

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

Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de monoamine  
oxydase B pour le traitement de la maladie de Parkinson

**Réalisé et présenté par :**

GUERIREM FAYÇAL YANIS

HADJI MOHAMED ELAMINE

GUERROUDJ ABDELWAHHAB

HAMLAOUI IBRAHIM

**Encadré par :**

Dr. ALLAOUA AMINA

**Membres du jury :**

**Pr. Lalaouna A.** Pr en Chimie analytique (UV3)

**Président**

**Dr. Mecheri I.** MAHU en Toxicologie (UV3)

**Examinatrice**

**Année Université : 2023/2024**

# Table des matières

Liste des Figures	i
Liste des Tableaux	iv
Liste des Abréviations	vi
INTRODUCTION	1
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	5
CHAPITRE I : LA MALADIE DE PARKINSON	5
I. GENERALITES :	5
I.1. Définition :	5
I.2. Brève histoire de sa découverte :	5
II. EPIDÉMIOLOGIE :	6
III. ETIOLOGIE :	6
IV. PHYSIOPATHOLOGIE :	7
V. SIGNES CLINIQUES :	10
V.1. Symptômes moteurs :	10
V.2. Symptômes non moteurs :	10
VI. DIAGNOSTIC :	11
VI.1. L'évaluation clinique :	11
VI.2. Les tests de neuroimagerie :	11
VI.3. Les tests de laboratoire :	11
VII. COMPLICATIONS :	11
VII.1. Les complications affectant les mouvements :	11
VII.2. Les complications neuropsychiatriques :	12

VII.3. Les troubles dits « dysautonomiques » :	12
VIII. TRAITEMENTS :	12
CHAPITRE II : LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINEOXYDASE B	
I. MONOAMINE :	16
II. Monoamine oxydase (MAO) :	16
II.1. Monoamine oxydase A (MAOA) :	17
II.2. Monoamine oxydase B (MAOB) :	18
III. Inhibiteurs de la MAOB :	23
III.1. Les inhibiteurs réversibles	24
III.2. Les inhibiteurs irréversibles :	28
CHAPITRE III : CRIBLAGE VIRTUEL IN SILICO	
I. GENERALITE SUR CRIBLAGE VIRTUEL :	32
II. CHIMIOTHEQUES :	33
III. METHODES DE CRIBLAGE :	34
III.1. Criblage virtuel « ligand-based » :	34
III.2. Criblage virtuel « structure-based » :	36
IV. DOCKING MOLECULAIRE :	38
IV.1. Principe générale de Docking moléculaire :	39
IV.2 Types du Docking moléculaire :	39
V. Les outils du docking moléculaire:	40
V.1. Le récepteur:	40
V.2. Le ligand :	40
V.3. Programmes :	41
PARTIE PRATIQUE:	

