



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN



THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité: *Chimie des Produits Naturels, Analyses & Applications*

Par :

Mme HAMDANI Sarra

Sur le thème

***VALORISATION DES EXTRAITS BIOACTIFS DE QUELQUES
PLANTES MEDICINALES & ÉTUDE DE LEURS POTENTIALITES
THERAPEUTIQUES***

Soutenue publiquement le 9/12/2024 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr GHALEM Saïd	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr ALLALI Hocine	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de thèse
Mme BOUKLI HACENE Leila	Professeur	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme CHIBOUB FELLAH Fatima Zohra	Professeur	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme ABDELLI Imane	Professeur	ESSA de Tlemcen	Examinatrice
Mme CHEMOURI Hafida	Professeur	ESSA de Tlemcen	Examinatrice

*Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives (LASNABIO)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Remerciements

Avant tout, il convient de remercier Dieu le Tout-Puissant pour m'avoir accordé la santé, la force, la volonté et la patience nécessaires pour entreprendre et achever ce travail.

Une profonde gratitude est adressée à mon directeur de thèse, le Professeur Hocine ALLALI, pour son encadrement, son soutien inestimable et sa disponibilité tout au long de mon parcours doctoral. La réalisation de ce projet n'aurait pas été possible sans ses précieux conseils et son dévouement constant.

Je tiens à exprimer ma gratitude à l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Mes remerciements s'adressent tout particulièrement au Professeur Saïd GHALEM, qui a présidé le jury, ainsi qu'au Professeur Leila BOUKLI HACENE, au Professeur Fatima Zohra CHIBOUB FELLAH, au Professeur Imane ABDELLI et au Professeur Hafida CHEMAOURI, qui ont officié en tant qu'examinatrices. Merci à chacun de vous pour avoir enrichi cette étude par vos expertises et vos expériences respectives.

Un grand merci au Professeur Saïd GHALEM, directeur du laboratoire des Substances Naturelles & Bioactives (LASNABIO), pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son laboratoire.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à M. Salim BOUCHENTOUF, Maître de Conférences A à l'Université Docteur Tahar Moulay de Saida, pour ses encouragements et son aide précieuse.

Mes sincères remerciements vont au doyen, M. Zoheir ARRAR, au vice-doyen, M. Mohammed El Amine DIB, ainsi qu'à tous les membres du Département de Chimie de l'Université Aboubekr BELKAID de Tlemcen.

Ma gratitude va également au Professeur Latifa NEGADI, responsable du CFD-Filière Chimie, dont le soutien remarquable m'a été bénéfique tout au long de mes années d'études.

Un remerciement spécial est adressé à tous les enseignants de la Faculté des Sciences pour la qualité de leur enseignement, leur dévouement et leur expertise tout au long de mon parcours universitaire.

Merci également à Mme Fouzia MESLI pour son aide et ses conseils avisés.

Je souhaite aussi remercier M. Boumediene KHALDI et M. Mourad MEBITIL, ingénieurs au laboratoire du Département de chimie, Mme Kheira MEHIAOUI et M. Boumediene BENMANSOUR, ingénieurs au laboratoire LASNABIO, ainsi que tous les membres des équipes de recherche.

Enfin, un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la concrétisation de cette thèse, fruit de nombreuses années de travail acharné.

Dédicaces

Il est un immense plaisir de dédier ce travail à toutes les personnes qui me sont chères.

À mes parents adorés, véritables exemples pour moi, aucune parole ne saurait exprimer pleinement la gratitude et l'amour ressentis à leur égard. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices consentis pour moi.

À mon cher mari, dont le soutien indéfectible et la présence inestimable m'ont constamment poussé vers l'avant. Sa patience, son soutien et sa compréhension ont été d'une aide précieuse.

À ma fille Sirine, la prunelle de mes yeux.

À mes beaux-parents, mes belles-sœurs et mes beaux-frères, qui ont été des soutiens essentiels dans la réalisation de mes objectifs. Aucun langage ne pourrait rendre justice à l'estime et à la considération que j'ai pour leurs encouragements.

À mes grands-parents, dont les encouragements et le réconfort ont jalonné toutes mes années d'études.

À mes adorables sœurs, Nadjet, Meriem et Farah, sources de motivation et de bonheur, qui ont été un soutien indéfectible face aux défis les plus ardues.

À mes chères amies, notamment Dalila et Nessrine, pour leur présence et leur accompagnement.

Tables des matières

	Page
Introduction Générale	1
Chapitre I : Avancées en Informatique Moléculaire & Conception de Médicaments: Une Synthèse des Méthodes & des Concepts Clés.....	3
I.1. Introduction.....	3
I.2. Approfondissement dans la modélisation moléculaire : Compréhension & applications.....	3
I.2.1. Exploration approfondie de l'application de la mécanique quantique en chimie moléculaire.....	7
I.2.1.1. Fondements et applications des théories des premiers principes en chimie quantique.....	7
a. <i>Approches en chimie quantique : De l'équation de Schrödinger aux orbitales moléculaires</i>	8
b. <i>Approximation de Born-Oppenheimer : Simplification de l'équation de Schrödinger & applications en chimie quantique</i>	9
c. <i>Approximation de Hartree-Fock : Fondements & applications en mécanique quantique</i>	10
I.2.1.2. Évolution et applications des méthodes de Hückel en chimie quantique.....	11
I.2.1.3. Champ auto-cohérent dans la modélisation moléculaire.....	12
a. <i>Méthodes ab initio et théorème des électrons indépendants</i>	12
b. <i>Approches semi-empiriques en modélisation moléculaire</i>	13
I.2.1.4. Exploration de la théorie fonctionnelle de la densité en chimie quantique.....	15
a. <i>Fondements théoriques de la DFT : De Thomas & Fermi à Hohenberg&Kohn</i>	15
b. <i>Évolution de la DFT : De Kohn&Sham à la modélisation de l'énergie électronique</i>	16
I.2.2. Approches empiriques en modélisation moléculaire.....	17
I.2.2.1. Exploration moléculaire : Entre mécanique classique & modèles mathématiques	17
a. <i>Exploration des champs de force moléculaires : Une approche empirique en mécanique moléculaire</i>	18
b. <i>Les différentes catégories de champs de force en mécanique moléculaire</i>	21
c. <i>Minimisation d'énergie en modélisation moléculaire : Vers la conformation la plus stable</i>	26
I.2.2.2. Dynamique moléculaire : Simulation & exploration atomique.....	26
I.2.2.3. Le docking moléculaire : Une approche fondamentale en modélisation moléculaire.....	28
a. <i>Docking moléculaire : Principe & applications</i>	28
b. <i>Approches du docking moléculaire : Flexibilité & diversité</i>	28
c. <i>Évaluation & optimisation des performances du docking moléculaire</i>	30
d. <i>Validation du docking moléculaire : Méthodes & critères de succès</i>	32
e. <i>Exploration des programmes de docking moléculaire : Un aperçu des outils actuels & de leurs applications</i>	32
f. <i>Approche méthodologique adoptée dans cette recherche</i>	33
- <i>MOE : Une plateforme intégrée pour la découverte & la conception de médicaments</i> ...	33
- <i>Les avantages de MOE en chimie moléculaire</i>	33
- <i>Préparation préalable des structures moléculaires pour le docking moléculaire : Méthodes & applications</i>	34
- <i>Interactions moléculaires : Clés de l'action des médicaments</i>	36
- <i>Comprendre la drug-likeness : Fondements & importance en conception de médicaments</i>	36

- Critères de Drug-likeness : Les règles de Lipinski & de Veber dans le développement de médicaments.....	37
g. Les avantages du docking moléculaire dans la conception de médicaments.....	38
h. Limitations & défis du docking moléculaire en conception de médicaments.....	39
I.3. Conclusion.....	39
Chapitre II : Effets des Polyphénols de <i>Ginkgo biloba</i> sur la Santé: Une Revue Bibliographique.....	41
Chapitre II-(A) : Polyphénols : Défis & perspectives pour la santé humaine.....	41
II-A-1. Introduction.....	41
II-A-2. Aspects généraux sur les polyphénols.....	41
II-A-3. Polyphénols.....	42
II-A-3.1. Classification des polyphénols.....	45
II-A-3.1.1. Flavonoïdes.....	45
II-A-3.1.2. Non-flavonoïdes.....	48
II-A-3.2. Diversité des polyphénols dans les aliments & les plantes.....	50
II-A-3.3. Propriétés des polyphénols dans les aliments.....	50
II-A-3.4. Polyphénols : Avancées analytiques multidisciplinaires.....	51
II-A-4. Polyphénols : Activités biologiques & impacts sur la santé.....	54
II-A-4.1. Les polyphénols comme agents antioxydants : Une exploration scientifique exhaustive.....	55
II-A-4.2. Polyphénols & neurodégénérescence : Une lueur d'espoir dans la lutte contre les maladies neurodégénératives.....	56
II-A-4.3. Les polyphénols comme agents anticancéreux : Un potentiel prometteur contre la métastase.....	57
II-A-4.4. Polyphénols & diabète de type 2: Potentiel thérapeutique et controverses...	57
II-A-4.5. Les polyphénols : Alliés pour la santé cardiovasculaire.....	58
II-A-4.6. Polyphénols & obésité: Évidences & débats.....	58
II-A-4.7. Potentiel antimicrobien des polyphénols : Un regard sur leurs actions et mécanismes.....	59
II-A-5. Exploration de la bioaccessibilité & de la biodisponibilité des polyphénols...	60
II-A-6. Conclusion.....	61
Chapitre II-(B) : Potentiel de <i>Ginkgo biloba</i> comme Source de Composés Actifs: Analyse Exhaustive des Études Récentes.....	62
II-B-1. Introduction.....	62
II-B-2. <i>Ginkgo biloba</i> : De la préhistoire à l'innovation.....	62
II-B-3. Phytoconstituants de <i>Ginkgo biloba</i>	63
II-B-3.1. Les terpénoïdes de <i>G. biloba</i> : Des composés clés aux propriétés médicinales.....	64
II-B-3.2. La richesse des flavonoïdes dans les feuilles de <i>G. biloba</i>	64
II-B-3.3. Les acides organiques dans les préparations de <i>G. biloba</i>	65
II-B-3.4. Les lignanes dans les coquilles de <i>G. biloba</i>	65
II-B-3.5. Les proanthocyanidines dans les feuilles de <i>G. biloba</i>	66
II-B-3.6. Les polyprénols des feuilles de <i>G. biloba</i> : Des composés aux multiples propriétés.....	66
II-B-3.7. Propriétés & diversité des polysaccharides de <i>G. biloba</i>	66
II-B-3.8. La diversité des alkylphénols dans les feuilles de <i>G. biloba</i>	67
II-B-3.9. Composition nutritionnelle des feuilles et des graines de <i>G. biloba</i>	67
II-B-4. Les Effets polyvalents de <i>G. biloba</i>	68
II-B-4.1. Effets anti-inflammatoires des extraits de <i>G. biloba</i>	68
II-B-4.2. Activité antibactérienne des extraits de <i>G. biloba</i>	68

II-B-4.3. Étude de l'activité antioxydante des extraits de feuilles de <i>G. biloba</i>	69
II-B-4.4. Activité antitumorale des extraits de ginkgo : Une revue des études récentes.	69
II-B-4.5. Anti-obésité, anti-athérogène&anti-diabétique du <i>G. biloba</i>	70
II-B-4.6. Effet neuroprotecteur& anti-neurodégénératif du <i>G. biloba</i>	70
II-B-4.7. Effet protecteur du <i>G. biloba</i> sur les organes sensoriels.....	71
II-B-5. Effets thérapeutiques & risques associés à l'utilisation du <i>G. biloba</i>	71
II-B-6. Interactions médicamenteuses & effets secondaires potentiels de <i>G. biloba</i> ...	72
II-B-7. Conclusion.....	73
Chapitre III : Polyphénols du <i>Ginkgo biloba</i> : Nouvelles Perspectives pour le Traitement de la Variole.....	74
III.1. Introduction.....	74
III.2. Éradication de la Variole : Réussites & défis.....	74
III.3. Évolution des menaces virales : De la variole à la monkeypox.....	75
III.4. Enzymes & protéines liées à la variole : Leurs rôles & implications dans d'autres maladies.....	76
III.5. Perspectives sur les traitements antiviraux de la variole.....	78
III.6. Interactions enzyme-polyphénol contre la variole.....	79
III.7. Exploration des interactions entre polyphénols du <i>G. biloba</i> & enzymes <i>VarTMPK</i> & <i>HssTMPK</i>	80
III.7.1. Analyse moléculaire du <i>G. biloba</i> &docking enzymatique dans la variole.....	80
III.7.2. Évaluation des interactions des polyphénols avec <i>VarTMPK</i> (PDB ID 2V54)	81
III.7.3. Interactions des polyphénols avec <i>HssTMPK</i> (PDB ID 1E2G).....	92
III.8. Conclusion.....	102
Chapitre IV : Polyphénols : Une Approche Multi-ciblage contre les Gènes du Cancer Colorectal.....	104
IV.1. Introduction.....	104
IV.2. Le Cancer Colorectal : Un aperçu approfondi.....	104
IV.3. Enzymes, protéines &biomarqueurs dans le CCR : Une perspective moléculaire.....	105
IV.4. Médicaments utilisés dans le traitement du CCR : Enjeux actuels & perspectives.....	109
IV.5. <i>Ginkgobiloba</i> : Une approche prometteuse dans le traitement du CCR.....	111
IV.6. Méthodes innovantes pour la découverte moléculaire.....	112
IV.7. Chimio-informatique des polyphénols du <i>Ginkgo biloba</i> dans le traitement du CCR	112
IV.8. Docking moléculaire des biomarqueurs du CCR : Une analyse structurale.....	113
IV.8.1. Biomarqueurs du CCR : Clés du diagnostic & de la thérapie personnalisée.....	113
IV.8.2. Docking moléculaire : Ligands polyphénoliques& criblage virtuel dans le CCR	115
IV.8.3. Exploration des ligands polyphénoliques ciblant BRAF V600E (PDB ID 4R5Y) dans le CCR.....	117
IV.8.4. Ciblage de KRAS-G12D (PDB ID 5US4) : Ligands potentiels & interactions moléculaires.....	119
IV.8.5. Inhibition de NRAS-Q61K (PDB ID 2RGG) : Ligands potentiels & interactions dans le mélanome.....	122
IV.8.6. Inhibition de PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD): Résultats de docking& interactions.....	123
IV.8.7. DCC-T315I (PDB ID 3QRJ): Résultats de docking& interactions avec des ligands potentiels.....	126
IV.9. Conclusion.....	128
Chapitre V : Exploration des Polyphénols du <i>Ginkgo biloba</i> : Clé de la Lutte contre Alzheimer ?.....	130

V.1. Introduction.....	130
V.2. Maladie d'Alzheimer: Entre neurodégénérescence inéluctable & complexité étiopathologique.....	130
V.3. Enzymes impliquées dans la MA : Un aperçu complexe.....	131
V.4. Revue des traitements de la MA.....	133
V.5. Défis dans les traitements actuels de la MA.....	134
V.6. Émergence prometteuse des polyphénols de <i>Ginkgobiloba</i>	135
V.7. Approche du docking moléculaire pour l'identification de molécules efficaces....	136
V.8. Polyphénols du <i>G. biloba</i> : Structures, énergies et préparation pour le docking moléculaire.....	137
V.8.1. Polyphénols de <i>G. biloba</i> : Analyse des structures & des propriétés moléculaires.....	137
V.8.2. Exploration structurale d'enzymes clés dans la MA pour le docking moléculaire...	137
V.8.3. Ancrage moléculaire des ligands polyphénoliques& évaluation de leurs caractéristiques physico-chimiques.....	140
V.8.4. Interactions des polyphénols avec l'AChE (PDB ID 4EY7).....	143
V.8.5. Interactions des polyphénols avec la BuChE (PDB ID 5K5E).....	147
V.8.6. Interactions des polyphénols avec la BACE1 (PDB ID 6EQM).....	150
V.8.7. Interactions des polyphénols avec GSK-3 β (PDB ID 4PTC).....	153
V.8.8. Interactions des polyphénols avec COX-2 (PDB ID 5IKR).....	157
V.8.9. Interactions des polyphénols avec la MAO-B (PDB ID 2V5Z).....	159
V.8.10. Interactions des polyphénols avec CDK5p25 (PDB ID 1UNL).....	163
V.8.11. Interactions des polyphénols avec SIRT2 (PDB ID 4RMG).....	166
V.9. Conclusion.....	169
Chapitre VI : Polyphénols du <i>Ginkgo biloba</i> : Une Exploration Approfondie pour Cibler les Voies de la Maladie de Parkinson.....	171
VI.1. Introduction.....	171
VI.2. Maladie de Parkinson.....	171
VI.2.1. Prévalence, projections et perspectives scientifiques.....	171
VI.2.2. Étiologie & mécanismes pathogènes de la MP.....	172
VI.2.3. Enzymes associées à la MP : Fonctions & mécanismes.....	172
VI.2.4. Approches thérapeutiques innovantes & défis dans la gestion de la MP.....	174
VI.2.5. Potentiel des produits naturels dans le traitement de la MP.....	175
VI.2.6. Exploration des interactions des polyphénols de <i>G. biloba</i> avec les enzymes liées à la MP.....	176
VI.3. Cibles thérapeutiques dans la MP : Étude structurale des enzymes clés.....	177
VI.3.1. Sélection & préparation des molécules polyphénoliques (ligands).....	177
VI.3.2. Sélection des cibles pour la MP.....	177
VI.4. Potentiel des polyphénols dans la MP : Une analyse de docking moléculaire...	179
VI.4.1. Méthodologie suivie.....	179
VI.4.2. Interactions des polyphénols avec AADC (ID PDB 1JS3).....	181
VI.4.3 Interactions des polyphénols avec PKC (ID PDB 4RA4).....	184
VI.4.4. Interactions des polyphénols avec COMT (ID PDB 3A7E).....	187
VI.4.5. Interactions des polyphénols avec la MAO-B (PDB ID 2V5Z).....	190
VI.5. Conclusion.....	195
Conclusions Générale & Perspectives.....	196
Annexe.....	198
Références bibliographiques.....	270
Communications & Publications.....	310

Liste des figures

	Page
Figure I-1: Schéma conceptuel de la modélisation moléculaire.....	6
Figure I-2: Illustration du processus de docking moléculaire.....	35
Figure II-1: Quelques structures des composés phénoliques.....	44
Figure II-2: Sources alimentaires des flavonoïdes.....	48
Figure II-3 : Tiges et feuilles de <i>Ginkgo biloba</i> (Photo : S. Hamdani, 2024).....	62
Figure III-1: Agents antiviraux clés dans le traitement de la variole.....	79
Figure III-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif des enzymes : (A) <i>Var</i> TMPK (ID PDB 2V54) et (B) <i>Hss</i> TMPK (ID PDB 1E2G).....	81
Figure III-3: Structures des meilleurs ligands inhibant l'enzyme <i>Var</i> TMPK.....	83-85
Figure III-4: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Isorhamnétine-3-O-2",6"-dirhamnosyl-glucoside (L46) et <i>Var</i> TMPK.....	88
Figure III-5: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-(2",6"-di-O-rhamnopyranosyl) glucopyranoside (L11) et <i>Var</i> TMPK.....	89
Figure III-6: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2-O-(6-O-E-féruloyl)-bêta-D-glucopyranosyl-alpha-L-rhamnoside (L19) et <i>Var</i> TMPK.....	89
Figure III-7: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et <i>Var</i> TMPK.....	89
Figure III-8: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2-{6'-(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et <i>Var</i> TMPK.....	90
Figure III-9: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl)-glucosyl-rhamnoside (L16) et <i>Var</i> TMPK.....	90
Figure III-10: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-(2",6"-di-O-rhamnopyranosyl) glucopyranoside (L31) et <i>Var</i> TMPK.....	90
Figure III-11: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Ginkgetine-7"-O-glucoside (L98) et <i>Var</i> TMPK.....	91
Figure III-12: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-(6"-trans-p-coumaroyl-2"-glucosyl) rhamnoside (L14) et <i>Var</i> TMPK.....	91
Figure III-13: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Isorhamnétine-3-O-néohespéridoside (L44) et <i>Var</i> TMPK.....	91
Figure III-14: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Liquiritine (L83) et <i>Var</i> TMPK.....	92
Figure III-15: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre (-)-Olivil (L131) et <i>Var</i> TMPK.....	92
Figure III-16: Structures des meilleurs ligands inhibant l'enzyme <i>Hss</i> TMPK.....	93-94
Figure III-17: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et <i>Hss</i> TMPK.....	98
Figure III-18: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L38) et <i>Hss</i> TMPK.....	98
Figure III-19: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl)-glucosyl-rhamnoside (L16) et <i>Hss</i> TMPK.....	98
Figure III-20: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2-{6'-(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et <i>Hss</i> TMPK.....	99
Figure III-21: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre 7-Méthoxyamentoflavone (L97) et <i>Hss</i> TMPK.....	99
Figure III-22: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Patulétine-3-O-néohespéridoside (L59) et <i>Hss</i> TMPK.....	99
Figure III-23: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-2"-glucosyl-6"-rhamnosyl glucoside (L30) et <i>Hss</i> TMPK.....	100
Figure III-24: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-(6-trans-caffeoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside (L39) et <i>Hss</i> TMPK.....	100
Figure III-25: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Epigallocatechine-(4beta→8)-catéchine (L107) et <i>Hss</i> TMPK.....	100
Figure III-26: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Isoginkgetine-7"-O-glucoside (L99) et <i>Hss</i> TMPK.....	101
Figure III-27: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Acide ginkgolique C15:0 (L114) et <i>Hss</i> TMPK.....	101
Figure III-28: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Acide ginkgolique C15:1 (L115) et <i>Hss</i> TMPK.....	101
Figure IV-1: Structures moléculaires d'agents thérapeutiques pour le CCR.....	110
Figure IV-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif de : (A) le codon BRAF-V600E (PDB ID 4R5Y); (B) le codon KRAS-G12D (PDB ID 5US4); (C) le codon NRAS-Q61K (PDB ID	

