

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
جامعة عمار ثليجي بالأغواط  
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT  
كلية العلوم  
FACULTE DES SCIENCES  
قسم البيولوجيا  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



## Mémoire

*En vue de l'obtention du diplôme de Master*

*Filière : Sciences Biologiques*

**Option : Biochimie appliquée**

## THEME

---

**Etude des inhibiteurs phénoliques potentiels de la méthionine  
aminopeptidase humaine (type II) pour le traitement du cancer :  
dépistage virtuel basé sur la structure, ADMET et études de  
prédiction par amarrage moléculaire**

---

Par :

BENSLIMANE Amina

BENMAIZA Lalia

NOUARI Imane

Devant le jury composé de :

**BOUSSOUSSA Hadjer**

**MCB**

**Présidente**

**Bou-Salah Leila**

**Docteur**

**Examinatrice**

**BENAROUS Khedidja**

**Prof**

**Encadreur**

**LINANI Abderahmane**

**Doc**

**Co-encadreur**

Année Universitaire 2020- 2021



# *Dédicaces*

*Nous rendons grâce à Dieu le tout-puissant de nous a aidons  
tout au long de nos années d'études. Et que nous a donné le  
pouvoir et le courage pour élaborer ce travail. Du fond de nos  
cœurs et avec l'intensité de nos émotions, nous dédions ce  
travail :*

*A nos très chers parents, source de vie, d'amour et d'affection*

*A nos chers frères, source de joie et de bonheur*

*A toutes nos familles, source d'espoir et de motivation*

*A tous nos amis, tout particulièrement*

*A vous cher lecteur*

## *Remerciement*

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de

**Pr. BENAROUS Khedidja**, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adresse à **Dr. LINANI Abderahmane** pour son aide Pratique et son soutien moral et ses encouragements.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait

**Dr. BOUSSOUSSA Hadjer** en étant que présidente du jury et **Dr. BOUSALEH LEILA** d'avoir accepté d'examiner ce travail.

On remercie aussi **Dr .BOUSALEH LEILA** et **Pr. GOUZI Hichem** pour Leurs aides et leurs encouragements.

Nos remerciements s'adresse également à tous nos professeurs pour Leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve Malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les Personnes qui nous ont aidé et soutenue de près ou de loin.

## **Résumé**

Le cancer est une maladie qui implique une croissance cellulaire anormale avec le potentiel de se propager à d'autres parties du corps. Le but de ce travail est d'évaluer *in silico* l'effet d'inhibition de douze composés phénoliques sur la méthionine aminopeptidases (MetAP2), en utilisant les programmes AutoDock vina et Discovery studio visualiser, les inhibiteurs choisis sont : Hispidine (ICP1), Hispidine 4-O-beta-D-glucopyranoside (ICP2), Trimethylhispidin

(ICP3), methylinoscavin A (ICP4), Aurantricholone (ICP5), Dermoxanthone (ICP6), aurantricholide A (ICP7), aurantricholide B (ICP8), *Curcumine* (ICP9), Sumaflavone (ICP10), Hinokiflavone (ICP11), et l'Agathisflavone (ICP12). Les paramètres ADMET ont été vérifiés pour confirmer leur paramètres pharmacocinétiques (PC) à l'aide du serveur pre-ADMET 2.0, les inhibiteurs les mieux classés ont été choisis en fonction de leur profile ADMET et la valeur d'énergie la plus faible. Les résultats obtenus montrent que ICP10, ICP5, ICP11, ICP8, ICP7 et ICP12 ont les meilleurs profiles ADMT avec les valeurs d'énergie les plus faibles à savoir :- 11,2, -10,4, -9,9, -9,7, -9,5 et -9,3, respectivement. Ces résultats pourraient être importants dans la découverte de médicaments, en particulier dans le traitement du cancer.

**Mots clés :** Cancer, MetAP2, composés phénoliques, ADMET, Amarrage moléculaire.

## **Abstract**

Cancer is a disease that involves abnormal cell growth with the potential of spread to other parts of the body. The aim of this work is to evaluate *in silico* the inhibition effect of twelve phenolic compounds on methionine aminopeptidases (MetAP2) using AutoDock vina and Discovery studio visualizer programs. The chosen inhibitors were: Hispidine (ICP1), Hispidine 4-O-beta-D-glucopyranoside (ICP2), Trimethylhispidin (ICP3), methylinoscavin A (ICP4), Aurantricholone (ICP5), Dermoxanthone (ICP6), aurantricholide A (ICP7), aurantricholide B (ICP8), Curcumin (ICP9), Sumaflavone (ICP10), Hinokiflavone (ICP11), and Agathisflavone (ICP12), the ADMET parameters were checked to confirm their pharmacokinetics (PK) using pre-ADMET 2.0 server. The best-ranked inhibitors were selected according to their ADMET profile and its lowest energy value. The results show that ICP10, ICP5, ICP11, ICP8, ICP7 and ICP12 had the best ADMET profile with weakest energy value with -11.2, -10.4, -9.9, -9.7, -9.5 et -9.3, respectively. The obtained results could be important in the drugs discovery, particularly in the treatment of cancer.

**Keywords:** Cancer, MetAP2, phenolic compound, ADMET, Molecular docking

## ملخص

السرطان هو مرض مبني على نمو غير طبيعي للخلايا مع إمكانية انتشاره إلى أجزاء أخرى من الجسم. الهدف من هذا العمل هو تقييم تأثير تثبيط اثني عشر مركباً فينولياً في السيليكون على ميثيونين أمينوبيتيداز (ميتاب 2) باستخدام برامج اوتودوك و ديسكوفري ستديو، المثبطات المختارة هي: هيسبيدين (إس ب 1) ، هيسبيدين -اربعه-او-بيتا-دي-جليكويرانوزيد (إس ب 2) ، تري-ميثيل-هيسبيدين (إس ب 3) ، ميثيلنوسكافين (إس ب 4) ، اورانتريكولون (إس ب 5) ، ديرموكرانتون (إس ب 6) ، اورانتريكوليد ا (إس ب 7) ، اورانتريكوليد ب (إس ب 8) ، كوركومين (إس ب 9) ، سومافلوفون (إس ب 10) ، هينوكيفلافون (إس ب 11) ، وأجائيسفلافون (إس ب 12). تم فحص إعدادات (أ د م ت) لتأكيد الحركة الدوائية الخاصة بهم (ف س) باستخدام خادم قبل (أ د م ت) 2.0، تم اختيار أفضل المثبطات المصنفة وفقاً للإعداد (أ د م ت) وأقل قيمة للطاقة. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن - (إس ب 10) (إس ب 5) (إس ب 11) (إس ب 8) (إس ب 7) و (إس ب 12) لديهم أفضل (أ د م ت) بقيمة طاقة أضعف -11,2، -10,4، -9,9، -9,7، -9,5، و -9,3 على التوالي ويمكن أن تكون هذه الأخيرة هامة في اكتشاف العقاقير، ولا سيما في علاج السرطان.

**الكلمات الرئيسية:** السرطان، (ميتاب 2)، متعددة الفينولات، (أ د م ت)، الالتحام الجزيئي.

## **Liste des figures**

Figure 1. Schéma représente le mécanisme de cancérisation.....	4
Figure 2. Schéma représente la physiopathologie de l'angiogenèse.....	5
Figure 3. Schéma représente les différents traitements anti-angiogenèse.....	6
Figure 4. Schéma représente les étapes de l'angiogenèse et le rôle de la MetAP2.....	7

## **Liste des tableaux**

Table 1. Les informations structurales de la MetAP2 d'origine humaine .....	11
Table 2. Les structures 2D des inhibiteurs .....	11
Table 3. Les résultats du docking moléculaire .....	16
Table 4. Les résultats d'ADMT .....	19
Table 5. La structure 3D de meilleures poses .....	20

## ***TABLE DES MATIERES***

INTRODUCTION.....	1
Rappels bibliographique.....	3
<b>1. Généralité sur le cancer</b> .....	<b>4</b>
<b>2. La physiopathologie de l'angiogenèse</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Traitement actuelle de cancer</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Relation entre le (MetAP2) et le cancer</b> .....	<b>7</b>
<b>5. Méthionine aminopeptidase humaine 2(MetAP2)</b> .....	<b>8</b>
MATERIEL ET METHODES.....	9
<b>1. Logiciels et bases de données</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Les logiciels</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Les bases des données</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Relation structure-activité (SAR)</b> .....	<b>10</b>
<b>3. Paramètres du docking moléculaire (amarrage moléculaire)</b> .....	<b>13</b>
<b>3.1 Préparation des ligands</b> .....	<b>13</b>
<b>3.2 Préparation de la protéine</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Analyses d'Absorption, Distribution, Métabolisme et Toxicité (ADMT)</b> .....	<b>14</b>
RESULTATS ET DISCUSSION.....	15
<b>1. Relation structure-activité (SAR)</b> .....	<b>16</b>
<b>2. Analyses ADMT</b> .....	<b>17</b>
CONCLUSION.....	28
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	30

---

# *INTRODUCTION*

---

Le cancer est une multiplication anormale de cellules. Qui ont perdu leurs mécanismes normaux de contrôle et sont donc en mesure de se multiplier en continu, d'envahir les tissus adjacents, de migrer dans des parties distantes de l'organisme et de favoriser la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins d'où les cellules tirent les nutriments. L'enzyme clé dans cette transformation c'est la Méthionine aminopeptidases (MetAPs), qui joue un rôle important dans le développement de différents types de cancer. Récemment, une forte expression de MetAP2 dans les tissus humains du cancer colorectal et les lignées cellulaires du cancer du côlon a été observée, différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression [1].

