9
b. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase	9
i. Les IMAO non sélectifs (irréversibles).....	9
ii. Les IMAO sélectifs (réversibles).....	9
c. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS	10
d. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) 10	
3. Phytothérapie.....	10
4. L'électroconvulsiothérapie (sismothérapie).....	10
II. La monoamine oxydase.....	10
A. Isoformes.....	11
B. MAO-A.....	11

1.	Structure.....	11
2.	Structure du site actif de la MAO-A :.....	13
3.	Mode d'action de la MAO-A dans les fentes synaptique :.....	14
C.	Interaction inhibiteur-monoamine oxydase A.....	15
Chapitre II : le tilleul à petites feuilles.....		17
A.	Identification botanique.....	18
1.	Nomenclature et taxonomie.....	18
2.	Distribution.....	18
3.	Description botanique.....	19
a.	Aspect macroscopique.....	19
b.	Aspect microscopique.....	19
B.	Usage traditionnel.....	19
C.	Phytochimie.....	20
1.	Mucilage.....	20
2.	Alcaloïdes.....	21
3.	Composés phénoliques.....	22
a.	Acides phénoliques.....	22
b.	Flavonoïdes.....	23
Chapitre III : Les méthodes <i>in silico</i>		25
I.	Le développement du médicament.....	26
A.	Choix d'une cible thérapeutique.....	26
B.	Identifications de hits.....	26
C.	Génération et optimisation des leads.....	27
D.	Tests précliniques.....	28
E.	Tests cliniques.....	28
II.	Les méthodes <i>in silico</i>	28
A.	Généralités.....	28
B.	La place des méthodes <i>in silico</i> dans le développement des médicaments.....	29
C.	Applications.....	29
D.	Les différentes approches <i>in silico</i>	30
1.	Les méthodes basées sur le ligand.....	30
a.	Relations quantitatives structure-activité (QSAR).....	31
b.	Modélisation des pharmacophores.....	31
2.	Les méthodes basées sur le récepteur.....	31

a.	<i>De novo</i> drug design.....	33
b.	Le criblage virtuel (virtual screening).....	33
III.	Le docking moléculaire.....	34
A.	Applications du docking.....	35
B.	La procédure du docking.....	37
1.	Sélection et préparation du récepteur.....	38
2.	Sélection du ligand.....	39
3.	La réalisation du docking:.....	40
a.	Le docking rigide :.....	41
b.	Le docking semi flexible :.....	41
c.	Le docking flexible :.....	41
4.	scoring :.....	42
a.	Les fonctions basées sur un champ de force :.....	42
b.	Les fonctions basées sur des connaissances statistiques:.....	42
c.	Les fonctions de score empiriques :.....	42
	Partie pratique.....	45
	Chapitre I : Matériel et méthodes.....	46
I.	Matériel :.....	47
A.	Microordinateurs.....	47
B.	Logiciels.....	47
C.	Serveurs en ligne.....	47
D.	Banque de donnée.....	47
a.	Méthodes.....	48
A.	Le redocking.....	48
B.	Docking.....	48
C.	Etapas du docking.....	49
1.	Choix et préparation de la cible.....	49
2.	Choix et préparation des métabolites.....	50
3.	Détermination du site actif.....	52
4.	Génération de la boîte de Grid.....	53
5.	Exécution du dock.....	54
D.	Analyse et visualisation des résultats.....	54
	Chapitre II : RESULTATS ET DISCUSSION.....	55
I.	Résultats.....	56

A. Résultats du redocking	56
B. Résultats du docking	56
II. Discussion :	82
III. Conclusion	84
Références bibliographiques :	85