

N° d'ordre :

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMERRI DE TIZI-OUZOU
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIÈRE : CHIMIE
SPÉCIALITÉ : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

MEMOIRE DE MASTER ACADEMIQUE

THÈME

Modélisation moléculaire des modes de reconnaissance de
quelques molécules naturelles dotées d'activité
antivieillesse

Présenté par :

BELHOCINE Sandra

Mémoire soutenu publiquement, le 30/07/2025 devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
Mme Hikem Djamila	Professeur	UMMTO	Présidente
M. Benmensour Mohamed Ali	MCA	UMMTO	Examinateur
Mme Larabi Rezika	MCB	UMMTO	Examinatrice
Mme Bouakouk Zohra	MCB	UMMTO	Encadrante

Promotion : 2024-2025

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué à la salle informatique de département de chimie, faculté des sciences de l'UMMTO.

*Avant tout je tiens à exprimer mes vifs remerciements à ma promotrice Madame **BOUAKOUK Zohra**, Maitre de conférences à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, pour avoir accepté de me diriger tout au long de mon travail et pour tout le temps et l'aide qu'elle m'a fournie avec sa grande rigueur scientifique.*

*Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Madame **HIKEM Djamila**, Professeur à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, pour l'honneur qu'elle m'a fait, en acceptant de présider ce jury.*

*Ainsi Je tiens à remercier respectueusement Madame **LARABI Rezika**, Maitre de conférences à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, qui a bien voulu examiner ces travaux, en tant que spécialiste en chimie théorique.*

*J'adresse aussi mes remerciements respectueux à Monsieur, **BENMENSOUR Mohamed Ali**, Maître de conférences à l'université MOULOUD MAMMERRI de TIZI-OUZOU, pour avoir accepté de juger ce travail et d'apporter sa critique de spécialiste en chimie théorique*

*Je tiens à remercier ainsi l'ensemble de nos enseignants,
en particulier ceux de master chimie pharmaceutique, ainsi
que le personnel de département de chimie.*

Dédicaces

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma gratitude envers Allah pour m'avoir accordé le courage et la force nécessaires pour mener à bien ce parcours.

Je consacre ce modeste travail À ...

Mes chers parents, pour leur soutien indéfectible, leurs encouragements, leurs sacrifices et pour toutes les prières qu'ils ont toujours formulées en ma faveur. Leur amour a façonné la personne que je suis aujourd'hui.

À ma sœur, qui est éloignée de moi mais toujours présente dans mon cœur.

Et à toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien, que ce soit de près ou de loin.

SANDRA

Abréviations

2XCG : Structure de la Monoamine-oxydase type B codée

2D : Deux dimensions

3D : Trois dimensions

AGEs : Advanced Glycation end Products

ADN : Acide désoxyribonucléique

APTT : Activated Partial Thromboplastin

ABTS : 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique acide)

AM1 : Austin Model 1

B-3LYP : Becke, 3-paramètre de Lee-Yang-Parr

B95 : Becke 95

BP86 : Becke-Perdew 1986

Confgenstd : Conformational Generator Standard (générateur de conformations standard)

CI : Configuration Interaction (interaction de configuration)

CPU : Central Processing Unit

Cys : Cystéine 397

DFT : Density Functional Theory (Théorie de fonctionnelle de densité)

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

DRX : Diffraction des Rayons X

ΔE : Gap énergétique

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

E_{HOMO} : Energy of the Highest Occupied Molecular Orbital

E_{LUMO} : Energy of the Lowest Unoccupied Molecular Orbital

E : énergie potentiel

f^- : Indice de Fukui pour une attaque électrophile

f^+ : Indice de Fukui pour une attaque nucléophile

f^0 : Indice de Fukui pour une attaque radicalaire

FAD: Flavine adenosine dinucléotide

GScore : Glide Score (score d'affinité dans le docking moléculaire)

GGA : Generalized Gradient Approximation

GLU 84 : Acide glutamique numéro 84

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

\hat{H} : L'opérateur Hamiltonien

ILE199 : Isoleucine numéro 199

KCIS : Knowledge-Centered Information System

LigPrep : Ligand Preparation(préparation des ligands pour le docking)

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

LEU167 : Leucine numéro 167

LEU164: Leucine numéro164

MAO : Monoamine oxydase

MAO-A : Monoamine oxydase de type A

MAO-B : Monoamine oxydase de type B

MP : Maladie de Parkinson

MA : Maladie d'Alzheimer

MOL1 à MOL5 : codes des molécules étudiées

MNDO : Modified Neglect of Diatomic Overlap

MQ : Mécanique quantique

MM : Mécanique Moléculaire

MM2 : Mécanique Moléculaire 2

MM3 : Mécanique Moléculaire 3

MM4 : Mécanique Moléculaire 4

MMFF94 : merck molecular force filed

NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide(forme réduite)

OPLS : Optimized Potentials for Liquid Simulations

OPLS-2005 : Optimized Potentials for Liquid Simulations 2005

OMF : Orbitales Moléculaires Frontières

PDB : Protein Data Bank

PM3 : ParametricMethod3

PH : Potentiel hydrogène (acidité/basicité)

PT : Prothrombin Time (temps de prothrombine)

Post HF : Post Hartree-Fock

PW91 : Perdew-Wang 1991

PRO102:Proline numéro102

Q10 : Coenzyme Q10 (Ubiquinone)

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships

RD- QSAR : Representation Descriptor- Quantitative Structure-Activity Relationships

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

S : Mollesse chimique

SNC : Système nerveux central

SP : Standard Precision (mode de docking standard)

SCF : Self Consistent Field

TPSS : The Perdew, Burke, and Ernzerhof (PBE-like) generalized gradient approximation

THR201 : Thréonine numéro 201

UV : Ultraviolet

UVB : Ultraviolet B

VSXC : Vosko, Wilk, Nusair (X-Alpha) correlation functional

XP : Extra Precision (mode de docking haute précision)

ZIP : Zone Improvement Plan

η : Dureté chimique

Résumé :

Le vieillissement physiologique se produisant au cours de l'avancée en âge, qui implique des modifications à tous les niveaux : génétique, moléculaire, cellulaire et tissulaire. Dans ce travail, nous nous sommes intéressées à deux effets cliniques du vieillissement sur l'organisme ; le vieillissement de la peau et un effet sur le système nerveux. Cette étude est réalisée à l'aide des moyens de la chimie théorique et une des techniques du drug design.

Dans la première partie de notre étude, nous avons déterminé les propriétés électroniques de cinq composés connus pour leurs potentiels anti-vieillessements. Ces propriétés ont permis de comprendre et de localiser à l'échelle atomique les sites réactifs de ces composés. L'étude de docking moléculaire a permis de classer les composés étudiés selon les valeurs de Glide Score. Le L-Rhamnose serait l'inhibiteur le plus puissant de la monoamine oxydase, et le Ubiquinone est inactif selon nos résultats.

Mots clé : Antioxydants, Modélisation moléculaire, Méthodes de chimie théoriques, Docking.

Abstract :

Physiological aging occurs as we age, involving changes at all levels: genetic, molecular, cellular, and tissue. In this work, we focused on two clinical effects of aging on the body : skin aging and an effect on the nervous system. This study was conducted using theoretical chemistry and one of the techniques of Drug design.

In the first part of our study, we determined the electronic properties of five compounds known for their antiaging potential. These properties made it possible to understand and localize the reactive sites of these compound at the atomic level. The molecular docking study made it possible to classify the compound studied according to Glide Score values. L-Rhamnose is reportedly the most potent inhibitor of monoamine oxidase, and ubiquinone is inactive according to our results.

Keys Words : Antioxydants, Molecular Modeling, Theoretical chemistry methods,

Docking

Liste des figures

Figure 1.1 : Structure de la peau humaine et ses différentes couches.....	5
Figure 1.2 : Structure cristallographique de la MAOB humaine.....	10
Figure 1.3 : Structure chimique du resvératrol.....	12
Figure 1.4 : Structure chimique de la vitamine C.....	13
Figure 1.5 : Structure chimique de génistéine.....	14
Figure 1.6 : Structure chimique du 1- α -rhamnose.....	15
Figure 1.7 : Structure chimique de l'Ubiquinone.....	16
Figure 2.1 : Illustration des Interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés.....	27
Figure 2.2 : Classement des méthodes de drug design.....	28
Figure 2.3 : Schéma représentant le concept de « la clé et de la serrure » d'Émile Fischer.....	30
Figure 2.4 : Changement de conformation d'un ligand lorsqu'il interagit avec un récepteur.....	30
Figure 3.1 : Représentation 3D de Monoamine-oxydase.....	45
Figure 3.2 : Mode de liaison de MOL1 dans la 2XCG.....	48
Figure 3.3 : Mode de liaison de MOL2 dans la 2XCG.....	48
Figure 3.4 : Mode de liaison de MOL4 dans la 2XCG.....	49
Figure 3.5 : Mode de liaison de MOL3 dans la 2XCG.....	50

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Comparaison des méthodes ab-initio et semi-empiriques.....	24
Tableau 2.2 : paramètres électroniques calculées.....	26
Tableau 3.1 : Noms, indices et structure 2D des molécules étudiées.....	35
Tableau 3.2 : Noms, indices et structure 2D des molécules étudiées.....	36
Tableau 3.3 : Propriétés électroniques.....	37
Tableau 3.4 : Illustration de l'orbitale moléculaire HOMO des composés étudiés.....	38
Tableau 3.5 : Illustration de l'orbitale moléculaire HOMO des composés étudiés.....	39
Tableau 3.6 : les valeurs des indices de Fukui.....	40
Tableau 3.7 : les valeurs des indices de Fukui.....	41
Tableau 3.8 : Fonctions de Fukui f^+	42
Tableau 3.9 : Fonctions de Fukui f^+	43
Tableau 3.10 : Fonctions de Fukui f^+	44
Tableau 3.11 : Résultats du docking relatifs aux composés étudiés.....	47

Sommaire

Introduction générale	2
Chapitre 1 : Vieillessement et ses effets cliniques	
1. Introduction	4
2. Structure de la peau	4
2.1. <i>L'épiderme</i>	4
2.2. <i>Le derme</i>	4
2.3. <i>L'hypoderme</i>	5
3. Rôle de la peau	5
3.1. <i>Rôle de protection</i>	5
3.2. <i>Rôle dans la thermorégulation</i>	6
3.3. <i>Rôle métabolique</i>	6
3. 4. <i>Autres rôles</i>	6
4. Causes de vieillissement de la peau	6
4.1. <i>Facteur génétique</i>	6
4.2. <i>Production des radicaux libres</i>	7
4.2.1. Stress oxydatif	7
4.2.2. Radicaux libres	7
4.2.2.1. Espèces réactives d'oxygène	7
4.3. <i>La glycosylation</i>	8
4.4. <i>La ménopause et certaines pathologies</i>	8
5. Effet de vieillissement sur le système nerveux	9
5.1. <i>Monoamines oxydases (MAO)</i>	9
5.2. <i>Structure et rôle physiologique de la MAOB</i>	10
5.3. <i>Inhibiteurs de la MAOB</i>	11
5.3.1. Inhibiteurs réversibles	11
5.3.2. Inhibiteurs irréversibles	11
6. Antioxydants	11
6.1. <i>Définition</i>	11

6.2. Antioxydants naturels : Présentation des molécules étudiées.....	12
6.2.1. Resvératrol.....	12
6.2.1.1. Origine et structure.....	12
6.2.1.2. Effets thérapeutiques.....	12
6.2.2. Acide ascorbique (Vitamine C).....	13
6.2.2.1. Origine et structure.....	13
6.2.2.2. Effets thérapeutiques.....	13
6.2.3. Génistéine.....	14
6.2.3.1. Origine et structure.....	14
6.2.3.2. Effets thérapeutiques.....	14
6.2.4. L-Rhamnose.....	14
6.2.4.1. Origine et structure.....	14
6.2.4.2. Effets thérapeutiques.....	15
6.2.5. Ubiquinone (Coenzyme Q 10).....	15
6.2.5.1. Origine et structure.....	15
6.2.5.2. Effets thérapeutiques.....	16
Références bibliographiques.....	17

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie théorique utilisées

1. Introduction.....	21
2. Méthodes de la Chimie Théorique.....	21
2.1. Mécanique quantique.....	21
2.1.1. Equation de Schrödinger.....	21
2.1.2. Approximation de Born-Oppenheimer.....	22
2.1.3. Méthodes de calculs en chimie quantique.....	22
2.1.3.1. Méthodes ab initio.....	23
2.1.3.2. Méthode de Hartree-Fock.....	23
2.1.3.3. Méthodes post HF.....	23
2.1.3.4. Méthodes semi-empiriques.....	23
2.1.3.5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).....	24
2.1.4. Propriétés électroniques.....	26
2.2. Mécanique Moléculaire (MM).....	26
2.2.1. Principe.....	26

2.2.2. <i>Champ de force</i>	27
3. Méthode de Drug Design	28
3.1. <i>Approche receptor-based</i>	29
3.1.1. Principe du docking moléculaire	29
3.1.2. Différents types de Docking	29
3.1.3. Principales étapes de docking moléculaire	31
Références bibliographiques	32

Chapitre 3 : Résultats et discussions

1. Introduction	35
2. Partie A : étude des propriétés électroniques relatives à la réactivité	35
2.1. <i>Méthodologie utilisée</i>	35
2.2. <i>Molécules étudiées</i>	35
2.3. <i>Résultats et discussions</i>	36
3. Partie B : Etude des modes de reconnaissance de quelques molécules naturelles avec la monoamine oxydase	
3.1. <i>Méthodologie et matériaux utilisés</i>	45
3.1.1. Ligand	45
3.1.2. Récepteur	45
3.1.3. Protocole du docking	46
3.2. <i>Résultats et discussion</i>	46
Conclusion générale	51

Introduction générale

Le domaine de la chimie théorique est marqué, ces dernières années, par un essor important grâce à l'évolution des moyens informatiques et au développement des méthodes théoriques. Les travaux rapportés dans ce mémoire, relèvent du domaine de la modélisation moléculaire et sont réalisés à l'aide de certaines méthodes et concepts de la chimie théorique. Ils consistent à mieux comprendre le profil d'activité de molécules d'origine naturelle bien connues expérimentalement pour leur activité antiviellissement.

Le vieillissement physiologique désigne les changements qui surviennent naturellement avec l'âge, indépendamment de toute maladie. Il se manifeste par un déclin progressif des fonctions organiques, des tissus et de l'apparence physique. Ce processus est multifactoriel, influencé par des facteurs intrinsèques (génétiques, télomères, stress oxydatif) et extrinsèques (hygiène de vie, environnement).

Nous nous intéressons dans ce travail à l'étude de deux effets cliniques de vieillissement. Le premier est le vieillissement de la peau qui peut être causé par le stress oxydatif, et le deuxième est un effet sur le système nerveux. Nous avons sélectionné cinq molécules d'origine naturelle connues pour leurs activités antiviellissement [1]. Le calcul des propriétés électroniques relatives à la réactivité locale et globale permet d'expliquer, de comprendre et d'estimer le pouvoir antioxydant de ces molécules étudiées. Par la suite, nous avons entrepris une investigation dans le but d'examiner les interactions dans le site actif de la monoamine oxydase B. Cette coenzyme est impliquée dans des maladies [2].

Après cette introduction générale, positionnant le contexte de nos travaux et posant la problématique, ce mémoire s'articule autour de trois chapitres suivis d'une conclusion générale. Dans le premier chapitre, nous résumons les résultats de notre recherche bibliographique concernant le vieillissement physiologique et ses effets cliniques sur l'organisme, suivi d'une présentation des composés sélectionnés dans notre étude. Le second chapitre est consacré à la présentation des approches de la modélisation moléculaire, en particulier, celles utilisées dans nos travaux de recherches.

Le dernier chapitre de ce mémoire est structuré en deux parties, présentant les résultats suivis de discussions des travaux réalisés. La première est consacrée à l'analyse des propriétés électroniques et la visualisation des illustrations dans le but de mieux localiser les sites les plus

Introduction générale

réactifs. La deuxième partie porte sur une étude de docking moléculaire qui permettra de déterminer les modes de liaison entre les ligands et les résidus de site actif de l'enzyme considérée.

La conclusion générale porte sur les principaux apports de nos travaux, permettant de dégager quelques perspectives dans le but d'aller plus loin dans nos investigations.