2RGB); (D) le codon PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD) et (E) le codon DCC-T315I (PDB ID 3QRJ).....	114-115
Figure IV-3: Structures des meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur BRAF-V600E.....	118
Figure IV-4: Interactions en 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) et BRAF-V600E.....	119
Figure IV-5: Structures des meilleurs ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur KRAS-G12D..	120
Figure IV-6: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) et KRAS-G12D.....	121
Figure IV-7: Structures des meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur NRAS-Q61K..	122
Figure IV-8: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre 2,3-Dihydrosciadopitysin (L90) et NRAS-Q61K.....	123
Figure IV-9: Structures des principaux ligands dockés dans le site actif du biomarqueur PIK3CA-E545K.....	124
Figure IV-10: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) et PIK3CA-E545K.....	126
Figure IV-11: Structures des principaux ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur DCC-T315I.	126-127
Figure IV-12: Interactions en 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-[2-{6'-(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et DCC-T315I.....	128
Figure V-1: Structures des inhibiteurs de l'AChE et de l'antagoniste des récepteurs NMDA.....	134
Figure V-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif du récepteur : (A) AChE (ID PDB 4EY7) ; (B) BuChE (ID PDB 5K5E) ; (C) BACE1 (ID PDB 6EQM) ; (D) GSK-3β (ID PDB 4PTC) ; (E) COX-2 (ID PDB 5IKR) ; (F) MAO-B (ID PDB 2V5Z) ; (G) CDK5p25 (ID PDB 1UNL) ; et (H) SIRT2 (ID PDB 4RMG).....	139-140
Figure V-3: Structures des principaux ligands liés à l'AChE.....	144
Figure V-4: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et l'AChE.....	146
Figure V-5: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2"-{6"--(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et l'AChE.....	146
Figure V-6: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-[2"-{6"--(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L37) et l'AChE.....	146
Figure V-7: Structures des ligands principaux associés à la BuChE.....	147-148
Figure V-8: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Kaempférol-3-O-[2"-{6"--(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L37) et la BuChE.....	149
Figure V-9: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et la BuChE.....	149
Figure V-10: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) et la BuChE.....	150
Figure V-11: Structures des ligands les plus efficaces liés à la BACE1.....	151
Figure V-12: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Épigallocatechine-(4bêta→8)-épigallocatechine-(4bêta→8)-catéchine (L112) et BACE1.....	152
Figure V-13: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Kaempférol-3-O-(6-trans-caféoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside (L39) et BACE1.....	153
Figure V-14: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Myricétine-3-O-(6-trans-coumaroyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) et BACE1.....	153
Figure V-15: Structures des principaux ligands ancrés à la GSK-3β.....	154
Figure V-16: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Patulétine-3-O-néohespéridoside (L59) et GSK-3β.....	156
Figure V-17: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-[2"-{6"--(7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et GSK-3β.....	156
Figure V-18: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Myricétine-3-O-(6-trans-coumaroyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) et GSK-3β.....	156
Figure V-19: Structures des ligands majeurs associés à la COX-2.....	157
Figure V-20: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2-O-(6-O-E-féruloyl)-bêta-D-glucopyranosyl-alpha-L-rhamnoside (L19) et la COX-2.....	158
Figure V-21: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-(6"-trans-p-coumaroyl-2"-glucosyl)rhamnoside (L14) et la COX-2.....	159
Figure V-22: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre le Kaempférol-3-O-(6-trans-caféoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside (L39) et la COX-2.....	159
Figure V-23: Structures des ligands clés liés à la MAO-B.....	160

Figure V-24: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre le Kaempférol-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L36) et la MAO-B.....	162
Figure V-25: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre le Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29) et la MAO-B.....	162
Figure V-26: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Laricitrine-3-rutinoside (L57) et la MAO-B.....	162
Figure V-27: Structures des ligands de haute affinité ciblant la CDK5p25.....	163
Figure V-28: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et CDK5p25.....	165
Figure V-29: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29) et CDK5p25.....	165
Figure V-30: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Ginkgétine-7"-O-glucoside (L98) et CDK5p25.....	165
Figure V-31: Structures des ligands à haute affinité liés à la SIRT2.....	166-167
Figure V-32: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroyl glucosyl)glucoside (L15) et SIRT2.....	168
Figure V-33: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre le Kaempférol-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L36) et SIRT2.....	168
Figure V-34: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et SIRT2.....	168
Figure VI-1: Médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.....	174
Figure VI-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif du récepteur : (A) AADC (ID PDB 1JS3) ; (B) PKC (ID PDB 4RA4) ; (C) COMT (ID PDB 3A7E) ; (D) MAO-B (ID PDB 2V5Z).....	179
Figure VI-3: Structures des meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur AADC.....	182
Figure VI-4: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-4"-(6"-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L16) et AADC.....	183
Figure VI-5: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) et AADC.....	184
Figure VI-6: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Myricétine-3-O-(6"-trans-coumaryl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) et AADC.....	184
Figure VI-7: Structures des ligands les plus efficaces liés au site actif du récepteur PKC.....	185
Figure VI-8: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-[2"-(6"-{7"-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl]-glucosyl]-rhamnoside (L17) et PKC.....	186
Figure VI-9: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-2"-O-(6"-O-E-feruloyl)-bêta-D-glucopyranosyl-alpha-L-rhamnoside (L19) et PKC.....	187
Figure VI-10: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) et PKC.....	187
Figure VI-11: Structures des ligands les plus performants associés au site actif du récepteur COMT.....	188
Figure VI-12: Interactions 3D(A) et 2D(B) impliquant la Quercétine-3-O-alpha-L-[6"-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) avec la COMT.....	189
Figure VI-13: Interactions 3D(A) et 2D(B) mettant en avant le Kaempférol-3-O-(6'-O-P-Coumaroyl)-glucoside (Tilioside) (L34) avec la COMT.....	190
Figure VI-14: Interactions 3D(A) et 2D(B) illustrant la Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) avec la COMT.....	190
Figure VI-15: Structures des ligands les plus efficaces en interaction avec le site actif du récepteur MAO-B.....	191
Figure VI-16: Interactions en 3D(A) et 2D(B) du Kaempférol-3-O-4"-(6"-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L36) avec la MAO-B.....	193
Figure VI-17: Interactions en 3D(A) et 2D(B) du Kaempferol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29) avec la MAO-B.....	193
Figure VI-18: Interactions en 3D(A) et 2D(B) du Laricitrine-3-rutinoside (L57) avec la MAO-B.....	194

Liste des tableaux

	Page
Tableau II-1: Aperçu succinct des avantages et des limitations de certaines méthodes d'analyse des CP.....	53-54
Tableau II-2: Impact de l'activité biologique des CP sur la santé humaine (Li et al., 2014; Xie et al., 2017; Zhang et al., 2022a).....	55
Tableau III-1: Scores et types d'interactions des meilleurs ligands sélectionnés et dockés dans le site actif de l'enzyme <i>Var</i> TMPK (ID PDB 2V54).....	86-87
Tableau III-2: Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés après le docking.....	88
Tableau III-3: Scores et types d'interactions des meilleurs ligands sélectionnés ayant subi un docking dans le site actif de l'enzyme <i>Hss</i> TMPK (PDB ID 1E2G).....	96-97
Tableau III-4: Les caractéristiques physico-chimiques des ligands choisis après le docking.....	97
Tableau IV-1: Scores de docking des ligands de référence et des polyphénols avec les biomarqueurs du CCR de 5 codons mutants.....	116
Tableau IV-2: Propriétés physico-chimiques des ligands les mieux classés après le docking.....	117
Tableau IV-3: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur BRAF-V600E (PDB ID 4R5Y) du CCR.....	119
Tableau IV-4: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur KRAS-G12D (PDB ID 5US4) du CCR.....	121
Tableau IV-5: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur NRAS-Q61K (PDB ID 2RGB) du CCR.....	123
Tableau IV-6: Scores de docking et types d'interactions des 3 principaux ligands dockés dans le site actif du biomarqueur PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD) du CCR.....	125
Tableau IV-7: Scores de docking et types d'interactions des 3 principaux ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur DCC-T315I (PDB ID 3QRJ) du CCR.....	127
Tableau V-1: Scores de docking des ligands de référence et des polyphénols avec les 8 enzymes impliquées dans la MA.....	142
Tableau V-2: Propriétés physico-chimiques des ligands les mieux classés après le docking.....	143
Tableau V-3: Résultats du docking pour les 3 principaux ligands ancrés à l'AChE (PDB ID 4EY7).....	145
Tableau V-4: Résultats de l'amarrage moléculaire des trois principaux ligands liés à la BuChE (PDB ID 5K5E).....	148-149
Tableau V-5: Scores de docking et types d'interactions des 3 ligands amarrés les mieux classés dans le site actif du récepteur BACE1 (PDB ID 6EQM).....	152
Tableau V-6: Scores de docking et types d'interactions des 3 principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur GSK-3 β (PDB ID 4PTC).....	155
Tableau V-7: Scores de docking et types d'interactions des trois principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur COX-2 (PDB ID 5IKR).....	158
Tableau V-8: Scores de docking et types d'interaction des trois principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur MAO-B (PDB ID 2V5Z).....	161
Tableau V-9: Scores d'amarrage et types d'interactions des trois principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur CDK5p25 (PDB ID 1UNL).....	164
Tableau V-10: Scores de docking et types d'interactions des trois meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur SIRT2 (PDB ID 4RMG).....	167
Tableau VI-1: Scores de docking des ligands polyphénoliques et des composés de référence avec les 4 enzymes impliquées dans la MP.....	181
Tableau VI-2: Propriétés physico-chimiques des ligands clés sélectionnés suite au docking moléculaire.....	181
Tableau VI-3: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur AADC (ID PDB 1JS3).....	183
Tableau VI-4: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur PKC (ID PDB 4RA4).....	186
Tableau VI-5: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur COMT (ID PDB 3A7E).....	189
Tableau VI-6: Scores de docking et types d'interaction des trois meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur de la MAO-B (PDB ID 2V5Z).....	192

Liste des abréviations

2D :	Deux Dimensions
3D :	Trois Dimensions
AADC :	Acide Aminé Aromatique Décarboxylase
ABTS :	2,2'-Azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
ACh :	Acétylcholine
AChE :	Acétylcholinestérase
APC :	Adénomatose Polyposique Colique
APP :	Protéine Précurseur de l'Amyloïde
BACE1 :	Bêta-Sécrétase 1
BRAF :	Proto-Oncogène B-Raf kinase sérine/thréonine
BuChE :	Butyrylcholinestérase
CAS :	Site Anionique Catalytique
CDK5/p25 :	Cycline-Dependante Kinase 5/p25
CEA :	Antigène Carcino-Embryonnaire
COX-2 :	Cyclooxygénase-2
COMT :	Catéchol-O-Méthyltransférase
DCC :	Supprimé dans le Carcinome Colorectal
CYP2C19 :	Cytochrome P450 2C19
DNA :	Acide Désoxyribonucléique
DPPH :	2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle
DRD :	Dystonie Réponse au Dopaminergique
EGFR :	Récepteur du Facteur de Croissance Épidermique
FAD :	Dinucléotide Adénine-Flavine
FDA :	Administration des Aliments et des Médicaments
GB :	<i>Ginkgo Biloba</i> L.
GSK-3 β :	Glycogène Synthase Kinase-3 β
HBA :	Accepteurs de Liaison Hydrogène
HBD :	Donneurs de Liaison Hydrogène
HssTMPK :	Thymidylate Kinase Humain
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IRS :	Insulin Receptor Substrate
IUPAC :	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
KRAS :	Virus Sarcome Rat Kirsten
L-DOPA :	Lévodopa
MA :	Maladie d'Alzheimer
MAPK :	Mitogen-Activated Protein Kinase (Kinase activée par les mitogènes)
MAO-B :	Monoamine Oxydase B
MAPK :	Protéine Kinase Activée par les Mitogènes
MEK :	Protéine Kinase Activée par les Mitogènes
MMFF94 :	Force de Champ Moléculaire Merck 1994
MNDO :	Négligence Modifiée du Recouvrement Diatomique
MOE :	Environnement Opérationnel Moléculaire
MOPAC :	Package Orbital Moléculaire
MP :	Maladie de Parkinson
MPXV :	Virus de la Variole des Singes
NAD ⁺ :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NF- κ B :	Nuclear Factor Kappa B (Facteur nucléaire kappa B)

NMDA :	N-Méthyl-D-Aspartate
NRAS :	Oncogène Viral Neuroblastome RAS homologue
p53 :	Protéine Tumorale p53
PDB :	Banque de Données de Protéines
PI3K :	Protéine Kinase 3-Phosphoinositide
PKC :	Protéine Kinase C
PLP :	Phosphate de Pyridoxal
PM :	Poids Moléculaire
PubChem :	Base de Données Chimiques Publique
RCSB :	Collaboratoire de Recherche en Bio-informatique Structurale
RMSD :	Déviation Quadratique Moyenne des Racines
ROS :	Espèces Réactives de l'Oxygène
SAM :	S-Adénosyl Méthionine
SCP :	Profond Stimulation Cérébrale
SDF :	SDF : Fichier de Données Structurales
SIRT2 :	SIRT2 : Sirtuine 2
SNRIs :	SNRIs : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Norépinéphrine
<i>Var</i> TMPK :	Thymidylate Kinase du Virus de la Variole
TMPK :	Thymidylate Kinase
TNF- α :	Facteur de Nécrose Tumorale Alpha
TPSA :	Surface Polaire Topologique
VEGF :	Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire
WHO :	Organisation Mondiale de la Santé
ΔG :	Énergie Libre
*mdb :	Fichier de Base de Données Moléculaires

Introduction Générale

Introduction Générale

Depuis l'Antiquité, les herbes traditionnelles ont été exploitées pour traiter une multitude d'affections, témoignant ainsi du lien profond entre l'humanité et la nature dans la recherche de remèdes (Ahmed et al., 2024). Les systèmes médicaux anciens tels que l'Ayurveda, la médecine traditionnelle indienne (TIM), et la médecine traditionnelle chinoise (MTC), imprégnés de connaissances empiriques millénaires, continuent de susciter un intérêt contemporain (Choudhari et al., 2019). Cette fascination pour les remèdes naturels s'enracine dans la reconnaissance de la nature comme une source inestimable de molécules thérapeutiques potentielles, alimentant ainsi une quête perpétuelle de nouvelles solutions pour traiter les maladies (Najmi et al., 2022).

Cependant, malgré les avancées de la médecine moderne, de nombreuses maladies demeurent sans remède définitif, représentant ainsi des défis de santé publique considérables. La variole, sous sa forme émergente de variole du singe, constitue une menace mondiale croissante, tandis que le cancer colorectal (CCR) demeure l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde (Martín-Delgado et al., 2022; Hossain et al., 2022). De même, les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP), posent des défis considérables en raison de leur impact dévastateur sur la qualité de vie des patients (Tchekalarova et Tzoneva, 2023; Koszła et al., 2021).

Bien que la recherche médicale ait permis le développement de médicaments pour atténuer les symptômes de ces maladies, aucun n'a encore réussi à les guérir complètement. En outre, de nombreux traitements conventionnels sont associés à des effets secondaires indésirables, soulignant ainsi le besoin crucial de solutions alternatives et plus sûres (Ortiz-Saavedra et al., 2022; Krasteva et Georgieva, 2022; Doroszkiewicz et Mroczko, 2022; So et al., 2024).

Dans cette optique, l'intérêt pour les produits naturels s'est intensifié, mettant en lumière les polyphénols, une classe de composés largement répandus dans le règne végétal. Les polyphénols, notamment présents dans le *Ginkgo biloba*, ont attiré l'attention en raison de leur diversité structurale et de leurs multiples activités biologiques bénéfiques (Duda-Chodak et Tarko, 2023; Winiarska-Mieczan et al., 2023).

Ainsi, cette thèse se propose d'explorer en profondeur le potentiel thérapeutique des polyphénols dérivés du *G. biloba* contre la variole, le CCR, la MA et la MP. Pour ce faire, une approche intégrée de la chimie computationnelle sera utilisée, mettant en œuvre le docking moléculaire comme outil principal d'analyse.

Les chapitres suivants composant cette thèse aborderont les aspects suivants :

- ✓ Chapitre I : Ce chapitre explore les méthodes de la chimie computationnelle et les principes du docking moléculaire, en détaillant les approches algorithmiques et les outils logiciels utilisés. Il met l'accent sur la sélection, l'évaluation et l'interprétation des résultats, fournissant ainsi les fondements essentiels pour appliquer le docking moléculaire à la recherche de nouveaux médicaments.
- ✓ Chapitre II : Exploration approfondie des polyphénols et de leur potentiel thérapeutique : Classification, propriétés biologiques et biodisponibilité, mettant en avant particulièrement les polyphénols extraits du *G. biloba* pour leur pertinence dans le domaine médical.
- ✓ Chapitre III : Variole : Épidémiologie, mécanismes pathologiques et exploration des enzymes impliquées spécifiquement dans la variole, les considérant comme des cibles moléculaires cruciales pour l'élaboration de nouveaux médicaments.
- ✓ Chapitre IV : Cancer colorectal : Analyse des biomarqueurs, des voies moléculaires impliquées, et recherche de candidats médicaments par approche *in silico*, dans le but d'approfondir notre compréhension de cette pathologie et de déceler de potentielles options thérapeutiques.
- ✓ Chapitres V et VI : Maladies Neurodégénératives : Les mécanismes sous-jacents et les cibles thérapeutiques de la MA et de la MP seront examinés. Les polyphénols du *G. biloba* seront évalués pour leur efficacité dans les deux cas. L'objectif est de mieux comprendre ces maladies et d'identifier des traitements potentiels.

Enfin, une synthèse générale récapitule l'ensemble des résultats obtenus, visant à faire progresser la recherche de solutions novatrices et naturelles pour lutter contre ces maladies dévastatrices.

- Chapitre I -

***Avancées en Informatique Moléculaire &
Conception de Médicaments: Une Synthèse
des Méthodes & des Concepts Clés***

Chapitre I : Avancées en Informatique Moléculaire & Conception de Médicaments: Une Synthèse des Méthodes & des Concepts Clés

I.1. Introduction

La quête incessante de la communauté scientifique pour identifier, développer et approuver de nouvelles molécules thérapeutiques, face à la menace persistante des maladies mortelles, représente un défi sans précédent. Ces défis, loin d'être simplement complexes, se caractérisent par leur durée prolongée et leur coût élevé, soulignant ainsi l'impérieuse nécessité de favoriser des approches informatiques novatrices permettant une détection et une découverte accélérées des candidats thérapeutiques les plus prometteurs, issus notamment de produits naturels, avant même d'envisager des expérimentations (Medina-Franco et Saldívar-González, 2020; Adelusi et al., 2022). La modélisation moléculaire émerge comme l'une des méthodes phares pour surmonter les obstacles intrinsèques à ce processus et pour accélérer la découverte et la synthèse de nouvelles substances chimiques destinées au traitement ou à la gestion des maladies (Faris et al., 2023). En effet, elle constitue une approche d'évaluation de la réactivité chimique *in silico*, offrant ainsi un cadre virtuel pour sonder la structure et les interactions des molécules avec une précision remarquable. Au cours des deux dernières décennies, les avancées fulgurantes dans ce domaine ont propulsé la modélisation moléculaire au rang d'outil indispensable pour les chercheurs en conception de médicaments. Grâce à cette technique, le temps, les coûts, les efforts et les ressources investis dans le processus de développement de médicaments peuvent être considérablement réduits (Abu-Melha et al., 2020). En somme, la modélisation moléculaire offre une perspective révolutionnaire, ouvrant de nouvelles voies vers la découverte de thérapies plus efficaces et personnalisées pour améliorer la santé humaine et relever les défis médicaux actuels et futurs.

