

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de

La Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3 «SALAH BOUBNIDER»

FACULTE DE MEDECINE DR.BELKACEM BENSMAIL

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de

Docteur en Pharmacie

Thème

**RECHERCHE DE NOUVEAUX INHIBITEURS DE LA MAO-B
IMPLIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE
PARKINSON : ETUDE IN SILICO**

Soutenu publiquement le : 26/06/2023

Rédigé et présenté par :

- **Bekhakhcha Nada**
- **Anik Nada**
- **Chettah Lyes Douadi**
- **Brahmi Mohamed Fouad**

Encadré par :

Dr. Gueroui Mehdi

Membres du jury :

- **Dr.Derouiche.T** **Maitre-assistant en pharmacologie**
- **Dr.Rezak.H.Y** **Assistante en hydro-bromatologie**

Année Universitaire : 2022-2023

TABLEAU DES MATIERES

Introduction générale.....	1
Chapitre I : La maladie de parkinson et MAO.....	4
I.1 La maladie de parkinson.....	4
I.1.1 Epidémiologie :	4
I.1.2 Les symptômes cliniques.....	4
I.1.2.1 Les symptômes moteurs :	4
I.1.2.2 Les symptômes non moteurs :	5
I.1.3 Etiologie :	5
I.1.4 Physiopathologie de la maladie de parkinson :	5
I.1.5 Le traitement de la maladie de parkinson :.....	6
I.1.5.1 Le traitement médicamenteux :.....	6
I.1.5.1.1 La dopathérapie :	6
I.1.5.1.2 Les agonistes dopaminergiques :	7
I.1.5.1.3 Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B) :	7
I.1.5.1.4 Inhibiteurs de la catécol-O-méthyl-transférase (ICOMT) :	7
I.1.5.1.5 Les antagonistes des récepteurs muscariniques centraux :.....	7
I.1.5.1.6 Amantadine :.....	7
I.1.5.2 Le traitement chirurgical :.....	8
I.2 Monoamine oxydase :	8
I.2.1 Rôle physiologique :.....	8
I.2.2 La Structure :	9
I.2.3 Les inhibiteurs de monoamine oxydase :	9
I.2.4 Classification :	10
I.3 IMAO B :.....	11
I.3.1 Mécanisme d'action :.....	11
I.3.2 IMAO B réversible :.....	12
I.3.2.1 Le safinamide :.....	12
I.3.2.2 Lazabémide :.....	12
I.3.2.3 La zonisamide (ZNS) :.....	13
I.3.3 IMAO B irréversible :	13
I.3.3.1 La sélégiline :.....	14
I.3.3.2 La rasagiline:.....	14
I.3.4 IMAO-B et Parkinson :	15

ChapitreII :La Pipérine :.....	17
II.1 Généralités :.....	17
II.2 Données chimiques :.....	18
II.2.1 Caractérisation physique et chimique :.....	18
II.2.2 Analogues et relation structure-activité :.....	19
II.3 Donnés pharmacologiques :	19
II.3.1 Pharmacocinétiques :.....	19
II.3.2 Pharmacodynamiques :.....	21
II.4 Donnés Toxicologiques :.....	21
II.5 Activités Biologique :.....	22
II.5.1 Activité antibactérienne :.....	22
II.5.2 Activité hépatoprotectrice :	23
II.5.3 Activité antituberculeuse :.....	23
II.5.5 Activité immunomodulatrice :.....	23
II.5.6 Effet sur la MAO : (antidépresseur).....	24
II.5.7 Effet anti inflammatoire :	24
Chapitre III : Criblage virtuel :.....	27
III.1 Généralités :	27
III .2 Le criblage virtuel :.....	27
III.2.1 Les méthodes du criblage virtuel.....	28
III.2.1.1 Criblage virtuel <<ligand-based >> :.....	28
III.2.1.1.1 Modélisation du pharmacophore.....	28
III.2.1.1.2 Recherche de similarité.....	29
III.2.1.1.3 Méthodes de QSAR.....	29
III.2.1.2 Criblage virtuel <<structure-based >> :.....	30
III.2.1.3 Criblage virtuel hybride	30
III.3 Docking moléculaire :.....	31
III.3.1 Principe de base :	31
III.3.2 Les approches :.....	31
III.3.2.1 Approche de simulation :	32
III.3.2.2 Les Approches par complémentarité de forme :	32
III.3.3 Les types du docking :.....	33