Références bibliographique

- [1] Montagnat-Rentier C. Vieillessement de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients. Thèse de Doctorat en pharmacie diplôme d'état. Université Joseph Fourier, faculté de pharmacie de Grenoble, 2014.
- [2] Bolasco A., Fioravanti, R., Carradori S. Recent development of monoamine oxidase inhibitors. Expert opinion on therapeutic patents, 2005,15: 1763-1782.

Chapitre 1

Vieillessement et ses effets cliniques

1. Introduction

Le vieillissement physiologique est défini comme l'ensemble des modifications se produisant au cours de l'avancée en âge, en dehors de toute maladie. C'est un processus obligatoire pour toutes espèces à durée de vie longue. Il intervient à tous les niveaux (gène, molécules, cellules, tissus,...).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressées à deux effets cliniques du vieillissement sur l'organisme ; le vieillissement de la peau et un effet sur le système nerveux. Cette étude est réalisée à l'aide des moyens de la chimie théorique et une des techniques du drug desing.

2. Structure de la peau

La peau, appelée aussi tégument (du latin tegumentum, couverture), est l'organe le plus lourd et le plus étendu de l'organisme (16% du poids du corps humain), et représentant une surface allant de 1.2 à 2.3 m² [1]. Sur un plan structural, la peau est un organe multifacette composé de couches distinctes, de réseaux vasculaires et nerveux, et d'annexes spécialisées [2].

2.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus externe de la peau, c'est un tissu complexe et dynamique responsable de la protection, de l'hydratation et des fonctions sensorielles. Cette couche avasculaire mais innervée est composée de plusieurs couches distinctes et de cellules spécialisées qui travaillent ensemble pour maintenir la santé de la peau et le bien-être général [2]. Les différentes couches de l'épiderme sont [3, 4] :

- ✓ La couche Basale : La couche la plus profonde, responsable de la prolifération cellulaire et de l'attachement au derme. Contient principalement des kératinocytes.
- ✓ La couche épineuse : Caractérisée par des cellules polygonales reliées par des desmosomes, offrant une résistance mécanique.
- ✓ La couche granuleuse : Où les kératinocytes subissent une différenciation terminale, produisant de la kératohyaline et des kératinosomes.
- ✓ La couche Cornée : La couche la plus externe, composée de cellules mortes remplies de kératine (corneocytes) qui fournissent une barrière protectrice.

2.2 Le derme

Le derme est le tissu intermédiaire de la peau. Cette couche critique de la peau, fournit un soutien structurel à l'épiderme et abrite des composants essentiels comme les vaisseaux sanguins, les annexes cutanées et une matrice extracellulaire(MEC) complexe composée de protéoglycanes, de collagène, d'élastine et de glycoprotéines. Contrairement à l'épiderme

Chapitre 1 : Vieillesse et ses effets cliniques

avasculaire, le derme est richement vascularisé, jouant un rôle vital dans l'approvisionnement en nutriments et la régulation de la température [5, 6].

2.3 L'hypoderme

L'hypoderme est le tissu le plus profond de la peau, situé sous le derme. Ce tissu conjonctif lâche appelé aussi tissu adipeux blanc sous cutané se compose principalement de fibres de collagène et un gel protéoglycane, comme le derme. De plus, l'hypoderme contient des adipocytes regroupés en lobes graisseux qui forment une couche de graisse de réserve.

L'épaisseur de cette couche varie selon les différentes régions du corps et entre les sexes. Elle est absente aux niveaux des oreilles, des paupières et des organes génitaux masculins. De même l'épaisseur de l'hypoderme ne sera pas la même entre une femme et un homme sur une même partie du corps. Il est plus épais au niveau des épaules et de l'abdomen pour un homme alors que pour une femme les zones plus épaisses sont les cuisses, les hanches et les fesses [5, 6, 7].

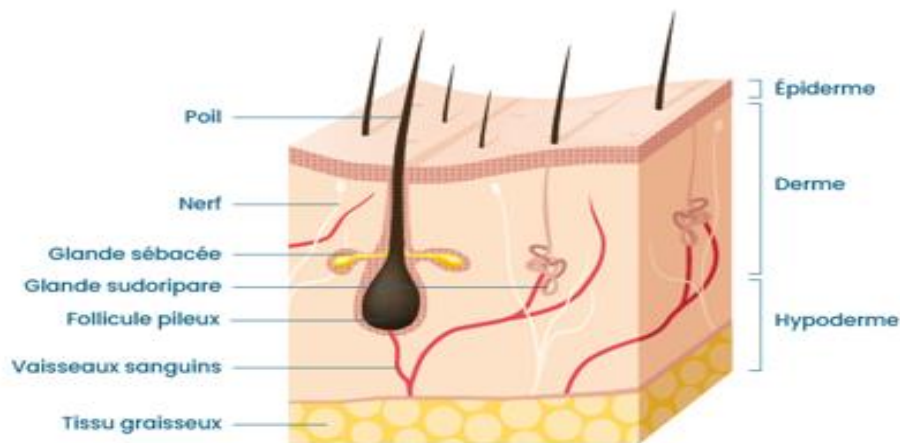


Figure 1.1 : Structure de la peau humaine et ses différentes couches.

3. Rôle de la peau

La peau est loin d'être seulement un revêtement : elle a un rôle actif dans de nombreux processus biologiques et biochimiques.

3.1. Rôle de protection

- ✓ Fournit une protection mécanique contre les traumatismes physiques grâce à sa structure en couches [5].
- ✓ Offre une protection chimique en empêchant la pénétration de substances nocives [5].
- ✓ Protège contre les radiations UV grâce à la production de mélanine et aux mécanismes de réparation de l'ADN [8].

Chapitre 1 : Vieillessement et ses effets cliniques

- ✓ Agit comme une barrière antimicrobienne et immunitaire, empêchant l'invasion microbienne et combattant les pathogènes [5].

3.2 Rôle dans la thermorégulation

- ✓ Répond au froid en réduisant la perte de chaleur par vasoconstriction et en générant de la chaleur par frissons.
- ✓ Répond à la chaleur en augmentant la perte de chaleur par vasodilatation et refroidissement par évaporation via la transpiration [9].

3.3. Rôle métabolique

- ✓ Synthèse de vitamine D3 : Synthétise la vitamine D3 lors de l'exposition aux radiations UVB, cruciale pour l'absorption du calcium [10].
- ✓ Synthèse de lipides : Stocke et libère des lipides dans l'hypoderme [11].

3. 4. Autres rôles

- ✓ Absorbe des substances par divers chemins, ce qui peut être utilisé pour l'administration de médicaments ou conduire à l'absorption de toxines [5].
- ✓ Maintient l'hydratation par divers mécanismes, y compris les facteurs hydratants naturels et les aquaporines [11].
- ✓ Permet la perception sensorielle de la douleur, du toucher, de la pression et de la température grâce aux terminaisons nerveuses et aux récepteurs [12].

4. Causes de vieillissement de la peau

4.1 Facteur génétique

Le vieillissement intrinsèque est influencé par notre patrimoine génétique et notre horloge biologique, entraînant un ralentissement des systèmes enzymatiques et du renouvellement cellulaire. Les mutations de l'ADN, les erreurs de réplication, le raccourcissement des télomères et des mécanismes de réparation de l'ADN moins efficaces contribuent également [5, 13,14].

4.2 Production des radicaux libres

4.2.1 Stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO), comme les radicaux libres, sont des molécules pro-oxydantes produites naturellement par l'organisme. Dans des conditions normales, ces espèces sont neutralisées par les antioxydants, maintenant un équilibre oxydant/antioxydant essentiel. Le stress oxydatif survient lorsque il y'a une surproduction de ces molécules réactives ou lorsque il y'a un manque de substances protectrices dans l'organisme (les antioxydants) perturbant l'équilibre entre oxydants et antioxydants. Ce déséquilibre peut être provoqué par beaucoup de facteurs : l'exposition à des radiations ionisantes (comme une exposition excessive au soleil ou à la radioactivité), et des choix de mode de vie malsains tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, l'obésité et un exercice physique intense [15, 16].

4.2.2 Radicaux libres

Un radical libre est une entité chimique, qui peut être soit une molécule ou un simple atome très réactif, possédant au moins un électron non apparié dans son orbitale externe. Cette orbitale peut être liante, non liante ou anti liante, ce qui affecte les propriétés chimiques et structurales du radical. Le radical libre cherchera toujours à stabiliser son orbitale en captant un électron, se réduisant ainsi en oxydant un autre composé [17].

4.2.2.1 Espèces réactives d'oxygène

L'oxygène, molécule essentielle pour la vie, joue un rôle central dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Durant l'activité mitochondriale, 0,4 à 4 % des électrons s'échappent, réagissent avec l'oxygène cytoplasmique et génèrent des espèces réactives d'oxygène, divisées en radicaux et non-radicaux [18, 19].

✓ Radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$:

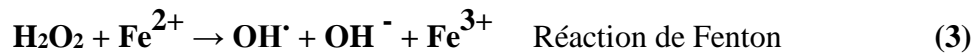
Est le radical libre le moins réactif du stress oxydatif, ne traversant pas directement la membrane plasmique. Il se dismute spontanément au pH physiologique en produisant du peroxyde d'hydrogène via la réaction suivante [20] :



✓ Radical hydroxyle OH^{\cdot} :

Considéré comme l'ERO la plus réactive, le radical hydroxyle est impliqué dans des maladies comme le cancer et le SIDA, causant directement des dommages oxydatifs à l'ADN. Le radical

hydroxyle est générer à partir du peroxyde d'hydrogène dans la réaction de Fenton ou à partir de l'anion superoxyde dans la réaction d'Haber-Weiss [20 ; 21] :



La production des radicaux libres, notamment les radicaux libres oxygénés, devient moins contrôlée avec l'âge, en raison d'une altération des enzymes antioxydantes comme le superoxyde dismutase, la catalase ou la glutathion peroxydase. Cela favorise leur action destructive sur les protéines cutanées (collagène, élastine, acide hyaluronique) et leurs production des produits toxiques ou d'agglomérats protéiques. Ils peuvent aussi endommager les membranes riches en acides gras polyinsaturés et provoquer des dégradations au niveau de l'ADN simple ou double brins provoquant des mutations et l'apoptose des cellules [3].

4.3 La glycosylation

La glycosylation est un processus spontané et irréversible, qui se fait entre un sucre et un acide aminé d'une protéine. Elle se fait en trois étapes et aboutit à la génération des produits de glycosylation avancés (en anglais Advanced Glycation end Products : AGEs). Cette glycosylation augmente avec l'âge. Elle affecte les protéoglycanes, l'élastine, le collagène et les glycoprotéines dans la peau, et provoque le durcissement des fibres, la perte d'élasticité de la peau et des fonctions enzymatiques et de facteurs de croissance altérées, en formant des liaisons irréversibles entre les produits glyqu s. Ces liaisons peuvent aussi entraîner la formation de radicaux libres [3].

4.4 La ménopause et certaines pathologies

La ménopause accélère considérablement le vieillissement cutané intrinsèque en raison de la carence en œstrogènes. Les récepteurs aux œstrogènes dans les kératinocytes, les fibroblastes, les follicules pileux et les glandes sébacées sont affectés, entraînant une diminution de la production de kératinocytes et de collagène, une réduction des niveaux d'acide hyaluronique et une hydratation cutanée altérée. Cela se traduit par un amincissement de la peau, une perte de collagène, une diminution du tonus cutané et l'apparition de couperose. La présence d'androgènes peut également entraîner une hyperpilosité et une alopécie. Des problèmes psychologiques tels que la dépression peuvent également accélérer le vieillissement intrinsèque [22].

5. Effet de vieillissement sur le système nerveux

Le cerveau subit une atrophie avec l'âge, entraînant une diminution du volume cérébral, notamment au niveau de la matière grise et de la substance blanche. Le vieillissement des centres nerveux, et plus particulièrement les pertes neuronales corticales, entraîne des modifications dans la fonction cérébrale. Ces pertes, bien que naturelles, peuvent impacter les capacités cognitives et constituer un facteur de risque pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

La monoamine oxydase (MAO) est une enzyme impliquée dans le vieillissement et les maladies liées à l'âge. Cette enzyme existe sous deux isoformes : la MAO-A et la MAO-B, son activité augmente avec l'âge, entraînant une augmentation du stress oxydatif et une altération de la concentration de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. Cette augmentation de l'activité de la MAO peut contribuer à des maladies neurodégénératives, des troubles métaboliques et des problèmes cardiaques [23].

5.1 Monoamines oxydases (MAO)

Les monoamines oxydases (MAO) 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, tels que : la sérotonine, la norépinephrine, la β -phényléthylamine et la dopamine [23]. Dans cette famille d'enzyme, on dénombre deux isoformes :

- MAO-A : Présente dans la muqueuse gastro-intestinale, elle joue un rôle dans le métabolisme de la sérotonine dans le cerveau [24].
- MAO-B : Enzyme majeur des plaquettes et des cellules gliales [25], joue un rôle important dans la dégradation de la dopamine [26].

Ces deux enzymes partagent une identité d'acide aminé à 70% [27] mais il existe une spécificité de substrat chez les deux enzymes, la MAO-A métabolisant plutôt la sérotonine, la MAO-B 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 [28]. Il est important de signaler que la MAO-B génère également une neurotoxine appelée : 1-Méthyl-4-Phenylpyridinium qui est un agent causal de la maladie de Parkinson (MP) [27]. L'inhibition de cette enzyme contribue aussi bien à l'augmentation des taux de dopamine dans le système nerveux central (SNC), que la diminution des taux de neurotoxines causant la MP.

Chapitre 1 : Vieillesse et ses effets cliniques

Ceci explique notre intérêt, dans le cadre de notre mémoire de master, d'étudier in silico l'inhibition de cette enzyme par quelques composés connus dans la littérature par leurs puissants pouvoirs antioxydant.

5.2 Structure et rôle physiologique de la MAOB

MAOB se trouve sous forme homodimère dont chaque sous unité contient 520 acides aminés avec un poids moléculaire de 59 000 Da [29 ,30]. 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) [29].

-Le deuxième est un domaine hydrophobe de liaison au substrat entouré par des résidus principalement aromatiques et aliphatiques (triade catalytique) [27].

-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 [31].

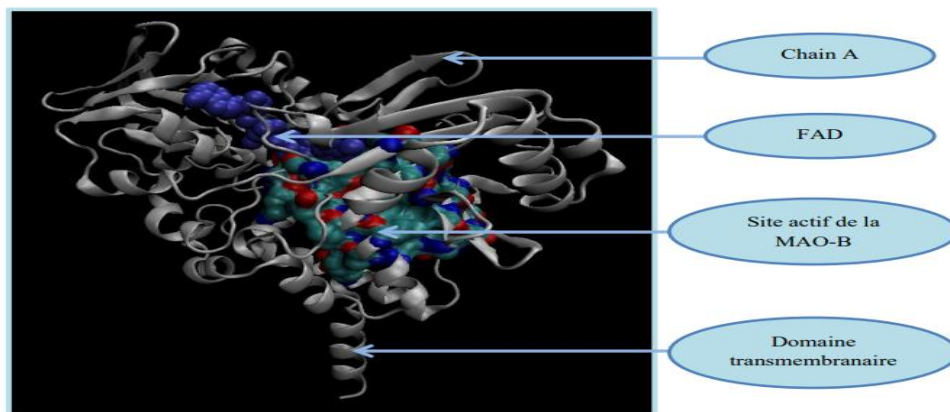


Figure 1.2 : Structure cristallographique de la MAOB humaine

La MAOB joue un rôle important dans le système nerveux central (SNC) où elle est impliquée dans le métabolisme de la dopamine (neurotransmetteur) en catalysant la désamination oxydative de ce dernier [23]. L'activité anormale des MAOB est impliquée dans les maladies neurologiques comme MP et MA où elles se trouvent en grande quantité [29].

5.3 Inhibiteurs de la MAOB

La MAOB constitue une cible thérapeutique importante dans le traitement de la Maladie de Parkinson car elle catalyse la décomposition de la dopamine (neurotransmetteur) en générant plusieurs produits chimiques neuro-toxiques, telles que le peroxyde d'hydrogène, l'ammoniac

et les aldéhydes [32]. Les inhibiteurs de la MAOB ayant pour effet d'augmenter la disponibilité de la dopamine dans le cerveau, ils sont classés en deux types en fonction de leur mode d'action :

5.3.1 Inhibiteurs réversibles

Ils inhibent l'enzyme en faisant intervenir des interactions faibles non covalente vis-à-vis du site actif [33]. Dans cette classe d'inhibiteurs nous pouvons citer : Le safinamide, Les dérivés Indazole-5-carboxamides,

5.3.2 Inhibiteurs irréversibles

Dans cette classe, les inhibiteurs forment une liaison covalente avec l'enzyme et ne peuvent plus se dissocier du site de liaison. Dans ce cas, l'enzyme est bloqué jusqu'à nouvelle synthèse enzymatique. Dans cette classe, nous citons : Rasagiline (commercialisé sous le nom de AZILECT), Selegiline et Iproniazide [33].