I.2. Approfondissement dans la modélisation moléculaire : Compréhension & applications

La modélisation moléculaire se positionne au cœur des investigations scientifiques en fournissant une méthode fondamentale pour l'analyse de la structure des molécules, englobant une gamme étendue de techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle. Elle est utilisée pour représenter, simuler, analyser, calculer et prédire les propriétés moléculaires, chimiques, biochimiques et biologiques d'un ensemble de particules dans un système donné. Cette approche, allant de molécules diatomiques simples à des macromolécules biologiques comprenant plusieurs dizaines de milliers d'atomes, vise à

obtenir une conformation minimale en énergie (Shaaban et al., 2023). En offrant des informations inaccessibles par le biais d'expériences traditionnelles, la modélisation moléculaire ouvre la voie à l'analyse et à la résolution de problèmes chimiques à travers des simulations informatiques.

Elle permet l'illustration et la représentation tridimensionnelle des structures moléculaires, basées sur la position de leurs atomes, et offre une compréhension approfondie du comportement de leurs électrons au sein des atomes et des molécules. Cette approche facilite la compréhension des mécanismes d'action, des mouvements et des interactions avec d'autres protéines ou ligands, ainsi que du rôle crucial de certains acides aminés dans un site catalytique enzymatique. La modélisation moléculaire comprend notamment les méthodes quantiques (MQ) pour évaluer avec précision les propriétés électroniques des molécules, ainsi que les méthodes empiriques reposant sur la mécanique moléculaire (MM) pour déterminer les paramètres structuraux et physicochimiques utilisés dans l'étude de l'amarrage moléculaire (Docking) et la dynamique moléculaire (DM), comme illustré dans la [Figure I-1](#).

Bien que le domaine de la modélisation moléculaire soit vaste, l'amarrage moléculaire (Docking), la simulation de la DM et la modélisation ADMET sont parmi les aspects les plus utilisés. Leur importance réside dans leur contribution essentielle à l'orientation des recherches expérimentales in vitro et in vivo (Manglik et al., 2016; Jin et al., 2020; Alzain et al., 2022). Les principes du docking moléculaire partagent de nombreuses similitudes avec d'autres méthodes de modélisation, tout en se distinguant par sa capacité à simultanément combiner deux molécules ou plus, conférant ainsi une importance significative au Docking parmi les techniques de modélisation moléculaire.

Il existe une pléthore de méthodes différentes visant à optimiser et à améliorer la géométrie des molécules. Parmi celles-ci, les méthodes empiriques de champ de force, telles que la mécanique moléculaire, représentent une alternative rapide en termes de calcul tout en produisant des paramètres structuraux d'une qualité exceptionnelle. D'autre part, les méthodes semi-empiriques, basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger avec des approximations spécifiques, permettent de décrire avec précision les propriétés électroniques des atomes et des molécules. Des approches telles que la méthode de Hückel ainsi que les méthodes ab-initio, telles que Hartree-Fock, Post-Hartree-Fock et la théorie fonctionnelle de la densité, offrent une rigueur et une précision accrues pour l'étude de la structure moléculaire (Bálint et Jäntschi, 2021).

En outre, bien que les méthodes quantiques et la mécanique moléculaire soient des approches fiables, leur mise en œuvre efficace nécessite des ressources financières importantes, des efforts considérables et un temps significatif. La chimie computationnelle quantique émerge comme une solution prometteuse pour résoudre efficacement une variété de problèmes de chimie quantique, en particulier ceux liés à la structure électronique (Shikano et al., 2021).

- Évolution des fondements de la chimie : De la mécanique quantique à la chimie computationnelle

Des pionniers tels que Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont jeté les bases de la mécanique quantique au début du XXe siècle. Entre 1930 et 1950, des chercheurs éminents tels que Pauling, Hückel et Coulson ont réussi à appliquer les principes de la mécanique quantique en les combinant avec leur intuition chimique, engendrant ainsi une nouvelle discipline désormais connue sous le nom de chimie quantique. À cette époque, l'approche de liaison de valence, initiée par Heitler et London, prévalait sur la méthode des orbitales moléculaires (OM) développée par Hund et Mulliken. Cependant, une révolution majeure a été déclenchée en 1951 par la formulation matricielle de la méthode OM par Roothaan. La méthode des orbitales moléculaires à linéarisation de la combinaison des orbitales atomiques (OM-LCAO) a été largement adoptée dans le cadre de l'approche du champ auto-cohérent de Hartree-Fock (SCF).

Le sous-domaine émergent de la chimie computationnelle, sous la houlette de Schleyer (2005), met particulièrement l'accent sur les aspects "appliqués" de la chimie quantique (Geerlings et De Proft, 2002). Cette orientation marque un tournant significatif vers l'application pratique des principes fondamentaux de la chimie quantique dans des domaines allant de la conception de nouveaux matériaux à la découverte de médicaments.

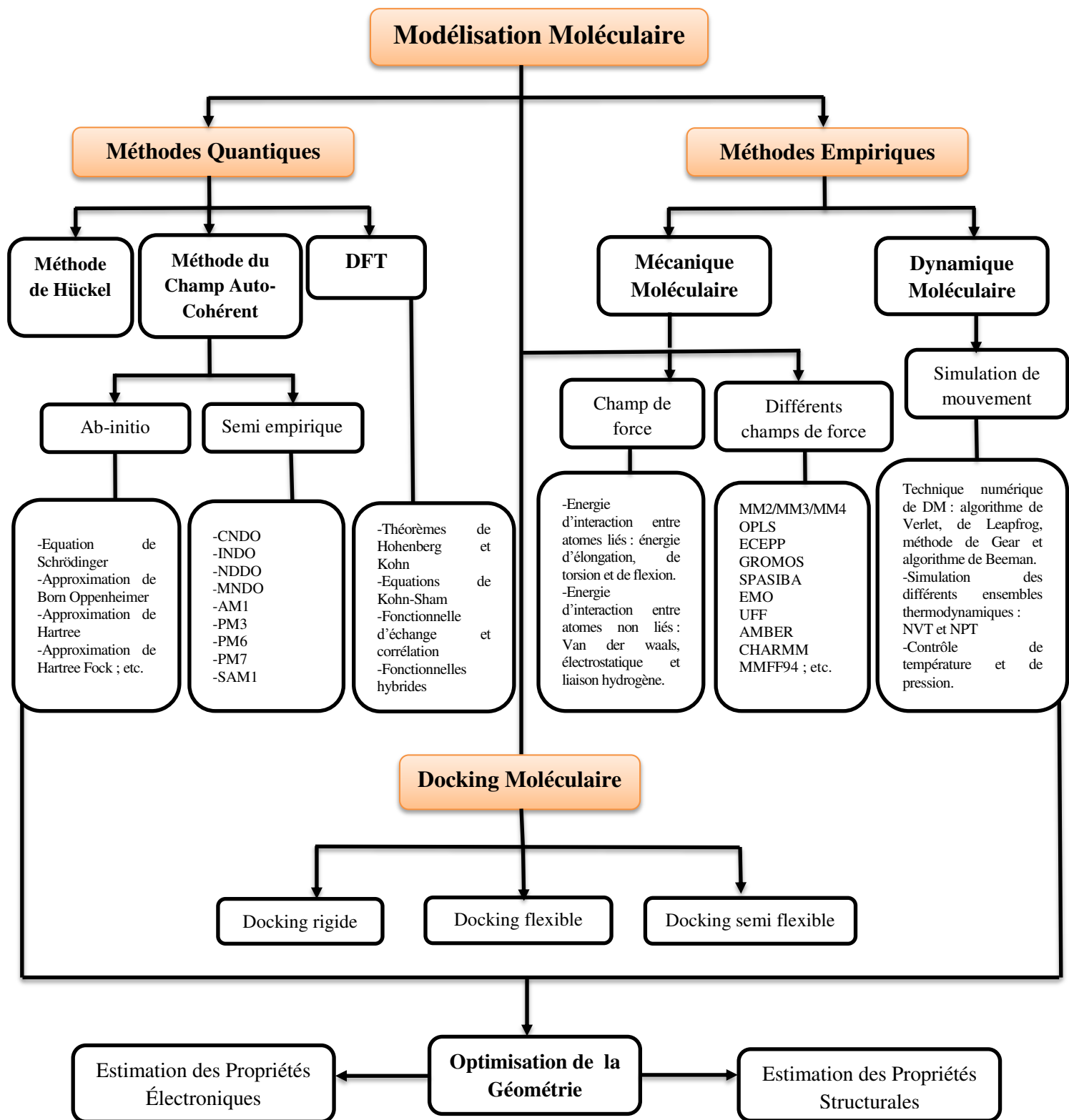


Figure I-1: Schéma conceptuel de la modélisation moléculaire.

I.2.1.Exploration approfondie de l'application de la mécanique quantique en chimie moléculaire

La mécanique quantique se distingue parmi les techniques de modélisation moléculaire grâce à son approche explicite des électrons de la molécule étudiée, minimisant ainsi le recours aux approximations. Son objectif principal réside dans la détermination précise de l'énergie et de la distribution électronique. À cette fin, les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaires. Cependant, résoudre l'équation de Schrödinger pour un système moléculaire implique l'introduction d'approximations. Les principales variantes comprennent les méthodes basées sur la densité fonctionnelle, la méthode de champ auto-cohérente et la méthode de Hückel, dont la complexité croît rapidement avec le nombre d'électrons.

L'application de la mécanique quantique dans les systèmes chimiques vise à comprendre la stabilité, la réactivité et les processus chimiques et physiques au niveau moléculaire en résolvant l'équation de Schrödinger (ES). Cependant, résoudre l'équation de Schrödinger pour un système à N corps complet est généralement impossible. D'où la nécessité de développer des solutions approximatives à travers des modèles capables d'interpréter les données expérimentales dans des délais raisonnables. Deux catégories essentielles de modèles émergent : ceux basés sur la fonction d'onde, tels que la théorie de Hartree-Fock (HF), et ceux basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) (Cox et al., 2021a).

I.2.1.1. Fondements et applications des théories des premiers principes en chimie quantique

L'examen des fondements de la théorie des premiers principes englobe un large spectre de concepts, y compris les fonctions d'onde, les équations de Schrödinger, la représentation des opérateurs énergétiques et les méthodes de résolution associées. Parmi les approches courantes en mécanique quantique, des approximations et des concepts essentiels sont présentés, tels que l'approximation de Born-Oppenheimer, la théorie de Hartree-Fock, la théorie de Thomas-Fermi, les théorèmes de Hohenberg-Kohn (Hohenberg et Kohn, 1964) et le formalisme de Kohn-Sham (Kohn et Sham, 1965). De plus, une exploration des différentes méthodes pour décrire l'énergie d'échange-corrélation dans la théorie de la fonctionnelle de la densité électronique est entreprise. Cela inclut des approches telles que l'approximation de la densité locale, les approximations du gradient généralisé et méta généralisé, ainsi que l'hybridation de la méthode du gradient généralisé (Fedotov et al., 2021). Ces fondements théoriques constituent le socle sur lequel repose une compréhension approfondie des phénomènes chimiques et physiques à l'échelle quantique.

a. Approches en chimie quantique : De l'équation de Schrödinger aux orbitales moléculaires

L'équation de Schrödinger, élaborée par le physicien autrichien Erwin Schrödinger en 1926 (Schrödinger, 1926), constitue un pilier fondamental de la mécanique quantique. Cette équation offre une description précise de l'énergie et de la position d'un électron dans l'espace et dans le temps, tout en prenant en compte sa nature ondulatoire au sein d'un atome. Selon cette théorie, l'électron est envisagé comme une particule simple et dépourvue de structure. Cependant, cette vision repose sur trois autres hypothèses essentielles énoncées par Bo (2023) :

- i. L'électron est décrit par une fonction d'onde de type classique,
- ii. La théorie de Broglie concernant l'aspect ondulatoire de la matière,
- iii. Le principe de conservation de l'énergie.

Conformément à la première hypothèse, une onde de matière est représentée par une fonction cosinus, où λ est la longueur d'onde de la matière, ν est la fréquence, ω est la fréquence angulaire et u est la vitesse de l'onde :

$$\psi = y = \cos\left(\frac{\omega x}{u} - \omega t\right) = \cos\left(\frac{2\pi x}{\lambda} - 2\pi \nu t\right) \quad (1)$$

$$\psi = y = e^{i\left(\frac{2\pi x}{\lambda} - 2\pi \nu t\right)} \quad (2)$$

En se basant sur la deuxième hypothèse, la théorie quantique de Planck a été employée pour démontrer la quantification de l'énergie des ondes, où h représente la constante de Planck et \hbar sa version réduite :

$$E = h\nu = 2\pi\nu; \lambda = \frac{h}{p} = \frac{2\pi\hbar}{p} \quad (3)$$

alors

$$\psi = y = e^{\frac{i}{\hbar}(px - Et)} \quad (4)$$

$$-\hbar^2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} = p^2 \psi; i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t} = E\psi \quad (5)$$

En se fondant sur la troisième hypothèse, l'énergie totale se compose de l'énergie cinétique et potentielle de la particule. L'équation d'onde quantique finale peut être déduite comme suit, où m représente la masse d'un électron, V est l'énergie potentielle et H est l'opérateur Hamiltonien :

$$E = KE + PE = \frac{p^2}{2m} + V \quad (6)$$

Enfin, l'équation de Schrödinger s'exprime de la manière suivante :

$$E\psi = \frac{p^2 \psi}{2m} + V\psi = -\frac{\hbar^2 \partial^2 \psi}{2m \partial x^2} + V\psi \quad (7)$$

$$\left(-\frac{\hbar^2 \partial^2 \psi}{2m \partial x^2}\right) + V\psi = E\psi \quad (8)$$

$$\hat{H}\psi = E\psi = i\hbar \frac{\partial\psi}{\partial t} \quad (9)$$

où

\hat{H} : Opérateur Hamiltonien.

Ψ : Fonction d'onde du système.

E : Energie du système considéré.

La résolution mathématique de l'équation de Schrödinger se révèle être limitée aux systèmes très restreints tels que l'atome d'hélium, le cation dihydrogène ou la molécule d'hydrogène, en raison de sa complexité, rendant ainsi son application impossible pour les molécules organiques renfermant un faible nombre d'atomes de carbone (Domingo, 2016). Par conséquent, une variété d'approches physico-mathématiques ont été développées pour l'étude des molécules en recourant à des méthodes de chimie quantique. Parmi ces méthodes, celle fondée sur la théorie des orbitales moléculaires occupe une place importante. Dans cette approche, la fonction d'onde polyélectronique Ψ de l'équation (9) est approximée en tant que produit antisymétrique d'une série d'orbitales monoélectroniques Ψ_i , connues sous le nom d'orbitales moléculaires (OM). De plus, ces orbitales moléculaires peuvent être obtenues par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (CLOA), des fonctions mathématiques déterminant le comportement des électrons dans une orbitale atomique de type hydrogène Ψ_j . Une série de ces fonctions, appelées fonctions de base, ont été développées pour améliorer ces orbitales moléculaires (Domingo, 2016).

b. Approximation de Born-Oppenheimer : Simplification de l'équation de Schrödinger & applications en chimie quantique

La résolution de l'équation de Schrödinger implique un grand nombre de variables, ce qui complexifie la recherche de solutions. Cependant, une méthode appelée approximation adiabatique ou approximation de Born-Oppenheimer (Born et Oppenheimer, 1927), considérée comme un principe fondamental de la chimie quantique, permet de considérablement simplifier cette équation. Cette simplification découle de la grande différence de vitesse entre les électrons et les noyaux atomiques, ces derniers étant beaucoup plus massifs.

En utilisant cette approche, l'équation de Schrödinger est résolue progressivement en analysant le déplacement des électrons dans le champ stationnaire des noyaux. Ainsi, en tenant compte de cette approximation, la fonction d'onde doit satisfaire l'équation de Schrödinger (10), où l'Hamiltonien H est remplacé par son expression spécifique (Kohanoff, 2006) :

$$\left[\sum_i -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} U_{ij} + \sum_{i,a} U_{ia} \right] \psi = E\psi \quad (10)$$

La résolution de cette équation est limitée à une seule particule. En l'absence d'interaction entre les électrons ($U_{ia}=0$), l'équation peut être décomposée en un système d'équations distinctes. Cependant, il est crucial de développer une approche mathématique prenant en compte les interactions électroniques tout en préservant l'indépendance du système d'électrons.

L'approximation de Born-Oppenheimer permet de séparer les mouvements nucléaires et électroniques au sein des molécules, ce qui constitue généralement une bonne approximation pour découpler ces mouvements et considérer les électrons comme se déplaçant parmi des noyaux stationnaires. Cette approximation revêt une importance capitale non seulement pour simplifier les calculs, mais aussi pour concevoir des surfaces d'énergie potentielle, ainsi que des états d'équilibre et de transition (Fedotov et al., 2021; Politzer et Murray, 2021; Cruzet Ermler, 2023).

c. Approximation de Hartree-Fock : Fondements & applications en mécanique quantique

La méthode Hartree-Fock (HF), également connue sous le nom d'approximation du champ auto-cohérent (SCF) (Fock, 1930), est un outil bien établi en mécanique quantique, utilisé depuis de nombreuses années pour décrire avec précision, à la fois qualitativement et souvent même quantitativement, les propriétés des atomes et des molécules. Cette approche a joué un rôle crucial dans l'élaboration du tableau périodique, l'un des piliers de la mécanique quantique (Hamber et Yu, 2021).

La méthode HF repose sur l'utilisation d'un champ moyen pour représenter l'interaction directe d'une particule, telle qu'un électron dans un atome, avec toutes les autres particules. Ce champ moyen est obtenu de manière auto-cohérente en résolvant une équation de type Schrödinger non linéaire pour une seule particule, puis en l'appliquant pour calculer le champ moyen agissant sur chaque particule, introduite au début du processus. Cette approche itérative, appelée méthode auto-cohérente, nécessite des itérations successives, généralement rapides et convergentes, pour obtenir une solution explicite des équations d'ondes couplées de manière efficace (Hamber et Yu, 2021; Fedotov et al., 2021).

Dans le but de concilier les interactions électroniques tout en conservant la notion de systèmes d'électrons autonomes, Hartree a développé un champ externe permettant à chaque électron de se déplacer indépendamment, sans être influencé par les autres. Ainsi, l'Hamiltonien associé à chaque électron peut être exprimé comme suit :

$$\hat{H}_i = \sum_{i=1}^N \hat{H}_i \quad (11)$$

où l'Hamiltonien pour l'électron "i" est représenté par :

$$\hat{H}_i = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_i + V(r_i) + \Omega_i(r_i) \quad (12)$$

L'expression $\Omega_i(r_i)$ désigne l'énergie potentielle d'un électron "i" interagissant avec le champ moyen généré par les autres électrons, tandis que $V(r_i)$ correspond à l'énergie potentielle de cet électron dans le champ moyen généré par les noyaux. Étant donné que l'Hamiltonien ne contient pas de termes décrivant les interactions énergétiques des électrons, la fonction d'onde totale est le produit des fonctions d'onde individuelles de chaque électron, et l'énergie totale est la somme des énergies de tous les électrons.

$$\psi(r_1, r_2, r_3, \dots, r_N) = \prod_i^N \Psi_i r_i \quad (13)$$

$$E = \sum_i^N E_i \quad (14)$$

Différentes techniques plus avancées pour intégrer le mouvement corrélé des électrons sont développées sur le modèle HF, utilisant la fonction d'onde HF comme référence pour des calculs de perturbation ou pour choisir de manière systématique les déterminants d'états excités à incorporer dans une fonction d'onde corrélée (Cox et al., 2021b).

I.2.1.2. Évolution & applications des méthodes de Hückel en chimie quantique

La méthode de Hückel, aussi connue sous le nom de méthode des liaisons serrées ou méthode des orbitales moléculaires de Hückel (OMH), établie par Hückel en 1930, constitue une approche semi-empirique fondamentale en chimie quantique. Elle est couramment utilisée pour déterminer les structures électroniques en chimie organique et pour étudier les systèmes π des molécules conjuguées. Cette méthode se fonde exclusivement sur les orbitales atomiques de valence pour former les orbitales moléculaires, et elle a été d'une importance cruciale dans le développement de modèles significatifs de réactivité organique, notamment la théorie des Orbitales Moléculaires Frontalières (OMF) pour analyser la réactivité en chimie organique. Jusqu'aux années 1960, la méthode OMH était prédominante dans les calculs de structures moléculaires organiques en chimie quantique (Domingo, 2016; Liu et al., 2019; Tang et al., 2023).

Hoffmann (1963) a apporté une contribution majeure dans l'évolution de cette méthode, avec le développement de la Méthode Étendue de Hückel (MEH), visant à améliorer la modélisation des systèmes de métaux de transition. L'approche de la MEH prend en compte l'ensemble des électrons de valence, en se basant sur les chevauchements orbitaux et les potentiels d'ionisation expérimentaux. Cette méthode représente une avancée significative en fournissant des résultats cohérents concernant les valeurs propres associées aux orbitales moléculaires (Pan et al., 2018).