Premièrement, une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule se produit qui va conduire à son transformation ; puis la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques, puis, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son caractère différencié. Au fur et à mesure les cellules cancéreuses croissent et se multiplient, elles forment un tissu cancéreux, appelé tumeur [2].

La découverte de la fumagilline dotée d'activités anti-angiogéniques et antiprolifératives puissantes a favorisé le développement d'analogues de la fumagilline en tant que nouvelle classe d'agents anticancéreux [3]. La revue de la littérature scientifique met en évidence le peu de données cliniques supportant l'efficacité de plantes médicinales dans ce cadre. Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constitutions des plantes sont utilisés directement comme agent thérapeutique, mais aussi comme matière première pour la synthèse de médicaments ou comme modèle pour les composés pharmaceutiquement actifs. Ces plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs ou certains sont issus du métabolisme

secondaire. Les plantes produisent déjà 70% de nos médicaments, déjà environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plante [4].

Les composés phénoliques, omniprésents dans les plantes, présentent un intérêt considérable en raison de leurs propriétés antioxydantes. Ces composés possèdent un cycle aromatique portant un ou plusieurs groupes hydroxyle et leurs structures peuvent aller de celle d'une simple molécule phénolique à celle d'un polymère complexe de haut poids moléculaire. Les flavonoïdes, qui portent la structure C6-C3-C6, représentent plus de la moitié des plus de huit mille composés phénoliques différents, Ils contribuent à des propriétés thérapeutiques, notamment l'activité anticancéreuses, antivirales, antioxydantes, hypoglycémiantes, hypolipidémies et anti-inflammatoires [5].

L'objectif de cette étude est d'évaluer *in silico* l'effet inhibiteur de 12 composés phénoliques sur la MetAP2 en utilisant les programmes AutoDock vina, AutoDock Tools, et Discovery studio visualiser, ce travail est supporté par une étude des paramètres pharmacocinétiques à l'aide du serveur pre-ADMET v2.0.

Le manuscrit suivant commence par une introduction générale, suivi par rappels bibliographiques, dans la troisième partie, nous avons cité le matériel et les méthodes utilisées, ensuite, nous avons présenté les résultats avec leur discussion, nous terminons par une conclusion générale et perspectives.

---

# *Rappels bibliographique*

---

## 1. Généralités sur le cancer

La cancérogenèse est le résultat de changements continus dans le génome des cellules tumorales, destruction permanente de l'homéostasie tissulaire ; par des facteurs divers (radiation, agents chimiques, virus, héréditaire...). Le cancer participe un mécanisme d'échappement avec le contrôle cellulaire, lorsqu'une cellule cancéreuse atteint une taille supérieure à 1 mm il doit être porte des nutriments et d'O<sub>2</sub> par l'activation de l'angiogenèse qui assure la métastase du cancer [6].

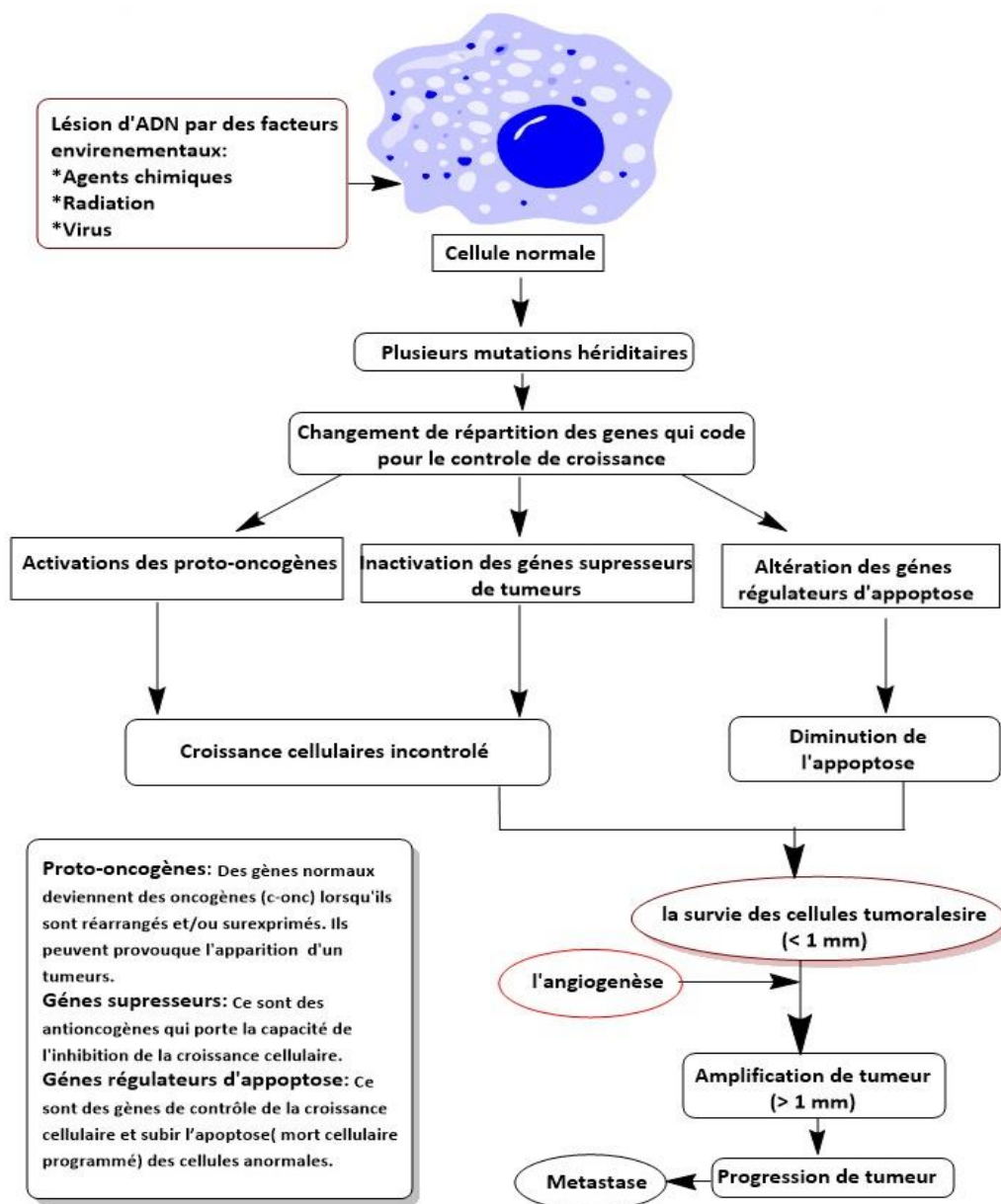


Figure 1. Schéma représente le mécanisme de cancérisation.

## 2. La physiopathologie de l'angiogénèse

L'angiogénèse est la formation de nouveaux capillaires sanguins à partir des vaisseaux préexistants [7]. L'angiogénèse physiologique chez l'adulte est limitée par le phénomène de switch (l'équilibre entre les facteurs pro- et anti- angiogéniques). La tumeur produit des facteurs de croissance (VEGF, FGF...) comme réponse à l'hypoxie ce qui provoque la rupture de la balance effectuée par le switch angiogénique et assure la croissance de cancer [8].