6. Antioxydants

6.1 Définition

Un antioxydant est une substance qui, lorsqu'elle est présente dans un milieu, à des concentrations inférieures à celles d'un substrat (protéine, acides gras, acides nucléiques,...), empêche ou ralentisse significativement son oxydation. Le corps produit des antioxydants, pour se protéger des effets néfastes des ERO. C'est ce que on appelle des antioxydants endogènes, on distingue : les enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), les protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et les systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A ceci se joint quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydantes. Les antioxydants exogène sont apportées par l'alimentation, on distingue parmi eux : les caroténoïdes, les flavonoïdes et les vitamines A, B et C [34].

Notre étude porte une contribution théorique à l'aide des moyens de la chimie théorique à comprendre et expliquer au niveau atomique l'activité antioxydante de quelque composé d'origine naturelle.

6.2 Antioxydants naturels : Présentation des molécules étudiées

6.2.1 Resvératrol

6.2.1.1 Origine et structure

Chapitre 1 : Vieillesse et ses effets cliniques

Le nom IUPAC du resvératrol est (E)-5-(4-hydroxystyryl) benzène-1,3-diol, il est également connu sous le nom de trans-3,5,4'-trihydroxystilbène (**Figure 1.1**). Le resvératrol est un polyphénol, un type de composé organique que l'on trouve dans de nombreuses plantes et de fruits, notamment le raisin, les cacahuètes, [35].

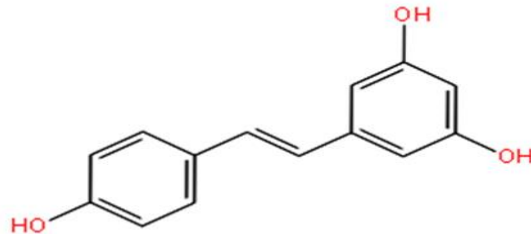


Figure 1.3 : Structure chimique du Resvératrol

6.2.1.2 Effets thérapeutiques

Le resvératrol a suscité une attention significative ces dernières années en raison de ses potentiels de bienfaits thérapeutiques :

- ❖ Antioxydant : Le resvératrol agit comme un antioxydant, protégeant les cellules des dommages causés par les radicaux libres [36].
- ❖ Anti-inflammatoire : Il peut réduire les réponses inflammatoires en inhibant les médiateurs pro-inflammatoires : combattant potentiellement l'inflammation chronique [37].
- ❖ Protecteur cardiovasculaire : Le resvératrol protège le système cardiovasculaire aujourd'hui, réduisant le risque cardiovasculaire de 40 % grâce à son effet antioxydant sur le cholestérol [38].
- ❖ Anticancéreux : Ce type de stilbène est le premier élément naturel capable de bloquer ou d'arrêter différentes étapes du développement du cancer [38].
- ❖ Améliorateur métabolique : Il a été démontré que le resvératrol améliore le métabolisme énergétique et réduit la dégradation des protéines [39].

6.2.2 Acide ascorbique (Vitamine C)

6.2.2.1 Origine et structure

Chapitre 1 : Vieillesse et ses effets cliniques

La vitamine C est un acide organique, son nom IUPAC est : (2R)-2-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-2H-furan-5-one. La vitamine C se trouve en grande quantité dans les végétaux contenant de la chlorophylle et des caroténoïdes, tels que les légumes, et les fruits frais. Les fruits riches en vitamine C comprennent les groseilles, les fraises, les citrons, les oranges, les kiwis et l'acérola. Quant aux légumes frais, on peut citer le chou-fleur, le brocoli, le poivron, la pomme de terre et le persil [40]. L'acide ascorbique présente deux formes optiques, à savoir la forme lévogyre et la forme dextrogyre, mais seule la forme lévogyre, qui est la forme naturelle (acide L-ascorbique), est biologiquement active [41].

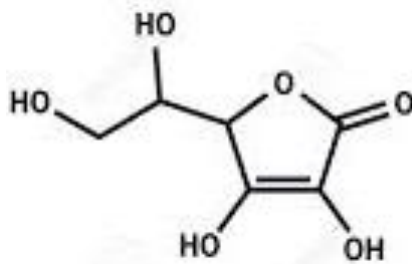


Figure 1.4 : Structure chimique de la vitamine C.

6.2.2.2 Effets thérapeutiques

Les avantages de la vitamine C sont nombreux. Elle joue un rôle crucial dans la prévention des maladies cardiovasculaires en bloquant efficacement la formation de cholestérol jusqu'à 95 %. De plus, elle est essentielle pour renforcer le système immunitaire afin de combattre diverses infections bactériennes et virales. L'administration de vitamine C par voie intraveineuse a montré des résultats prometteurs dans le traitement de maladies telles que la polio, l'hépatite B et C, la rougeole, la varicelle, l'herpès, la maladie de Lyme, la mononucléose, entre autres. Elle est également reconnue pour neutraliser de nombreux poisons et toxines, comme l'amanite phalloïde, ainsi que pour éliminer les polluants, les pesticides carcinogènes et les métaux lourds tels que le mercure, le cadmium et le plomb. De plus, la vitamine C régule le métabolisme du calcium pour prévenir la décalcification et l'ostéoporose. Cette substance neutralise les radicaux libres, ce qui ralentit le processus de vieillissement [42].

6.2.3 Génistéine

6.2.3.1 Origine et structure

Chapitre 1 : Vieillesse et ses effets cliniques

La génistéine est une isoflavone, son nom IUPAC est 5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphényl) chromen-4-one, elle est présente naturellement dans les plantes. Le soja est la plante qui renferme la plus forte concentration de génistéine, atteignant jusqu'à 3 mg/g [43, 44].

La graine de soja est composée de trois fractions principales.

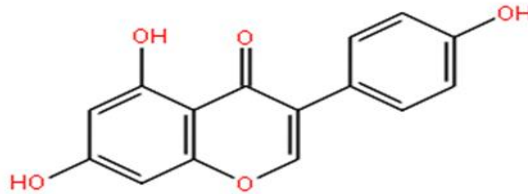


Figure 1.5 : Structure chimique de génistéine.

6.2.3.2 Effets thérapeutiques

- ❖ La génistéine inhibe certaine interaction entre leucocytes et endothélium, modulant ainsi l'inflammation vasculaire qui joue un rôle majeur dans la pathogenèse de l'athérosclérose [44].
- ❖ La génistéine peut bloquer la croissance incontrôlée des cellules associées au cancer.

6.2.4 L-Rhamnose

6.2.4.1 Origine et structure

Le nom IUPAC du L-rhamnose est (2R,3R,4S,5S)-2,3,4,5-tétrahydroxyhexanal, est un sucre présent principalement sous forme d'hétéroside dans divers végétaux [45-47]. Certains composés rhamnosylés peuvent également être produits par des bactéries telles qu'*Escherichia Coli* ou *Lactobacillus Rhamnosus* [48, 49].

Le l-rhamnose est un type de sucre naturel appelé "désoxyose" car il ne possède pas de groupe hydroxyle en position 6. Il fait partie de la série des sucres naturels de configuration "L". Cette série provient d'une configuration stéréo-isomérique spécifique de l'atome de carbone en position 2 (ici en configuration S). En conséquence, sa structure dévie la lumière polarisée vers la gauche, ce qui le rend lévogyre, à la différence de ses homologues de la série "D" qui dévient la lumière polarisée vers la droite [50].

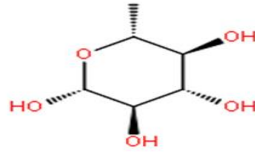


Figure 1.6 : Structure chimique du 1- α -rhamnose.

6.2.4.2 Effets thérapeutiques

- D'après Seedeve, P. (2024), α -L-rhamnose isolée de *Grateloupia lithophila* présente une activité antioxydante remarquable, évaluée par les tests DPPH et ABTS. Elle possède également une activité anticoagulante, confirmée par les tests APTT et PT ce qui lui confère un intérêt thérapeutique potentiel contre le stress oxydatif et les troubles de la coagulation [51].
- Le 1- α -Rhamnose a démontré une activité antidiabétique dans l'étude menée par Seedeve, P et al. (2020). Le α -L-rhamnose a également joué un rôle protecteur vis-à-vis des cellules β pancréatiques, ce qui souligne son potentiel dans le traitement du diabète de type 2 [52].
- Elle présente une activité dermatologique notable, en particulier dans la prévention du vieillissement cutané. Selon Andrès, E et al. (2006) [53].
- Le 1-rhamnose, reconnu comme antigène, présente un potentiel pharmaceutique dans le développement de vaccins et d'agents antitumoraux grâce à sa capacité à stimuler le système immunitaire [54].

6.2.5 Ubiquinone (Coenzyme Q 10)

6.2.5.1 Origine et structure

Le coenzyme Q, également connu sous le nom d'ubiquinone (abrégé en Q), appartient à la famille des quinones isoprénoïdes. Son nom IUPAC est : 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(3-methylbut-2-enyl) cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**Figure 1.7**).

Références Bibliographiques

- [1] Boutonnat J. Histologie-Etude des tissus ; PCEM1 - Disponible sur: http://umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0708/BOUTONNAT_Jean/BOUTONNAT_Jean_P01/BOUTONNAT_Jean_P01.pdf
- [2] Montagnat-Rentier C. Vieillessement de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients. Thèse de Doctorat en pharmacie diplôme d'état. Université Joseph Fourier, faculté de pharmacie de Grenoble, 1 :17, **2014**.
- [3] Saurat J.H. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Paris, France : Édition. Elsevier-Masson:1152, **2008**.
- [4] Battistella M., Baspeyras M., Dahan S., Dega H. Prise en charge du vieillissement cutané : les cellules souches comme avancée majeure en dermo-cosmétique. Ann Dermatol Vénérologie, 2HS(140) :25-28. **2013**
- [5] Méliissopoulos A., Levacher C., Robert L., Ballotti R. La peau : structure et physiologie. Paris, France : Édition. Techniques et Documentation : Lavoisier, 2012:272, **2012**.
- [6] Prost-Squarcioni C., Fraitag S., Heller M., Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. Ann Dermatol Vénérologie. 1, part3(135) :5-20, **2008**.
- [7] Martini M-C. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Cachan, France : Édition. Médicales internationales : Lavoisier, :500, **2011**.
- [8] Meunier L. Photoprotection (interne et externe). EMC - Dermatol. **2008** ; [98- 944-A-10]:1-14, **2008**.
- [9] Thermorégulation. Ann Dermatol Vénérologie. Édition. Elsevier Masson, 11, Part 2(132) :59-60, **2005**
- [10] Leccia M.T., Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. Ann Dermatol Vénérologie, 140(3) :176-182, **2013**.
- [11] Hernandez M., Mercier-Fresnel M.M. Le nouveau précis d'esthétique cosmétique : préparation aux examens d'Etat. Paris: Vigot 7^eédition:389. **2006**.
- [12] Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénérologie, 136, Supplément 6:S247-S251, **2009**.
- [13] Boisnic S., Branchet M.C. Vieillessement cutané chronologique. EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét , [50-050-A-10]:1-7, **2005**.
- [14] Branchet M.C., Boisnic S. Le vieillissement cutané chronobiologique. Rev Soignant En Gériatrie, (18):12-14, **2005**.

- [15] Christophe P., Christophe S. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Edition Springer : 84, **2011**.
- [16] Boubekri C. Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Thèse de Doctorat, université Mohamed Khider – Biskra , 2 :44-45. **2014**.
- [17] Goudable J., Favier A. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme* ,2(11) :115-120. **1997**.
- [18] Delattre J., Beaudoux J.L., Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques. Première édition. Édition. Techniques et Documentation : Lavoisier, Paris, 547. **2005**.
- [19] Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C. Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, 62(10):628-638. **2007**.
- [20] Zerargui F. Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives. Thèse de Doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1, 1 :12-15. **2015**.
- [21] Guillaume L. Caractérisation et modélisation de la réactivité de molécules dérivées de la coumarine avec HO•. Thèse de Doctorat. Université de Paris 11, Orsay, **2005**.
- [22] Archer D.F. Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecological Endocrinology: Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 28(Suppl. 2):2-6. **2012**.
- [23] Markošová K., Dolejš I., Stloukal R., Rios-Solis L., et all. Immobilization and kinetics of monoamine oxidase (MAO-N-D5) enzyme in polyvinyl alcohol gels. *Journal of molecular catalysis B: enzymatic*, 129: 69-74. **2016**.
- [24] Nel M.S., Petzer A., Petzer J.P., Legoabe, L. J. 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic chemistry*, 69: 20-28. **2016**.
- [25] Nel M.S., Petzer A., Petzer, J.P., Legoabe L.J. 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic chemistry*. 69: 20-28. **2016**.
- [26] Jenner P. Mitochondria, monoamine oxidase B and parkinson's disease. *Basal Ganglia*, 2: S3-S7. **2012**.
- [27] Gaweska H., Fitzpatrick P. F. Structures and mechanism of the monoamine oxidase family. *Biomolecular concepts*, 2:365-377. **2011**.
- [28] Christelle C. Monoamine oxydase et athérosclérose : signalisation mitogène et études in vivo. Thèse de doctorat d'université : innovation pharmacologique Toulouse : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier . France :147. **2007**.

- [29] Ramsay R. R. Molecular aspects of monoamine oxidase B. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 69:81-89. **2016**.
- [30] Bolasco A., Fioravanti, R., Carradori S. Recent development of monoamine oxidase inhibitors. *Expert opinion on therapeutic patents*, 15: 1763-1782. **2005**.
- [31] Binda C., et al Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat Struct Biol.* 9(1):22-6. **2002**.
- [32] Riederer P., Muller T. Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, **2017**.
- [33] Michael E., Anil K.R. Monoamine oxidase inhibitors-revisiting a therapeutic principle. *Open journal of depression*, 6:31-68. **2017**.
- [34] Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., et al. Le stress oxydant. *Revue Médical de Liège*, 62,10:628-638. **2007**.
- [35] Siemann E.H., Creasy L.L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American journal of enology and viticulture*, 43 :49-52. **1992**.
- [36] Pacifici R.E., Davies K.J.A. Systèmes de réparation des protéines, des lipides et de l'ADN dans le stress oxydatif : la théorie des radicaux libres du vieillissement revisitée. *Journal de Gérontologie*, 37 :166–180. **1991**.
- [37] Das S., Das D.K. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflammatory allergy drug target*. 6 :168-73. **2007**.
- [38] Aluyen, J.K., Ton Q.N., Tran T., Yang A.E., et al .Resveratrol potential as anticancer agent. *Journal of Dietary Supplements*, 9 :45–56. **2012**,
- [39] Chen K.H., Cheng M.L., Jing Y.H., Chiu D.T., et al. Le resvératrol améliore les troubles métaboliques et la fonte musculaire chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine. *Le tourillon américain de la physiologie : Endocrinologie et métabolisme*. 301 (5) :853–863. **2011**.
- [40] Kadi R. Etude théorique de l'effet de substitution d'un groupement OH par un halogène sur l'acide ascorbique. *Mémoire de Master. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou*. 1 : 4. **2017**.
- [41] Debbache A., Soualmi M. Effet de deux méthodes de séchage, lyophilisation et microonde, sur l'évaluation de la vitamine C dans le poivron vert (*Capsicum annum L*). *Mémoire de Master. Université Kasdi Merbah - Ouargla Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département des Sciences Biologiques*, 2 :10-12. **2022**.
- [42] Roulier G. Extrait du livre *Fabuleuses plantes d'Amazonie* .Editions Dangles, **2005**.