I.2.1.3. Champ auto-cohérent dans la modélisation moléculaire

La méthode de champ auto-cohérente (SCF) est une approche spécifique utilisée pour résoudre les équations de Schrödinger dans le cadre de la modélisation moléculaire. Elle peut intégrer des éléments de la méthode ab initio et des méthodes semi-empiriques, selon la manière dont elle est appliquée et configurée pour répondre aux besoins spécifiques de l'étude en cours. Ainsi, bien que la SCF soit une méthode distincte, elle peut incorporer des principes et des techniques issus de différentes approches pour fournir des résultats précis et adaptés au système moléculaire étudié.

a. Méthodes ab initio & théorème des électrons indépendants

La résolution analytique de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour l'atome d'hydrogène ou les molécules qui possèdent un seul électron. Lorsque le nombre d'électrons dans le système augmente, il est nécessaire de prendre en considération les interactions entre ces électrons. Ainsi, pour résoudre le problème à plusieurs corps, différentes méthodes vont être utilisées, telles que celles basées sur la méthode Hartree-Fock (HF), la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), ainsi que d'autres approximations comme l'approximation de CLOA et l'approximation de Born-Oppenheimer, dans la plupart des cas.

La méthode ab initio est donc une méthode non empirique, appliquée aux petites molécules contenant un nombre limité d'atomes (pas plus de 30 atomes) et s'est révélée efficace pour analyser la distribution électronique et prédire les propriétés énergétiques des systèmes de métaux de transition (Markovic et al., 2020; Breijyeh et Karaman, 2021). Elles impliquent explicitement toutes les particules constitutives (noyaux et électrons), calculant ainsi tous les termes énergétiques sans recourir à des paramètres empiriques. Un système avec n électrons et N noyaux possède l'Hamiltonien suivant :

$$H_{\text{tot}} = T_E + T_N + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN} \quad (15)$$

avec:

T_E : Énergie cinétique de n électrons, T_N : Énergie cinétique de N noyaux, V_{EN} : Énergie d'attraction entre électrons-noyaux, V_{EE} : Énergie de répulsion entre électron-électron et V_{NN} : Énergie de répulsion entre noyau-noyau.

Selon l'approximation de Born-Oppenheimer, qui présume que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux est négligeable et l'énergie de répulsions entre les noyaux est considérée comme constante.

$$H_{\text{tot}} = T_E + V_{EN} + V_{EE} + V_{NN} \quad (16)$$

$$H_{\text{tot}} = H_{\text{électronique}} + H_{\text{nucléaire}} \quad (17)$$

avec: $H_{\text{électronique}} = T_E + V_{EN} + V_{EE}$ et $H_{\text{nucléaire}} = V_{NN}$

Ainsi, le théorème des électrons indépendants stipule que l'énergie totale sera équivalente à :

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}} \quad (18)$$

Par conséquent, la difficulté réside dans la détermination de l'énergie électronique, et l'équation à résoudre se présente sous la forme :

$$H_{\text{élec}}\Psi_{\text{élec}} = E_{\text{élec}}\Psi_{\text{élec}} \quad (19)$$

Ainsi, ces méthodes sont communément désignées par le terme « ab initio » ou par celui du « premier principe ». Elles se basent essentiellement sur une connaissance des types d'atomes composant le système moléculaire ou cristallin, ainsi que sur une estimation raisonnable de leur position initiale, émanant de sources théoriques ou expérimentales (Ulian et al., 2021). John A. Pople a été le fondateur des méthodes ab initio qui utilisent des ensembles de bases tels que les orbitales de type Slater ou gaussiennes pour simuler la fonction d'onde (Ditchfield et al., 1971). La première étape dans les méthodes ab initio consiste à effectuer un calcul SCF (champ auto-cohérent) avec un seul déterminant. Elles se confrontent au défi de résoudre l'équation électronique de Schrödinger en fonction des positions des noyaux et du nombre d'électrons. Les approches de Hartree-Fock sont souvent considérées comme références pour de nombreux calculs dans des systèmes complexes (Pan et al. 2018; Bálint et Jäntschi 2021; Wu et al., 2023).

b. Approches semi-empiriques en modélisation moléculaire

Les méthodes semi-empiriques se placent en intermédiaire entre les approches ab initio et empiriques pour la modélisation de molécules complexes dans les systèmes biologiques. Fondées sur la formulation HF, elles se distinguent par des divergences liées à des approximations et à des données empiriques, constituant ainsi une nouvelle génération de méthodes SCF. Utilisées pour résoudre l'équation de Schrödinger des systèmes multiélectroniques, ces techniques reposent sur le principe de la paramétrisation des intégrales complexes et leur remplacement par des approximations. Contrairement aux approches ab initio, elles simplifient les calculs grâce à diverses approximations supplémentaires basées sur des résultats expérimentaux. Bien que parfois perçues comme moins précises, elles se révèlent en réalité efficaces (Tzeliou et al., 2022).

Ces approches se concentrent essentiellement sur les électrons de la couche de valence, suivant les généralisations de John A. Pople concernant ces derniers et intégrant des approximations favorisant l'invariance rotationnelle et d'autres critères de cohérence. Parmi ces méthodes, se distinguent la méthode de Pariser–Parr–Pople (PPP), la négligence complète du chevauchement différentiel (CNDO), la négligence intermédiaire du chevauchement

différentiel (INDO), et la négligence des méthodes de chevauchement différentiel diatomique (NDDO), toutes dérivées de l'approximation Hartree-Fock. Dewar a introduit un étalonnage par rapport aux données expérimentales de référence, conduisant à la création de trois nouveaux modèles : la méthode de la négligence intermédiaire modifiée du chevauchement différentiel (MINDO/3), basée sur INDO, ainsi que les méthodes de la négligence modifiée du chevauchement diatomique (MNDO) et du modèle Austin 1 (AM1), dérivées de NDDO. La méthode paramétrique 3 (PM3) a ensuite été développée en ajustant le paramétrage du modèle MNDO. Les approches AM1 et PM3, adaptées aux calculs des métalloprotéines, se distinguent de MNDO par le choix de la fonction empirique du noyau et sont également employées pour explorer les limites du paramétrage du modèle de structure électronique MNDO. Le modèle semi-empirique *ab initio* 1 (SAM1) ainsi que d'autres méthodes paramétriques telles que PM6 et PM7 sont également utilisés, de même que la négligence intermédiaire du chevauchement différentiel de Zerner (ZINDO). Parmi elles, la méthode AM1 est largement préférée pour sa précision et son efficacité de calcul (Novikov 2020; Tzeliou et al., 2022).

Ces méthodes peuvent être appliquées à l'étude de composés contenant plus de 50 atomes, ce qui les rend couramment utilisées en mécanique quantique (Markovic et al., 2020). En outre, diverses autres méthodes d'approximation telles que la méthode des orbitales moléculaires de Hückel (OMH) et son extension (MEH) sont employées. Ces approches, caractérisées par des simplifications telles que la négligence des électrons internes et l'utilisation de bases minimales de Slater pour représenter les électrons de valence, utilisent également des paramètres empiriques pour évaluer certaines intégrales.

Bien que les méthodes semi-empiriques en chimie quantique offrent un compromis entre précision et efficacité computationnelle, simplifiant ainsi les calculs tout en maintenant la qualité des résultats pour l'analyse des propriétés moléculaires et la modélisation des réactions chimiques, elles présentent néanmoins des inconvénients notables tels qu'une sous-estimation de l'énergie totale et leur inapplicabilité aux molécules contenant des éléments non paramétrés. De plus, elles peuvent produire des résultats erronés pour des systèmes moléculaires différents de ceux utilisés pour le paramétrage, limitant ainsi leur développement. En conséquence, ces techniques sont actuellement moins utilisées et ont été remplacées par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). La méthode Hartree-Fock et la DFT sont considérées comme des méthodes de base, classées comme des méthodes *ab initio* (Tang et al., 2023).

I.2.1.4.Exploration de la théorie de la fonctionnelle de la densité en chimie quantique

La DFT, une méthodologie émergente en chimie quantique, s'est révélée être un outil puissant pour la simulation des systèmes chimiques. Elle offre une approche simplifiée mais robuste pour effectuer des calculs structuraux ou énergétiques, en particulier pour des systèmes biologiques de taille moyenne. En se basant sur les caractéristiques des réactifs à l'état fondamental, la DFT permet de décrire l'énergie et la vitesse des réactions, fournissant ainsi un aperçu précieux du mécanisme d'action des enzymes (Markovic et al., 2020; Breijyeh et Karaman, 2021). Conçue initialement par Hohenberg et Kohn en 1964, puis développée davantage par Kohn et Sham en 1965, la DFT vise à simplifier les problèmes impliquant plusieurs corps en un problème à un seul corps, tout en prenant en compte toutes les interactions dans le système. Son principe fondamental réside dans le fait que les caractéristiques exactes de l'état fondamental dépendent uniquement de la densité électronique, ce qui en fait une approche prometteuse pour la modélisation de divers phénomènes chimiques (Bagayoko, 2014). La DFT se fonde sur les deux principes théoriques suivants :

a. Fondements théoriques de la DFT : De Thomas & Fermi à Hohenberg & Kohn

La conception de la DFT a été élaborée par Thomas et Fermi en 1927 (Thomas, 1927; Fermi, 1927) et ultérieurement développée par Hohenberg et Kohn en 1964 (Hohenberg et Kohn, 1964). Ils ont démontré que l'énergie d'un gaz d'électrons homogène est proportionnelle à sa densité électronique, offrant ainsi une méthode novatrice pour caractériser les systèmes électroniques. Ce théorème affirme que l'énergie du système à son état fondamental est une fonctionnelle de sa densité électronique, ouvrant la voie à une description simplifiée des systèmes électroniques (Pan, et al. 2018). Le principe variationnel montre que la densité électronique optimale correspond à celle de l'état fondamental, ce qui nécessite le calcul de la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn (Domingo 2016; Ulian et al., 2021).

L'équation de Hohenberg et Kohn exprime l'énergie de l'état fondamental d'un système à plusieurs électrons dans un potentiel externe $V_{\text{ext}}(r)$ comme suit :

$$E[\rho(r)] = \int V_{\text{ext}}(r)\rho(r)dr + F_{\text{HK}}(\rho(r)) \quad (\text{Équation de Hohenberg et Kohn}) \quad (20)$$

où $\rho(r)$ représente la densité électronique et $F_{\text{HK}}(\rho(r))$ est une fonctionnelle universelle de ρ , englobant la contribution cinétique et coulombienne à l'énergie, ainsi que l'interaction entre le noyau et l'électron. La densité électronique joue donc un rôle crucial dans la compréhension des systèmes quantiques.

La fonctionnelle $F_{HK}(\rho(r))$ est définie comme suit :

$$F_{HK}(\rho(r)) = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (21)$$

où $T[\rho(r)]$ représente l'énergie cinétique du système électronique, et $V_{ee}[\rho(r)]$ décrit l'interaction répulsive entre les électrons.

En résumé, les travaux pionniers de Thomas, Fermi, Hohenberg et Kohn ont jeté les bases théoriques de la DFT, mettant en lumière l'importance cruciale de la densité électronique dans la modélisation des systèmes quantiques.

b. Évolution de la DFT : De Kohn&Sham à la modélisation de l'énergie électronique

Un an après son établissement initial, Kohn et Sham (Kohn et Sham 1965) ont enrichi la DFT en introduisant l'algorithme auto-cohérent (SCF) pour résoudre l'équation de Schrödinger. Ce formalisme permet de décomposer l'énergie en trois termes : l'énergie cinétique, l'énergie coulombienne et l'énergie d'échange-corrélation.

Cependant, étant donné l'incertitude concernant les expressions de T et V_{ee} pour les systèmes d'électrons en interaction, Kohn et Sham ont proposé les séparations suivantes :

$$T[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + (T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)]) \quad (22)$$

$$V_{ee}[\rho(r)] = E_H[\rho(r)] + (V_{ee}[\rho(r)] - E_H[\rho(r)]) \quad (23)$$

où T_s représente l'énergie cinétique d'un gaz d'électrons sans interactions, calculée en utilisant

$$\text{une approche orbitale : } T_s[\rho(r)] = \sum_i f_i \int \phi_i \left(\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(r) dr \quad (24)$$

f_i est le nombre d'orbitales occupées, ce qui signifie que $\rho(r) = \sum_i f_i \int |\phi_i|^2$

L'énergie de Hartree (E_H) résulte de l'interaction coulombienne entre des charges classiques et peut être exprimée comme :

$$E_H[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr \quad (25)$$

Le processus de préparation de $F_{HK}(\rho(r))$ se divise en trois étapes :

$$F_{HK}(\rho(r)) = T_s[\rho(r)] + E_H[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (26)$$

où E_{xc} représente l'énergie d'échange-corrélation. Bien que son calcul soit complexe, il est généralement inférieur aux autres termes. Diverses approches et paramètres sont suggérés pour aborder ce défi.

La DFT offre une analyse précise des caractéristiques moléculaires en modélisant l'énergie électronique E en relation avec la densité électronique ρ , fonction de la position de l'électron. Cette méthode, alternative prometteuse aux méthodes traditionnelles telles que les méthodes HF, représente l'énergie comme une fonctionnelle électronique du système.

I.2.2.Approches empiriques en modélisation moléculaire

I.2.2.1. Exploration moléculaire : Entre mécanique classique & modèles mathématiques

La modélisation moléculaire repose sur l'utilisation de la mécanique moléculaire (MM), qui s'appuie soit sur des fonctions potentielles classiques, soit sur des méthodes de mécanique quantique, afin de représenter des systèmes moléculaires, analyser leur configuration tridimensionnelle et déterminer les résultats de géométrie et d'énergie des structures simulées. Bien que la MM ait été introduite dès les années 1930 (Andrews, 1930), son développement significatif a eu lieu à partir des années 1960 avec l'avènement des ordinateurs à haute performance.

La mécanique moléculaire utilise des règles, postulats et théorèmes de la mécanique classique pour calculer l'énergie des atomes, en se concentrant sur les noyaux plutôt que sur les électrons. Dans cette approche, les atomes sont représentés par des sphères dotées d'une masse, d'un rayon et d'une charge spécifiques, tandis que les liaisons chimiques sont modélisées comme des ressorts mécaniques avec des constantes de force variables. Ces charges et constantes sont incorporées dans un champ de force (Osawa, 1978), décrivant ainsi la molécule comme un modèle flexible.

Le calcul en mécanique moléculaire vise à obtenir une configuration des noyaux qui minimise l'énergie totale du système. Les résultats de ces calculs fournissent principalement des informations sur la géométrie et l'énergie des molécules simulées. Fondamentalement, la mécanique moléculaire repose sur la création d'un modèle mathématique appelé "champ de force", conçu pour représenter les changements d'énergie potentielle en fonction des coordonnées atomiques, permettant ainsi une évaluation précise de l'énergie potentielle d'une molécule ou d'un ensemble de molécules.

$$E = f(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n) \quad (27)$$

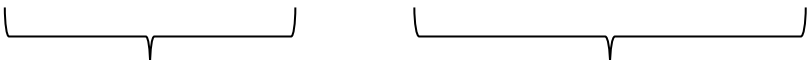
d'où le vecteur r_n symbolise la position de l'atome n.

Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires n'est pas déterminée par la résolution de l'équation de Schrödinger, mais elle est plutôt caractérisée par des fonctions empiriques qui intègrent des paramètres issus de l'expérience ou de calculs précis en chimie quantique.

a. Exploration des champs de force moléculaires : Une approche empirique en mécanique moléculaire

L'utilisation de la mécanique moléculaire repose sur les champs de force moléculaires, visant principalement à déterminer l'énergie stérique des molécules. Ces champs de forces sont calibrés pour correspondre à une gamme variée de résultats expérimentaux, fournissant à la fois une fonction d'énergie potentielle et les paramètres associés. La fonction d'énergie potentielle est une somme de termes représentant différentes interactions, divisée en deux catégories principales : les interactions intramoléculaires et intermoléculaires.

Les interactions intramoléculaires englobent les forces entre les atomes liés, telles que les énergies de déformation des liaisons, des angles et des torsions. Quant aux interactions intermoléculaires, elles concernent les interactions entre les atomes non liés, incluant les forces de van der Waals, électrostatiques et les liaisons hydrogène. Ces interactions et paramètres sont utilisés pour caractériser chaque type d'atome, contribuant ainsi à un champ de force composé de cinq principales contributions.

$$E_{\text{potentielle}} = E_{\text{élongation}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{Liaison Hydrogène}} \quad (28)$$


L'énergie potentielle peut être simplifiée comme suit :

$$E_{\text{potentielle}} = E_{\text{atomes liés}} + E_{\text{atomes non liés}}$$

Il est essentiel de vérifier la pertinence du champ de force sélectionné pour chaque système étudié, en cherchant des champs spécifiquement adaptés à la modélisation de molécules organiques, de nucléotides, de macromolécules ou de complexes organométalliques. Les paramètres de ces champs de forces, utilisés pour calculer l'énergie moléculaire et déterminer la structure tridimensionnelle en se basant sur les règles des oscillateurs harmoniques, sont dérivés à partir de données expérimentales issues de spectroscopie vibrationnelle, de diffraction des rayons X ou obtenues par des méthodes ab initio. Actuellement, la mécanique moléculaire est largement employée pour interpréter les données de la RMN.

- Énergie des interactions entre les atomes liés

Les déformations des liaisons et des angles dans une molécule peuvent être représentées à l'aide d'un oscillateur harmonique qui tient compte de toutes les liaisons covalentes et des angles formés entre les atomes liés par ces liaisons.

- *Modélisation de l'énergie d'élongation de liaison*

L'énergie de liaison, désignée E_{liaison} , correspond à l'énergie potentielle associée à la déformation des liaisons covalentes. Cette énergie est représentée par un potentiel harmonique, une approximation basée sur la variation légère des longueurs de liaison autour de leur position d'équilibre à température ambiante. Les liaisons entre les atomes au sein d'une structure moléculaire ont tendance à s'allonger et à se comprimer, un phénomène régulé par la loi de Hooke, qui décrit l'extension des ressorts. Ainsi, l'énergie d'élongation de la liaison peut être exprimée comme suit :

$$E_{\text{liaison}} = 1/2[K_1(L - L_0)^2] \quad (29)$$

ici, K_1 représente la constante de force de la liaison, également connue sous le nom de constante d'élongation ou de constante de Hooke.

L désigne la longueur de liaison au moment du calcul dans le modèle, tandis que L_0 est la longueur de liaison de référence.

- *Modélisation de l'énergie de flexion*

Les mouvements oscillatoires des atomes autour de leur position d'équilibre entraînent une altération des angles de valence. Cette variation est exprimée de manière quadratique par une énergie de flexion, selon la forme suivante :

$$E_{\text{flexion}} = 1/2[K_f(\theta - \theta_0)^2] \quad (30)$$

ici, θ représente l'angle de valence de la molécule, θ_0 est la valeur d'angle de valence de référence, et K_f est la constante de flexion.

- *Modélisation de l'énergie de torsion*

Le concept d'énergie de déformation des dièdres ϕ concerne les liaisons impliquant quatre atomes consécutifs, notés A, B, C et D, ce qui est également crucial pour décrire la structure tridimensionnelle de la molécule. Une fonction développée en série de Fourier est utilisée pour évaluer cette énergie $E(\phi)$. Cet angle dièdre ϕ représente la torsion autour de la liaison BC.

$$E_{\text{torsion}}(\phi) = 1/2[V_1(1 + \cos \phi) + V_2(1 - \cos 2 \phi) + V_3(1 + \cos 3 \phi)] \quad (31)$$

ici, V_1 , V_2 et V_3 représentent les constantes du potentiel utilisé pour modéliser l'énergie de torsion.

- ***Modélisation des interactions entre atomes non liés***

Les interactions non liées englobent les atomes appartenant à des molécules distinctes ou liés par plus de trois liaisons covalentes. Ces interactions sont généralement caractérisées par deux termes : le terme de Lennard-Jones, également connu sous le nom de terme de van der Waals, et le terme électrostatique.

- *Énergie des interactions entre atomes non liés : Les forces de van der Waals (VdW)*

L'énergie associée aux atomes non liés, qui ne partagent pas de liaison chimique commune, se compose de deux éléments, l'un répulsif et l'autre attractif. Elle peut être exprimée par l'équation suivante :

$$E_{VdW} = \varepsilon^* [-C_1 (r^*/r)^6 + C_2 e^{-C_3 (r/r^*)}] \quad (32)$$

ε^* : est un paramètre d'énergie qui représente la profondeur du puits de potentiel à une certaine distance.

r^* : représente la somme des rayons de van der Waals des atomes en interaction.

r : représente la distance entre les atomes.

C_1, C_2, C_3 : représentent des valeurs constantes qui définissent les propriétés du champ de force.

- *L'importance des interactions électrostatiques dans les molécules : Approches et formulations*

Les interactions électrostatiques jouent un rôle crucial dans divers contextes, notamment dans les molécules comportant plusieurs atomes. Une approche basée sur les charges atomiques et les moments dipolaires de chaque liaison permet de décrire l'énergie électrostatique. Cette énergie peut être exprimée de deux manières distinctes. Dans le premier cas :

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum q_1 q_2 / D \cdot d_{12} \quad (33)$$

où D représente la constante diélectrique locale du milieu, q_1 et q_2 sont les charges partielles des atomes 1 et 2, et d_{12} est la distance interatomique.