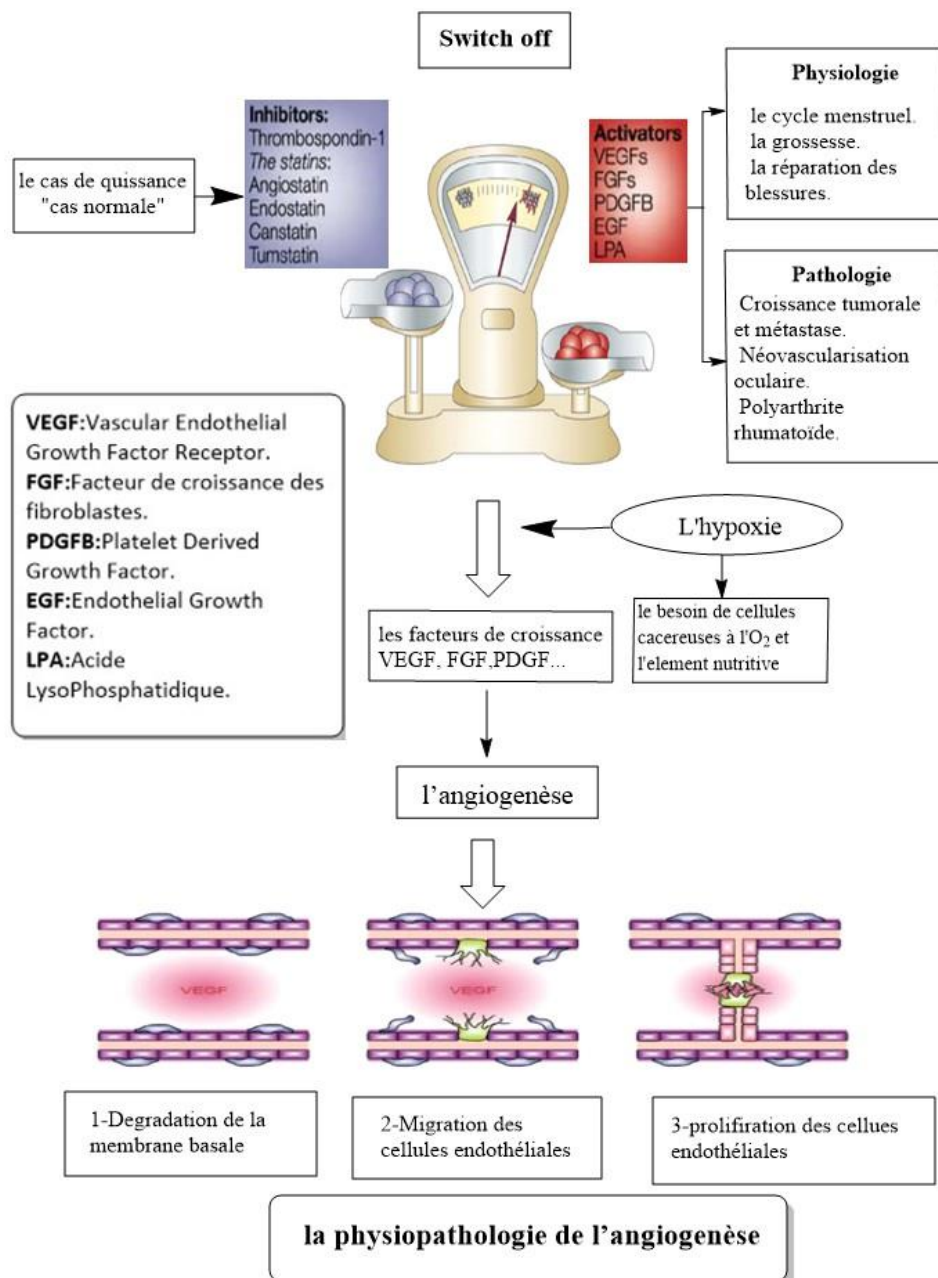


Figure 2. Schéma représente la physiopathologie de l'angiogénèse

### 3. Traitement actuelle de cancer

Les traitements du cancer visent à éliminer les cellules cancéreuses et à empêcher leur prolifération. Il existe plusieurs types de traitement du cancer. Les principaux traitements du cancer sont la chirurgie, la chimiothérapie, et la radiothérapie. On peut aussi avoir recours à d'autres types de traitements, comme l'hormonothérapie, le traitement ciblé, l'immunothérapie, et l'inhibition de l'angiogenèse [6].

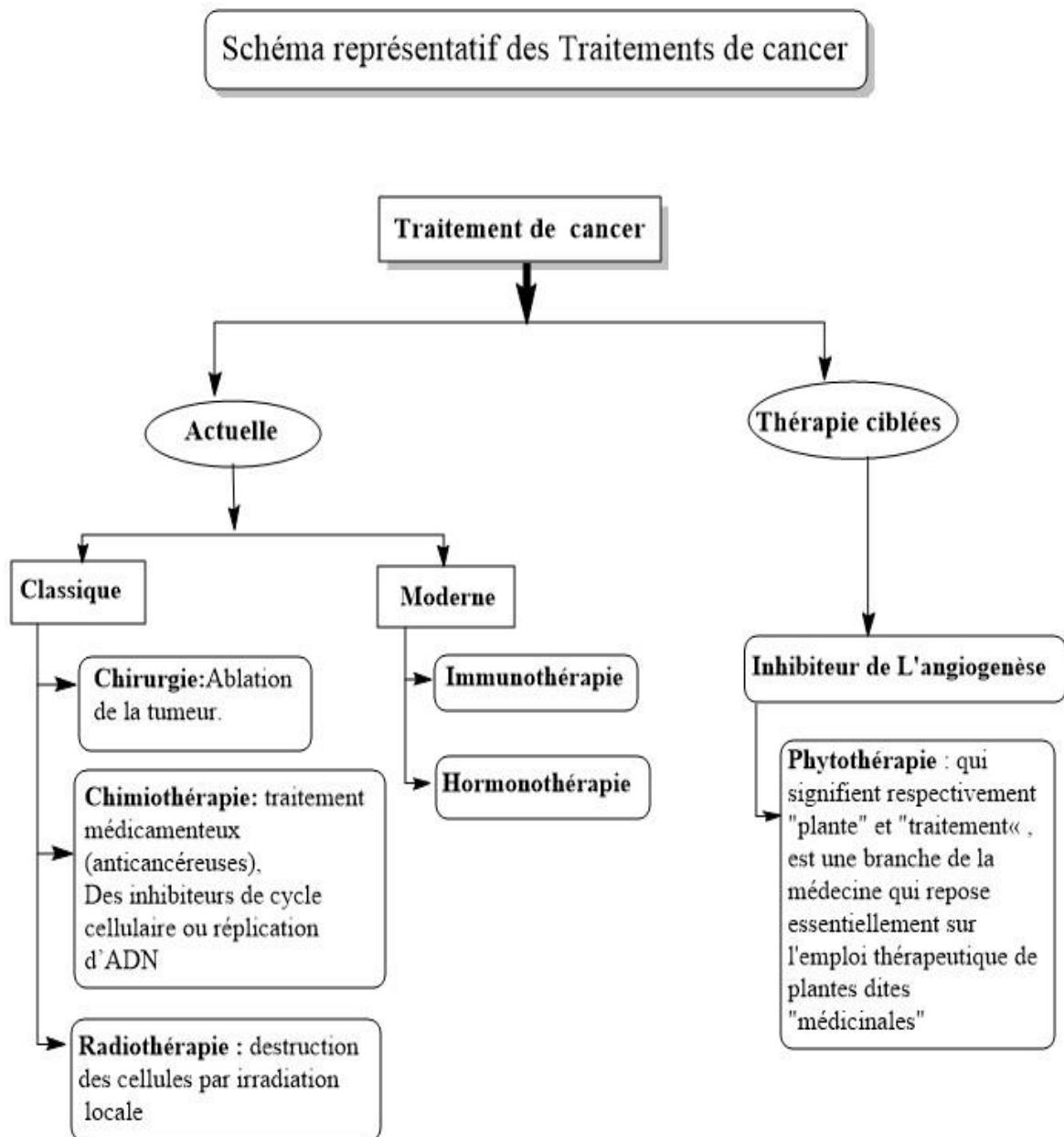


Figure 3. Schéma représente les différents traitements anti-angiogèneses

### 4. Relation entre le (MetAP2) et le cancer

La concentration de MetAP2 est plus élevée dans les tumeurs [9] que dans les autres tissus. L'inhibition de MetAP2 devient une cible efficace comme traitement anti-angiogénique qui freine le cycle cellulaire durant la phase G1, donc le blocage de l'angiogénèse et la mort des cellules cancéreuses par l'apoptose [10]. Le traitement actuel c'est la fumagilline d'origine naturelle provenant du champignon *Aspergillus fumigatus* qui présente des propriétés inhibitrices contre la MetAP2, [11], ce traitement est efficace mais provoque des effets secondaires graves tels que la neurotoxicose et la chute de poids [12].