- [43] Vitale D.C., Piazza C., Melilli B., Drago F. Isoflavones: estrogenic activity, biological effect and bioavailability. *European Journal of Drug Metabolism Pharmacokinetics*, 38(1):15-25. **2013**.
- [44] Artigot, M.-P. Etude du déterminisme génétique des différences de teneurs et de profils en isoflavones dans la graine de soja. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse, 1 :18-25. **2012**.
- [45] Labib R.M., Srivedavyasari R., Youssef F.S., Ross S.A. Secondary metabolites isolated from *Pinus roxburghii* and interpretation of their cannabinoid and opioid binding properties by virtual screening and in vitro studies». *Saudi pharmaceutical journal*, 26(3):437- 444. **2018**.
- [46] Liu W.Y., Liou S.S., Hong T.Y., Liu I.M. Protective effects of hesperidin (citrus flavonone) on high glucose induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for diabetic retinopathy». *Nutrients*, 9(12). **2017**.
- [47] Peng F., Peng P., Xu F., Sun R.C. Fractional purification and bioconversion of hemicelluloses. *Biotechnology advances*, 30(4):879-903. **2012**.
- [48] Yoon J.A., Kim B.G., Lee W.J., Lim Y., et all. 2012. Production of a novel quercetin glycoside through metabolic engineering of *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*, 78(12):4256-4262. **2012**.
- [49] Wicken A.J., Ayres A., Campbell L.K., Knox K.W. Effect of growth conditions on production of rhamnose containing cell wall and capsular polysaccharides by strains. *Journal of Bacteriology*, 153(1):84-92. **1983**.
- [50] Gormand P. Synthèse et étude de dérivés du l-rhamnose pour le développement d'agents anticancéreux. Mémoire. Université du Québec à Chicoutimi, **2022**.
- [51] Seedeви P. Antioxydant and anticoagulant activity of crude polysaccharide and α -l-rhamnose from *Grateloupia lithophila*. *Biomass Conversion and Biorefinery*. 14(14) : 15587-15595. **2024**.
- [52] Seedeви P., et all. Anti-diabetic activity of crude polysaccharide and rhamnose-enriched polysaccharide from *G. lithophila* on streptozotocin (STZ)-induced in wistar rats. 10(1):556. **2020**.
- [53] Andrès E., et all. Pharmacological properties of rhamnose-rich polysaccharides, potential interest in age-dependent alterations of connectives tissues. 54(7) : 420-425. **2006**.
- [54] Karmakar P., et all. Synthesis of a liposomal MUC1 glycopeptide-based immunotherapeutic and evaluation of the effect of l-rhamnose targeting on cellular immune responses». *Bioconjugate chemistry*, 27(1) : 110- 120. **2016**.

Chapitre 1 : Vieillessement et ses effets cliniques

[55] Nowicka B., Kruk J. Occurrence, Biosynthesis and function of isoprenoid quinones. *Biochimica Biophysica Acta*, 1797:1587–1605. **2010**.

[56] Gonzalez L. Biosynthèse de l'ubiquinone : étude biochimique de Coq6 de *S. cerevisiæ*, impliquée dans l'hydroxylation en C-5, Thèse de doctorat de Biochimie, Université Pierre et Marie Curie, **2015**.

[57] Laredj L.N., Licitra F., Puccio H.M. The molecular genetics of coenzyme Q biosynthesis in health and disease. *Biochimie*, 100C: 78-87. **2014**.

Chapitre 2

*Méthodes de la chimie
théorique utilisées*

1. Introduction

La modélisation moléculaire est un domaine de recherche scientifique multidisciplinaire, qui exploite les lois de la chimie, de la physique et de la biologie via des programmes informatiques spécifiques dans le but de construire un modèle moléculaire représentatif du système réel. Ce modèle est ensuite utilisé pour calculer des propriétés physico-chimiques du système étudié, prédire des informations à différentes échelles de complexité et expliquer certains faits expérimentaux.

Nous présentons dans ce chapitre les différentes méthodes de la chimie théorique, à savoir la mécanique quantique et la mécanique moléculaire, et en aval, les techniques de drug design.

2. Méthodes de la Chimie Théorique

2.1 Mécanique quantique

La mécanique quantique révélant un monde gouverné par des probabilités et la dualité onde-particule. Une application significative de la mécanique quantique réside dans la chimie théorique, où elle fournit les outils pour déchiffrer les complexités des propriétés électroniques et des interactions moléculaires [1].

Les méthodes de modélisation fondées sur la mécanique quantique (MQ) offrent un moyen de comprendre et de décrire les systèmes microscopiques. Ces méthodes reposent sur le concept de fonction d'onde Ψ pour représenter l'état du système [1].

2.1.1 Equation de Schrödinger

La fonction d'onde Ψ peut être déterminée en résolvant l'équation de Schrödinger relative aux états stationnaires, c.à.d. d'énergie constante. Cette équation s'écrit sous forme d'une équation aux valeurs propres suivantes (équation 2.1) [1,2] :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (2.1)$$

\hat{H} : L'opérateur Hamiltonien

Ψ : La fonction d'onde

E : L'énergie du système

Il s'agit d'une équation qui exprime que lorsqu'on applique l'opérateur hamiltonien qui est non relativiste, désigné par \hat{H} , à la fonction d'onde Ψ dépendant des coordonnées de toutes les particules (noyaux et électrons), on obtient la même fonction Ψ multipliée par une constante E . Cette constante E représente l'énergie totale du système [1].

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie théorique utilisées

L'équation de Schrödinger détermine la fonction d'onde Ψ d'un système quantique, qui contient toute son information, en utilisant l'opérateur Hamiltonien. Pour un système moléculaire comprenant à la fois des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R). H s'écrit de la manière suivante en (u.a) (eq2.2) [1] :

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) \quad (2.2)$$

\hat{T}_E et \hat{T}_N : Les opérateurs énergie cinétique des électrons et des noyaux. \hat{V}_{EE} et \hat{V}_{NN} et \hat{V}_{EN} : Sont respectivement les opérateurs énergie potentielle électron-électron, noyau-noyau et électron-noyau.

Des solutions exactes à l'équation de Schrödinger n'existent que pour quelques cas simples, tels que [2] :

- une particule dans une boîte de potentiel
- l'oscillateur harmonique
- une particule dans une sphère
- L'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes

Pour cela, sa résolution mathématique pour les atomes et molécules polyélectroniques, nécessitant des approximations comme celle de Born-Oppenheimer [2].

2.1.2 Approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer, introduite en 1927, est un concept fondamental en chimie quantique qui simplifie le calcul des fonctions d'onde moléculaires. Elle permet de traiter séparément le mouvement nucléaire et électronique au sein d'une molécule, réduisant ainsi considérablement la complexité de l'équation de Schrödinger. Cette approximation repose sur la différence de masse substantielle entre les noyaux et les électrons, conduisant à l'hypothèse que les noyaux sont essentiellement stationnaires par rapport aux électrons, qui se déplacent beaucoup plus rapidement [4].

2.1.3 Méthodes de calculs en chimie quantique

La mécanique quantique repose sur une variété de méthodes de calcul, chacune possédant des caractéristiques uniques. Sélectionner la méthode appropriée est crucial pour la réussite de la recherche .

2.1.3.1 Méthodes *ab initio*

Les méthodes *ab-initio* en chimie théorique reposent sur la résolution des équations de la physique quantique sans recours à des paramètres ajustés expérimentalement. Elles calculent rigoureusement les intégrales sans approximations autres que celles de Born-Oppenheimer et des orbitales, contrairement aux approches empiriques. Cette modélisation permet de prédire les propriétés moléculaires à partir de bases théoriques non ajustées [5].

2.1.3.2 Méthode de *Hartree-Fock*

Est une méthode variationnelle qui permet de résoudre l'équation de Schrödinger à travers un processus auto-cohérent, en recherchant les spin-orbitales optimales qui minimisent l'énergie électronique [6].

Le système d'équations de Hartree-Fock ne considère que les orbitales spatiales, le spin étant intégré lors du remplissage des orbitales en plaçant deux électrons par orbitale spatiale. Les équations de Hartree-Fock ne peuvent être résolues que par une approche itérative, connue sous le nom de méthode à champ auto-cohérent (SCF : Self Consistent Field), car les itérations se poursuivent jusqu'à ce que le champ électrostatique ressenti par un électron devienne stable [7].

2.1.3.3 Méthodes *post HF*

Dans la méthode Hartree-Fock, seul le terme d'échange, qui concerne les électrons ayant le même spin, est pris en compte, tandis que le terme relatif aux électrons de spin antiparallèle est ignoré ; ce dernier est désigné sous le nom de « corrélation électronique ». De ce fait, plusieurs améliorations ont été suggérées, menant à ce que l'on appelle les méthodes « post Hartree-Fock ». Deux grandes catégories de méthodes ont été élaborées, reposant sur : la théorie de l'interaction de configuration (CI) et la théorie des perturbations (Møller-Plesset) Bien que ces méthodes soient très efficaces, leur utilisation raisonnable se limite à des systèmes comportant un nombre restreint d'atomes [8-12].

2.1.3.4 Méthodes *semi-empiriques*

Les méthodes semi-empiriques combinent des données expérimentales (via des paramètres ajustés) pour approcher certaines étapes calculatoires, tout en traitant d'autres composantes de manière théorique. Elles offrent un bon compromis entre le coût computationnel et la précision, les rendant adaptées aux systèmes de taille moyenne à grande [3,13].

Les méthodes semi-empiriques populaires incluent MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), la méthode AM1 (Austin Model 1), et la méthode PM3 (ParametricMethod3) [3,13].

➤ Différence entre les méthodes ab-initio et semi-empiriques

Le tableau 2.1 permet de comparer les méthodes ab-initio et semi-empiriques en détaillant leurs avantages et inconvénients respectifs [14].

Tableau 2.1 : Comparaison des méthodes ab-initio et semi-empiriques.

Méthodes Ab-initio	Méthodes Semi-Expérimentales
<ul style="list-style-type: none"> * Visent une haute précision en utilisant des approximations minimales. * Sont purement théoriques, s'appuyant uniquement sur des lois physiques fondamentales. * Peuvent calculer explicitement les effets de corrélation électronique. * Nécessitent généralement un temps et des ressources computationnels significatifs [14]. 	<ul style="list-style-type: none"> * Fournissent des résultats qualitatifs et sont plus rapides que les méthodes ab-initio. * Incorporent des paramètres expérimentaux pour simplifier les calculs. * Négligent généralement les effets de corrélation électronique. * Nécessitent moins de temps computationnel, les rendant adaptées à des systèmes plus grands [14].

2.1.3.5 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT) est une méthode computationnelle puissante utilisée pour prédire et comprendre les propriétés électroniques des systèmes quantiques. Elle s'appuie sur un principe fondamental établi par Hohenberg et Kohn en 1964, qui stipule que toutes les propriétés de l'état fondamental d'un système d'électrons et de noyaux sont déterminées entièrement par la densité électronique [15 ,16].

En 1965, Kohn et Sham ont démontré l'existence d'une fonctionnelle universelle qui permet de calculer l'énergie d'un système quantique avec N particules à partir de la densité électronique (ρ) [16].

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2 \dots, \vec{r}_N)|^2 d\vec{r}_1, d\vec{r}_2 \dots d\vec{r}_N \quad (2.3)$$

L'énergie de l'état fondamental s'exprime comme suit pour un potentiel donné $v(r)$ [4] :

$$E[\rho] = \int v(r)\rho(r)dr + F[\rho] \quad (2.4)$$

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie théorique utilisées

Pour un système composé d'électrons et de noyaux, $v(r)$ correspond à l'attraction coulombienne électron-noyaux et $F[\rho]$ à la somme des contributions des énergies cinétique, coulombienne électron-électron, d'échange et de corrélation. Les expressions de ces deux termes sont méconnues. Pour faire face à ce problème, Kohn et Sham ont suggéré de remplacer le système réel interactif par un système fictif non interactif à densité électronique identique. Dans ce cas, l'opérateur associé à l'énergie cinétique sera déterminé. La fonctionnelle d'énergie exacte s'écrit alors de la manière suivante [4] :

$$E[\rho] = T_0[\rho] + V_{e-e}[\rho] + V_{e-N}[\rho] + V_{xc}[\rho] \quad (2.5)$$

Avec :

$T_0[\rho]$: énergie cinétique de l'état fondamental du système fictif,

$V_{e-e}[\rho]$: énergie potentielle de répulsion entre les électrons,

$V_{e-N}[\rho]$: énergie potentielle d'attraction noyaux-électrons,

$V_{XC}[\rho]$: la fonctionnelle de l'échange-corrélation (contient un terme correspondant à la différence de l'énergie cinétique entre les systèmes réel et fictif ; $\Delta T = T_{\text{réel}} - T_0$) [4].

Les expressions approchées de V_{xc} , calculées sur un ensemble standard de molécules, sont proposées sous forme empirique. On distingue quatre familles de fonctionnelles dérivées d'approximations distinctes [4] :

- ◆ **la fonctionnelle de la densité locale (LDA)**: Suppose que la densité est localement uniforme à un point (r_i), ce qui conduit souvent à une surestimation des énergies d'atomisation et à une sous-estimation des distances interatomiques [4].
- ◆ **Approximation du gradient généralisé (GGA)** : Corrige la LDA en incluant des termes dépendant de la densité et de son gradient au point (r_i), améliorant considérablement les résultats. Des exemples incluent BP86, PW91 et B3LYP [17].
- ◆ **Fonctionnelle méta-GGA** : Améliorations supplémentaires par rapport à la GGA, fournissant une meilleure précision pour des propriétés comme les énergies d'atomisation. Des exemples incluent B95, KCIS, TPSS et VSXC [18].
- ◆ **Fonctionnelle Hybride** : Introduites par Axel Becke, ces fonctionnelles incorporent une partie de l'échange Hartree-Fock, combinée avec des termes de corrélation d'autres approches. La fonctionnelle B3LYP est un exemple largement utilisé [19].

2.1.4 Propriétés électroniques

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie théorique utilisées

Les propriétés électroniques calculées par mécanique quantique, liées à l'évaluation de la réactivité globale et locale des composés étudiés, sont résumées dans le tableau 2.2 [3].

Tableau 2.2 : paramètres électroniques calculées [5].

Propriété	Définition
OMF (Orbitales Moléculaires Frontières)	Ces orbitales, en particulier la HOMO et la LUMO, sont cruciales pour comprendre la réactivité d'une molécule.
HOMO (La plus haute orbitale moléculaire occupée)	L'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie. Une énergie HOMO plus élevée (valeur moins négative) indique une plus grande facilité de donation d'électrons et potentiellement une activité antioxydante plus élevée.
LUMO (La plus basse orbitale moléculaire inoccupée)	L'orbital moléculaire non occupé de plus basse énergie. Elle indique la capacité de la molécule à accepter des électrons.
Gap énergétique	La différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO. Elle reflète la réactivité des fragments moléculaires et la stabilité globale de la molécule.
Moment dipolaire	Reflète l'asymétrie dans la distribution de charge à travers la molécule, indiquant sa polarité.
Fonctions de Fukui	Calculées comme la différence de densité électronique entre le système à N électrons et les systèmes avec $N + \delta$ et $N - \delta$ électrons.
Indice de Fukui	Dérivés des populations de Mulliken de l'HOMO et du LUMO. Ils peuvent être utilisés pour classer la réactivité des molécules au sein de la même famille en fonction des valeurs pour un atome spécifique.

2.2 Mécanique Moléculaire (MM)

2.2.1 Principe

La mécanique moléculaire décrit un système moléculaire comme un modèle « boules et ressorts », où l'énergie potentielle de la molécule dépend des positions des noyaux atomiques, après avoir optimisé la distribution électronique. Ce modèle s'appuie sur un « champ de forces » qui est un modèle mathématique, intégrant des paramètres géométriques et des interactions (électrostatiques, Van der Waals, hydrogène) pour représenter l'énergie potentielle en fonction de la géométrie moléculaire [20].

2.2.2 Champ de force

Les champs de force sont des modèles mathématiques ancrés dans les principes de la spectroscopie vibratoire, utilisés pour déterminer l'énergie potentielle d'une molécule. L'énergie potentielle est décomposée en une somme de termes additifs représentant chacune des interactions intermoléculaire (interaction de Van der Waals, interaction électrostatique, liaison hydrogène), et des interactions intramoléculaire (des liaisons, angles de valences, angles des torsions) [21] :

$$E = E_l + E_a + E_t + E_{vdw} + E_{\text{élc}} + E_{HB} \quad (2.6)$$

Avec :

E_l : est l'énergie de liaison entre deux atomes,

E_a : L'énergie associée aux angles formés par deux liaisons consécutives (angles formés par 3 atomes),

E_t : est associée aux angles de torsion,

E_{vdw} : est l'énergie des interactions de van der Waals,

$E_{\text{élc}}$: est l'énergie des interactions électrostatiques,

E_{HB} : est associée aux liaisons d'hydrogènes .