Dans le deuxième cas, elle est formulée comme suit :

$$E_{\text{électrostatique}} = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r_{12}^3 \quad (34)$$

où r représente la distance entre les centres des deux liaisons, μ_1 et μ_2 sont les moments dipolaires des deux liaisons, X est l'angle entre les deux vecteurs moment, et a_1 et b_1 sont les angles formés respectivement entre μ_1 et r , et entre μ_2 et r .

- *L'importance des liaisons hydrogène dans les systèmes moléculaires*

La liaison hydrogène, résultant d'une interaction électrostatique, constitue une force stabilisatrice de faible énergie qui se forme entre deux atomes à une très courte distance. Elle implique généralement un atome d'hydrogène, attaché à un atome électronégatif (le donneur), ainsi qu'à un autre atome porteur d'un doublet non liant. Les éléments les plus fréquemment associés à ces liaisons sont l'azote, l'oxygène, le fluor et le soufre. Plusieurs fonctions d'énergie potentielle ont été développées pour décrire l'orientation de ces liaisons. Actuellement, des fonctions simplifiées sont souvent employées pour modéliser ces interactions dans des systèmes moléculaires d'importance significative.

Les deux fonctions d'énergie hydrogène les plus couramment utilisées sont les suivantes :

$$E_{\text{Hydrogène}} = \frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^{10}} \quad (\text{Fonction 1}) \quad (35)$$

$$E_{\text{Hydrogène}} = \frac{A'}{r_{ij}^{12}} - \frac{B'}{r_{ij}^6} \quad (\text{Fonction 2}) \quad (36)$$

Les coefficients A, B, A' et B' sont spécifiques aux liaisons hydrogène. Ces liaisons jouent un rôle crucial dans la stabilisation de nombreux systèmes, notamment dans la structure des biomolécules telles que les acides nucléiques et les protéines.

b. Les différentes catégories de champs de force en mécanique moléculaire

Les divers champs de force utilisent des termes énergétiques similaires, mais se distinguent par leurs paramètres spécifiques. En mécanique moléculaire, les champs de force peuvent être classés en trois catégories principales :

- ✓ Les champs de force comprenant uniquement des termes harmoniques.
- ✓ Ceux intégrant des termes d'ordre supérieurs, tels que les termes cubiques et quadratiques.
- ✓ Les champs de force qui prennent en compte non seulement les concepts de la mécanique moléculaire classique, mais également des aspects chimiques comme l'électronégativité (Lipkowitz et Boyd, 1996).

Il est à noter qu'il existe une multitude de types de champs de force (Tzeliou et al., 2022), adaptés aux différentes molécules traitées telles que les protéines, les acides nucléiques, les ligands, les lipides, les métaux, etc. Parmi ces types, on distingue notamment :

- *Evolution des Champs de Force MM2, MM3 et MM4 pour la modélisation des molécules organiques*

Le champ de force MM2, pionnier dans le domaine de la modélisation moléculaire, a été introduit pour la première fois par Allinger et al. (1977). Conçu initialement pour représenter de manière précise les molécules simples telles que les alcanes, les alcènes, les alcynes non conjugués et les amines, il est rapidement devenu l'outil de prédilection des chimistes organiciens spécialisés dans l'étude des petites molécules et des hydrocarbures.

Au fil des années, les chercheurs ont continué à perfectionner ce champ de force, conduisant à l'émergence de versions améliorées telles que MM3 en 1989 et MM4 en 1996. Ces nouvelles itérations ont considérablement élargi les capacités du champ de force MM2 en permettant le traitement de molécules de plus en plus complexes, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine de la modélisation moléculaire.

Grâce à ces évolutions successives, les champs de force MM2, MM3 et MM4 sont devenus des outils incontournables pour la simulation et l'analyse des structures moléculaires, offrant aux chercheurs la possibilité d'étudier une grande variété de composés organiques avec une précision et une fiabilité accrues.

- *Optimisation des Potentiels pour les Simulations de Liquides avec le Logiciel OPLS*

Le logiciel OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations) est une plateforme conçue pour affiner les potentiels utilisés dans la modélisation des propriétés de solvation. Initié par les travaux de Jorgensen et Rives (Jorgensen et Rives, 1988), OPLS s'est imposé comme un outil essentiel dans le domaine de la simulation moléculaire.

Son développement découle de la nécessité d'améliorer la précision des calculs dans le domaine de la chimie computationnelle, en particulier pour la modélisation des interactions liquide-liquide et liquide-solvant. En ajustant les paramètres du potentiel, OPLS vise à reproduire au mieux les comportements expérimentaux observés dans des conditions réelles, ce qui en fait un outil de choix pour une variété d'applications, notamment en chimie pharmaceutique, en conception de nouveaux matériaux et en biologie structurale.

L'approche de modélisation utilisée par OPLS repose sur une combinaison sophistiquée de méthodes de calcul quantique et classique, permettant ainsi de prendre en compte les interactions à différentes échelles, des liaisons covalentes aux interactions de van der Waals. Son utilisation est donc particulièrement adaptée à l'étude des solvants, des réactions enzymatiques et des interactions protéine-ligand.

En raison de sa précision, le logiciel OPLS est devenu un pilier de la recherche en chimie computationnelle, offrant aux scientifiques et aux chercheurs un moyen puissant de modéliser et de comprendre les phénomènes moléculaires complexes dans divers contextes.

- *Modélisation de l'énergie conformationnelle des peptides avec le programme empirique ECEPP*

Le programme empirique de modélisation de l'énergie conformationnelle des peptides (ECEPP) constitue un outil précieux dans le domaine de la biophysique et de la chimie structurale. Mis au point pour la première fois dans les années 1970, ECEPP repose sur une approche empirique robuste, utilisant des données expérimentales actualisées et une série de paramètres pour décrire avec précision la géométrie des résidus d'acides aminés et les interactions interatomiques au sein des peptides.

L'un des avantages majeurs d'ECEPP réside dans sa capacité à fournir des informations détaillées sur les conformations possibles des peptides, permettant aux chercheurs de prédire et d'analyser la structure tridimensionnelle des molécules biologiques

avec une grande précision. Grâce à son utilisation répandue dans la communauté scientifique, ECEPP a contribué de manière significative à la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à de nombreux processus biologiques, tels que la liaison des protéines, la reconnaissance moléculaire et la conception de médicaments.

En intégrant les dernières avancées expérimentales et en offrant une approche flexible pour ajuster les paramètres du modèle, ECEPP continue d'être un outil essentiel pour la recherche en biologie structurale, ouvrant de nouvelles perspectives pour l'étude des interactions moléculaires et la conception de thérapies ciblées.

- *GROMOS : Un logiciel de simulation moléculaire axé sur les interactions dans les milieux aqueux*

Le logiciel GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package), élaboré sous la direction de van Gunsteren (van Gunsteren et Berendsen, 1980; Van Gunsteren et Karplus, 1982), se distingue par sa focalisation sur l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines dans des environnements aqueux. Grâce à sa capacité à modéliser avec précision ces interactions, il offre un outil essentiel pour explorer la dynamique moléculaire des biomolécules. En fournissant des données détaillées sur la structure et les mouvements moléculaires, GROMOS joue un rôle crucial dans des domaines tels que la recherche biomédicale et la conception de médicaments.

- *AMBER : Un champ de force incontournable pour la simulation des systèmes biologiques*

Le champ de force AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) a été développé pour la première fois en 1981 par Peter Kollman et ses collègues à l'Université de Californie à San Francisco (Weiner et al., 1984 ; Kollman et al., 2000). Il s'agit d'un ensemble de paramètres et d'équations qui permettent de modéliser les interactions entre les atomes dans les biomolécules (Case et al., 2005), telles que les protéines, les acides nucléiques et les hydrates de carbone. AMBER est largement utilisé pour étudier la dynamique moléculaire, la stabilité des structures et les interactions moléculaires dans diverses conditions.

Ce champ de force est particulièrement adapté à la simulation de systèmes biologiques en raison de sa capacité à prendre en compte les interactions complexes telles que les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques et les forces de van der Waals. Il est également utilisé pour étudier les réactions enzymatiques, les interactions ligand-protéine et la conception de médicaments. Une caractéristique importante d'AMBER est sa capacité à incorporer des paramètres spécifiques à différents types de molécules biologiques, ce qui lui permet de fournir des résultats précis et fiables pour une large gamme de systèmes. De plus, AMBER offre une flexibilité permettant de paramétrer les simulations en fonction des besoins spécifiques de l'utilisateur.

- *SPASIBA: Une approche novatrice pour la simulation de l'adaptabilité conformationnelle biomoléculaire*

Le programme SPASIBA (Spectroscopic Potential Algorithm for Simulating Biomolecular Conformational Adaptability), élaboré par Vergoten et al. (1995), se distingue par son approche innovante. En combinant le champ de force spectroscopique modifié de Urey-Bradley-Shimanouchi (Shimanouchi, 1963) avec le champ de force AMBER, cet algorithme permet non seulement d'identifier les structures moléculaires, mais également de déterminer les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles nécessaires pour atteindre l'état énergétique minimal. Son utilisation offre ainsi une compréhension approfondie de la dynamique moléculaire, ouvrant de nouvelles perspectives dans la modélisation biomoléculaire.

- *Exploration énergétique moléculaire avec le programme EMO*

Le programme EMO (Energy Of Molecule), conçu par B. Blaive (Bouraoui et al., 1990; Blaive et al., 1995), est un outil informatique basé sur le champ de force MM2, largement utilisé en chimie computationnelle. Structuré en trois menus, EMO offre une gamme complète de fonctionnalités pour l'analyse et la manipulation des structures moléculaires :

- ✓ Menu 1 : Permet la sélection de la structure moléculaire à partir du clavier, offrant ainsi une grande flexibilité dans le choix des molécules à étudier.
- ✓ Menu 2 : Propose des outils de manipulation géométrique permettant de visualiser et de modifier la géométrie des molécules. Cette fonctionnalité est cruciale pour étudier les effets des modifications structurelles sur les propriétés moléculaires.
- ✓ Menu 3 : Offre la possibilité de minimiser l'énergie moléculaire en utilisant des techniques de mécanique moléculaire. Cette étape est essentielle pour obtenir les structures les plus stables et les énergies les plus précises des molécules étudiées.

Le programme EMO constitue ainsi un outil polyvalent pour les chercheurs en chimie computationnelle, leur permettant d'explorer efficacement les propriétés énergétiques des molécules et d'obtenir des informations précieuses pour la conception de nouveaux composés.

- *Vers un champ de force universel (UFF) pour la modélisation moléculaire*

Rappé et al. (1992) se sont engagés dans la conception d'un champ de force universel (UFF : Universal Force Field), visant à reproduire fidèlement les structures moléculaires de composés comportant toutes les combinaisons d'atomes présentes dans le tableau périodique. Cette initiative marque une avancée significative dans le domaine de la modélisation moléculaire, permettant la simulation précise d'une vaste gamme de molécules organiques et

inorganiques. L'objectif ultime est de développer un outil puissant et polyvalent pour la recherche en chimie théorique et computationnelle, ouvrant de nouvelles perspectives pour la conception de matériaux et de médicaments.

- *Le programme CHARMM : un outil de pointe pour l'étude des macromolécules et des biomolécules*

Le programme CHARMM (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics), développé par Karplus et ses collaborateurs (Brooks et al., 1983; Smith et Karplus, 1992), est une référence dans le domaine de la modélisation moléculaire, particulièrement pour l'étude des macromolécules telles que les protéines et les acides aminés. Inspiré du concept d'AMBER, ce champ de force offre une approche sophistiquée pour la simulation des interactions moléculaires à l'échelle atomique. Au fil des années, CHARMM s'est imposé comme un outil polyvalent, permettant également le traitement d'autres types de biomolécules, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans la recherche en biologie structurale et en biochimie. Son utilisation étendue dans la modélisation des interactions protéine-ligand et dans la conception de médicaments en fait un logiciel incontournable pour les chercheurs en sciences biomédicales.

- *Le MMFF94 : Un outil polyvalent pour la modélisation moléculaire*

Le champ de force moléculaire MMFF94 (Merck Molecular Force Field) constitue une famille de champs de force chimique spécialement développée par les Laboratoires de Recherche de Merck. Fondé sur le champ de force MM3, le MMFF94 offre une approche polyvalente, visant à couvrir une large gamme de calculs en chimie organique. Contrairement à certains champs de force spécialisés dans des domaines spécifiques tels que la simulation de protéines ou de petites molécules, le MMFF94 se distingue par sa capacité à s'adapter à diverses applications en chimie organique.

Conçu pour modéliser précisément les interactions des petites molécules organiques, le MMFF94 est largement utilisé dans les simulations en mécanique moléculaire et en dynamique moléculaire. Ses paramètres ont été soigneusement élaborés à partir de données computationnelles recueillies sur environ 2800 structures, englobant ainsi une grande variété de classes chimiques (Halgren, 1996).

Grâce à sa conception polyvalente et à la précision de ses paramètres dérivés, le MMFF94 représente un outil puissant pour la modélisation moléculaire, permettant une étude approfondie des processus chimiques impliquant des systèmes moléculaires complexes.

c. Minimisation d'énergie en modélisation moléculaire: Vers la conformation la plus stable

En modélisation moléculaire, la minimisation de l'énergie consiste à effectuer un calcul progressif et interactif d'une molécule à partir d'une configuration initiale, puis de l'optimiser géométriquement de manière complète. Chaque paramètre qui détermine la structure du système est constamment ajusté par de petits « incréments » jusqu'à ce que l'énergie structurelle moyenne atteigne un niveau minimum local. En d'autres termes, les liaisons cherchent à trouver un équilibre entre les diverses forces de l'énergie stérique afin d'atteindre une énergie stérique minimale. Ainsi, le système informatique effectue de petites modifications de la position de chaque atome et évalue l'énergie après chaque mouvement. Si l'énergie diminue, la nouvelle structure est conservée ; sinon, les atomes reviennent à leur position initiale. Cette procédure se répète à plusieurs reprises jusqu'à ce que le minimum global soit atteint. Cependant, les techniques de minimisation d'énergie permettent d'identifier la conformation la plus stable et énergétiquement proche de la configuration initiale de la molécule (Halgren, 1996).

I.2.2.2. Dynamique moléculaire : Simulation & exploration atomique

La mécanique moléculaire révèle les structures atomiques les plus stables à 0°K, où les mouvements moléculaires sont gelés. Par opposition, la dynamique moléculaire, basée sur l'énergie potentielle de la mécanique moléculaire, simule le mouvement des atomes à des températures supérieures, révélant ainsi leur trajectoire dans le temps et l'espace, tout en permettant l'évaluation de leur énergie cinétique. Cette approche, enracinée dans les lois de Newton, considère chaque atome comme une masse en mouvement, engendrant une vitesse sous l'influence des forces appliquées. Elle offre une représentation en temps réel des mouvements intra-moléculaires, de la vibration aux transitions d'état. La dynamique moléculaire, outillée d'algorithmes adaptés, résout les équations de Newton pour chaque atome d'un système donné, décrivant ainsi leur trajectoire dans un champ de force (Tzeliou et al., 2022). Ainsi, pour un système contenant N atomes, la force \vec{F}_i agit sur chaque atome 'i' à chaque instant t selon l'expression :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (37)$$

où \vec{F}_i représente la force agissant sur l'atome 'i' ayant une masse m_i , et \vec{a}_i représente l'accélération qui agit sur l'atome 'i'.

L'accélération exercée sur chaque atome est déterminée par sa masse et la force qui lui est appliquée. Cette force, notée \vec{F}_i , correspond à la variation de l'énergie potentielle de l'atome 'i' :

$$\vec{F}_i = -\vec{\nabla}E = -\frac{\partial E}{\partial r} \vec{u}_r \quad (38)$$

En connaissant son énergie, il est possible de déterminer la vitesse et donc la position de chaque atome en résolvant numériquement les N équations associées aux N atomes du système à étudier.

La dynamique moléculaire, qui simule le mouvement des particules à des températures supérieures à 0°K, requiert l'utilisation d'algorithmes sophistiqués pour résoudre efficacement les équations associées. Parmi ces algorithmes, l'algorithme de Leapfrog, la méthode de Verlet de 1967, la méthode de Gear de 1971 et l'algorithme de Beeman de 1976 sont couramment employés. La série de Taylor, prenant en compte à la fois la vitesse et l'accélération des particules, permet d'obtenir les positions à un temps $t + \Delta t$. Le choix du pas de temps d'intégration Δt est crucial et dépend du mouvement moléculaire le plus rapide, souvent lié à l'élongation des liaisons impliquant des atomes d'hydrogène dans les systèmes moléculaires courants.

La dynamique moléculaire est un outil indispensable dans le développement de médicaments et de promédicaments, ainsi que dans l'exploration des données structurales et fonctionnelles des macromolécules. Elle permet notamment d'estimer les forces d'attraction entre une cible et un ligand, de prédire la spécificité des interactions moléculaires, de générer diverses conformations pour des amarrages flexibles, de concevoir des modèles de pharmacophores basés sur les protéines, d'analyser le métabolisme des médicaments et d'améliorer les modèles d'homologie des protéines (Markovic et al., 2020).

Lors de la simulation de la dynamique moléculaire, différents ensembles thermodynamiques sont utilisés, chacun caractérisé par trois variables indépendantes. Le choix de l'ensemble thermodynamique dépend des conditions initiales spécifiques appliquées au système étudié. Les simulations les plus simples sont généralement réalisées en utilisant l'ensemble microcanonique (NVE), où le nombre de particules (N), le volume (V) et l'énergie (E) sont conservés. En revanche, les ensembles canoniques (NVT), où la température (T), le nombre de particules (N) et le volume (V) sont conservés, et isotherme-isobare (NPT), où la température (T), la pression (P) et le nombre de particules (N) sont conservés, sont principalement utilisés pour modéliser des systèmes biologiques tels que les protéines globulaires, l'ADN et les complexes biologiques (Adcock et McCammon, 2006). Le maintien de la température T et/ou de la pression P constantes en moyenne constitue l'un des défis majeurs lors des simulations par dynamique moléculaire.

I.2.2.3. Le docking moléculaire : Une approche fondamentale en modélisation moléculaire

Le docking, également connu sous le nom d'amarrage moléculaire, s'inscrit dans la continuité des principes fondamentaux des techniques de modélisation moléculaire. Toutefois, il se démarque par sa capacité unique à permettre la combinaison simultanée de deux molécules ou plus. Cette particularité en fait l'une des méthodes les plus cruciales dans le domaine de la modélisation moléculaire, engendrant ainsi le développement continu de diverses approches et algorithmes visant à perfectionner cette technique.

a. Docking moléculaire : Principe & applications

Le docking moléculaire est une méthode de simulation moléculaire intégrant différentes approches chimiques, physiques et biologiques pour analyser et prédire *in silico* les interactions potentielles entre les ligands (substrats, activateurs ou inhibiteurs) et les acides aminés composant la structure du récepteur, souvent protéique. Cette méthode anticipe l'orientation optimale et la disposition relative d'une molécule par rapport à une autre afin de comprendre leur agencement, de modifier le mécanisme d'action de la protéine et de former le complexe le plus stable. Lorsque la protéine agit en tant que récepteur, l'interaction avec le ligand peut déclencher un effet agoniste ou antagoniste. Cette approche computationnelle joue un rôle crucial dans la conception de médicaments.

Le docking moléculaire est un élément clé du criblage *in silico* dans la conception de médicaments, basé sur une approche structurale ("structure-based"). Il équivaut au criblage à haut débit (High-throughput screening) *in silico*, permettant de tester un grand nombre de molécules pour différencier les composés actifs des inactifs. Ainsi, cette approche permet d'identifier efficacement de nouveaux composés, ensuite utilisés comme base par les chimistes médicaux. Le docking prédit les modes de liaison entre un ligand et un récepteur, examine leurs modèles d'interaction et évalue l'affinité de leur liaison. En outre, cette méthode de sélection s'avère efficace et économique, recommandée pour conserver uniquement les composés présentant un potentiel thérapeutique, évitant ainsi des expériences de laboratoire coûteuses et chronophages (Morris et al., 2009).

b. Approches du docking moléculaire : Flexibilité & diversité

La classification du docking moléculaire apporte un éclairage précieux sur la variété des interactions moléculaires. Deux perspectives principales sous-tendent cette classification. Tout d'abord, le docking peut s'opérer entre diverses entités moléculaires, incluant les interactions protéine-protéine, ligand-protéine et protéine-nucléotide, démontrant ainsi la polyvalence de cette approche dans la modélisation des interactions biomoléculaires. De plus, le docking peut être catégorisé en fonction du degré de flexibilité des molécules impliquées.

Trois principales catégories émergent de cette classification : le docking rigide, le docking semi-flexible et le docking flexible, révélant la richesse des stratégies utilisées pour modéliser la diversité des mouvements moléculaires.