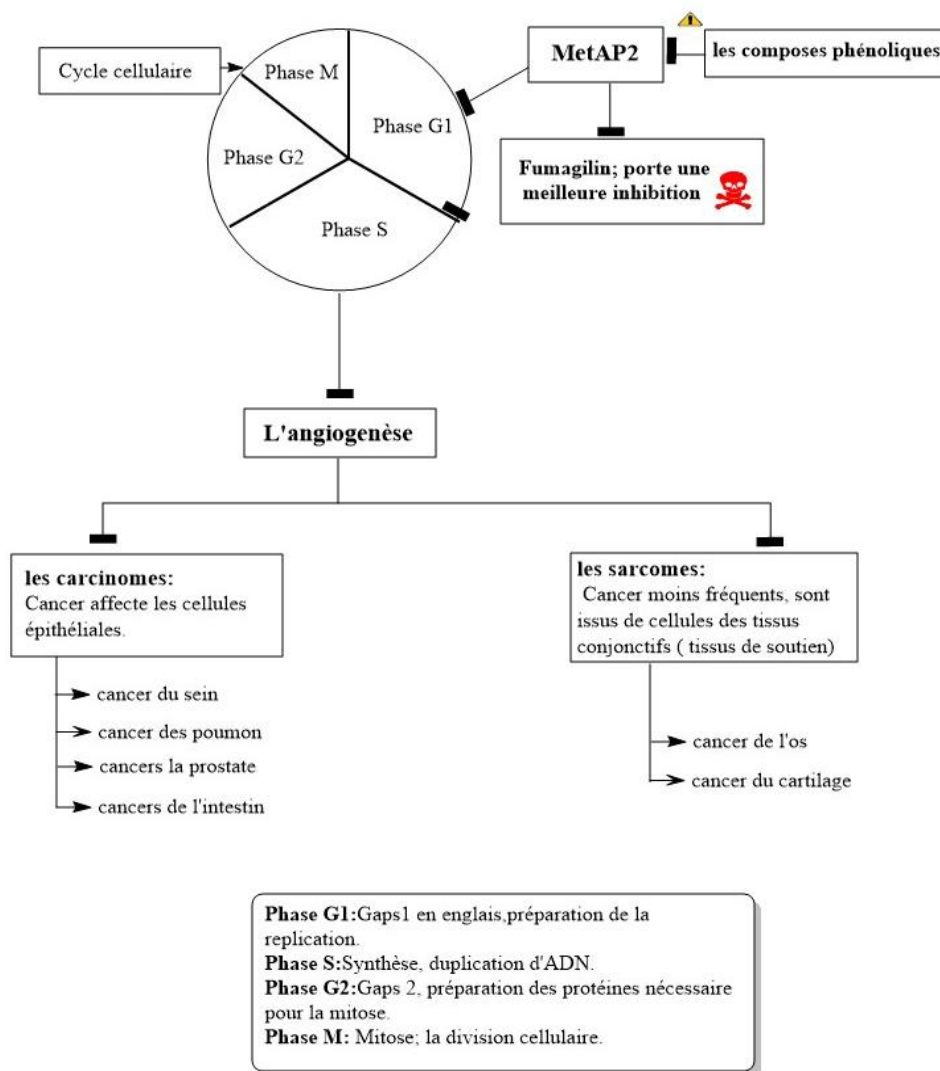


Figure 4. Schéma représente les étapes de l'angiogénèse et le rôle de la MetAP2

### 5. Méthionine aminopeptidase humaine 2(MetAP2)

MetAP2 appartient à la famille des méthionines aminopeptidase (classe hydrolase, EC 3.4.11.18), est une métalloprotéine, cobalt-dépendantes, exoprotéase, et cytosoliques, trouvés chez les eucaryotes, qui catalysent sélectivement l'élimination du fragment méthionine N-terminale non bloqué est souvent clivée lorsque le second résidu dans la séquence primaire est petit et non chargé (Met, Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Thr, et Val.) Cette modification aminoterminal des protéines nouvellement synthétisées peut se produire de manière co/post-traductionnelle, est importante pour la fonction normale de nombreuses protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, la transduction du signal, la transformation cellulaire, le trafic des vésicules sécrétoires et protège le facteur d'initiation eucaryote EIF2S1 de la phosphorylation inhibant la traduction par des kinases inhibitrices telles que EIF2AK1/HCR [13 ,14 ,15].

Il existe d'autre isoforme de la METAP2 ; c'est la METAP1 qui se trouve chez les procaryotes et les eucaryotes aussi, présentent généralement un poids moléculaire élevés par rapport la METAP2 [16].

---

## *MATERIEL ET METHODES*

---

### 1. Logiciels et bases de données

#### 1.1 Les logiciels

**Chemdraw** : est utilisé pour dessiner les structures chimiques et générer les modèles 3D [17].

**AutoDock vina** : est destiné pour la mise en évidence de la conformation la plus favorable après insertion (docking) d'un ligand au sien d'un récepteur [18].

**Discovery Studio Visualiser** : utilisé pour analyser les résultats de docking moléculaire [19].

**AutoDockTools** :(ADT) : est utilisé pour la préparation des ligands et macromoléculaires, réalisation des box rectangulaire (grille) et paramètre d'amarrage [20].

#### 1.2 Les bases des données

**Pubchem** : c'est une base de données de molécules chimiques qui fournit des structures chimiques en 3D avec des propriétés associées basées sur des tests *in vitro* et *in vivo* [21].

**Pré-ADMET** : c'est un serveur de prédiction des données d'**Analyses d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité (ADMET)**. Le principe est de prédire les paramètres pharmacocinétiques en se basant sur des études *in vitro* et *in vivo* [22].

**Protéine Data Bank (pdb)** : c'est une base des données qui fournit l'accès aux données structurales en 3D [23].

### 2. Relation structure-activité (SAR)

Afin de comprendre le mécanisme d'insertion des ligands et les interactions impliquées. Nous avons utilisé le programme *AutoDock vina* pour l'amarrage moléculaire. Premièrement, la structure cristalline du MetAP2 humain (PDB ID : 5D6E) est obtenue à partir de la base de données des protéines (PDB) [24,25] (tableau 1), deuxièmement, les résultats de l'amarrage ont été analysés par le programme *Discovery Studio Visualizer* v20.0 (DSV).

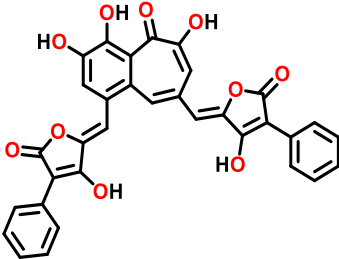
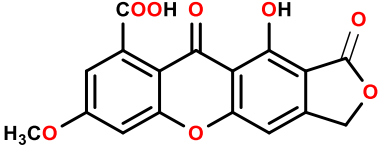
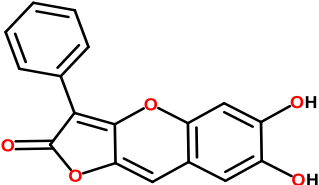
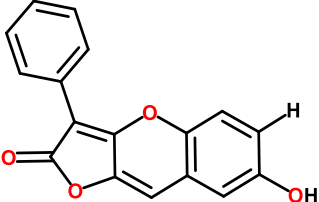
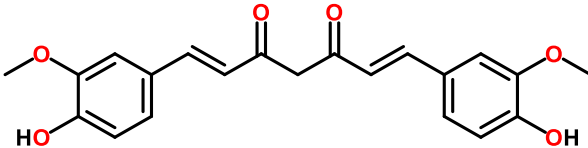
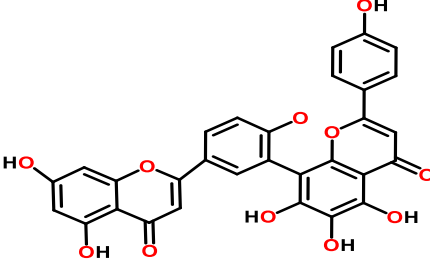
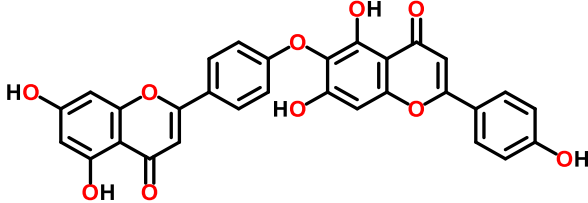
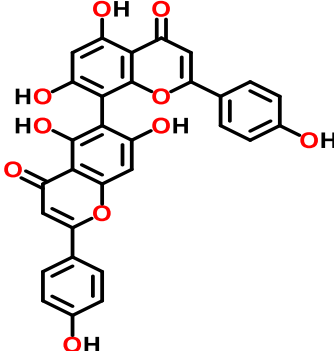
Table 1. Les informations structurales de la MetAP2 d'origine humaine

Code	D6E5
Nombre des chaînes	(A) 1
Poids moléculaire	42,15kDa
Nombre des acides aminés	370
Ligands	Ion cobalt CO <sup>2</sup>

Les inhibiteurs utilisés dans la présente étude sont : l'Hispidine, Hispidine4-O-beta-D-glucopyranoside, Trimethylhispidine, methylinoscavin A, Aurantricholone, Dermoxanthone, aurantricholide A, aurantricholide B, Curcumine, Sumaflavone, Hinokiflavone et l'Agathisflavone. Les structures tridimensionnelles (3D) des inhibiteurs ont été obtenues à partir de la base de données PubChem au format mol2.

Table 2. Les structures 2D des inhibiteurs étudiés

Inhibiteurs	Structure	Code
Hispidine FB: C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>		ICP1
Hispidine 4-O-beta-D-glucopyranoside FB: C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>		ICP2
Trimethylhispidin FB: C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>		ICP3
methylinoscavin A FB: C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>		ICP4

<p>Aurantricholone FB: <math>C_{33}H_{20}O_{10}</math></p>		ICP5
<p>Dermoxanthone FB: <math>C_{17}H_{10}O_8</math></p>		ICP6
<p>aurantricholide A FB: <math>C_{17}H_{10}O_6</math></p>		ICP7
<p>aurantricholide B FB: <math>C_{13}H_{10}O_4</math></p>		ICP8
<p>Curcumine FB: <math>C_{21}H_{20}O_6</math></p>		ICP9
<p>Sumaflavone FB: <math>C_{30}H_{12}O_{11}</math></p>		ICP10
<p>Hinokiflavone FB: <math>C_{30}H_{18}O_{10}</math></p>		ICP11
<p>Agathisflavone FB: <math>C_{30}H_{18}O_{10}</math></p>		ICP12

### 3. Paramètres du docking moléculaire (amarrage moléculaire)

Le docking moléculaire (DM) *in silico* vise à prédire le ou les modes de liaisons prédominants d'un ligand avec une protéine de structure tridimensionnelle connue [26]. Les étapes de préparation sont comme suivant :

#### 3.1 Préparation des ligands

Les structures des composés ont été téléchargé en 3D sous forme SDF à partir de bases de données Pubchem, et celle qui n'existent pas dans le Pubchem a été dessinée à l'aide de Chemdraw, puis optimisée par Chem3D 16.0, les fichiers ont été enregistrés sous format *.pdb* puis converti en format *.pdbqt* à l'aide de AutoDock Tools.