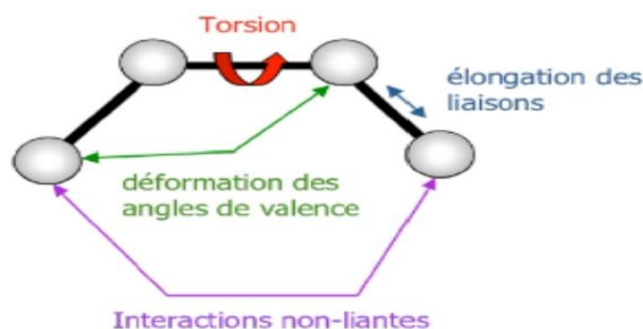


Figure 2.1 : Illustration des Interactions intramoléculaires entre atomes liés et non liés.

Divers champs de force existent, différant par les termes utilisés pour exprimer l'énergie stérique. Le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application au système étudié. Les champs de force les plus habituellement utilisés sont :

***MM2/MM3/MM4 :** Développés par le groupe d'Allinger , initialement pour des molécules simples, améliorés par la suite pour traiter des molécules organiques plus complexes [22].

***OPLS** : Conçu pour optimiser le potentiel de description des propriétés de solvation [23].

***MMFF94** : Un champ de force plus récent développé par Tom Halgren, avec des paramètres dérivés de calculs ab initio. MMFF94s est une variante abordant les problèmes liés aux systèmes d'azote trigonal [24,25].

3. Méthode de Drug Design

La découverte de médicaments par le biais de la synthèse chimique est un processus à la fois long et coûteux, car il nécessite l'évaluation de milliers de molécules pour ne retenir qu'un nombre restreint de candidats. Heureusement, les avancées récentes en chimoinformatique et en bio-informatique structurale ont permis de développer une nouvelle approche computationnelle appelée « Conception de Médicaments ou Drug Design », qui facilite la sélection des molécules candidates [26,27].

Les méthodes de conception de médicaments se divisent en deux grandes catégories, en fonction des informations disponibles (voir **Figure 2.1**) : les approches basées sur la connaissance des ligands (ligand-based ou QSAR) et celles qui reposent sur la structure du récepteur (receptor-based, ou Docking) [28].

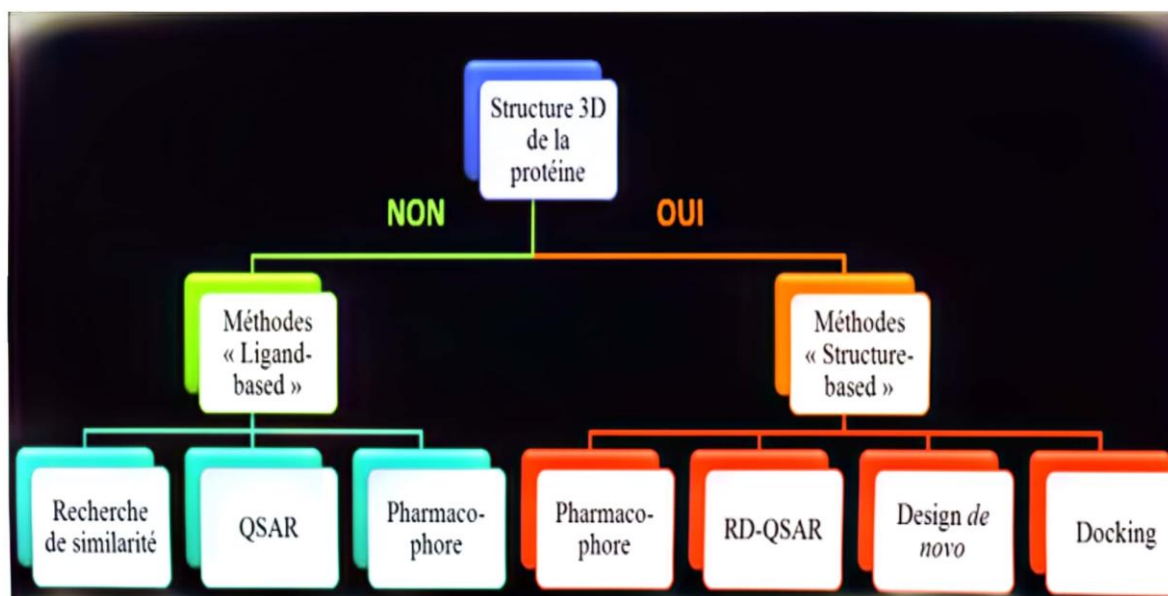


Figure 2.2 : Classement des méthodes de drug design.

Par la suite, nous présentons l'approche utilisée dans notre travail qui est l'approche basée sur le récepteur.

3.1 Approche receptor-based

La méthode de conception de médicaments «**Approche receptor-based**» se concentre sur le développement de médicaments qui interagissent avec des récepteurs spécifiques présents dans l'organisme. Cette approche s'appuie sur des données concernant les structures des récepteurs et des ligands (molécules se liant aux récepteurs) pour élaborer des médicaments capables de se lier spécifiquement aux récepteurs d'intérêt [29].

3.1.1 Principe du docking moléculaire

Le docking moléculaire, également connu sous le nom de « arrimage moléculaire », est une technique bio-informatique qui permet de prédire la structure d'un complexe formé par un récepteur et un ligand. Le récepteur est généralement une protéine, une enzyme ou un acide nucléique, tandis que le ligand peut être une petite molécule ou une autre protéine [30].

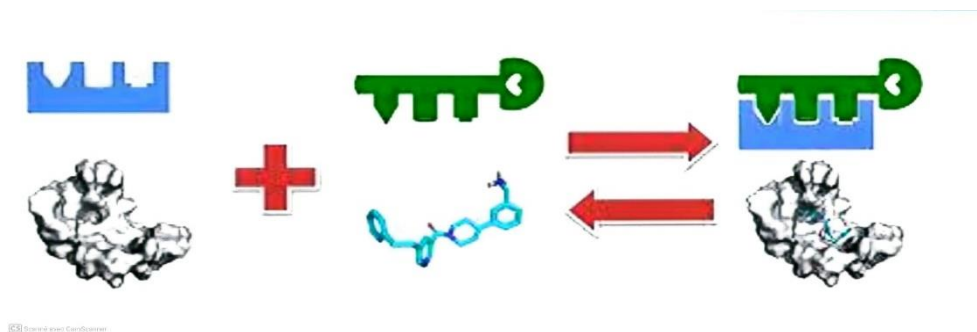
Les logiciels de docking moléculaire reposent sur un algorithme élaboré à partir de données biophysiques (telles que la RMN et la fluorescence) et biochimiques (incluant des modifications chimiques, la mutagenèse et la protéolyse), ainsi que sur des données de complexes ligand-récepteur de référence (RMN, DRX), ainsi que des principes de physico-chimie et des calculs statistiques. Cela permet à cet algorithme de prévoir la manière dont un ligand interagit avec un récepteur en se basant uniquement sur les structures tridimensionnelles des deux systèmes moléculaires [31,32].

3.1.2 Différents types de Docking

On distingue trois catégories de docking, en fonction de la prise en compte de la flexibilité du ligand et/ou du récepteur :

✚ *Docking rigide* :

Dans cette approche, tant le ligand que la protéine sont considérés comme rigides. Le docking rigide ne prend en compte que les rotations et les translations du ligand, ce qui peut restreindre la spécificité et la précision des résultats. Cette méthode illustre le principe de la clé et de la serrure, où seul le ligand (la clé) ayant la taille et la forme appropriées peut s'adapter à la protéine serrure (la serrure) [33].



© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Figure 2.3 : Schéma représentant le concept de « la clé et de la serrure » d'Émile Fischer.

✚ *Docking semi-flexible :*

Dans le cas du docking semi-flexible, le ligand est traité comme flexible tandis que la protéine reste rigide. Prendre en compte cette flexibilité est crucial, car cela permet d'explorer les différentes conformations qu'un ligand peut adopter lorsqu'il se lie au site du récepteur. Cette méthode est couramment utilisée dans la plupart des logiciels de docking, car elle nécessite un temps de calcul relativement court. Cependant, elle demeure approximative, car elle ne prend pas en compte la flexibilité de la cible [33].

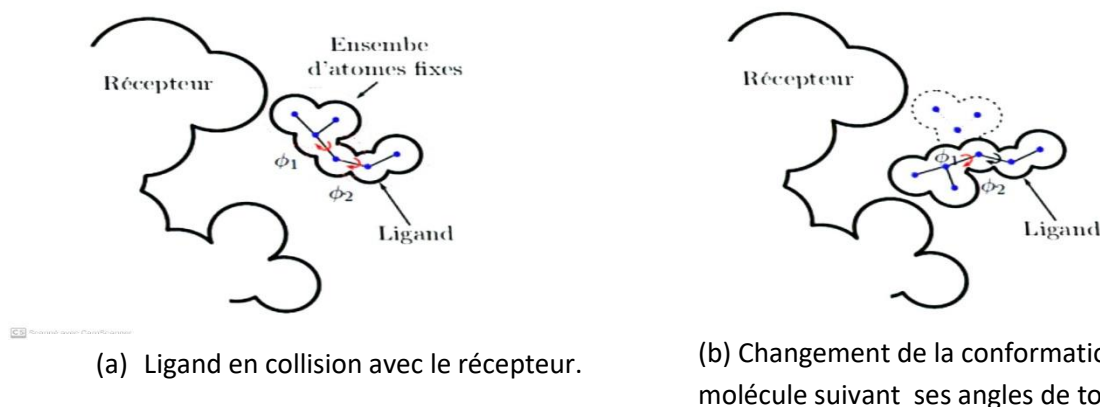


Figure 2.4 : Changement de conformation d'un ligand lorsqu'il interagit avec un récepteur.

✚ *Docking flexible*

Les logiciels de docking flexible prennent en compte la flexibilité des deux entités, à savoir le ligand et le récepteur. Cependant, la flexibilité de la cible est partielle ; elle se limite aux résidus entourant le site actif, dont certains sont considérés comme pertinents en raison de leur rôle favorable dans l'interaction avec le ligand. Ce type de docking a l'avantage de mieux refléter la réalité, mais il entraîne un coût trop élevé en termes de temps de calcul (CPU) [34,35].

3.1.3 Principales étapes de docking moléculaire

En règle générale, le docking moléculaire s'effectue en quatre étapes clés [36] :

❖ *Identification des structures des ligands et de la protéine cible :*

Les informations concernant ces structures proviennent principalement de la cristallographie aux rayons X et de la résonance magnétique nucléaire (RMN). Il est essentiel de souligner que les principaux critères utilisés pour évaluer la qualité de la structure d'une cible incluent la résolution et le facteur R. La résolution indique la précision avec laquelle le modèle cristallographique reflète les données expérimentales. En règle générale, une structure

cristallographique ayant une résolution inférieure à 2 Å est considérée comme une source de données fiable [36].

❖ *Identification du site actif :*

La détermination du site actif (ou de liaison) représente une étape essentielle dans les méthodes basées sur la structure d'une macromolécule cible. Un ligand co-cristallisé avec un récepteur peut fournir des informations sur la localisation du site actif ainsi que sur les acides aminés qui le composent, lesquels peuvent jouer un rôle dans le mécanisme de reconnaissance du ligand docké [36].

❖ *Orientation du ligand dans le site du récepteur :*

Cette phase du docking implique la création de plusieurs poses du ligand. Ces poses reflètent les différentes conformations favorables que le ligand peut adopter dans le site actif de la cible [36].

❖ *Évaluation des conformations du ligand dans le site du récepteur :*

- Scoring

Lors d'une opération de docking, le scoring représente l'étape de classement et d'évaluation des différentes poses du ligand dans le site actif du récepteur, en leur attribuant un score. Ce score permettra, d'une part, de sélectionner la meilleure pose d'un même ligand parmi toutes celles proposées et, d'autre part, de classer les meilleures poses de différents ligands afin d'identifier les plus performants [36].

- Fonctions de scores de consensus

Ces fonctions hybrides intègrent les résultats de plusieurs fonctions de score, dans le but de compenser partiellement les limites de chacune d'elles, tout en évitant leurs erreurs individuelles. L'association de deux ou plusieurs fonctions de score peut ainsi renforcer l'évaluation des conformations d'un ligand dans le site du récepteur [36].

Références bibliographiques

- [1] Clark T. Handbook of computational chemistry. Edition : Wiley, London, **1985**.
- [2] Skurai M., et all. Chemical Letters:89. **1988**.
- [3] Halliche L. Etude théorique de l'activité anti-oxydante de quelques composés de gingembre. Mémoire de master. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, 2 :19. **2023/2024**.
- [4] Born D., Oppenheimer J.R. Zur quantentheorie der molekeln. Annalen der Physik, 84:457. **1927**.

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie théorique utilisées

- [5] Bouakouk-Chitti Z. Contribution à l'étude de molécules d'origines naturelles dotées de bienfaits sur la santé et sur l'environnement. Thèse Doctorat, 2 :34,38. **2020**.
- [6] Rivail J.L. Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes. Deuxième édition, Inter éditions et CNRS Editions **1994**: 313. **1994**.
- [7] Hartree D.R. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field, part I. Theory and Methods Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 24 :89. **1928**.
- [8] Boys S.F. Electronic wavefunctions. II. A calculation for the ground state of the beryllium atom. Proceedings of the Royal Society of London A, 201: 125. **1950**.
- [9] Pople J.A., Binkley J.S., Seeger R. Theoretical models incorporating electron correlation. International Journal of Quantum Chemistry Symposium, 10: 1. **1976**.
- [10] Møller C., Plesset M.S. Note on an approximation treatment for many-electron systems. Physical Review, 46 :618. **1934**.
- [11] Pople J.A. Structural studies using molecular orbital theory. Bulletin des Sociétés Chimiques Belges, 85 :347. **1976**.
- [12] Terrachet-Bouaziz S. Etude théorique du mécanisme catalytique et d'inhibition de la cyclo-oxygénase-2. Thèse de doctorat. Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumédiène, Algérie, N° d'ordre : 08/2011-D/CH. **2011**.
- [13] Soufi A., Hamoudi F. Contribution théorique à l'étude d'une série d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase : propriétés physico-chimiques et docking moléculaire, Mémoire de Master. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, 2 :15. **2023**.
- [14] Radom L. Semi-empirical methods of quantum chemistry. Accounts of Chemical Research, 10(11) :332-338. **1977**.
- [15] Levine I.N. Quantum chemistry. 5th Edition, Prentice Hall, **2000**.
- [16] Parvathaneni M., et all. Journal of Chemical Information and Modeling, **2017**.
- [17] White J.A., Bird D.M. Implementation of gradient-corrected exchange-correlations potentials in car-parrinello total-energy calculations. Physical Review B, 50 (70):4957. **1994**.
- [18] Mazzolari A., et all. Impact of the journal of chemical information and modeling special issue on women in computational chemistry. Journal of Chemical Information and Modeling, 60(7):3328-3330. **2020**.
- [19] Hassanzadeh K., et all. The role of structural C-H compared with phenolic OH sites on the antioxidant activity of oleuropein and its derivatives as a great non-flavonoid family of the olive components: a DFT study. Food Chemistry, 164(1):251-258. **2014**.