- *Exploration du docking moléculaire : Focus sur le docking rigide*

Le docking rigide se distingue par son traitement du ligand et du récepteur, les considérant comme complètement rigides. Ce processus implique plusieurs étapes d'optimisation pour placer le ligand dans le site d'interaction de la protéine. Il énumère toutes les rotations et translations possibles, puis élimine les poses non conformes au site actif, attribuant ensuite un score aux poses retenues, en optimisant les plus prometteuses. Cette méthode se concentre uniquement sur les degrés de liberté de translation et de rotation du ligand par rapport à la protéine. Cette approche est analogue à un modèle de liaison de type "clé-serrure", où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangement conformationnel après leur interaction. Le docking rigide est souvent utilisé pour accoupler deux macromolécules, comme dans les cas du docking protéine-protéine ou du docking protéine/acide nucléique, lorsque les degrés de liberté sont trop élevés pour un échantillonnage conformationnel efficace dans des délais de calcul raisonnables.

- *Approche Semi-flexible*

Dans le docking moléculaire semi-flexible, la flexibilité du ligand est prise en compte tandis que le récepteur reste rigide. Cela implique l'exploration des degrés de liberté du ligand en plus des translations et des rotations. Cette méthode suppose que la conformation du récepteur utilisée est compatible avec la reconnaissance du ligand.

- *Flexibilité & pragmatisme dans le docking moléculaire : Une Approche flexible*

Le docking flexible considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur. La flexibilité de la protéine repose principalement sur les chaînes latérales des résidus du site actif, dont les degrés de liberté conformationnels peuvent être limités ou considérés comme des mouvements plus significatifs. Cette approche offre une perspective pragmatique en tenant compte des modèles de liaison ligand-récepteur, notamment ceux de type « ajustement induit » et/ou « sélection conformationnelle ». Cependant, l'étude de tous les degrés de liberté du ligand et du récepteur présente des défis majeurs en raison du temps de calcul nécessaire. Malgré cela, le docking flexible est largement utilisé dans la plupart des logiciels de docking en raison de sa capacité à évaluer rapidement les conformations et les orientations de milliers de molécules, en faisant ainsi une méthode efficace pour le criblage virtuel de composés.

La simulation du docking moléculaire repose essentiellement sur les interactions entre un ligand et une protéine, et la modélisation de ces interactions fait souvent appel à des techniques de docking semi-flexibles ou flexibles.

c. Évaluation & optimisation des performances du docking moléculaire

Les performances des programmes de docking peuvent être évaluées de différentes manières, depuis la prédiction du mode d'interaction jusqu'à l'optimisation des structures moléculaires déjà actives avec le récepteur. Cette optimisation vise à améliorer divers aspects tels que l'affinité, la spécificité, la synthèse et les propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) des molécules.

Le processus de simulation du docking comporte deux étapes complémentaires. Tout d'abord, il y a l'étape de sélection, où le ligand est correctement positionné dans le site actif de la protéine cible en 3D, explorant ainsi les orientations et conformations possibles. Ensuite, vient l'étape de classement, où les conformations sont triées en fonction des interactions énergétiques entre le ligand et la protéine, évaluées à l'aide d'une fonction de notation (score). Cette étape permet de sélectionner la pose la plus favorable parmi celles proposées.

Avec ces outils, il est possible de comprendre comment un ligand interagit avec une protéine enzymatique, ouvrant ainsi la possibilité de l'inhiber ou de l'activer. La précision et la rapidité des simulations dépendent du programme de docking utilisé (Mohammad et al., 2020).

- Stratégies de gestion de la flexibilité dans le docking moléculaire

L'étape d'échantillonnage vise à produire un ensemble de poses de ligands à la surface des protéines, permettant ainsi de différencier trois types de docking (rigide, semi-flexible et flexible) en fonction de la manière dont la flexibilité des molécules est traitée lors de l'échantillonnage.

- **Traitement de la flexibilité du ligand :**

Les structures de ligands utilisées dans le criblage virtuel proviennent de bases de données telles que ZINC, DrugBank et PubChem (pour les gratuites) ou Maybridge, ChemBridge et Enamine (pour les payantes). Les algorithmes d'échantillonnage des ligands comprennent la recherche systématique (fragmentation et reconstruction), la recherche stochastique (critère de Metropolis) et les approches de simulation comme la dynamique moléculaire (Hart et Read, 1992; Beusen et al., 1996; Spellmeyer et al., 1997; Vainio et Johnson, 2007).

- **Traitement de la flexibilité de la protéine :**

La diffraction des rayons X et la RMN permettent de décrire les interactions moléculaires et les différences de conformation entre les formes holo- et apo- des protéines liées

et non liées aux ligands. Pour assurer une fonction biologique optimale, les protéines doivent maintenir une certaine flexibilité. Les stratégies incluent l'utilisation de multiples conformations protéiques et les méthodes telles que l'amarrage progressif, la flexibilité des chaînes latérales, la relaxation moléculaire et l'amarrage d'ensembles protéiques (Chang et al., 2023).

Ces stratégies offrent une approche plus réaliste pour le docking moléculaire, malgré les défis posés par la modélisation de la flexibilité moléculaire.

- *Fonctions de score dans le docking moléculaire : Évaluation de l'affinité Ligand-Récepteur*

Idéalement, l'algorithme d'échantillonnage devrait être capable de générer au moins une configuration reproduisant le mode d'interaction expérimental, tandis que la fonction de score attribuerait une énergie d'interaction permettant de distinguer cette configuration parmi toutes celles générées. Le score, une donnée numérique, quantifie le degré de complexation entre un ligand et un récepteur, facilitant ainsi l'identification et le classement des molécules prometteuses. Il est généralement une estimation de l'énergie libre associée à la transition de la forme libre à la forme complexe de la protéine et du ligand (Radan et al., 2021).

Le score mesure l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique, suivant le principe thermodynamique :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{Complexe}} - \Delta G_{\text{Ligand}} - \Delta G_{\text{Protéine}}(39)$$

Une variation d'énergie libre négative indique que le complexe est théoriquement favorable. Ainsi, les fonctions de score ont été développées pour distinguer les meilleurs complexes des autres générés par le docking. Elles se divisent en cinq catégories : fonctions empiriques, fonctions basées sur la connaissance, fonctions basées sur un champ de force, fonctions de consensus et fonctions de score axées sur la complémentarité géométrique surface-surface.

- *Validation des algorithmes de docking moléculaire par redocking*

Le redocking consiste à réinsérer correctement un ligand dans son site de liaison, en se basant sur un complexe ligand-récepteur préalablement dissocié. Cette procédure vise à évaluer les paramètres de docking spécifiés dans le fichier d'entrée, confirmant leur capacité à reproduire la structure et les interactions du complexe protéique connu. En préparant un site de liaison dérivé du complexe initial, le redocking permet ainsi de vérifier la fidélité de l'algorithme de docking.

d. Validation du docking moléculaire : Méthodes & critères de succès

La validation du docking moléculaire repose sur plusieurs critères essentiels, dont l'énergie de liaison calculée. Idéalement, cette énergie devrait se situer dans une plage prédéfinie, généralement entre -5 et -15 kcal/mol. Une étape de validation supplémentaire implique la superposition des acides aminés, alignant la conformation ancrée du ligand sur sa conformation bioactive cristallisée dans la protéine téléchargée. Cela assure la précision de la méthode. La prédiction de l'interaction est évaluée en déterminant la position optimale du ligand par rapport à la cible, souvent mesurée par le RMSD (Root-Mean-Square Deviation) :

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[\left(X_{i\text{Pred}} - X_{i\text{Exp}} \right)^2 + \left(Y_{i\text{Pred}} - Y_{i\text{Exp}} \right)^2 + \left(Z_{i\text{Pred}} - Z_{i\text{Exp}} \right)^2 \right]} \quad (40)$$

où N : le nombre d'atomes dans le système.

$X_{i\text{Pred}}, Y_{i\text{Pred}}, Z_{i\text{Pred}}$: les coordonnées cartésiennes de l'atome 'i' dans la pose prédite.

$X_{i\text{Exp}}, Y_{i\text{Exp}}, Z_{i\text{Exp}}$: les coordonnées cartésiennes de l'atome 'i' dans la pose expérimentale.

Ensemble, ces coordonnées cartésiennes permettent de calculer la distance entre les atomes correspondants des poses prédites et expérimentales. Le RMSD est la racine carrée de la moyenne des carrés de ces distances, ce qui donne une mesure de l'écart global entre les deux conformations du système. Lorsque cette valeur est inférieure à 2,0 Å entre la pose prédite et la pose cristallographique, le docking est considéré comme réussi. Cependant, un RMSD élevé peut résulter de la flexibilité d'un ligand exposé au solvant, même si sa partie immergée est bien reproduite. En outre, l'énergie de liaison, la superposition des acides aminés et le RMSD sont des paramètres cruciaux pour valider le docking moléculaire (Shah et al., 2019).

e. Exploration des programmes de docking moléculaire : Un aperçu des outils actuels & de leurs applications

Divers logiciels de docking moléculaire sont employés pour analyser et prédire de façon précise les interactions et les conformations ligand-récepteur, afin de sélectionner l'interaction la plus favorable (Corbeil et Moitessier, 2009). Actuellement, une multitude de logiciels de docking moléculaire sont disponibles, parmi lesquels AutoDock (Morris et al., 2008), AutoDock VINA (Trott et Olson, 2010), GOLD (Verdonk et al., 2003), Glide (Friesner et al., 2004; Halgren et al., 2004), FlexX (Kramer et al., 1999), Surflex (Jain, 2003), ICM (Neves et al., 2012), DOCK (Ewing et al., 2001), SwissDock (Grosdidier et al., 2011), CB-Dock (Liu et al., 2020a), Molegro Virtual Docker (Bitencourt-Ferreira et Azevedo, 2019), DockThor (Santos et al., 2020) et le Molecular Operating Environment (MOE) (Chen et Foloppe, 2008). Ce dernier a été utilisé pour effectuer les opérations de docking dans cette étude.

f. Approche méthodologique adoptée dans cette recherche

- MOE : Une plateforme intégrée pour la découverte & la conception de médicaments

MOE, ou Molecular Operating Environment, est un logiciel de modélisation moléculaire largement utilisé dans le domaine de la chimie computationnelle et de la conception de médicaments. Il offre une gamme complète d'outils pour la visualisation, la modélisation, la simulation et l'analyse des structures moléculaires. MOE est populaire parmi les chercheurs en chimie médicinale, les chimistes computationnels et les bioinformaticiens pour sa polyvalence et sa capacité à effectuer une large gamme de tâches, telles que la conception de médicaments, la prédiction des interactions protéine-ligand, la simulation de protéines et bien plus encore.

- Les avantages de MOE en chimie moléculaire

MOE offre plusieurs avantages significatifs dans le domaine de la modélisation moléculaire et de la conception de médicaments. Tout d'abord, il dispose d'une interface utilisateur conviviale qui permet aux chercheurs de travailler de manière efficace et intuitive. Ensuite, il propose une multitude d'outils pour la modélisation, la visualisation, la simulation et l'analyse moléculaire, répondant ainsi à divers besoins de recherche. De plus, les algorithmes et les méthodes implémentés dans MOE sont souvent validés et bien établis, garantissant des résultats précis et fiables. En outre, MOE prend en charge une variété de types de calculs et de simulations, offrant ainsi une grande flexibilité pour aborder différentes questions de recherche. Il peut également être intégré à d'autres logiciels et bases de données, facilitant ainsi l'intégration dans les flux de travail existants et l'accès aux données externes. De plus, MOE est soutenu par une équipe de développeurs et de chercheurs expérimentés qui fournissent un support technique et des mises à jour régulières. Enfin, il offre des fonctionnalités spécifiques pour la conception de médicaments, telles que la prédiction de l'activité biologique, la recherche de nouveaux composés et l'optimisation des candidats médicamenteux.

Cette recherche a opté pour le MOE en raison de son interface simplifiée qui simplifie la conception de ligands, la détection et l'analyse des sites actifs, ainsi que la visualisation des interactions moléculaires. De plus, il permet une conception interactive des ligands dans la poche de la cible et la création de diagrammes d'interactions protéine-ligand. Grâce à ses fonctionnalités, MOE prépare automatiquement les structures protéiques et des ligands, et calcule également l'énergie libre, tout en fournissant des informations détaillées sur les propriétés physicochimiques des composés. Ces avantages font de MOE un outil précieux pour les chercheurs en chimie médicinale, en bioinformatique et dans d'autres domaines de la recherche en sciences moléculaires.

- *Préparation préalable des structures moléculaires pour le docking moléculaire : Méthodes & applications*

Les structures obtenues expérimentalement sont souvent confrontées à des insuffisances dues aux contraintes de la cristallographie aux rayons X et de la spectroscopie RMN, telles que le détachement des chaînes latérales et des boucles, la déficience des atomes d'hydrogène, l'ambiguïté des états de protonation et la permutation des résidus. Ainsi, il est primordial de préparer les structures 3D des protéines et des ligands pour remédier à ces problèmes avant d'entamer le processus de docking (Figure I-2) (Sastry et al., 2013).

Préparation des ligands étudiés : La structure tridimensionnelle (3D) des molécules (ligands) de cette étude a été téléchargée à partir des bases de données PubChem (Bolton et al., 2008) et ChemSpider (Williams, 2011). Certaines molécules dont la structure 3D n'était pas disponible ont été dessinées à l'aide du logiciel ChemDraw. Cependant, 135 structures de ligands sélectionnées et téléchargées au format SDF tridimensionnel ont été regroupées dans une seule base de données et minimisées à l'aide du Molecular Orbital Package (MOPAC) (McNamara et Hillier, 2007) et des champs de force MMFF94x (Halgren, 1996) implantés dans MOE. L'objectif était d'obtenir le conformère de plus basse énergie pour chaque ligand afin de démontrer leur stabilité énergétique optimale.

Préparation des enzymes : Les structures enzymatiques tridimensionnelles ont été téléchargées à partir de la base de données protéique RCSB (ResearchCollaboratory for Structural Bioinformatics) (<https://www.rcsb.org/search>) en utilisant les codes PDB les plus importants. À l'aide du "site finder" intégré dans le logiciel MOE, le plus grand site actif des enzymes, où les substrats spécifiques étaient fixés, a été repéré et isolé (Soga et al., 2007). Les molécules d'eau ainsi que certains résidus non impliqués dans la réaction catalytique de l'enzyme ont été retirés pour maintenir la stabilité de la protéine. La méthode de validation par re-docking du ligand de référence, la mesure de l'écart quadratique moyen (RMSD) après ré-amarrage des ligands de référence et la superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif après ré-amarrage ont été effectuées. De plus, des ligands de référence (médicaments) ont été ancrés pour être comparés aux ligands étudiés. Le docking a été réalisé dans des conditions de température de 300 K et de pH de 7.

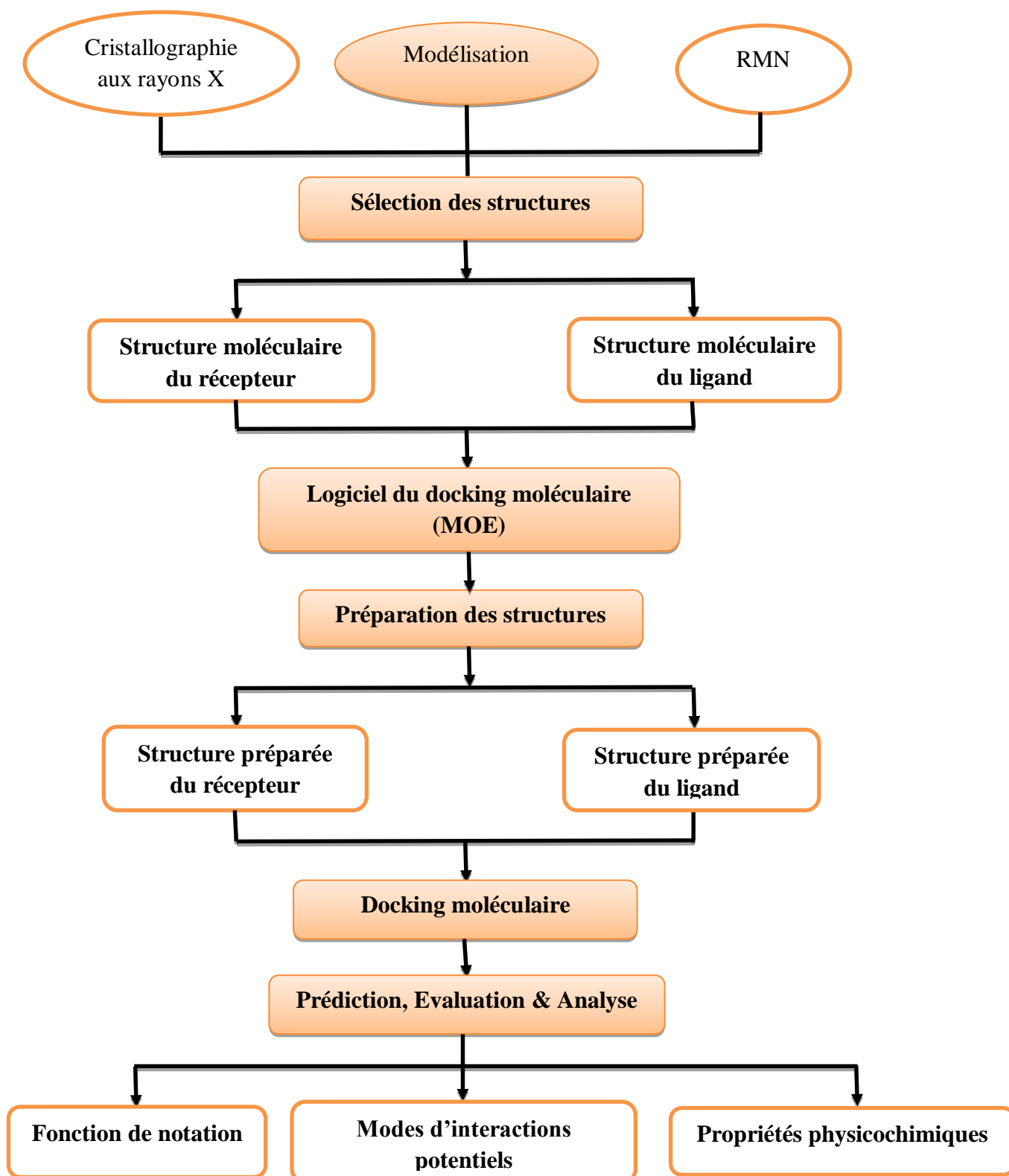


Figure I-2: Illustration du processus de docking moléculaire.

- *Interactions moléculaires : Clés de l'action des médicaments*

Les médicaments agissent en modifiant les mécanismes biochimiques à travers leur interaction avec les protéines cibles, soit de manière covalente, soit par des interactions non covalentes. Comprendre ces interactions est crucial pour la découverte de nouveaux médicaments et la description des propriétés des biomolécules.

Les Interactions de van der Waals : Ces interactions, de faible intensité, résultent des forces électriques entre les dipôles électriques, les atomes ou les molécules. Elles contribuent principalement à l'ajustement stérique entre le ligand et la protéine, se produisant à des distances très courtes et n'impliquant que les atomes de surface.

Les Liaisons hydrogène : Stabilisantes et d'énergie très faible, les liaisons hydrogène se forment entre deux groupes d'atomes impliquant un atome d'hydrogène. Elles jouent un rôle crucial dans les molécules biologiques, telles que le maintien de la structure des protéines et de l'ADN, ainsi que dans le maintien des molécules d'eau.

Interactions hydrophobes : Les molécules hydrophobes ne possèdent pas de groupes chargés ou d'atomes formant des liaisons hydrogène, empêchant ainsi l'interaction avec les molécules d'eau. Leurs interactions sont principalement basées sur des forces d'exclusion.

Interactions électrostatiques : Ces interactions se produisent lorsque les groupements fonctionnels chargés des acides aminés interagissent à distance, stabilisant ainsi la structure tridimensionnelle des protéines.

Interactions cation- π : Les cations peuvent interagir de manière électrostatique avec les systèmes π , tels que le noyau du benzène, grâce à leur neutralité électrique et à la répartition de leurs électrons sous leur plan.

- *Comprendre la drug-likeness : Fondements & importance en conception de médicaments*

Le concept de "drug-likeness", ou similarité aux médicaments, est une notion fondamentale en chimie médicinale et en conception de médicaments. Il se réfère à la probabilité qu'une molécule ait des propriétés physicochimiques et pharmacologiques similaires à celles des médicaments déjà approuvés ou commercialisés.

L'évaluation de la "drug-likeness" est cruciale lors de la conception de nouvelles entités chimiques pour le développement de médicaments. Elle permet de filtrer et de sélectionner les composés les plus prometteurs parmi une grande variété de structures potentielles. Les molécules qui présentent une forte similarité aux médicaments existants ont de meilleures chances d'être efficaces et sûres, car elles sont susceptibles de suivre des voies métaboliques similaires et de se lier aux cibles biologiques de manière appropriée.