#### 3.2 Préparation de la protéine

La protéine doit être préparée en éliminant toutes les molécules d'eau, les hétéroatomes, les ligands éventuels et le solvant de co-cristallisation. Les hydrogènes polaires et les charges partielles ont été ajoutés à la structure en utilisant les outils AutoDock (ADT). Le docking moléculaire a été réalisé par le programme AutoDock Vina dans une station à huit CPU. Ce dernier utilise des boîtes rectangulaires pour le site de liaison, le centre de la boîte a été fixé et affiché à l'aide d'ADT. La grille de la boîte pour 5D6E dans le docking *Blind* et *Spécifique* avec des points de grille séparés de 1 Å positionnés au milieu du site actif. Les paramètres par défaut ont été utilisés, sauf que le nombre de conformations de sortie a été fixé à un. Le nombre de cycles d'amarrage a été fixé à 10 cycles. Le nombre de solutions obtenues est égal à 10 conformations. Toutes ces solutions sont très bien traitées. La "graine aléatoire" est aléatoire. Les conformations préférées étaient celles dont l'énergie de liaison était la plus faible dans le site actif. Enfin, les résultats de docking générés ont été directement chargés dans le Discovery Studio, v 4.0. [27].

### 4. Analyses d’Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité (ADMET)

Le premier essai clinique est une étape importante dans le développement d’un médicament pour garantir les propriétés pharmacocinétiques (PC) et éviter ainsi l’échec dans les dernières phases. Nous avons utilisé le serveur pré-ADMET v2.0 [28]. Pour obtenir les informations Pharmacocinétiques sur les inhibiteurs que nous avons utilisé dans cette étude ces paramètres.

**L’absorption** (l’Absorption intestinale humaine (AIH %), Solubilité dans le tampon (mg/l)) : utilisée pour déterminer l’absorption intestinale des médicaments pour suivre les cibles de transport des médicaments [28].

**Distribution** (Pénétration de la barrière hémato-encéphalique (C.cerveau/C.sang), Perméabilité pour la peau (logK<sub>p</sub>, cm/heure) : La barrière hémato-encéphalique est formée par les cellules endothéliales et empêche la molécule non sélective de pénétrer dans le système nerveux central. Concentration de médicament dans le cerveau/concentration de médicament dans le sang [28, 29]. Ensuite l’étude des effets de la pénétration du médicament à travers la barrière cutanée [30].

**Métabolisme** (Inhibition du cytochrome P450 3A4, Substrat du cytochrome P450 3A4) : L’activité médicamenteuse du cytochrome P450 (CYP) a été évaluée en tant que paramètre du métabolisme puisque les CYPs sont essentiels pour métaboliser 90 % des médicaments [31].

**Toxicité** (Test d’Ames, Inhibition de la hERG) : la hERG or the human Ether-à-go-go-Related Gene est une protéine jouant le rôle de canal ionique responsable de la modulation de la fonction cardiaque en réduisant le K<sup>+</sup> des cellules cardiaques [32]. Le test d’Ames évalue le potentiel mutagène des médicaments [33, 34].

---

## *RESULTATS ET DISCUSSION*

---

### 1. Relation structure-activité (SAR)

Selon la valeur d'énergie la plus faible et le pourcentage de répétition (TR) ; ICP11/ ICP6 sont les meilleurs inhibiteurs parmi les autres testés (tableau 3), tous les autres inhibiteurs sont rapportés comme satisfaisants à l'exception de l'ICP3 qui est classé comme le modèle d'inhibiteur final minimal de l'enzyme.

Sinon, tous les résultats obtenus sont enregistrés avec un pourcentage de TR de 50-100%, et 80% des interactions enregistrées sont de type hydrophobe/hydrophile. Tous les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3. Les résultats du docking moléculaire

ID	TR %	Energie (kcal/mol)	Résidus Très proches	Type d'interactions	Nombre des Liaisons	Liaisons interatomiques (Å)
ICP10	90	-11,2	His339, Ile338,	I. hydrogène	5	1,2
			Asn329, Gly341, His331, His231, Ala414, Tyr444.	I. hydrophobe	7	>3,4
ICP5	50	-10,4	Asn327, Leu328, His331, Tyr444, Ala414, Ile338.	I. hydrogène	3	1,73
				I. hydrophobe	4,5	>3,4
ICP11	100	-9,9	Ile338, Phe219, His231, His331, His339, Asp262.	I. hydrogène	1	2,35
				I. hydrophobe	5	>3,4
ICP8	90	-9,7	His339, His331, Met384, Ala414, Tyr444, His231.	I. hydrogène	1	2,35
				I. hydrophobe	5	>3,4
ICP7	100	-9,5	His339, Ala414, Tyr444, His331, Met 384, His231.	I. hydrogène	1	2,22
				I. hydrophobe	5	>3,4
ICP12	100	-9.3	Phe219, Tyr444, His231, Ile338,	I. hydrogène	4	2,06
				I. hydrophobe	5	>3,4

			His339, Asn329,			
<b>ICP2</b>	100	-8,2	Asn329, His339, Glu364, Asp262, His231, Tyr444.	I. hydrogène I. hydrophobe	4 1	3,46 >3,4
<b>ICP9</b>	100	-8,1	Ala414, His382, Ile338, His331, His231, Tyr444.	I. hydrogène I. hydrophobe	4 1	3,46 >3,4
<b>ICP6</b>	100	-8,1	Ala414, Phe219, His382, Pro220, Ile338, His339, His231, Glu364	I. hydrogène I. hydrophobe	1 5	2,94 >3,4
<b>ICP1</b>	100	-7.9	Asn329, Asn327, His339, Phe219, Ile 338, Glu364, His231, Asp 262.	I. hydrogène I. hydrophobe	4 3	2,25 >3,4
<b>ICP4</b>	100	-7,7	Asn329, His231, Ile338, His339, His331, His382.	I. hydrogène I. hydrophobe.	1 4	2,25 >3,4
<b>ICP3</b>	100	-7,7	His339, Ile338, His231, Phe219.	I. hydrophobe.	4	>3,4

I : Interaction

### 2. Analyses ADMET

Selon l'analyse ADMET, l'absorption intestinale des ligands a un pourcentage idéal entre (70-98) sauf pour l'Hispidine 4-O-beta-D-glucopyranoside avec 34,94 %, ce dernier peut être mal absorbé par le tractus intestinal. Ils présentent des solubilités diverses dans le tampon, les plus élevées portées par ICP9 contrairement à ICP11 qui porte la valeur la plus faible, les autres inhibiteurs ont été considérés comme faibles, à l'exception de ICP3 et ICP 10 qui sont modérés. La pénétration de la barrière hémato-encéphalique convient aux ICP7, ICP11, et ICP12 les autres inhibiteurs portent des pénétrations faibles, tandis que la perméabilité de la peau est

acceptable. Tous les ligands ont été trouvés des inhibiteurs contre le cytochrome P450 3A4, sauf les deux ICP6 et ICP3. Leurs profils de toxicité montrent des mutagénicités aux tests d'Ames (tableau 4). En résumé, certains ligands ont été trouvé dangereux pour les patients atteints de maladies chroniques comme ICP2 et ICP 10 ; dans ce cas ils doivent être pris avec précaution.

Les paramètres ADMET ont été déterminés et vérifiés, tous les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