- [20] Hohenberg P., Kohn W. Inhomogenous electron gas. *Physical Review*, 136(3B):B864. **1964.**
- [21] Bremner I. Manifestations of excess. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67 :1069. **1998.**
- [22] Allinger N.L., Zhou X., Bergsma J. *The Journal of Molecular Structure. (THEOCHEM)*, 312 :69. **1994.**
- [23] Jorgensen W.L., Tirado-Rives J. The OPLS Potential Functions for Proteins ; Energy Minimization for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. *Journal of the American Chemical Society*. 110 :1657. **1988.**
- [24] Kaminski G.A., Friesner R.A, Tirado-Rives J, Jorgensen W.L, Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides. *Journal of Physical Chemistry B*. 105 :6474-6487. **2001.**
- [25] Kaminski G.A., Friesner R.A, Tirado-Rives J, Jorgensen W.L, Evaluation and Reparametrization of the OPLS-AA Force Field for Proteins via Comparison with Accurate Quantum Chemical Calculations on Peptides. *Journal of Physical Chemistry B*. 105 :6474-6487. **2001.**
- [26] Wang X., Richards N.G.J. *Current Pharmaceutical Design*, 11 :345-356. **2005.**
- [27] Kalyanaraman C., Bernacki K., Jacobson M.P. *Biochemistry*, 44 :2059-2071. **2005.**
- [28] Patrick G.L. *Chimie Pharmaceutique*. Edition de Boeck, Bruxelles, **2003.**
- [29] Bank R.P.D. RCSB Protein Data Bank. Disponible sur : <https://www.rcsb.org/>.
- [30] Alla L. Conception et évaluation des molécules anticancéreuses par approches in silico : inhibiteurs des kinases AKT1 et LMTK3. Thèse de doctorat. Université Mohammed V. Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat, Royaume du Maroc, **2020.**
- [31] Salmaso V., Moro S. Bridging molecular docking to molecular dynamics in exploring ligand-protein recognition process. An overview *Frontiers in Pharmacology* , **2018.**
- [32] Morris G., Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods in Molecular Biology*, 443:365-382. **2008.**
- [33] Chrysanthi P. Les méthodes in silico dans la recherche pharmaceutique. Exemple d'application pour l'étude pharmacocinétique post-autorisation de mise sur le marché des β -bloquants utilisés pour le traitement du glaucome. Thèse d'exercice, **2021.**
- [34] Kuntz I., Blaney J., Oatley S. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 161 :269-288. **1982.**

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie théorique utilisées

[35] Judith E. Drug design in silico : criblage virtuel de protéines à visée thérapeutique. Thèse. Université de bordeaux 1, Ecole doctorale des sciences chimiques, 1 :123-124. **2011**.

[36] Aurélien G. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse. Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble, **2007**.

Chapitre 3

Résultats et Discussions

1. Introduction

Notre étude est réalisée en deux parties. Dans la première partie, nous avons calculés les propriétés électroniques des composés étudiés relatives à la réactivité locale et globale. La deuxième partie porte sur une étude de docking moléculaire permettant de mettre en évidence les modes de liaisons entre les composés étudiés et le site actif d'une enzyme impliquée dans plusieurs maladies neurodégénératives.

2. Partie A : étude des propriétés électroniques relatives à la réactivité

2.1 Méthodologie utilisée

Les structures 2D des composés étudiés ont été dessinées à l'aide de l'interface graphique du logiciel utilisé. Dans un premier temps, nous avons pré-optimisé ces structures dans le champ de force OPLS-2005. Cette stratégie a pour but d'éliminer les mauvais contacts ; ce qui permet d'accélérer la convergence de l'optimisation complète de la géométrie dans le cadre de la mécanique quantique. La simulation quantique est réalisée au niveau théorique de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G**. Notons que le choix de la méthode DFT est conforté par l'excellent compromis observé entre le temps de calcul et la description de la corrélation électronique. La stabilité des conformères obtenus est soutenue par les valeurs positives de toutes les fréquences calculées.

2.2 Molécules étudiées

Le tableau ci-dessous présente les cinq molécules étudiées comprenant leurs indices et leurs structures 2D.

Tableau 3.1 : Noms, indices et structure 2D des molécules étudiées.

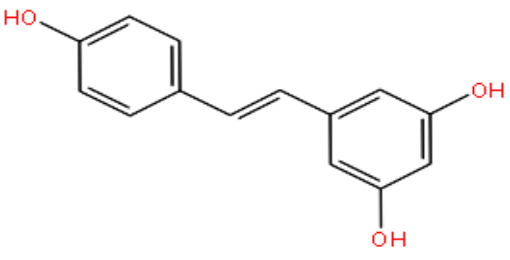
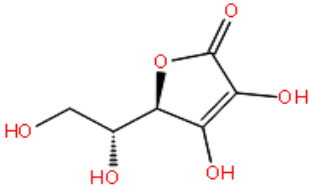
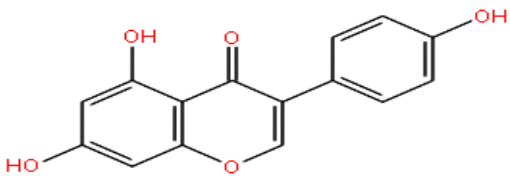
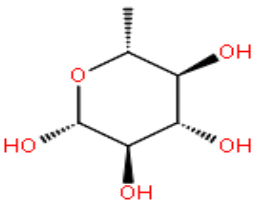
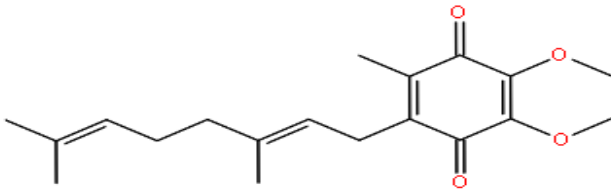
Noms	Indice	Structures 2D des molécules
Resvératrol	MOL1	 <p>La structure 2D du Resvératrol est représentée par un squelette de deux noyaux benzéniques reliés par une double liaison trans. Le premier noyau benzénique possède un groupe hydroxyle (HO) en position para. Le second noyau benzénique possède deux groupes hydroxyles (OH) en positions ortho et para.</p>

Tableau 3.2 : Noms, indices et structure 2D des molécules étudiées.

Noms	Indice	Structures 2D des molécules
Acide ascorbique (vitamine C)	MOL2	
Génistéine	MOL3	
L-Rhamnose	MOL4	
Ubiquinone (Coenzyme Q 10)	MOL5	

2.3 Résultats et discussions

Les propriétés électroniques, telles que les énergies des orbitales moléculaires frontières (E_{HOMO} , E_{LUMO}), le Gap d'énergie (ΔE), le moment dipolaire, la dureté chimique, la Mollesse et le Potentiel

chimique sont essentielles pour évaluer la réactivité des composés. Le tableau 3.2 suivant présente les valeurs de ces propriétés pour les composés étudiés.

Tableau 3.3 : Propriétés électroniques.

Indice	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	Gap ($\Delta E = E_{HOMO} - E_{LUMO} $) (eV)	Moment dipolaire (debye)	Dureté chimique(η) (eV)	Mollesse(S) (eV ⁻¹)
MOL1	-5.22	-1.17	4.05	2.00	2.02	0.25
MOL2	-6.64	-1.10	5.54	4.61	2.77	0.18
MOL3	-5.73	-1.51	4.23	5.63	2.11	0.24
MOL4	-6.94	1.34	8.28	3.75	4.14	0.12
MOL5	-6.13	-2.91	3.22	1.75	1.61	0.31

Unité : Ha = Hartree, avec 1 Ha = 27, 2114 eV

- E_{HOMO} nous renseigne sur le pouvoir électro-donneur d'un composé qui est associé à son caractère antioxydant. Une énergie élevée de la HOMO indique une grande capacité à céder des électrons. Selon les données présentées dans le tableau 3.2, **l'ordre croissant de pouvoir donneur d'électrons** des composés analysés serait le suivant : MOL4 < MOL2 < MOL5 < MOL3 < **MOL1**.
- La valeur la plus petite du gap énergétique ($\Delta E = |E_{HOMO} - E_{LUMO}|$) correspond à la facilité de l'électron de passer de la HOMO vers la LUMO, donc la molécule est plus réactive et à un pouvoir antioxydant important. **L'ordre croissant de la réactivité** des molécules est le suivant : MOL4 < MOL2 < MOL3 < MOL1 < **MOL5**.
- Le moment dipolaire découle d'une distribution inégale des charges au sein des différents atomes de la molécule. Certaines régions présentent une légère charge positive, tandis que d'autres affichent une charge légèrement négative, ce qui a un impact significatif sur les interactions avec les espèces réactives. Un moment dipolaire élevé est essentiel pour garantir une réactivité optimale. Selon les valeurs du tableau 3.2, **MOL4** possède une valeur de moment dipolaire supérieure à celle des autres composés.
- La dureté chimique η représente la résistance d'une molécule au transfert d'électrons $\eta = \frac{1}{2} [E_{LUMO} - E_{HOMO}]$: une molécule caractérisée par une faible dureté est classée comme une espèce réactive. Nous remarquons d'après les valeurs du tableau 3.2 que **Mol5 a la dureté la plus**

faible ; ce qui signifie qu'elle serait **la plus réactive**. D'autre part, **MOL4 a la valeur de la dureté la plus élevée** d'où elle serait **la moins réactive**.

- La "mollesse" est une propriété qui décrit la capacité d'une molécule à se déformer facilement sous l'effet d'un champ électrique ou d'une interaction chimique. D'après les résultats du tableau, **MOL5 a la mollesse la plus élevée, donc elle serait la plus facilement déformable**.

Les orbitales moléculaires frontières, notamment la HOMO (plus haut niveau occupé) et la LUMO (plus bas niveau non occupé), sont cruciales pour comprendre la réactivité chimique d'une molécule. Les tableaux 3.3, ci-dessous présente les illustrations des orbitales HOMO des composés étudiés.

Tableau 3.4 : Illustration de l'orbitale moléculaire HOMO des composés étudiés.

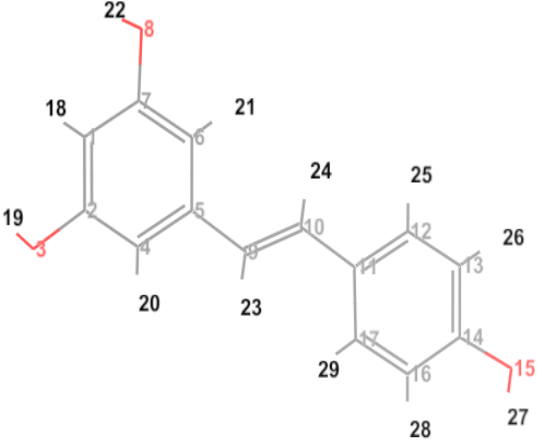
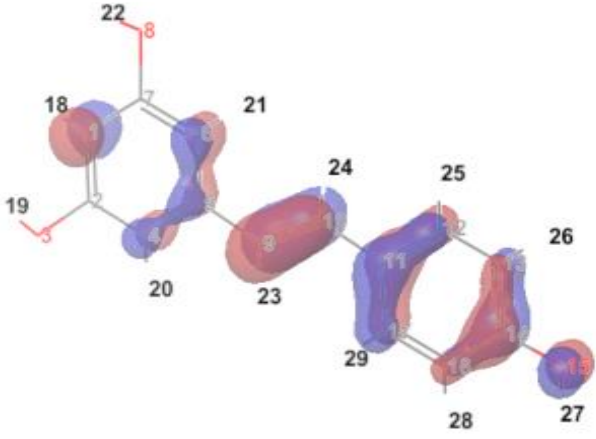
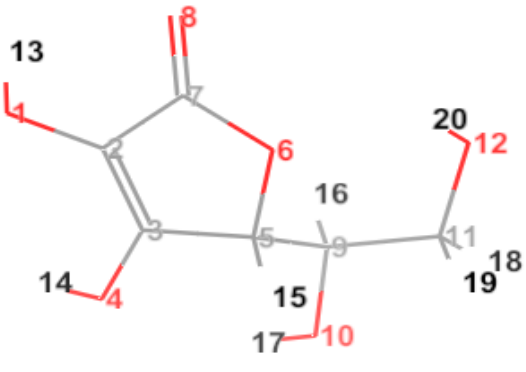
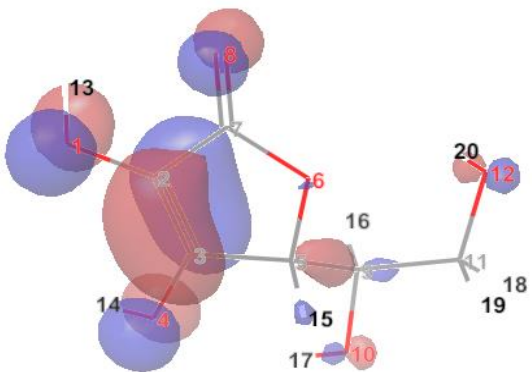
Indice	Structure 3D	Illustration de l'orbitale moléculaire HOMO
MOL1		
MOL2		

Tableau 3.5 : Illustration de l'orbitale moléculaire HOMO des composés étudiés.

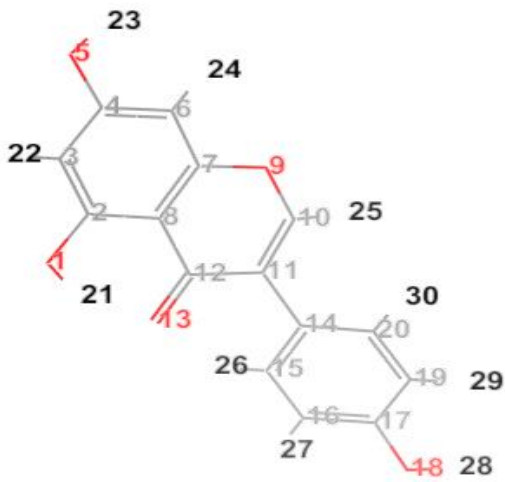
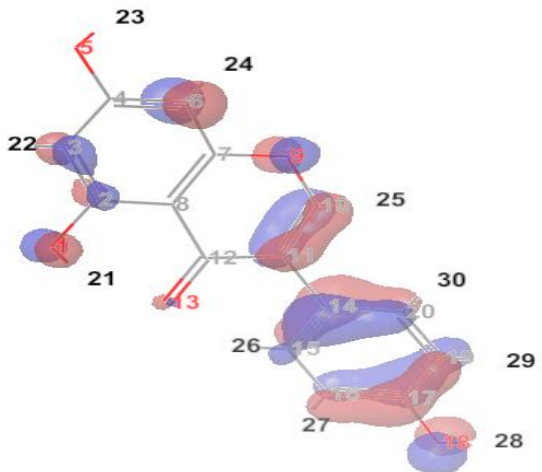
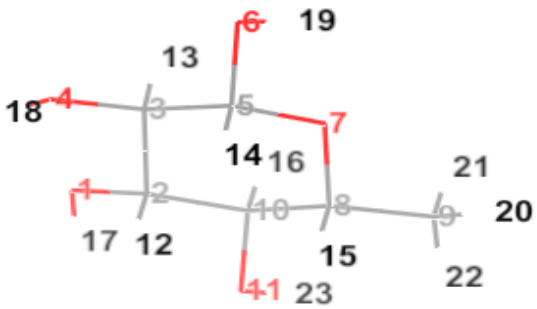
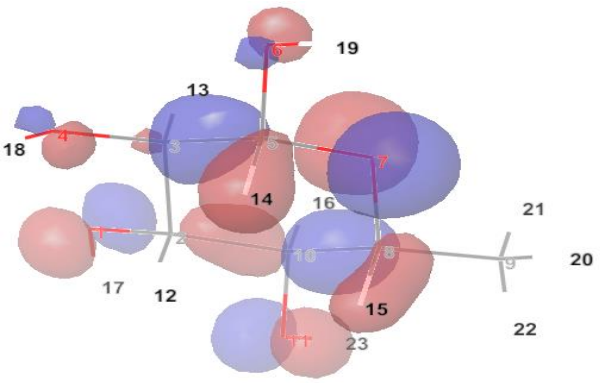
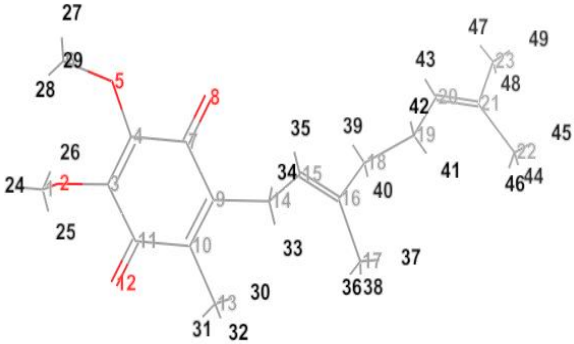
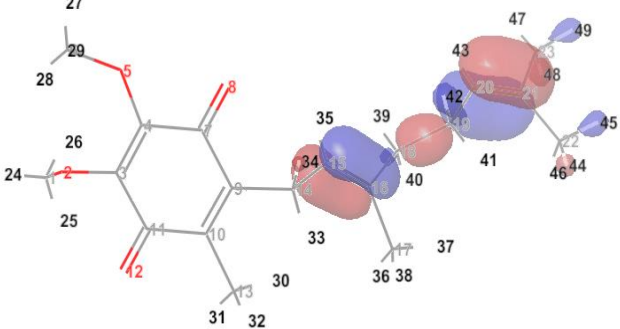
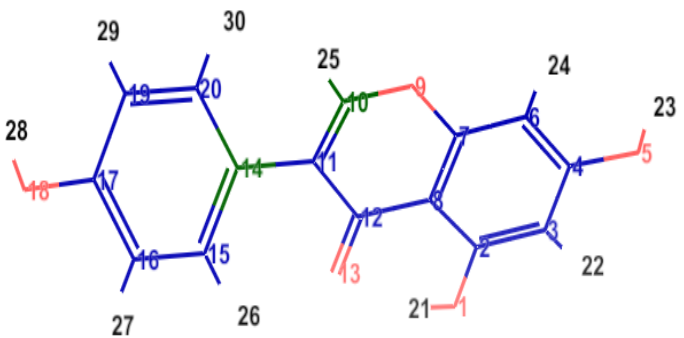
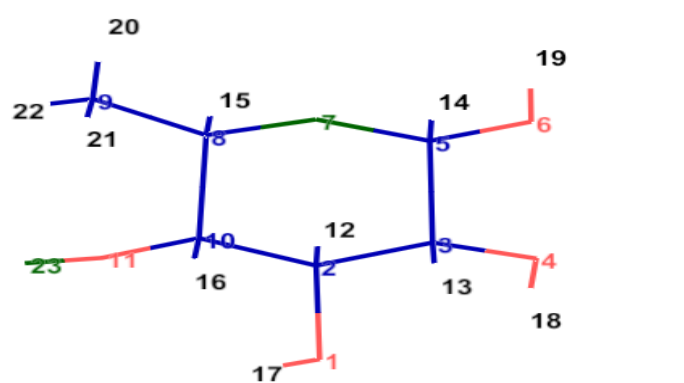
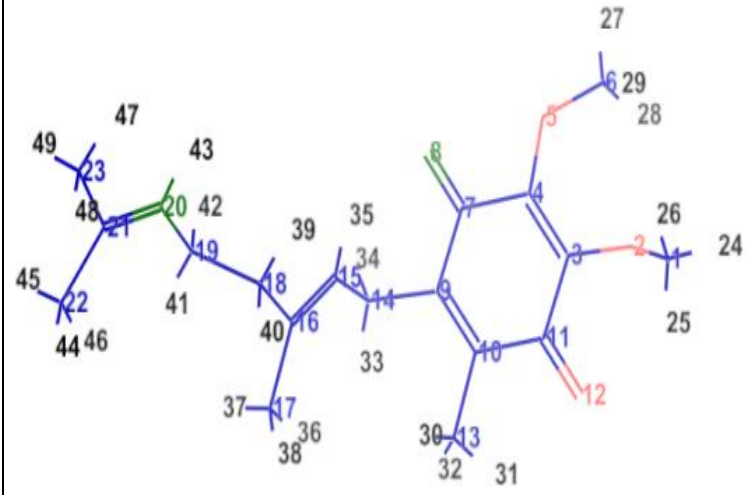
Indice	Structure 3D	Illustration de l'orbitale moléculaire HOMO
MOL3		
MOL4		
MOL5		