Pour évaluer la "drug-likeness" d'une molécule, plusieurs critères sont pris en compte, tels que sa taille, sa polarité, sa solubilité, sa lipophilie, sa stabilité métabolique et sa ressemblance à des motifs moléculaires associés à des médicaments approuvés. Des outils informatiques et des bases de données spécialisées sont souvent utilisés pour prédire et évaluer ces caractéristiques, aidant ainsi les chercheurs à identifier les composés les plus prometteurs pour la poursuite du développement (Oprea, 2008; Walters et al., 2002; Ritchie et MacDonald, 2006; Lipinski, 2004; Daina, A., Michielin et Zoete, 2017).

La "drug-likeness" est un concept essentiel qui guide la conception et la sélection de candidats médicamenteux potentiels, en optimisant les chances de succès dans le processus de développement de médicaments.

- *Critères de Drug-likeness : Les règles de Lipinski & de Veber dans le développement de médicaments*

Les règles de Lipinski et de Veber sont des critères essentiels utilisés pour évaluer la drug-likeness d'une molécule, permettant ainsi de prédire ses propriétés pharmacocinétiques et sa toxicité, ce qui revêt une importance cruciale dans le processus de développement de médicaments (Martin et Critchlow, 1999).

Règles de Lipinski : Pour déterminer les meilleurs ligands susceptibles d'être développés en médicaments administrés par voie orale, l'analyse des propriétés physicochimiques de chaque molécule de notre étude a été effectuée conformément aux règles de Lipinski (Lipinski et al., 2001; Veber et al., 2002 ; Lipinski, 2004). Ces règles imposent des restrictions sur le poids moléculaire, le coefficient de distribution octanol-eau, le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène, ainsi que la solubilité. Un ligand doit posséder au moins deux de ces propriétés pour être compatible avec un médicament administré par voie orale. Cependant, ne pas satisfaire ces critères ne signifie pas nécessairement que la molécule est inefficace, mais elle peut présenter des problèmes potentiels d'absorption ou de perméabilité (Lipinski et al., 2001).

Règles de Veber : Outre les règles de Lipinski, Veber a introduit deux autres critères, connus sous le nom de "règle des 5", pour prédire l'absorption intestinale et le transport moléculaire à travers la barrière hémato-encéphalique. Ces critères incluent la flexibilité moléculaire, évaluée par un nombre de liaisons rotatives inférieur à 10, et la surface atomique polaire (PSA) de la molécule, qui doit être inférieure ou égale à 140 Å² (Veber et al., 2002). Les propriétés physicochimiques ont été analysées à l'aide de SwissADME, un outil informatique qui offre différentes méthodes pour prédire les caractéristiques essentielles des médicaments, telles que la similarité avec les médicaments existants et leurs métabolismes (Daina et al., 2017).

g. Les avantages du docking moléculaire dans la conception de médicaments

Le docking moléculaire, une méthode incontournable en chimie computationnelle et en pharmacologie, offre une plateforme virtuelle pour prédire les interactions entre les molécules de petite taille, telles que les médicaments potentiels, et les cibles biologiques, principalement des protéines. Parmi ses avantages majeurs figurent la capacité à prédire les modes de liaison ligand-protéine, à identifier des ligands candidats prometteurs, et à rationaliser la conception de médicaments. Cette méthode permet également une économie substantielle de temps et de ressources en comparaison avec les approches expérimentales traditionnelles.

L'un des aspects les plus précieux du docking moléculaire est sa capacité à prédire les modes de liaison spécifiques entre un ligand et sa cible biologique. En analysant les interactions non covalentes telles que les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals, et les interactions électrostatiques, le docking moléculaire fournit des informations détaillées sur la géométrie et l'énergie des complexes ligand-protéine prédits. Cette capacité permet aux chercheurs de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'activité biologique des ligands et de prédire leur efficacité pharmacologique. De plus, le docking moléculaire offre une méthode efficace pour identifier des ligands candidats ayant une forte affinité et une spécificité pour leur cible biologique. En utilisant des bases de données virtuelles de composés chimiques, les chercheurs peuvent cribler rapidement des milliers de molécules et identifier celles qui présentent le plus grand potentiel pharmacologique. Cette approche accélère considérablement le processus de découverte de médicaments en réduisant le nombre de composés à synthétiser et à tester expérimentalement. Enfin, le docking moléculaire permet de rationaliser la conception de médicaments en prédisant les modifications structurales nécessaires pour améliorer l'affinité et la spécificité des ligands pour leur cible biologique. En analysant les interactions ligand-protéine prédites, les chercheurs peuvent concevoir de nouvelles molécules avec des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques optimisées, réduisant ainsi les coûts et les délais associés au développement de médicaments (Kitchen et al., 2004; Morris et al., 2008; Trott et Olson, 2010).

En se fondant sur l'ensemble de ces avantages, le docking moléculaire représente une approche puissante et polyvalente pour la recherche en pharmacologie et la conception de médicaments, offrant la possibilité de prédire et de rationaliser les interactions ligand-protéine de manière rapide, précise et économique.

h. Limitations & défis du docking moléculaire en conception de médicaments

Le docking moléculaire, bien qu'étant une technique puissante dans la conception de médicaments et la compréhension des interactions moléculaires, présente également des désavantages et des limites. Tout d'abord, la précision des résultats du docking dépend largement de la qualité des structures de protéines utilisées comme cibles. Les erreurs ou les lacunes dans les structures de protéines peuvent entraîner des prédictions inexactes des modes de liaison des ligands. De plus, le docking moléculaire peut parfois échouer à prédire correctement les conformations des ligands flexibles ou les changements conformationnels induits par la liaison avec la cible. Les ligands flexibles peuvent adopter une grande variété de conformations, ce qui rend difficile la prédiction de la conformation la plus favorable lorsqu'ils se lient à une protéine. Une autre limitation concerne la représentation précise des interactions solvant-protéine. Les effets du solvant sur la liaison ligand-protéine ne sont souvent pas pris en compte de manière adéquate dans les simulations de docking, ce qui peut conduire à des prédictions incorrectes de l'affinité des ligands. De plus, le docking moléculaire peut être computationnellement intensif, en particulier lorsqu'il s'agit de cribler de grandes bases de données de composés chimiques. Cela peut nécessiter des ressources informatiques considérables et des temps de calcul prolongés. Enfin, malgré les progrès dans les méthodes de scoring utilisées pour évaluer la qualité des poses de docking, il reste difficile de distinguer avec certitude les ligands actifs des ligands inactifs, en particulier lorsque les différences d'affinité sont subtiles.

Ainsi, bien que le docking moléculaire soit une méthode précieuse dans la conception de médicaments, il est important de reconnaître ses limitations et de l'utiliser de manière judicieuse en combinaison avec d'autres techniques expérimentales et de modélisation pour obtenir des résultats fiables et précis.

I.3. Conclusion

L'exploration des méthodes de docking moléculaire, des critères de drug-likeness, et des interactions moléculaires a révélé des aspects cruciaux dans la recherche pharmaceutique et la conception de médicaments. Grâce à des outils informatiques avancés tels que MOE, AutoDock, et AutoDock Vina, les chercheurs ont pu modéliser les interactions ligand-protéine avec une précision croissante, facilitant ainsi la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques. En parallèle, l'application des règles de Lipinski et Veber a permis de filtrer les candidats médicamenteux potentiels selon leur aptitude à la biodisponibilité et leur stabilité pharmacocinétique. Les divers types d'interactions moléculaires, des liaisons de van der Waals aux interactions électrostatiques, ont été étudiés pour mieux comprendre les mécanismes de liaison médicamenteuse.

Ce panorama exhaustif des méthodes et des concepts clés souligne l'importance croissante de l'informatique et de la modélisation dans le processus de découverte de médicaments. En intégrant ces approches computationnelles avec des techniques expérimentales, les chercheurs peuvent accélérer le développement de médicaments sûrs, efficaces et ciblés pour le traitement d'une variété de maladies. La synergie entre les disciplines de la chimie, de la biologie structurale et de l'informatique ouvre de nouvelles perspectives pour la transition de la recherche à la pratique médicale et l'individualisation des traitements.

- Chapitre II -

***Effets des Polyphénols de Ginkgo biloba sur
la Santé : Une Revue Bibliographique***

Chapitre II : Effets des Polyphénols de Ginkgo biloba sur la Santé: Une Revue Bibliographique

Chapitre II-(A) : Polyphénols : Défis & Perspectives pour la Santé Humaine

II-A-1. Introduction

Les composés polyphénoliques (CP) figurent parmi les métabolites secondaires les plus abondants dans la nature. Ils sont largement répandus à l'échelle mondiale et se trouvent dans les fruits, les céréales, le thé, le café et les boissons. En raison de leur diversité structurale, les polyphénols présentent de nombreuses propriétés et effets biologiques différents. Ils résistent à l'acidité du tractus gastrique, et très peu d'entre eux sont hydrolysés ou absorbés dans l'estomac. Des proportions significatives de polyphénols ingérés atteignent le gros intestin et interagissent avec le microbiote intestinal. Des études épidémiologiques confirment qu'une consommation modérée et prolongée d'aliments riches en polyphénols pourrait prévenir le développement du cancer et de maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, le diabète de type 2 et l'obésité. Ce chapitre vise à fournir une vue d'ensemble mise à jour sur la nature et la présence des polyphénols, les méthodes de quantification, la bioaccessibilité et la biodisponibilité, ainsi que leur impact sur la santé humaine.

II-A-2. Aspects généraux sur les polyphénols

Les polyphénols peuvent agir en tant qu'antioxydants, principalement en raison des groupes phénoliques donateurs d'électrons dans leur structure. Plusieurs études ont examiné la fonction antioxydante des polyphénols dans la prévention des dommages cellulaires et extracellulaires liés au stress oxydatif (Rudrapal et al., 2022; Gasmi et al., 2022; Fakhri et al., 2022). Les polyphénols offrent diverses fonctions, notamment des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques et anti-tumorales (Tatipamula et al., 2021; Gasmi et al., 2022). Ils ont été identifiés comme présentant divers mécanismes d'action dans la réduction des réponses inflammatoires dans le corps humain (Tangney et Rasmussen, 2013; Yahfoufi et al., 2018; Gasmi et al., 2022; Fakhri et al., 2022). En accord avec ces propriétés, l'utilisation des polyphénols en tant qu'intervention pour la réponse inflammatoire, en particulier en relation avec le microbiote intestinal, peut réduire significativement le risque de survenue de maladies (Hussain et al., 2016; Yahfoufi et al., 2018; Ding et al., 2018; Rudrapal et al., 2022).

Cependant, la biodisponibilité des polyphénols est significativement inférieure à celle des vitamines antioxydantes et des provitamines (vitamine E, vitamine C et caroténoïdes). Elle dépend, entre autres, des dimensions des molécules, du niveau de polymérisation, de la présence et du type de sucre dans la molécule, et de l'hydrophobicité du composé (Manach et al., 2005; Kontogianni, 2014; Dini et Grumetto, 2022; Aatif, 2023). La biodisponibilité de nombreux polyphénols alimentaires est très faible, principalement excrétée dans les matières fécales après avoir été transportée dans l'intestin (Kawabata et al., 2019; Ray et Mukherjee, 2021).

Les polyphénols sont reconnus pour leur applicabilité à large spectre dans la prévention de maladies redoutables, telles que les maladies cardiovasculaires, la neurodégénérescence et le cancer (Cory et al., 2018; Potì et al., 2019; Obrenovich et al., 2022). La modification enzymatique assistée des polyphénols alimentaires peut améliorer leur bioactivité, en relation avec le rôle du microbiote intestinal et de la biodisponibilité (Polia et al., 2022).

II-A-3. Polyphénols

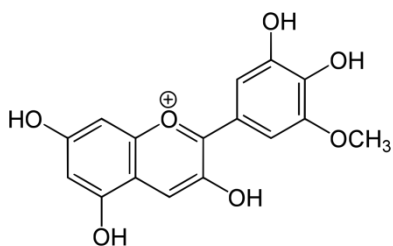
Les composés polyphénoliques sont considérés parmi les phytochimiques les plus largement étudiés. Jusqu'à présent, plusieurs milliers de polyphénols ont été identifiés (Stagos, 2020). Les CP sont des métabolites secondaires non nutritifs répandus dans le règne végétal, jouant un rôle clé dans la croissance des plantes et leur survie face aux pathogènes, prédateurs et radiations ultraviolettes (UV) (Durazzo et al., 2019 ; Nazzaro et al., 2020). Les bienfaits pour la santé des polyphénols alimentaires ont attiré beaucoup d'attention, principalement en raison de leur accessibilité dans notre alimentation quotidienne (Papuc et al., 2017; Zhang et al., 2021a). De plus, les CP dans les aliments peuvent influencer les propriétés organoleptiques, contribuant à l'amertume, à l'astringence, à la couleur, à la saveur, à l'odeur et à la stabilité oxydative des produits alimentaires (Tsimogiannis et Oreopoulou, 2019; Cvejić et al., 2022).

Il existe une certaine controverse concernant la nomenclature des composés polyphénoliques (El Gharras, 2009; Quideau et al., 2011; Stagos, 2020). En effet, ils sont le plus souvent définis comme des composés comportant un cycle aromatique avec au moins un groupe hydroxyle. La structure peut varier des molécules simples aux polymères complexes de poids moléculaire élevé, configurant ainsi une division en différents groupes en fonction du nombre de cycles phénoliques inclus (El Gharras, 2009; Stagos, 2020).

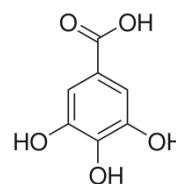
D'autre part, il a été suggéré que la désignation de "polyphénol" devrait être limitée aux structures présentant au moins deux motifs phénoliques, indépendamment du nombre de groupes hydroxyle qu'elles renferment (Quideau et al., 2011) (cf. [Figure II-1](#)). Les CP proviennent de deux voies métaboliques : la voie de l'acide shikimique, dans laquelle se forment principalement des phénylpropanoïdes, et la voie de l'acide acétique, dans laquelle se forment

des phénols simples (Zuiter, 2014). La plupart des CP sont formés par la voie de l'acide shikimique, mais la combinaison des deux voies conduit à la formation de flavonoïdes (Wiciński et al., 2020). Plus récemment, il a été recommandé de définir les polyphénols comme des métabolites secondaires végétaux développés à partir des voies phénylpropanoïde et/ou polykétide dérivées du shikimate, comportant plus d'un motif phénolique et dépourvus de groupes fonctionnels à base d'azote dans leur structure de base (Quideau et al., 2011; Rasouli et al., 2017; Zhang et al., 2021a). D'autre part, selon la nomenclature de l'IUPAC, les phénols doivent représenter un groupe hydroxyle sur un cycle benzénique ou un autre cycle arénique (Zhang et al., 2021a).

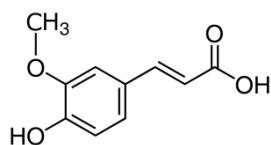
Les CP peuvent apparaître soit sous forme de glycosides avec différentes unités de sucre associées à différentes positions du squelette polyphénolique, soit associés à des acides organiques, voire les deux. Les composés phénoliques, ou polyphénols, constituent l'un des groupes de substances les plus nombreux et largement répandus dans le règne végétal, avec plus de 9000 structures phénoliques actuellement connues (Fini et al., 2022). En conséquence, ils sont des constituants communs et diversifiés des aliments d'origine végétale (Belščak-Cvitanović et al., 2018; Singla et al., 2019).



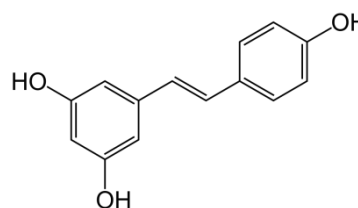
Flavonoïdes: Pétunidine



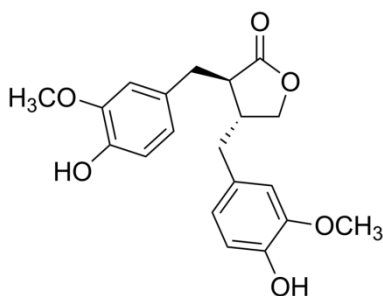
Acides hydroxybenzoïques: Acide gallique



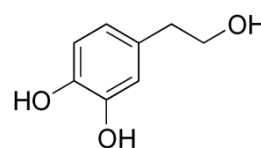
Acides hydroxycinnamiques: Acide férulique



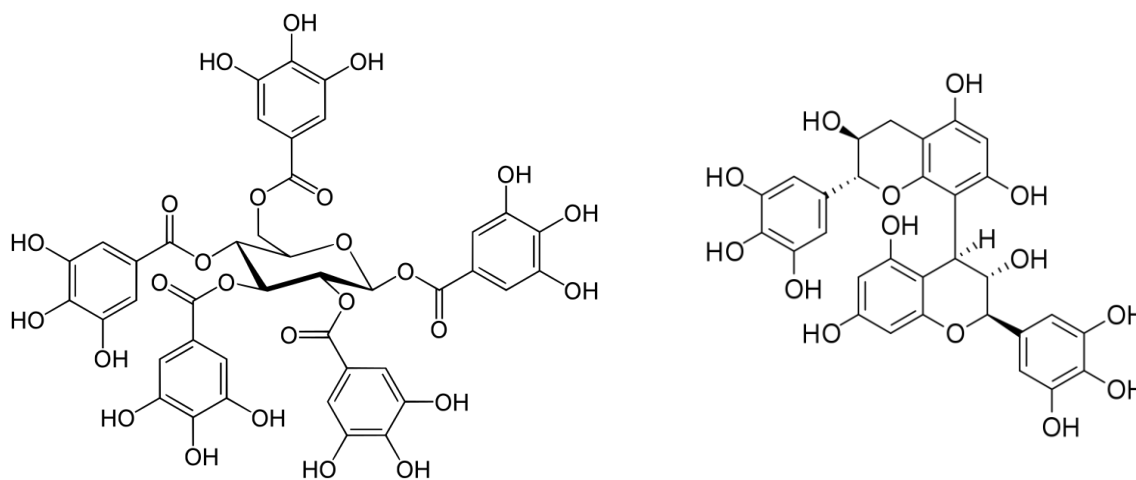
Stilbènes: *trans*-Resvératrol



Lignanes: Matairésinol



Alcools phénoliques: Hydroxytyrosol



Tanins hydrolysables: 1,2,3,4,6-pentagalloyl
glucose

Tanins condensés: Prodelphinidine B3

Figure II-1: Quelques structures des composés phénoliques.

Le terme "polyphénol" est utilisé pour faire référence aux flavonoïdes, aux tanins et aux acides phénoliques ainsi qu'à leurs dérivés chimiquement modifiés ou polymérisés (Williamson, 2017).

Les composés phénoliques sont principalement des composants structuraux des parois cellulaires, et la plupart d'entre eux sont des toxines et des agents anti-nutritionnels dans la défense des plantes, des ingrédients colorants des fleurs et des fruits, ainsi que des antioxydants de l'écorce et des graines (Zhang et al., 2021a). La concentration en CP est influencée par de nombreux facteurs, notamment le degré de maturité au moment de la récolte, les facteurs environnementaux, le traitement et le stockage (Manach et al., 2004).

Les polyphénols inhibent la formation de radicaux libres ou désactivent les espèces actives et les précurseurs de ces radicaux, entraînant ainsi une suppression de la génération de radicaux libres et une réduction du taux d'oxydation (El Gharras, 2009; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018). En tant qu'antioxydants, les polyphénols peuvent protéger les constituants cellulaires contre les dommages oxydatifs et, par conséquent, limiter le risque de diverses maladies dégénératives associées au stress oxydatif. En fait, ils jouent des rôles importants dans les mécanismes de défense des plantes contre les virus, les bactéries, les champignons et les herbivores (D'Archivio et al., 2007; Papuc et al., 2017).

Les polyphénols sont les antioxydants les plus abondants dans l'alimentation humaine et sont largement présents dans les fruits, les légumes, les céréales, les olives, les légumineuses sèches, le chocolat et les boissons telles que le thé, le café, etc. (D'Archivio et al., 2007).

II-A-3.1. Classification des polyphénols

Les polyphénols sont répartis en plusieurs classes en fonction du nombre de cycles phénoliques qu'ils contiennent et des éléments structuraux qui lient ces cycles les uns aux autres. Ils se divisent en deux groupes principaux : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes. Les flavonoïdes peuvent être répartis en six sous-classes (cf. [Figure II-2](#)) : les flavonols, les flavones, les isoflavones, les flavanones, les anthocyanidines et les flavanols (D'Archivio et al., 2007; Quideau et al., 2011; Jiang et Hu, 2012; Tsimogiannis et Oreopoulou, 2019; Belščak-Cvitanović et al., 2018; Singla et al., 2019). Les principales sous-classes des non-flavonoïdes sont les acides phénoliques, les lignanes et les stilbènes.

II-A-3.1.1. Flavonoïdes

Le terme "flavonoïde" provient du latin "flavus", signifiant "jaune". Outre leurs rôles physiologiques dans les plantes, les flavonoïdes jouent un rôle important dans l'alimentation humaine, où ils constituent la classe de polyphénols la plus abondante, avec plus de 9000 structures différentes identifiées. Les flavonoïdes sont des composés de faible poids moléculaire largement distribués dans les plantes, notamment dans les fruits et les légumes, bien qu'ils ne soient pas considérés comme des nutriments. Par conséquent, ces composés sont présents dans divers aliments et boissons tels que les artichauts, les baies, les cerises, les agrumes, les raisins, le persil, le soja et le thé, avec une concentration particulièrement élevée dans les oignons (atteignant jusqu'à 1,2 g/kg de poids frais)(Manach et al., 2004; Quideau et al., 2011; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018).