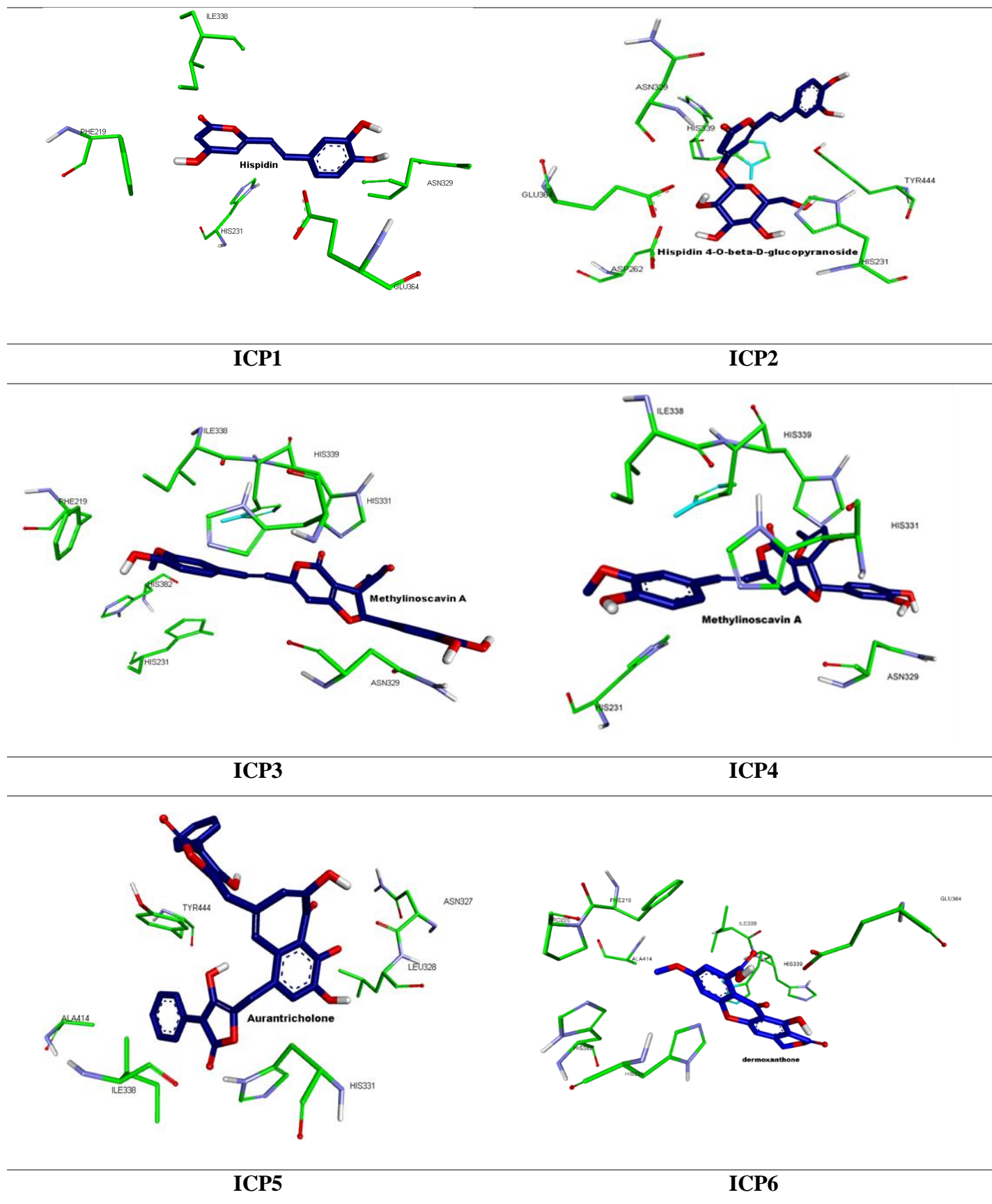
## Résultats et discussion

Tableau 4. Les résultats d'ADMET

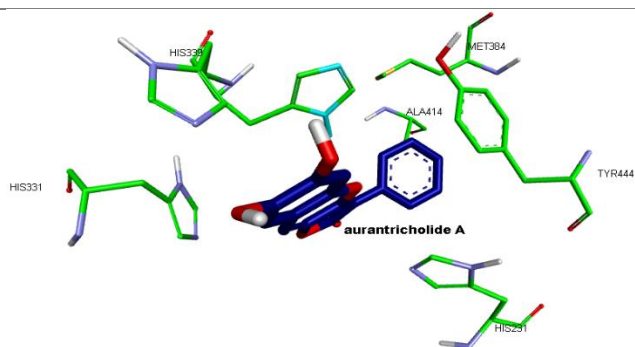
Pharmacocinétique	ICP1	ICP 2	ICP 3	ICP 4	ICP 5	ICP 6	ICP 7	ICP 8	ICP 9	ICP 10	ICP 11	ICP 12	
<b>Absorption</b>													
<b>Absorption intestinale humaine (AIH %)</b>	85.70	34.94	98.23	92.69	87.72	84.34	93.52	95.74	94.40	70.10	86.95	81.19	
<b>Solubilité dans le tampon (mg/l)</b>	1480.75	1242.52	281.31	2.27	8.41	455.21	4.56	1.56	7014.27	99.32	0.19	3.07	
<b>Distribution</b>													
<b>Pénétration de la barrière hémato-encéphalique (C.cerveau/C.sang)</b>	0,22	0,035	0,01	0,03	0,04	0.03	0,17	0,44	0,09	0,07	0,11	0,14	
<b>Perméabilité pour la peau (logKp, cm/heure)</b>	- 4,07	-4,53	-3,28	-3,65	-3,21*	-4.18	-3,73	-3,51	-2,33	-3,53	-3,63	-3,41	
<b>Metabolisme</b>													
<b>Inhibition du cytochrome P450 3A4</b>	Inhibiteur	Inhibiteur	Non	Inhibiteur	Inhibiteur	Non	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	
<b>Substrat du cytochrome P450 3A4</b>	Non	Faiblement	Faiblement	Faiblement	Substrat	Non	Faiblement	Faiblement	Non	Faiblement	Faiblement	Faiblement	
<b>Toxicité</b>													
<b>Test d'Ames</b>	Mutagène	Mutagène	Mutagène	non mutagen	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	non mutagen	Mutagène	non mutagen
<b>Inhibition de la HERG</b>	Risqué modéré	Risque élevé	Risqué modéré	Risqué modéré	Ambigus	faible risque	Risqué modéré	Risqué modéré	Risqué modéré	Risqué modéré	Risque élevé	Risqué modéré	Risqué modéré

## Résultats et discussion

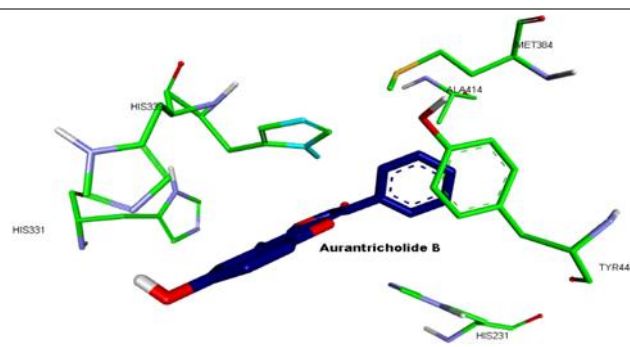
Tableau 5. Les structures 3D des meilleures poses



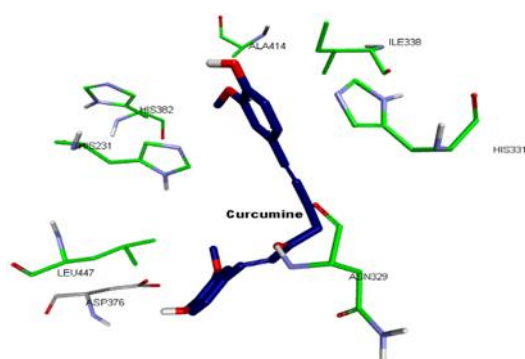
## Résultats et discussion



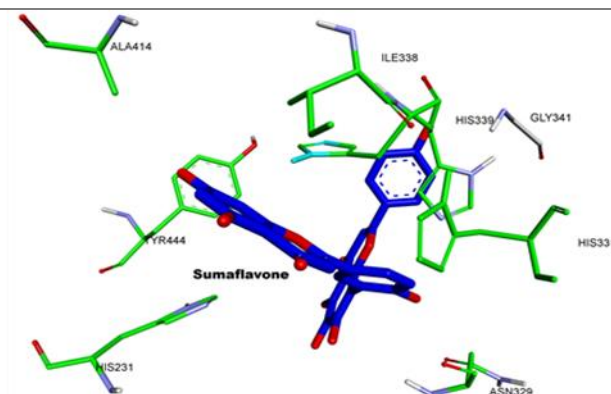
ICP7



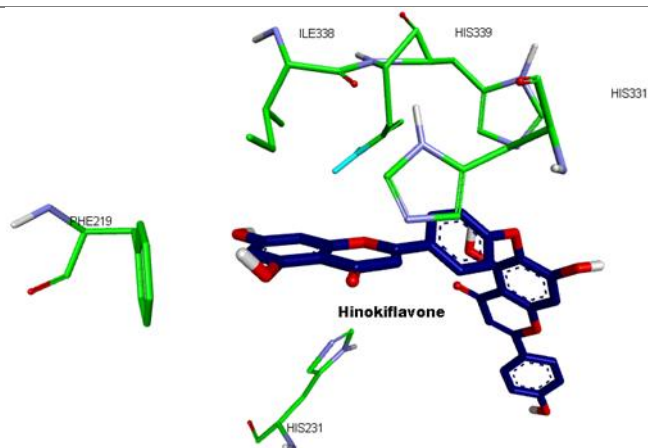
ICP8



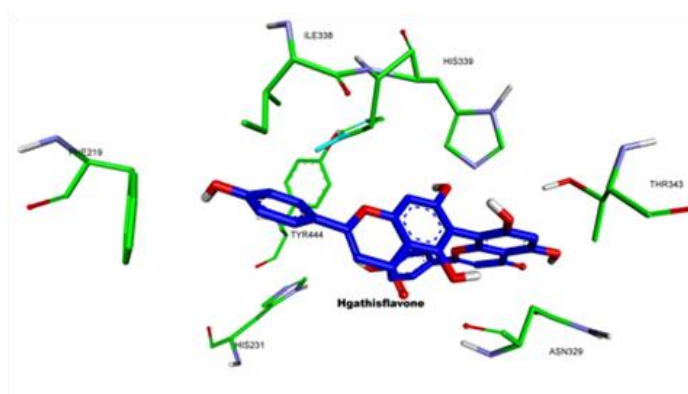
ICP9



ICP10



ICP11



ICP12

Nous avons étudié le mécanisme d'action des composés phénoliques sur les MeTAP2, notamment le type d'interactions et les acides aminés impliqués ; les résultats prédits montrent une inhibition significative par les ligands utilisés à l'intérieur de la cavité du site actif avec 80% d'interactions hydrophobes.

**ICP1** ou l'Hispidine porte deux cycles le pyran-2-one hydroxylé et dihydroxybenzène liés entre eux avec un groupement éthylène, d'un point de vue structurel, ICP1 a été intégré dans la cavité du site actif de façon horizontale ; selon les résultats de DM, son affinité est trouvée importante par rapport à la MeTAP2, sa valeur de TR était 100%, cependant, leur énergie est faible parmi les autres inhibiteurs (Tableau 3). Nous avons localisé la fonction la plus réactive dans la structure d'ICP1, le pyran-2-one hydroxylé, qu'il a été pointé vers le site catalytique a formé 3 interactions hydrogènes avec deux acides aminés ; His339 et Asp262 par le biais de la fonction hydroxyle et la fonction lactone respectivement, une autre interaction hydrogène est obtenu entre le cycle dihydroxybenzène et Asn329, ces liaisons établies permettent d'atteindre les meilleures orientations à l'intérieur de la cavité du site actif. ICP1 a formé aussi des interactions hydrophobes avec les acides aminés Ile338, Phe219, et His231.