Tableau 3.7 : les valeurs des indices de Fukui.

Indice	Structure 3D	f^-	f^+	f^0
MOL3		<p>C₁₄=0.140</p> <p>C₁₇=0.110</p> <p>C₆=0.090</p> <p>O₁₈=0.090</p>	<p>C₁₀=0.260</p> <p>C₁₂=0.240</p> <p>O₁₃=0.150</p> <p>O₉=0.070</p>	<p>C₁₀=0.170</p> <p>C₁₂=0.125</p> <p>O₁₃=0.080</p> <p>C₁₄=0.070</p>
MOL4		<p>O₇=0.390</p> <p>O₁₁=0.110</p> <p>C₁₀=0.090</p> <p>O₁=0.090</p>	<p>H₂₃=0.580</p> <p>H₁₇=0.110</p> <p>C₁₀=0.080</p> <p>H₂₂=0.060</p>	<p>H₂₃=0.290</p> <p>O₇=0.200</p> <p>C₁₀=0.085</p> <p>O₁₁=0.075</p>
MOL5		<p>C₂₀=0.27</p> <p>C₂₁=0.24</p> <p>C₁₅=0.14</p> <p>C₁₆=0.10</p>	<p>O₈=0.18</p> <p>O₁₂=0.16</p> <p>C₇=0.15</p> <p>C₁₁=0.13</p>	<p>C₂₀=0.135</p> <p>C₂₁=0.12</p> <p>O₈=0.09</p> <p>O₁₂=0.08</p>

Les indices de Fukui offrent des renseignements importants concernant les sites réactifs d'une molécule, permettant ainsi de prévoir un comportement chimique particulier. L'atome avec l'indice de Fukui le plus élevé serait le plus réactif par rapport aux autres atomes de même nature dans la molécule. D'après les valeurs insérées dans le tableau 3.5, nous remarquons que :

Chapitre 3 : Résultats et discussions

- Le site atomique le plus réactif vis-à-vis une attaque électrophile et radicalaire, pour MOL1, correspond au carbone (C9) de la double liaison c-à-d c'est le site le plus riche en densité électronique. Nous remarquons que ce résultat est en accord avec la localisation de l'orbitale HOMO de MOL1.
- Pour MOL2, le site atomique le plus vis-à-vis une attaque électrophile correspond au carbone (C2), et pour l'attaque radicalaire correspond au carbone (C3). Ces deux carbones participent à la formation d'une double liaison qui intervient majoritairement dans la formation de l'orbitale HOMO de MOL2.
- Pour MOL3, le site atomique le plus vis-à-vis une attaque électrophile correspond au carbone (C14), et pour l'attaque radicalaire correspond au carbone (C10). Ces deux sites participent à la formation de l'orbitale HOMO de MOL3.
- Pour MOL4, le site atomique le plus réactif vis-à-vis une attaque électrophile correspond à l'oxygène (O7), et pour l'attaque radicalaire correspond à l'hydrogène (H23). Ces deux sites participent à la formation de l'orbitale HOMO de MOL4.
- Le site atomique le plus réactif vis-à-vis une attaque électrophile et radicalaire, pour MOL5, correspond au carbone (C20) de la double liaison. Nous remarquons que ce résultat est en accord avec la localisation de l'orbitale HOMO de MOL5.

Dans le tableau suivant, nous donnons les surfaces des fonctions de Fukui (f^-)

Tableau 3.8 : Fonctions de Fukui f^- .

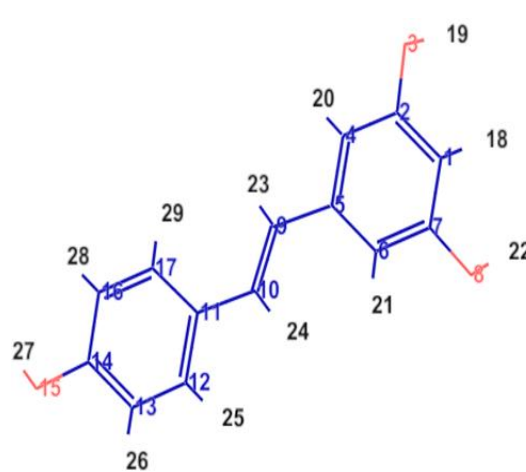
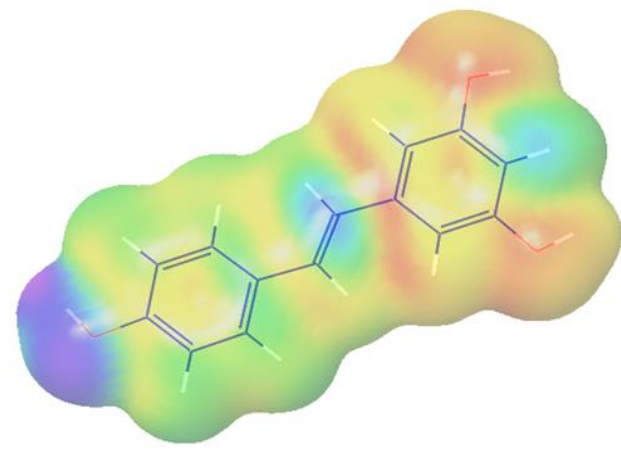
Indice	Structure 3D	Illustration des fonctions de Fukui f^-
MOL1		

Tableau 3.9 : Fonctions de Fukui f^- .

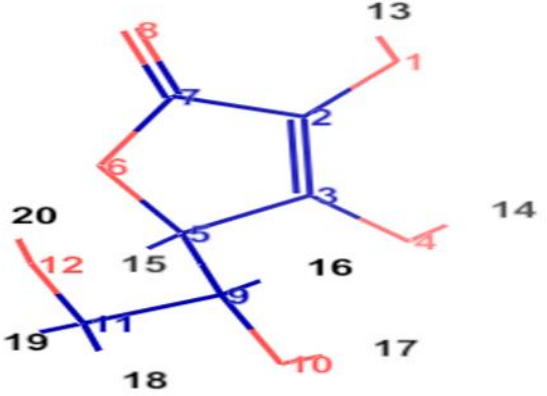
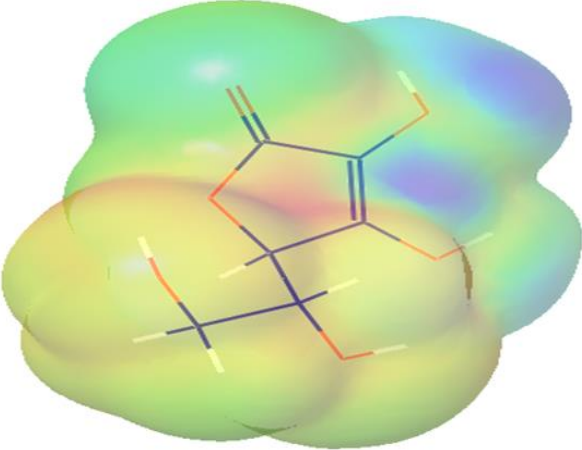
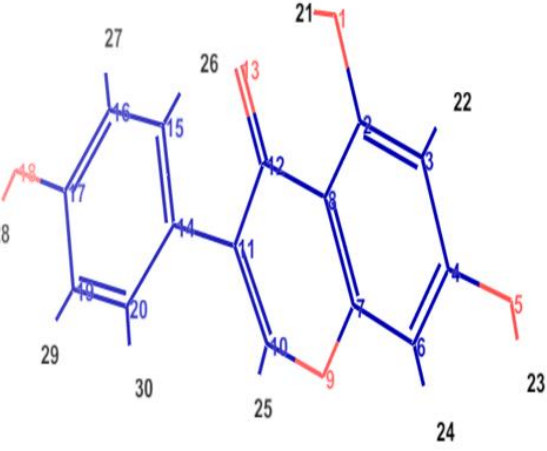
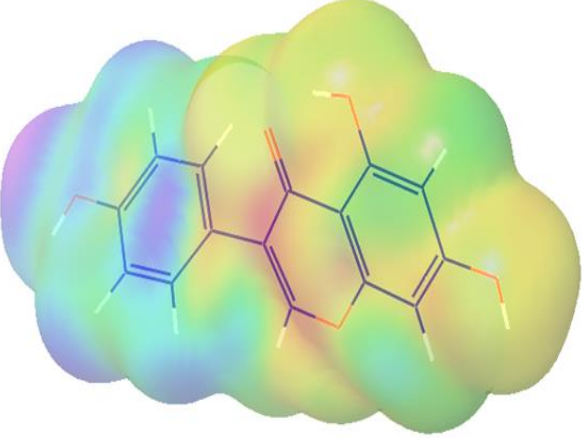
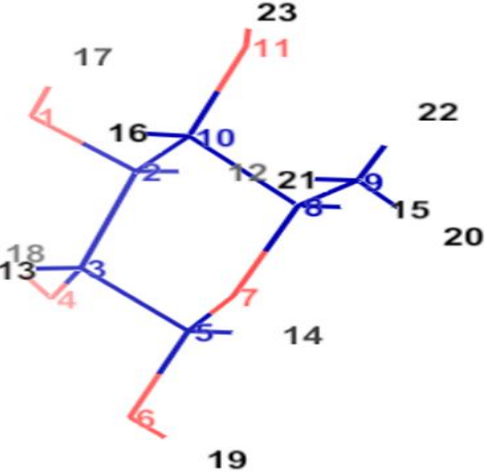
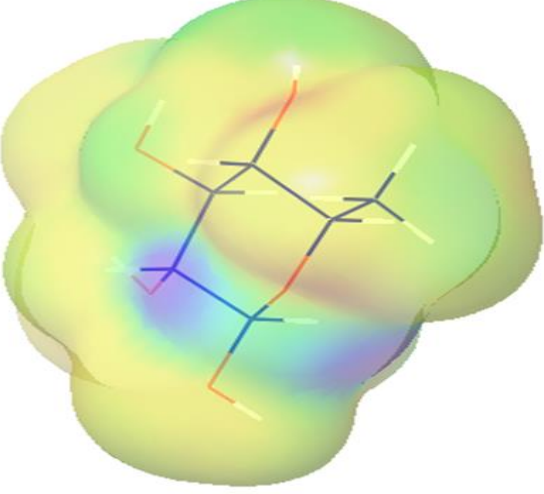
Indice	Structure 3D	Illustration des fonctions de Fukui f^-
MOL2		
MOL3		
MOL4		

Tableau 3.10 : Fonctions de Fukui f^- .

Indice	Structure 3D	Illustration des fonctions de Fukui f^-
MOL5		

La fonction de Fukui f^- , cartographiée sur la densité électronique, représente les modifications de cette densité lors d'un départ d'une fraction d'électrons ; ce qui illustrerait le caractère anti-oxydant de la molécule. Les régions négatives (en rouge) correspondent aux sites les plus riches en densité électronique et qui seront le siège d'une attaque électrophile ou radicalaire. L'analyse des illustrations des surfaces de Fukui (f^-) des composés étudiés montre que :

- Pour MOL1, les régions rouges sont localisées sur les groupes hydroxyles. Ce résultat n'est pas en accord avec la localisation des sites réactifs donnée par les indices de Fukui.
- Pour MOL2, MOL3 et MOL4, les régions rouges correspondent aux sites réactifs localisés avec les indices de Fukui.
- Pour MOL5, la région rouge ne correspond pas aux sites localisés par les indices de Fukui.

Conclusion partielle

Notre étude réalisée dans la partie A, a pour objectif d'expliquer l'activité antioxydante de cinq composés naturels. Nous avons calculés les propriétés électroniques relatives à la réactivité. Cette investigation nous permet de conclure que :

- D'après les résultats des propriétés électroniques relatives à la réactivité globale des composés étudiés, MOL5 est la plus réactive.
- La localisation des sites atomiques susceptibles de subir une attaque électrophile ou radicalaire, est en bon accord avec la distribution de la densité électronique des orbitales HOMO des composés étudiés.

3. Partie B : Etude des modes de reconnaissance de quelques molécules naturelles avec la monoamine oxydase

3.1 Méthodologie et matériaux utilisés

3.1.1 Ligand

Les composés que nous avons analysés dans la partie A sont employés dans cette étude de docking moléculaire. Nous avons effectué une relaxation de ces molécules en utilisant la mécanique moléculaire et le champ de force OPLS-2005. Dans la phase suivante, nous avons produit un échantillonnage conformationnel des structures optimisées en utilisant « confgen », qui sera ensuite soumis au docking, en simulant un environnement physiologique ($\text{pH} = 7 \pm 2$).

3.1.2 Récepteur

En prenant en considération les critères de sélection des récepteurs mentionnés dans le chapitre 2, nous avons récupéré de la banque de données des protéines (PDB) la structure de la monoamine-oxydase B identifiée par le code **2XCG**. (**Figure 3.1**).

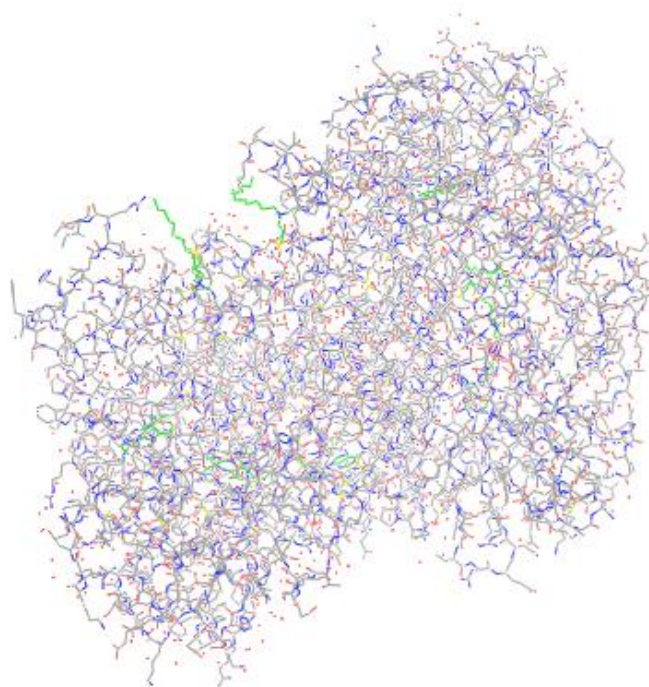


Figure 3.1 : Représentation 3D de Monoamine-oxydase.