**Objectif** \_\_\_\_\_

**MATERIEL ET METHODES** \_\_\_\_\_

**I. Matériel :** \_\_\_\_\_ **45**

**I.1. Microordinateur :** \_\_\_\_\_ **45**

**I.2. Logiciels :** \_\_\_\_\_ **45**

**I.3. Serveurs en ligne :** \_\_\_\_\_ **47**

**I.4. Banques de données :** \_\_\_\_\_ **48**

**I.4.2. PubChem :** \_\_\_\_\_ **48**

**II. Méthodes :** \_\_\_\_\_ **48**

**II.1. Docking moléculaire (D.M) :** \_\_\_\_\_ **48**

**II.2. Filtrage ADME/tox :** \_\_\_\_\_ **52**

**II.3 Tests de fiabilité du protocole de docking par le programme AutoDock Vina :** \_\_\_\_\_ **54**

**RESULTATS ET DISCUSSIONS** \_\_\_\_\_

**I. TESTS DE FIABILITE DU PROTOCOLE DE DOCKING PAR LE PROGRAMME**

**AUTODOCK VINA:** \_\_\_\_\_ **57**

**I.1. Analyse visuelle :** \_\_\_\_\_ **57**

**I.2. Coefficient de corrélation (r) :** \_\_\_\_\_ **58**

**II. DOCKING MOLECULAIRE :** \_\_\_\_\_ **61**

**II.1. Choix du complexe :** \_\_\_\_\_ **61**

**II.2. Recherche des similaires au safinamide :** \_\_\_\_\_ **66**

**II.3. Le criblage virtuel de la collection des similaires au safinamide :** \_\_\_\_\_ **67**

**II.4. Étude des interactions MAOB-Safinamide :** \_\_\_\_\_ **70**

**II.5. Étude des interactions de la MAOB avec les 10 meilleurs Ligands :** \_\_\_\_\_ **72**

**II.5.1. La molécule n°1** \_\_\_\_\_ **72**

<b>II.5.2. La molécule n°2</b>	<b>73</b>
<b>II.5.3. La molécule n°3</b>	<b>75</b>
<b>II.5.4. La molécule n°4 :</b>	<b>76</b>
<b>II.5.5. La molécule n°5</b>	<b>78</b>
<b>II.5.6. La molécule n°6:</b>	<b>79</b>
<b>II.5.7. La molécule n°7:</b>	<b>81</b>
<b>II.5.8.La molécule n°8</b>	<b>82</b>
<b>II.5.9. La molecule n°9:</b>	<b>84</b>
<b>II.5.10. La molécule n°10 :</b>	<b>85</b>
<b>II.5.11. Conclusion de la visualisation :</b>	<b>87</b>
<b>III. RESULTAT FILTRAGE ADME/TOX :</b>	<b>88</b>
<b>III.1. Propriétés physico-chimiques :</b>	<b>88</b>
<b>III.2. Propriétés pharmacocinétiques :</b>	<b>89</b>
<b>III.3. Toxicité:</b>	<b>90</b>
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>92</b>
<b>Bibliographie :</b>	<b>57</b>
<b>Annexes A:</b>	<b>65</b>
<b>Résumé :</b>	<b>69</b>

## **Résumé :**

La MAO-B est une enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine, un neurotransmetteur dont la diminution est caractéristique de la maladie de Parkinson. En ciblant cette enzyme, nous visons à ralentir la dégradation de la dopamine et à atténuer ainsi les symptômes de la maladie. Dans cette étude, nous avons utilisé une approche informatique avancée, appelée criblage virtuel *in silico*, dans l'objectif de développer un nouvel inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) comme traitement de la maladie de Parkinson. À l'aide du logiciel de docking moléculaire AutoDock Vina, nous avons criblé une collection de 91 ligands chimiques soigneusement sélectionnés, tous structurellement similaires à un inhibiteur de la MAO-B bien connu appelé Safinamide. Ce criblage nous a permis d'identifier un ensemble restreint de candidats potentiellement capables d'interagir efficacement avec la MAO-B. Parmi ces candidats, le ligand numéro 9 (CID\_156087790) s'est distingué par sa capacité à se lier de manière forte à la MAO-B, tout en présentant des caractéristiques favorables en termes de toxicité et de propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion). Ces résultats suggèrent que le ligand numéro 9 pourrait constituer une base prometteuse pour le développement d'un nouvel inhibiteur de la monoamine oxydase B dans le traitement de la maladie de Parkinson. Cependant, il est important de noter que notre étude se limite à des simulations informatiques et que des études supplémentaires seront nécessaires pour valider l'efficacité et la sécurité du ligand numéro 9 dans des modèles cellulaires et animaux, ainsi que dans des essais cliniques chez l'homme. Il faudrait également tester la sélectivité de ce ligand envers la monoamine oxydase B et s'assurer qu'elle a suffisamment moins d'affinité à la monoamine oxydase A.