**ICP2** ou Hispidine 4-O-beta-D-glucopyranoside porte deux cycles pyran-2-one glycosylés (lactone et glucose) et pyrocatechol liés entre eux avec un groupement éthylène, d'un point de vue structurel, ICP2 a été intégré dans la cavité du site actif par une forme L ; selon les résultats de DM, son affinité est meilleure avec une valeur de TR de 100%, cependant, son énergie était faible. Pour comprendre son mode d'action, nous avons localisé la fonction la plus réactive dans sa structure, le pyran-2-one glycosylé, qu'il a été pointé vers le site catalytique et forme 3 interactions hydrogène avec Asn329, His339, et Glu 364 avec la fonction lactone, groupement hémiacétale de glycopyranose et la fonction hydroxyle du groupement glycopyranose respectivement, deux autres interactions types  $\pi$ - $\pi$  et T-shaped ont été obtenu avec His339 et His231 avec la fonction lactone et le groupement glycopyranose, respectivement, au total, 6 interactions favorables ont été formés. Egalement, la fonction pyran-2-one glycosylée est responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif.

**ICP3** ou 11-Méthoxyyangonin porte deux cycles méthoxyvalérolactone et 4-méthoxy-6-méthylpyrane-2-one liés entre eux avec un groupement éthylène, d'un point de vue structurel,

ICP3 a été intégré dans la cavité du site actif de façon horizontale ; selon les résultats de DM, son affinité est importante avec une valeur TR de 100% et 6 interactions favorables, cependant, son énergie était élevée ce qui indique sa faible stabilité (tableau3). Le cycle méthoxyvalérolactone, est pointé vers le site catalytique et forme une seule interaction type  $\pi$ -donneur d'hydrogène avec l'His339 par le biais de fonction lactone. Autres interactions de type hydrophobe ont été formées avec Ile338, Phe219 et His231. Le cycle méthoxyvalérolactone était responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif, de sorte qu'ICP3 a été centralisé à côté des acides aminés apolaires comme type préféré en raison de sa faible polarité.

**ICP4** ou methylinoscavin A, qui porte 05 type de cycles ; 3 pyranes, un methoxyphényle, un hydroxyphényle, un vinylpyran-2-one et deux cycles furane, d'un point de vue structurel, ICP4 a été intégré partiellement dans la cavité du site actif de façon inclinée à cause de leur poids moléculaire important proche de 480 g/mol, sa valeur TR était 100% avec 6 interactions favorables, cependant, son énergie était faible parmi les autres inhibiteurs (Tableau 3). Nous localisons la fonction la plus réactive dans la structure d'ICP4 ; le cycle methoxyphenyle, qu'il a été pointé vers le site catalytique et forme 3 interactions hydrophobes avec His331, His231 et Ile338. Le méthoxyphényle était responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif.

**ICP5** ou aurantricholone qui porte 02 unités de 4-hydroxy-3-phenylfuran-2(5H)-one liés entre eux avec un groupement 3,4,6-trihydroxy-1,8-dimethyl-5H-benzo[7]annulen-5-one, d'un point de vue structurel ICP5 est moyennement faible en poids moléculaire avec 310 g/mol, il a été intégré partiellement dans la cavité du site actif avec une forme **U**; sa valeur TR était 50%, cependant, son énergie était importante parmi les autres inhibiteurs (Tableau 3). Pour comprendre son mode d'action, nous avons localisé la fonction la plus réactive dans la structure de ICP5, la 3, 4,6-trihydroxy-1,8-dimethyl-5H-benzo-[7]-annulen-5-one, cette dernière a été

centralisée dans le site catalytique et forme 4 interactions hydrogènes avec Asn327 et Asn329 à l'aide de la fonction dihydroxybenzène et une seule interaction type carbone-hydrogène ; entre l'Ile328 et la fonction dihydroxybenzène. Au total, 7 interactions favorables, 4 ont été formées avec la 3,4,6-trihydroxy-1,8-diméthyl-5H-benzo[7]annulén-5-one, cette dernière était responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif, de sorte que l'ICP5 a été centralisé à côté des acides aminés apolaire et polaire, en plus, la pose préférée et la structure de l'ICP5 étaient essentielles dans le mécanisme d'insertion au sein du site actif.

**L'ICP6** ou dermoxanthone est un composé polycyclique (tableau 2), qui porte la fonction acide-8-hydroxy-3-méthoxy-9-oxo-9H-xanthène-1-carboxylique, le cycle butyrolactone, et un cycle butyrolactone, d'un point de vue structurelle, ICP6 a été intégré partiellement dans la cavité du site actif de façon horizontale ; sa valeur TR était de 100%, ceci explique son affinité importante au MetAP2, cependant, son énergie était faible parmi les autres inhibiteurs (Tableau 3). Pour comprendre son mode d'action, nous localisons la fonction la plus réactive dans la structure de ICP6, l'acide 8-hydroxy-3-méthoxy-9-oxo-9H-xanthène-1-carboxylique, qu'il a été pointé vers le site catalytique et forme une seule interaction hydrogène avec Glu364 par le biais de la fonction carboxylique et 7 interactions hydrophobes avec His231, His339, Pro220, Ala414, Ile338, Phe219 et His382, par le biais de fonction xanthone. Au total, 8 interactions favorables ont été formées avec le 8-hydroxy-3-méthoxy-9-oxo-9H-xanthène-1-carboxylique, cette dernière était responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif.

**ICP7** ou aurantricholide A est un composé cyclique qui porte le groupement 2H-chromène-6,7-diol avec le noyau benzène liés entre eux avec un groupement furan-2(5H)-one, d'un point de vue structurelle, ICP7 a été intégré dans la cavité du site actif d'une forme L, sa valeur TR était de 100%, cependant, son énergie a été modérée par rapport aux autres inhibiteurs (Tableau 3). Le noyau benzène est trouvé la fonction la plus réactive et responsable de la meilleure

orientation de l'ICP7 dans le site actif avec 3 interactions hydrophobes et une hydrophile avec His231, Tyr444, Ala414 et Met384, respectivement, la fonction chromene-6,7-diol forme 2 interactions hydrophobe et une seule interaction hydrogène avec l'His331, His339. Ce dernier est responsable de l'interaction hydrogène avec le cycle chromane par le biais de la fonction hydroxyle, l'autre fonction furan-2(5H)-one a été impliquée dans deux interactions hydrophobes avec deux acides aminés Ile338 et His331, ces derniers sont responsables à la stabilisation de l'ICP7 dans le site actif. La nature des composés ICP7, sa position peut être essentielle dans le mécanisme d'inhibition de l'MetAP2.

**ICP8** ou aurantricholide B est un polyphénol polycyclique (tableau 2), qui porte deux groupement de cycle chromane liés par un groupement furan-2(5H)-one et cycle benzène, ICP8 a été interagit superficiellement sous forme L dans la cavité du site actif selon les résultats DM, sa valeur TR était de 90% avec 6 interactions favorables, son énergie était moyennement forte par rapport aux autres inhibiteurs (tableau3). Le cycle benzène, qu'il a été pointé vers le site catalytique a formé quatre interactions hydrophobes avec His231 et Tyr444, autres interactions hydrophobes ont été formés avec le cycle benzène, ce dernier était responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur du site actif, de sorte que l'ICP8 a été centralisé à côté des acides aminés faiblement polaires comme type préféré (Tableau 3).

**ICP9** ou Curcumine est un polyphénol, bicyclique (tableau 2), sa structure porte deux unités de l'hydroxy-méthoxyphényle liées entre eux avec une chaîne de l'hepta-1,6-diene-3,5-dione, Ce dernier a été intégré partiellement dans la cavité du site actif sous forme V, son poids moléculaire (368.4 g/mol) peut influe sa position, sa valeur TR était de 100% avec 6 interactions favorables, sa valeur d'énergie était faible (tableau 3). L'hydroxyméthoxyphényle est responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif, il a été pointé vers le site catalytique à côté des acides aminés polaires comme type préféré en raison de sa polarité importante et forme 3 interactions hydrophobes avec His331, His231 et Ile338

(Tableau 3). Deux interactions hydrogène ont été obtenues avec Asn329 et Asp376 par le biais de la chaîne hepta-1,6-diene-3,5-dione et le cycle hydroxyméthoxyphényle.

**ICP10** ou Sumaflavone est un composé polycyclique (tableau 2), qui porte deux unités de 3-(4-(11-oxidaneyl)phenyl)-6,8-di(11-oxidaneyl)naphthalen-1(4H)-one, ICP10 présente un PM élevé avec un poids moléculaire de 564 g/mol, il a été intégré partiellement dans la cavité du site actif avec une forme T, la majorité de sa structure est bloquée à l'extérieur du site actif; selon les résultats DM, son affinité est importante par rapport à la MeTAP2. Sa valeur TR était de 90%, et sa valeur d'énergie a été classée la meilleure parmi tous les ligands testés (Tableau 3). Pour comprendre son mode d'action, nous localisons la fonction la plus réactive dans la structure de l'ICP10, la 3-(4-(11-oxidaneyl)phenyl)-6,8-di(11-oxidaneyl)naphthalen-1(4H)-one, qu'il a formé deux interactions hydrogènes entre Asn329 et la fonction hydroxyle du groupement phénol et l'autre interaction type  $\pi$ -donneur d'hydrogène avec Tyr444 et l'unité coumarine, et 7 autres interactions hydrophobes entre l'unité coumarine et Tyr444, Ile338, Ala414, His231 et His331. Au total, 12 interactions favorables, 10 ont été formées avec la fonction phényle qui était responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur de la cavité du site actif.