Cette cible affiche une résolution satisfaisante de 1.90 Å et un facteur R de 0,156. En plus de répondre aux critères établis dans la littérature, la cible sélectionnée est co-cristallisée avec le 2-(2-benzofuranyl)-2-imidazoline.

3.1.3 Protocole du docking

✓ Préparation de la cible

Pour obtenir une structure sans défauts et facile à manipuler, nous avons suivi les étapes suivantes :

- La structure PDB de la protéine, composée de deux chaînes (A, B), a été simplifiée. Nous avons conservé uniquement la chaîne A, qui contient le ligand à l'intérieur, tandis que l'autre chaîne B a été supprimée.
- Ensuite, nous avons éliminé l'eau en sélectionnant l'option "Remove water".
- Enfin, la minimisation a été effectuée en utilisant le champ de force OPLS-2005.

✓ Génération de la grille de récepteur

Pour faciliter le positionnement du ligand dans le récepteur, nous avons créé une grille. Cette étape consiste à identifier le site actif en se basant sur la position du ligand co-cristallisé. La grille générée est ensuite sauvegardée dans un fichier au format zip. Tant que ce fichier est enregistré, il peut être utilisé pour autant de simulations de docking que souhaité.

✓ Préparation des ligands

Au cours de cette étape, nous avons réalisé un échantillonnage conformationnel des structures optimisées, qui sera par la suite traité par le module LigPrep afin de préparer les conformations potentielles pour le docking.

✓ Docking moléculaire

Dans un premier temps, nous avons effectué le docking en utilisant le mode SP (Standard Precision), qui permet d'ancrer de manière flexible l'échantillonnage conformationnel dans la protéine, qui reste rigide. Les différentes poses obtenues sont ensuite classées selon leur glide score (SP GScore) et soumises à un second docking en mode XP (Extra Precision), offrant des résultats plus précis. Les poses les mieux classées seront examinées pour analyser les interactions entre le ligand et le récepteur.

3.2 Résultats et discussions

Chapitre 3 : Résultats et discussions

Les quatre premiers composés étudiés MOL1, MOL2, MOL3, MOL4 s'intègrent efficacement dans le site actif de la 2XCG. Les interactions entre la conformation optimale de ces ligands et les résidus du site actif sont résumées dans le tableau 3.6. Nous fournissons également les valeurs de glide score et d'énergie de glide, qui aident à justifier le classement des composés étudiés, du mieux docké au moins docké. La molécule 5 ne figure pas dans la liste du résultat de docking, cela signifie qu'elle n'a pas pu s'insérer dans le site actif de la monoamine oxydase B.

Tableau 3.11 : Résultats du docking relatifs aux composés étudiés.

Indice	Gscore (XP) (Kcal/mol)	Énergie de Glide (kcal/mol)	Pont Hydrogène		
			Atome du ligand	Résidu de cible	Distance (Å)
MOL1	-5.068	-39.280	-OH -OH -OH	LEU167 LEU164 GLU84 THR201	2.35571 1.79055 1.58173 2.03844
MOL2	-5.839	-28.761	-OH -OH	PRO102 ILE199	1.81717 1.87447
MOL3	-4.928	-24.131	-OH	GLU84	1.58605
MOL4	-6.634	-19.011	-OH -OH	PRO102 ILE199	1.72716 2.20791
MOL5	/	/	/	/	/

- Selon les résultats de glide score, MOL4 est le meilleur inhibiteur de la MAO-B, car elle possède la valeur la plus faible par rapport aux autres molécules (**-6.634 Kcal/mol**).
- MOL3 aurait une activité faible sur la MAO-B, car elle est la moins dockée selon les résultats de glide score (**-4.928Kcal/mole**).
- Nous n'avons pas eu de résultat pour MOL5, ce qui veut dire qu'elle n'est pas dockée.

L'exploration et la visualisation des sites de liaison des complexes obtenus permettent d'identifier les éléments de reconnaissance de chaque complexe ligand-récepteur. Il est à noter que seul les liaisons hydrogène sont illustrées dans les figures suivantes par des flèches en pointillés (l'interaction est faible) ou pleine (interaction est rigide) de couleur mauve.

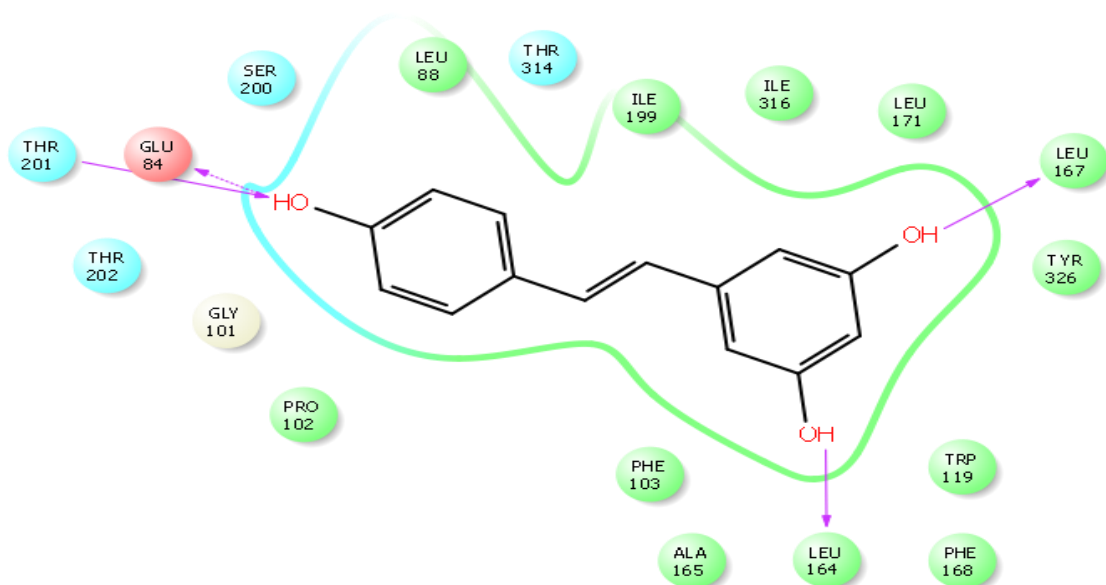


Figure 3.2 : Mode de liaison de MOL1 dans la 2XCG.

L'analyse visuelle montre que le complexe formé entre la 2XCG et MOL1 est stabilisé par quatre interactions de type hydrogène. Ces liaisons sont formées entre les trois groupements hydroxyles et les résidus de site actif, la LEU167, la LEU164, et un groupement hydroxyle fait deux liaisons avec la GLU84 et la THR201.

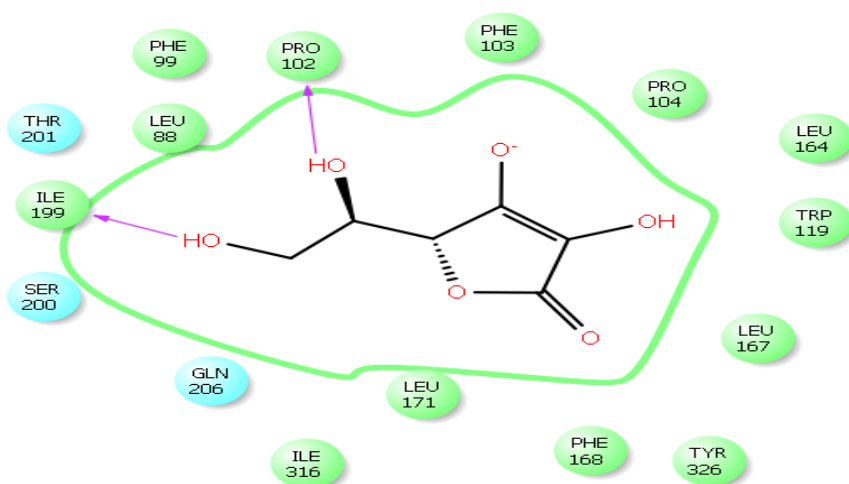


Figure 3.3 : Mode de liaison de MOL2 dans la 2XCG.

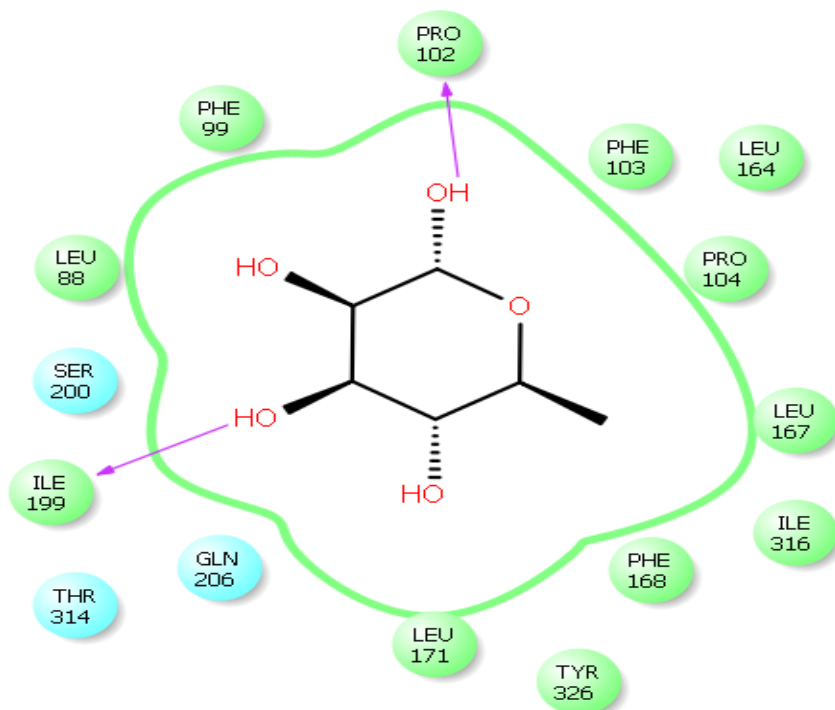


Figure 3.4 : Mode de liaison de MOL4 dans la 2XCG.

Nous constatons que les deux composés MOL2 et MOL4 s'insèrent de la même manière dans le site actif de la monoamine oxydase B. L'examen visuel des deux complexes révèle que chaque ligand établit deux interactions de type hydrogène avec les résidus du site actif.

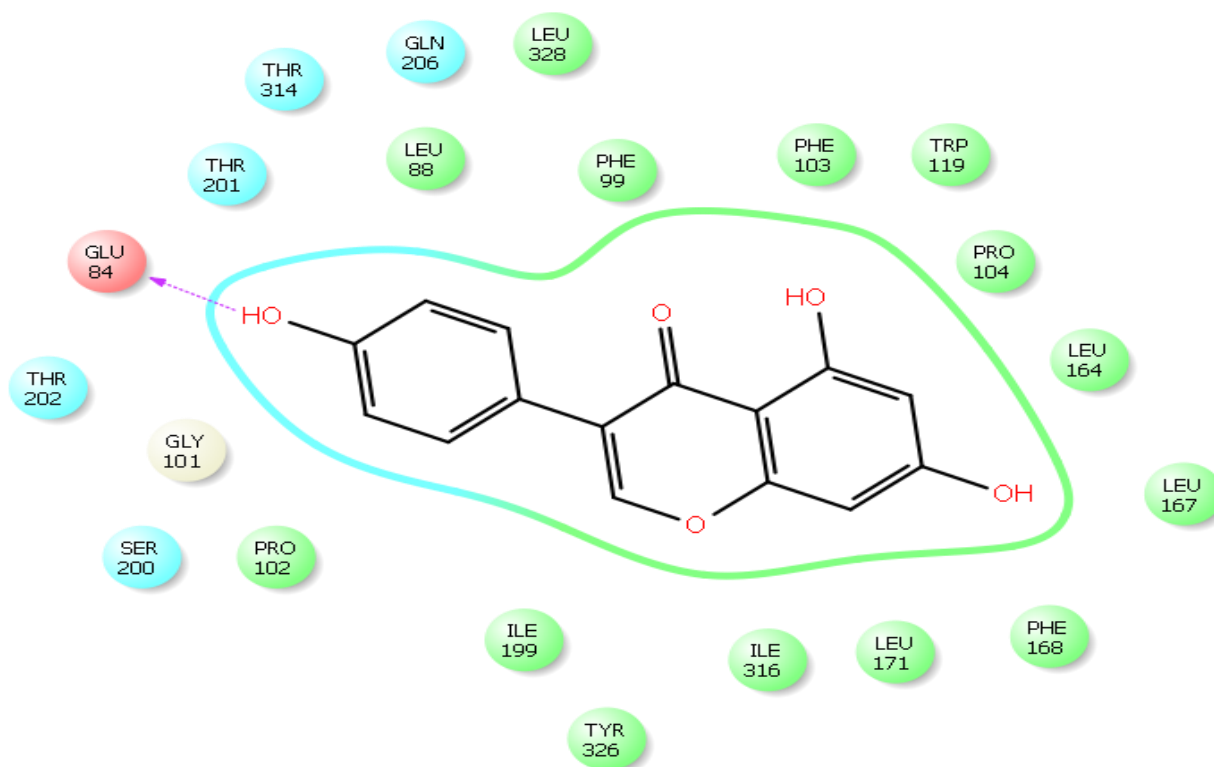


Figure 3.5 : Mode de liaison de MOL3 dans la 2XCG.

L'examen visuel de diagramme d'interaction de MOL3 avec les résidus du site actif révèle qu'elle établit une seule liaison de type hydrogène avec la GLU84. Ce constat indique que ce composé possède une faible capacité à inhiber la monoamine oxydase B par rapport à MOL1, MOL2 et MOL4.

Nous précisons que les acides aminés : ILE199, LEU167, trouvés dans les interactions sont cités dans la littérature comme les plus fréquents dans les interactions avec les médicaments.

Conclusion générale

Les travaux présentés dans ce mémoire de master consistent à mieux comprendre le profil d'activité de molécules d'origine naturelle bien connues expérimentalement pour leur activité antioxydante, ainsi que leurs pouvoirs d'inhiber la monoamine oxydase, enzyme impliquée dans plusieurs maladies neurodégénératives.

Dans le premier chapitre, nous avons présenté l'état actuel des connaissances concernant aussi bien les effets cliniques causés par le vieillissement, ainsi que l'origine et les profils pharmacologiques des composés considérés dans nos travaux. Les approches théoriques utilisées pour la réalisation de notre étude par modélisation moléculaire, sont présentées dans le chapitre II et qui sont : la mécanique quantique, la mécanique moléculaire et la méthode utilisée dans le domaine du drug design, qui est le docking moléculaire.

Le troisième chapitre, reportant essentiellement les résultats obtenus et les discussions, est structuré en deux parties. La première partie consacrée au calcul des propriétés électroniques relatives à la réactivité chimiques des composés à l'aide de méthode DFT. D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure :

-La localisation des sites atomiques susceptibles de subir une attaque électrophile ou radicalaire, est en bon accord avec la distribution de la densité électronique des orbitales HOMO des composés étudiés.

-Les propriétés électroniques relatives à la réactivité globales indiquent que MOL5 est la plus réactive. Cette molécule correspond à Ubiquinone qui est connue expérimentalement pour son activité antiviellissement très élevée.

Dans la deuxième partie, nous avons réalisé une étude de docking moléculaire des modes de reconnaissance des composés étudiés et les résidus de site actif de la monoamine oxydase. Le meilleur inhibiteur correspond au composé le mieux docké et qui est MOL4 avec la valeur la plus faible de Glide score par rapport aux autres molécules (-6.634 Kcal/mol). Il faut noter que les résidus de site actif intervenant dans les interactions, sont déjà cités dans la littérature.

En conclusion, il est essentiel d'envisager les perspectives futures de complétant ce travail. Des approches théoriques seront utilisées dans le but d'ouvrir la voie à de nouvelles possibilités dans le développement de thérapies antioxydantes plus efficaces, potentiellement capables de lutter contre le stress oxydatif de manière raffinée et plus ciblée.