III.3.3.1 Docking moléculaire rigide :.....	33
III.3.3.2 Docking moléculaire semi-flexible :.....	33
III.3.3.3 Docking moléculaire flexible.....	34
III.3.4 Les outils du docking moléculaire :	34
III.3.4.1 Récepteur :	34
III.3.4.2 Ligand :	34
III.3.5 Type d'interaction :.....	35
III.3.5.1 Liaisons hydrogènes :	35
III.3.5.2 Forces électrostatiques :	35
III.3.5.3 Forces de van der waals :.....	36
III.3.5.4 Les liaisons stériques.....	36
III.3.6 Mécanisme du docking moléculaire :	37
III.3.6.1 Logiciels et algorithmes :.....	37
III.3.6.2 Les algorithmes de recherche	38
III.3.6.2.1 Les méthodes systématiques.....	38
III.3.6.2.2 Les méthodes stochastiques.....	39
III.3.6.2.3 Les méthodes déterministes.....	39
III.3.6.2.4 Méthode de Monte Carlo.....	40
III.3.6.2.5 Les méthodes génétiques.....	40
III.3.6.2.6 Construction incrémental	40
III.3.6.3 Fonctions de notation :.....	41
III.3.6.3.1 Fonction de score empirique.....	41
III.3.6.3.2 Fonction de score physique.....	42
III.3.6.3.3 Fonction de score basée sur la connaissance.....	42
III.3.7 Applications du docking moléculaire :	43
III.3.7.1 Développement moderne des médicaments :.....	43
III.3.7.2 Identification des cibles :	43
III.3.7.3 Optimisation des pistes :	43
III.3.7.4 Remédiation :	43
III.3.7.5 Interaction médicament-ADN :.....	43

TABLEAU DES MATIERES

III.3.8	Limites du docking moléculaire :	44
IV.	MATERIELS ET METHODES :	46
IV.1	Matériels :	46
IV.1.1	Micro-Ordinateur :	46
IV.1.2	Banques de données :	46
IV.1.2.1	« PDB » (Protein Data Bank) :	46
IV.1.2:	« PubChem » :	47
IV.1.3	Les logiciels :	47
IV.1.3.1	ChemSketch :	47
IV.1.3.2	Discovery Studio:	48
IV.1.3.3	Molegro Virtual Docker (MVD) :	49
IV.1.4	Serveurs de prediction ADMET:	49
IV.1.4.1	SwissADME:	49
IV.1.4.2	Pre-ADMET :	50
IV.2.	Méthode :	51
IV.2.1	Préparation de la protéine :	51
IV.2.2	Préparations des ligands :	53
IV.2.3	Docking moléculaire	58
IV.2.3.1	Importation des molécules :	59
IV.2.3.2	Exécution de docking :	64
IV.2.4	Etude ADME/Toxicité :	71
IV.2.4.1	Propriétés physico-chimiques	71
IV.2.4.2	Propriétés pharmacocinétiques	71
IV.2.4.3	Tests de toxicité:	72
V.	Résultat et discussion :	73
V.1	Validation et évaluation du protocole d'amarrage	74
V.2	Analyse des interactions de liaison des inhibiteurs de référence	76
V.3	Analyse des interactions des meilleurs inhibiteurs	78
V.4	Les interactions de la MAOB avec les ligands sélectionnés	78
V.5	Résultats filtrage ADME/TOX	87
V.5.1	Propriétés Physico-chimiques	88

TABLEAU DES MATIERES

V.5.2 Propriétés Pharmacocinétiques:.....	89
V.5.3 Toxicité aigüe	90
Conclusion :	92
BIBLIOGRAPHIE :.....	XIII
ANNEXE:.....	XX
RESUME :.....	XXI

RESUME :

Pour contourner les limites du criblage expérimental, une nouvelle approche alternative basée principalement sur des techniques informatiques a été envisagée : c'est le docking moléculaire. Cette approche permet de modéliser les interactions entre une protéine et des milliers de candidats moléculaires. Dans notre étude, nous avons utilisé le programme Molegro afin de rechercher de nouveaux inhibiteurs de la MAO-B ; cible thérapeutique validée pour le traitement de la maladie de parkinson. L'amarrage moléculaire de la pipérine et ses 26 analogues structuraux issus de sa modification structurale fait ressortir les composés : **L7, L16, L17, L18, L20, L21 et L22** comme nouveaux inhibiteurs de la MAO-B avec les scores respectifs de **-143.03, -143.545, -150.022, -152.76, -141.771, -145.454 et -154,128 KJ/Mol**. L'application de la règle de Lipinski, la vérification de la solubilité dans l'eau, l'accessibilité à la synthèse, les paramètres pharmacocinétiques, ainsi que les tests de toxicité potentielle nous renseignent de manière positive sur les propriétés ADME/tox de ces nouvelles molécules.

Mots clés : Pipérine, Molegro, Monoamine oxydase B, docking moléculaire.

ABSTRACT

To overcome the limitations of experimental screening, a new alternative approach based mainly on computer techniques has been envisaged: molecular docking. This approach makes it possible to model the interactions between a protein and thousands of molecular candidates. In our study, we used the Molegro program to search for new inhibitors of MAO-B, a validated therapeutic target for the treatment of Parkinson's disease. The molecular docking of piperin and its 26 structural analogues resulting from its structural modification highlights the compounds: **L7, L16, L17, L18, L20, L21 and L22** as novel MAO-B inhibitors with respective scores of **-143.03, -143.545, -150.022, -152.76, -141.77, -145.454 and -154.128 KJ/Mol**. Application of Lipinski's rule, verification of water solubility, accessibility to synthesis, pharmacokinetic parameters and potential toxicity tests provide positive information on the ADME/tox properties of these new molecules.

Key words: Piperin, Molgero, Monoamine oxidase B, molecular docking