**ICP11** ou Hinokiflavone est un composé qui porte deux unités d'acide 8-hydroxy-3-méthoxy-9-oxo-9H-xanthène-1-carboxylique et un cycle butyrolactone, liés avec une liaison éther. L'ICP11 présente un PM élevé avec 538 g/mol, sa valeur TR était de 100%, avec une valeur d'énergie moyennement forte (Tableau 3), les deux unités apigénine (5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one) ont été pointées vers le site catalytique et forment neuf interactions favorables type hydrophobe avec Phe219 et Ile 338 et type hydrogène avec His231, His33, His339 et Asp262, l'unité apigénine était la plus réactive et responsable de la meilleure orientation préférée à l'intérieur du site actif de la MeTAP2.

**ICP12** ou *Agathisflavone*, est un composé qui porte deux unités flavones liées entre eux avec une liaison carbone C6-C8. L'ICP12 est bloqué à l'extérieur du site actif à cause de son poids moléculaire important à 538,08 g/mol, selon les résultats de DM son affinité était meilleure avec TR de 100% et 10 interactions favorables, cependant, son énergie est acceptable parmi les autres inhibiteurs (Tableau3). Le cycle hydroxy-phényle a été pointé vers le site catalytique et forme 5 interactions hydrophobes avec les acides aminés Phe219, Tyr444, His231, His339 et Ile338., le cycle chromane a formé 3 interactions hydrogènes avec Asn329 et Thr343 par le biais de la fonction hydroxyle, ICP12 a été trouvé lié à côté des acides aminés moyennement polaires comme type préféré en raison de sa polarité moyenne (Tableau 3).

---

# *CONCLUSION*

---

L'étude (*in-silico*) est l'une des stratégies les plus prometteuses visant à accélérer le processus de développement des médicaments. Notre étude repose sur la sélection des meilleurs ligands potentiellement inhibiteurs de la MetAP2.

Les résultats de docking montrent que les ligands ICP10, ICP5, ICP11, ICP8, ICP7 sont les six meilleurs inhibiteurs de la MetAP2, leurs énergies des liaisons varient de -11,2 à -9,3 kcal/mol, le **Sumaflavone** (ICP10) présente la valeur d'énergie la plus faible à -11,2 kcal/mol par rapport à tous les ligands étudiés dans ce travail.

Les résultats de l'analyse ADMET des ligands ont qualifié quelques inhibiteurs potentiels convenables, et autres doivent être consommés avec précaution pour les personnes ayant des maladies chroniques sur tout pour l'ICP10 qui présente un risque cardiaque.

Nous envisageons de tester l'activité biologique de l'inhibiteur **Sumaflavone** et les autres cinq inhibiteurs *in vitro et in vivo* pour confirmer les résultats réalisés *in silico*.

---

*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

---

- [1] Selvakumar, P., Lakshmikuttyamma, A., Dimmock, J. R., & Sharma, R. K. (2006). Methionine aminopeptidase 2 and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1765(2), 148-154.
- [2] Bompas, E., Freyer, G., Vitrey, D., & Trillet-Lenoir, V. (2000). Tumeur à cellules de la granulosa: revue de la littérature. *Bulletin du cancer*, 87(10), 709-14.
- [3] Yin, S. Q., Wang, J. J., Zhang, C. M., & Liu, Z. P. (2012). The development of MetAP-2 inhibitors in cancer treatment. *Current medicinal chemistry*, 19(7), 1021-1035.
- [4] Huet, M. (2013). Les plantes médicinales chez les malades atteints de cancers : pratiques courantes et éléments de leur évaluation. *Bulletin du*
- [5] Benarous, K, 2014. Etude de l'activité inhibitrice des extraits d'*Inonotus hispidus*, *Marrubium vulgare* et *Peganum harmala* sur les lipases. Thèse de doctorat, ENS-Kouba, Algérie.
- [6] Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. Campus Anatomie pathologique. (2011). <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique>.
- [7] Gingras, D., & Béliveau, R. (1997). L'angiogenèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse.
- [8] Faivre, B. (2008). *L'angiogenèse tumorale : thérapie anti-angiogénique et risque thrombotique, problème d'actualité* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- [9] Frotin, F. (2011). Analyse intégrative du rôle de l'excision de la méthionine N-terminale dans le cytoplasme des eucaryotes supérieurs (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- [10] Shusterman, S., & Maris, J. M. (2005). Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer letters*, 228(1-2), 171-179.
- [11] Nusbaum, J. (2016). *Caractérisation structurale et fonctionnelle de la peptide déformylase du phage Vp16T* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- [12] Kumar, R., Tiwari, K., & Dubey, V. K. (2017). Methionine aminopeptidase 2 is a key regulator of apoptotic like cell death in *Leishmania donovani*. *Scientific reports*, 7(1), 1-10.

- [13] Selvakumar, P., Lakshmikuttyamma, A., Dimmock, J. R., & Sharma, R. K. (2006). Methionine aminopeptidase 2 and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1765(2), 148-154.
- [14] Arfin, S. M., Kendall, R. L., Hall, L., Weaver, L. H., Stewart, A. E., Matthews, B. W., & Bradshaw, R. A. (1995). Eukaryotic methionyl aminopeptidases: two classes of cobalt-dependent enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(17), 7714-7718.
- [15] Chang, Arfin, S. M., Kendall, R. L., Hall, L., Weaver, L. H., Stewart, A. E., Matthews, B. W., & Bradshaw, R. A. (1995). Eukaryotic methionyl aminopeptidases: two classes of cobalt-dependent enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(17), 7714-7718.
- [16] Addlagatta, A., Hu, X., Liu, J. O., & Matthews, B. W. (2005). Structural basis for the functional differences between type I and type II human methionine aminopeptidases. *Biochemistry*, 44(45), 14741-14749.
- [17] Mills, N. (2006). ChemDraw Ultra 10.0 CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140. [www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com). Commercial Price: 1910fordownload, 2150 for CD-ROM; Academic Price: 710fordownload, 800 for CD-ROM.
- [18] Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. (2006). Protein–ligand docking: current status and future challenges. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65(1), 15-26.
- [19] [http://www.adrianomartinelli.it/Fondamenti/Tutorial\\_0](http://www.adrianomartinelli.it/Fondamenti/Tutorial_0). Introduction to the Discovery Studio Visualizer?, <http://www.adriano martinelli.it>.
- [20] Pacheco, AB et HPC, L. (2012). Introduction aux outils AutoDock et AutoDock.
- [21] Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., ... & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1202-D1213.
- [22] Linani, A., Benarous, K., Bou-Salah, L., & Yousfi, M. (2021). Hispidin, Harmaline, and Harmine as potent inhibitors of bovine xanthine oxidase: Gout treatment, in vitro, ADMET prediction, and SAR studies. *Bioorganic Chemistry*, 112, 104937.

- [23] Berman, H., Henrick, K., Nakamura, H., & Markley, J. L. (2007). The worldwide Protein Data Bank (wwPDB): ensuring a single, uniform archive of PDB data. *Nucleic acids research*, 35(suppl\_1), D301-D303.
- [24] Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E., (2000) The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28 (1), 235-242.
- [25] Morgen, M., Jöst, C., Malz, M., Janowski, R., Niessing, D., Klein, C. D Miller, A. K. (2016). Spiroepoxytriazoles are fumagillin-like irreversible inhibitors of MetAP2 with potent cellular activity. *ACS chemical biology*, 11(4), 1001-1011
- [26] Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. In *Molecular modeling of proteins* (pp. 365-382). Humana Press.
- [27] Serseg, T., Benarous, K., & Yousfi, M. (2020). Hispidin and Lepidine E: two Natural Compounds and Folic acid as Potential Inhibitors of 2019-novel coronavirus Main Protease (2019-nCoVMPpro), molecular docking and SAR study. *arXiv preprint arXiv:2004.08920*.
- [28] Lee, S.; Lee, I.; Kim, H.; Chang, G.; Chung, J.; No, K., (2003). The PreADME Approach: Web-based program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. *EuroQSAR designing drugs and crop protectants: processes, problems and solutions*, 418-20.
- [29] Lefauconnier, J. M; Hauw, J. J., (1984). [The blood-brain barrier. II. Physiological data (conclusion)]. *Revue neurologique*, 140 (2), 89-109.
- [30]. Khan, N. R.; Harun, M. S.; Nawaz, A.; Harjoh, N.; Wong, T. W., Nanocarriers and their Actions to Improve Skin Permeability and Transdermal Drug Delivery. *Current pharmaceutical design* **2015**, 21 (20), 2848-66.
- [31] Lynch, T.; Price, A., (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American family physician*, 76 (3), 391-6.
- [32] Hedley, P. L.; Jørgensen, P.; Schlamowitz, S.; Wangari, R.; Moolman-Smook, J.; Brink, P. A.; Kanters, J. K.; Corfield, V. A.; Christiansen, M., (2007). The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Human mutation*, 30 (11), 1486-511.

[33] Ames, B. N.; Durston, W. E.; Yamasaki, E.; Lee, F. D., (1973). Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70 (8), 2281-5.

[34] Zeiger, E., (2019). The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals. *Mutation research*, 841,