**Mots clés :** Criblage virtuel, Inhibiteur, MAO-B, Maladie de parkinson, Docking moléculaire, AutoDock Vina, Safinamide.

## **Abstract :**

MAO-B is an enzyme involved in the breakdown of dopamine, a neurotransmitter whose decrease is characteristic of Parkinson's disease. By targeting this enzyme, we aim to slow down the degradation of dopamine and thus alleviate the symptoms of the disease. In this study, we used an advanced computer approach, called *in silico* virtual screening, with the goal of developing a new monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitor as a treatment for Parkinson's disease. Using the molecular docking software AutoDock Vina, we screened a collection of 91 carefully selected chemical ligands, all structurally similar to a well-known MAO-B inhibitor called Safinamide. This screening allowed us to identify a restricted set of candidates potentially capable of effectively interacting with MAO-B. Among these candidates, ligand number 9 (CID\_156087790) stood out for its ability to strongly bind to MAO-B, while also demonstrating favorable characteristics in terms of toxicity and ADME properties (absorption, distribution, metabolism, and excretion). These results suggest that ligand number 9 could serve as a promising basis for the development of a new monoamine oxidase B inhibitor in the treatment of Parkinson's disease. However, it is important to note that our study is limited to computer simulations and further studies will be needed to validate the effectiveness and safety of ligand number 9 in cellular and animal models, as well as in human clinical trials. It will also be necessary to test the selectivity of this ligand towards monoamine oxidase B and ensure that it has significantly less affinity to monoamine oxidase A.

**Keywords :** Virtual screening, Inhibitor, MAO-B, Parkinson's disease, Molecular docking, AutoDock Vina, Safinamide.

## الملخص :

تعتبر إنزيم MAO-B من الأنزيمات المشاركة في تحلل الدوبامين، وهو الناقل العصبي الذي تقل نسبته في مرض باركنسون. عن طريق استهداف هذا الإنزيم، نهدف إلى تباطؤ تحلل الدوبامين وبالتالي تخفيف أعراض المرض. في هذه الدراسة، استخدمنا نهج البحث الحاسوبي المتقدم، المعروف بالفحص الافتراضي في الحاسوب، بهدف تطوير مثبط جديد لإنزيم المونوأمين أوكسيداز (MAO-B) كعلاج لمرض باركنسون. باستخدام برنامج AutoDock Vina لإقتران الجزيئات، قمنا بفحص مجموعة من 91 مركب كيميائي مختار بعناية، جميعها مشابهة هيكلًا لمثبط MAO-B معروف جيدًا يُعرف باسم السافيناميد (Safinamide). هذا الفحص سمح لنا بتحديد مجموعة محدودة من المرشحين المحتملين القادرين على التفاعل بشكل فعال مع MAO-B. بين هؤلاء المرشحين، تميز المركب رقم 9 (CID\_156087790) بقدرته على الربط بشكل قوي مع MAO-B، مع تقديم سمات مواتية من حيث السمية وخصائص ADME (امتصاص، توزيع، أيض، وإخراج). تشير هذه النتائج إلى أن المركب رقم 9 قد يشكل أساسًا واعدًا لتطوير مثبط جديد للمونوأمين أوكسيداز B في علاج مرض باركنسون. ومع ذلك، من المهم أن نلاحظ أن دراستنا تقتصر على المحاكاة الحاسوبية وسيكون هناك حاجة إلى دراسات إضافية لتأكيد فعالية وسلامة المركب رقم 9 في النماذج الخلوية والحيوانية، بالإضافة إلى التجارب السريرية على البشر. يجب أيضًا اختبار انتقائية هذا المركب اتجاه المونوأمين أوكسيداز B و التأكد من أن لديها تفاعل أقل بشكل كافي مع المونوأمين أوكسيداز A.

**الكلمات الرئيسية :** الفحص الافتراضي، مثبط، MAO-B، مرض باركنسون، إقتران الجزيئات، AutoDock Vina ، سافيناميد.