Les atomes de carbone des flavonoïdes sont disposés selon une configuration C₆C₃C₆ avec deux cycles aromatiques (A et B) liés de manière covalente à trois atomes de carbone, conduisant ainsi à la formation d'un hétérocycle oxygéné de type C (cf. [Figure II-2](#)). La vaste diversité des structures flavonoïdes résulte des combinaisons variées de multiples groupes hydroxyle, groupes méthyle, glycosides et substituants de groupes acylés sur le squelette de base C₆C₃C₆ (Kesavan et al., 2018; Zhuang et al., 2023).

Les flavonoïdes peuvent se présenter dans la nature sous forme de glycosides, d'aglycones, ou sous forme de dérivés acétylés, méthylés, prénylés et sulfatés. Ils peuvent être attribués à chacune des six sous-classes, à savoir les anthocyanines, les flavanols (flavan-3-ols), les flavanones, les flavones, les flavonols, les isoflavones, et ce, en fonction du degré d'oxydation du cycle central (cycle C) et du nombre et de la position des groupes hydroxyle (De Rijke et al., 2006; Yamagata, 2018). Les flavonoïdes présentent des propriétés antioxydantes et peuvent protéger les cellules contre les dommages oxydatifs avec une activité biologique dépendante des différences structurelles et de la glycosylation (Tsao, 2010; Yamagata, 2018).

- Isoflavones

Les isoflavones partagent des similitudes structurales avec les œstrogènes, notamment avec le 17- β -œstradiol. Elles consistent en un noyau B attaché à un noyau C en position C3 de ce dernier anneau, et présentent des groupes hydroxyle en positions C7 et C4', similaires à l'œstradiol. Du fait de leur capacité à se lier aux récepteurs d'œstrogène, elles sont classées parmi les phytoestrogènes. Elles sont principalement présentes dans les légumineuses, telles que les pois chiches, les fèves ou les sojas. Ce dernier est reconnu comme la source la plus abondante d'isoflavones, parmi lesquelles la daidzéine, la génistéine et la glycitine, trois molécules importantes de cette sous-classe, sont incluses. Souvent présentes sous forme de glycosides conjugués au glucose en raison de leur sensibilité à la chaleur, ces molécules sont susceptibles de subir une hydrolyse de leur forme aglycone lors du traitement et du stockage. Étant donné que les légumineuses sont un aliment de base dans de nombreuses cultures, les isoflavones ont un impact significatif sur la santé humaine (Nijveldt et al., 2001; Zwitter, 2014).

- Flavones, flavonols et flavanones

Les flavones, les flavonols et les flavanones constituent les sous-classes les plus courantes et les plus répandues dans le règne végétal (cf. [Figure II-2](#)):

- Les flavones et particulièrement leurs dérivés 3-hydroxy flavonols, y compris leurs glycosides et dérivés modifiés sur les trois anneaux, font de celles-ci les plus grandes sous-classes parmi tous les polyphénols. La Myricétine, la Kaempférol et la Quercétine sont inclus parmi les flavonols les plus répandus, présents dans les peaux de raisins, de pommes et de myrtilles, entre autres fruits et légumes. Plus de 250 combinaisons glycosidiques ont été identifiées pour chacun des deux derniers aglycones de flavonol (Nijveldt et al., 2001; Tsao, 2010; Khan et al., 2021).
- Les flavanols ou flavan-3-ols, souvent appelés catéchines, diffèrent de la plupart des flavonoïdes car ils n'ont pas de double liaison entre C2 et C3, et une fonction carbonyle en C4 dans l'anneau C. Associée à ces caractéristiques, l'hydroxylation en C3 génère deux centres chiraux (en C2 et C3), d'où quatre diastéréoisomères possibles (Nijveldt et al., 2001; Tsao, 2010; Kesavan et al., 2018).
- Les flavanones ont un squelette de 2,3-dihydroflavone, bien qu'elles manquent d'une double liaison entre C2 et C3, conférant ainsi de la chiralité à la première position. En conséquence, l'anneau B n'est pas plan, contrairement aux flavones généralement conjuguées, une caractéristique censée influencer l'activité biologique des flavanones. Elles sont généralement glycosylées par un disaccharide ou un glucoside à C7 pour

donner un glycoside de flavanone, et on les trouve en grande quantité dans les agrumes, les tomates et certaines plantes aromatiques (par exemple, la menthe). Elles contribuent significativement à l'apport quotidien de flavonoïdes, dépassant celui des autres polyphénols, et leur biodisponibilité dépasse également celle des flavonols ou des flavan-3-ols (Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Shao et Bao, 2019; Nazzaro et al., 2020).

- Anthocyanidines et anthocyanines

Les anthocyanidines et anthocyanines sont deux des sous-classes de flavonoïdes, où les premières correspondent à la forme aglycone et les dernières à la forme glycosidique. Les anthocyanidines, molécules colorées de taille moyenne, sont classées en 3-désoxyanthocyanidines, 3-hydroxyanthocyanidines et anthocyanidines O-méthylées, en fonction de la présence de groupes hydroxy ou méthoxy liés au cadre annelé. Les anthocyanines se présentent souvent sous forme de glycosides d'anthocyanidines, principalement par condensation avec des monosaccharides, bien que des di- ou trisaccharides puissent également être liés ; de plus, des anthocyanines acylées peuvent également être trouvées en résultat d'acylation avec des acides organiques. Les anthocyanines sont présentes dans plusieurs fruits et légumes et sont utilisées comme colorants naturels dans les aliments transformés (pigments rouges, bleus et violets avec une faible toxicité). Cependant, leur couleur est fortement influencée par la structure et des facteurs environnementaux, tels que la température, la lumière et le pH. Notamment, les anthocyanines sont rouges dans un environnement acide, mais elles virent au bleu ou violet dans un milieu alcalin (Tsao, 2010; Kesavan et al., 2018; Mattioli et al., 2020). Les anthocyanines ont démontré des activités antidiabétiques, anti-inflammatoires et antimicrobiennes, et contribuent à la prévention des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives (Mattioli et al., 2020).

Les effets bénéfiques sur la santé et thérapeutiques des anthocyanines sont largement associés à leurs activités antioxydantes, à quoi contribue fortement la structure du cycle B glycosylé de l'anthocyanine. Les anthocyanidines ont une activité antioxydante plus élevée que les anthocyanines, car le cycle C de ces dernières porte un sucre supplémentaire en C-3, contrairement à la forme aglycone précédente (Tsao, 2010; Khoo et al., 2017; Kesavan et al., 2018). Cependant, bien que la glycosylation diminue l'activité antioxydante, l'acylation des anthocyanines avec de l'acide phénolique a l'effet inverse (Kesavan et al., 2018; Mannino et al., 2021).

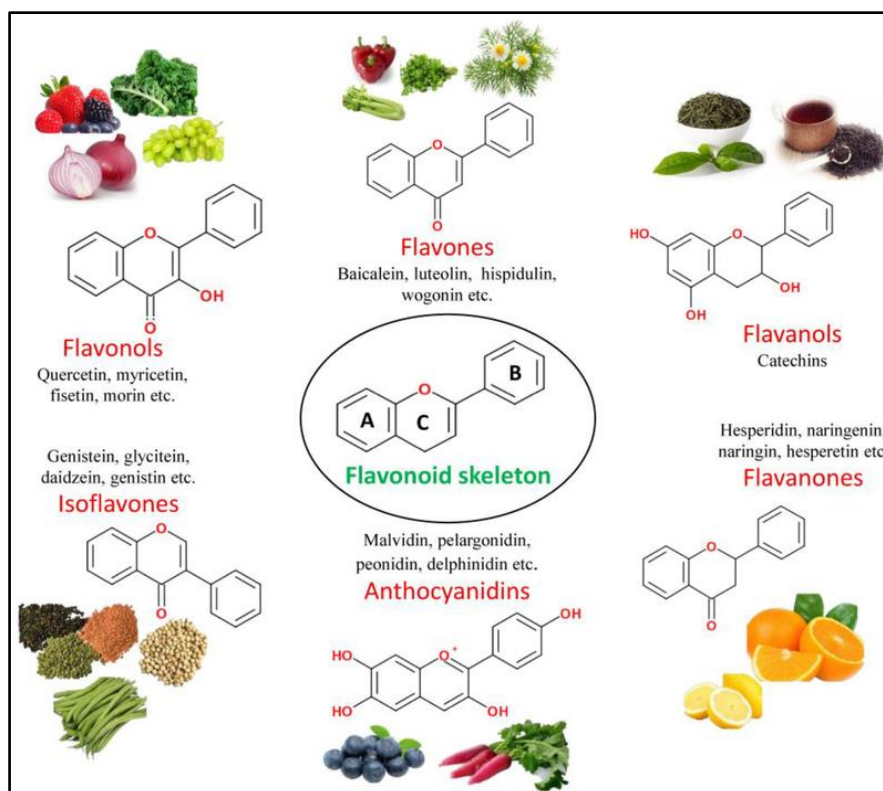


Figure II-2: Sources alimentaires des flavonoïdes.

II-A-3.1.2. Non-flavonoïdes

Les polyphénols non-flavonoïdes peuvent être répartis en deux classes différentes d'acides phénoliques basés sur les squelettes C1C6 et C3C6, qui correspondent respectivement aux dérivés hydroxylés des acides benzoïque et cinnamique, et ils se trouvent souvent sous forme liée telle que des amides, esters et glycosides (Kumar et al., 2021). Ils ont une activité antioxydante en tant que chélateurs et éliminateurs de radicaux libres, avec un impact particulier sur les radicaux peroxy, hydroxyle et peroxy-nitrites. Les acides hydroxybenzoïques se trouvent principalement liés aux fractions de paroi cellulaire, par exemple, les lignines, et dans une moindre mesure sous forme soluble (conjugués avec des sucres ou des acides organiques).

- Acides hydroxybenzoïques

Les acides hydroxybenzoïques bien connus comprennent l'acide gallique, l'acide syringique, l'acide p-hydroxybenzoïque et l'acide vanillique. Leur titre dans les plantes est généralement faible, sauf pour certains fruits et légumes (par exemple, le raifort, les oignons) (Murkovic, 2003). Les acides hydroxycinnamiques, dont font partie l'acide caféique, l'acide chlorogénique, l'acide coumarique, l'acide férulique et l'acide isoferulique, se trouvent dans toutes les parties des plantes ; leur concentration est la plus élevée dans les fruits et légumes mûrs. L'un des acides hydroxycinnamiques les plus abondants, l'acide chlorogénique, qui se trouve en concentrations élevées dans le café, est formé par la combinaison des acides caféique et quinique.

Les acides phénoliques liés peuvent être hydrolysés par des enzymes ou subir une hydrolyse acide ou alcaline. En plus de leur rôle antioxydant, l'acide chlorogénique et l'acide caféique sont également susceptibles d'inhiber la formation de composés N-nitroso mutagènes et cancérigènes, ils sont donc censés avoir un effet inhibiteur sur la réaction de N-nitrosation in vitro (Tsao, 2010; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018).

- *Stilbènes*

Les stilbènes constituent une petite classe de métabolites secondaires végétaux issus de la voie du phénylpropanoïde, dont certains sont associés à des mécanismes de défense de la plante. On les trouve dans plusieurs plantes comestibles, par exemple, certains fruits rouges, les raisins et les cacahuètes, et ont une structure distincte constituée de deux anneaux aromatiques liés par une molécule d'éthylène. Le représentant principal des stilbènes est le resvératrol (cis et trans), qui se trouve en concentrations élevées dans la peau fraîche des raisins rouges. Ce stilbène particulier a été largement étudié au cours des deux dernières décennies, mettant en évidence que sa consommation apporte des bienfaits pour la santé en raison de ses propriétés cardiovasculaires, chimiopréventives, anti-obésité, antidiabétiques et neuroprotectrices (Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Goufo et al., 2020; Arbo et al., 2020; Benbouguerra et al., 2021). Néanmoins, d'autres composés stilbéniques, tels que le pterostilbène, un analogue du resvératrol, ont été suggérés pour présenter des effets neuroprotecteurs améliorés par rapport au resvératrol (Kim et al., 2020).

- *Lignanes*

Les lignanes sont des métabolites secondaires des plantes synthétisés par couplage oxydatif de deux unités de phénylpropane et se trouvent principalement sous forme libre, la forme glycosylée étant rare ; les plantes oléagineuses, et en particulier leurs graines (par exemple, le lin, le sésame, la graine de lin et le tournesol), sont riches en lignanes, mais les plantes fibres, par exemple, le seigle, le blé entier, les légumes et les fruits, sont également des sources alimentaires de lignanes, bien que en quantités mineures (Gabriela et Girish, 2017; Zálešák et al., 2019; Kumar et al., 2021). Il a été démontré que le microbiote intestinal est capable de transformer les lignanes alimentaires par déglycosylation et déméthylation en agents lignanes humains tels que l'entérodiol et l'entérolactone. Ceux-ci peuvent agir en tant qu'agents thérapeutiques dans la chimiothérapie du cancer et les maladies neurodégénératives, des caractéristiques qui ont suscité un intérêt majeur pour les lignanes et leurs dérivés synthétiques au cours des dernières années (Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Reddy et al., 2020; Senizza et al., 2020).

II-A-3.2. Diversité des polyphénols dans les aliments & les plantes

Les polyphénols naturels ont été identifiés dans une multitude d'aliments et de plantes, par exemple les céréales, le café, les fruits, les plantes médicinales, les microalgues, le thé, les légumes et les fleurs sauvages, pour ne citer que quelques exemples représentatifs, auxquels peuvent s'ajouter les algues, les herbes et épices, ainsi que les noix (Shahidi et Ambigaipalan, 2015; Durazzo et al., 2019; Besednova et al., 2020; Meccariello et D'Angelo, 2021). Les CP végétaux se présentent principalement sous forme conjuguée, où un ou plusieurs résidus de sucre sont liés à des groupes hydroxyle. Cependant, le sucre peut également être lié directement à un carbone aromatique. Parmi les résidus de sucre, le glucose est le plus souvent présent, mais d'autres monosaccharides, di- et oligosaccharides ont également été identifiés. La conjugaison avec d'autres composés, tels que les acides, qu'ils soient carboxyliques ou organiques, les amines et les lipides, ainsi que la liaison avec d'autres phénols, se produit également (Li et al., 2014; Durazzo et al., 2019).

La composition en polyphénols des plantes et des aliments est loin d'être entièrement établie, mais des efforts constants ont été déployés pour obtenir des informations détaillées et établir une base de données permettant des mises à jour régulières (Mrduljaš et al., 2017). Néanmoins, de nombreux facteurs, tels que les conditions environnementales, la localisation géographique, le stade de maturité au moment de la récolte, la saisonnalité et les conditions de stockage, peuvent affecter la teneur en polyphénols des plantes et des aliments (Li et al., 2014; Cutrim et Cortez, 2018; Durazzo et al., 2019).

II-A-3.3. Propriétés des polyphénols dans les aliments

Les composés polyphénoliques sont en partie responsables de la détermination des caractéristiques sensorielles et nutritionnelles des aliments contenant des composants végétaux. Les CP présentent une vaste diversité de propriétés physiques selon leur structure. Ils absorbent fortement dans la région UV du spectre ; ceux qui sont colorés absorbent intensément dans la région visible du spectre. Les caractéristiques d'absorption varient selon la classe des CP. En conséquence, certains CP agissent comme pigments tels que le jaune (par exemple, les flavones, les flavonols), l'orange (par exemple, les flavanones), le rouge, le bleu et le violet (par exemple, les anthocyanines) (Pinto et Vilela, 2021; Stavenga et al., 2021); d'autres CP sont liés à la saveur alimentaire (par exemple, l'épicatéchine, la Quercétine, le resvératrol, la taxifoline); et d'autres sont des agents odorants puissants, tels que l'eugénol et la vanilline, en raison de leur nature volatile (Saffarionpour et Ottens, 2017). Cependant, les perceptions de saveur les plus courantes associées aux CP sont l'amertume et l'astringence, qui sont souvent ressenties conjointement, bien qu'impliquant des mécanismes différents (Lee

et Lawless, 1991; Ma et al., 2014), et sont généralement associées aux tanins condensés, également appelés proanthocyanidines (Ma et al., 2014; Hussain et al., 2016; Cutrim et Cortez, 2018).

Normalement, les CP sont solubles dans des solvants polaires organiques à moins d'être complètement glycosylés, étherifiés ou estérifiés, d'autres sont solubles dans l'eau. Typiquement, mais pas toujours, leur solubilité dans l'eau augmente avec le nombre de groupes hydroxyle (Lattanzio et al., 2008; Belščak-Cvitanović et al., 2018). Les polyphénols sont présents dans les aliments à la fois sous forme libre et/ou liés à des polysaccharides et/ou des protéines. Notamment, l'apport de polyphénols présents sous forme de composés liés et leur récupération dans la fraction insoluble dépassent de loin la proportion de polyphénols libres dans de nombreux aliments. La teneur en polyphénols non extractibles (principalement des tanins hydrolysables et des proanthocyanidines associés aux fibres alimentaires et aux protéines) dans certains fruits s'est avérée presque dix fois supérieure à celle des polyphénols libres (Visioli et al., 2011; Belščak-Cvitanović et al., 2018).

Les différences structurales entre les différents polyphénols influent sur leur extractibilité, par exemple, la solubilité de différents polyphénols dans différents solvants affecte l'efficacité d'extraction et, finalement, l'activité antioxydante, puisque cette dernière est généralement corrélée au titre de CP dans les extraits. Les CP sont également sensibles à la température ; par conséquent, ils peuvent subir des réactions indésirables, par exemple, des réactions de Maillard pendant le traitement. Ces questions doivent être prises en compte tout au long de la récolte et du traitement, et peuvent être évaluées en détail ailleurs (Saffarionpour et Ottens, 2017; Albuquerque et al., 2020; Sridhar et al., 2021).

II-A-3.4. Polyphénols : Avancées analytiques multidisciplinaires

Les polyphénols, composés bioactifs présents dans de nombreux aliments, ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs bénéfices pour la santé. Leur identification et quantification ont été rendues possibles grâce au développement de diverses méthodes analytiques (Tableau II-1). Les méthodes spectrophotométriques UV-visibles sont largement utilisées pour leur simplicité et leur rapidité (Xu et al., 2017). Parmi celles-ci, le dosage de Folin-Ciocalteu est populaire pour sa capacité à quantifier les différentes classes de polyphénols et à évaluer la teneur phénolique totale (Sánchez-Rangel et al., 2013; Bezuneh et Kebede, 2015; Akomeng et Adusei, 2021). Cependant, ce dosage peut surestimer le titre des polyphénols en raison de réactions chimiques non spécifiques (Xu et al., 2017; Birsan et al., 2019).

Pour des analyses plus précises, des méthodes analytiques spécifiques basées sur la chromatographie liquide ont été développées (Xu et al., 2017; Tzima et al., 2018). Ces techniques permettent la détection simultanée de plusieurs classes de polyphénols dans divers échantillons alimentaires. Par exemple, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) permet la détermination de traces et de micro-polyphénols, offrant ainsi des informations structurales sur les composés inconnus (Birsan et al., 2019; López-Fernández et al., 2020; Wang et al., 2021a). En complément, des méthodes telles que la chromatographie sur couche mince et la chromatographie en phase gazeuse ont été utilisées pour la quantification des polyphénols, bien qu'elles présentent certaines limitations en termes de résolution et de volatilité des composés (Khoddami et al., 2013; Xu et al., 2017; Viñas et Campillo, 2019).

Outre les techniques chromatographiques, l'électrophorèse capillaire et la spectroscopie proche infrarouge sont également utilisées pour la quantification des polyphénols, offrant des alternatives précises et rapides à la chromatographie liquide (Bittner et al., 2013; Przybylska et al., 2021; López-Yerena et al., 2021). Dans le domaine de la métabolomique, des techniques telles que la spectrométrie de masse ont été utilisées pour identifier et quantifier les polyphénols dans les aliments, étudier leur interaction avec le tractus gastro-intestinal et évaluer leur rôle en tant que biomarqueurs (Si et al., 2021; Zhang et al., 2021b; Gómez et al., 2021). De même, la protéomique offre des informations sur les interactions protéine-polyphénol, contribuant ainsi à la compréhension des mécanismes d'action des polyphénols dans les systèmes biologiques (Aslam et al., 2017; Mendonca et al., 2019; Yan et al., 2022a). En intégrant ces avancées méthodologiques, la recherche sur les polyphénols bénéficie d'une approche multidisciplinaire, offrant une compréhension plus approfondie de leur rôle dans la santé humaine et ouvrant la voie au développement de nouveaux produits alimentaires et pharmaceutiques.

Tableau II-1: Aperçu succinct des avantages et des limitations de certaines méthodes d'analyse des CP.

Technique	Avantages	Limitations
Spectrophotométrie	<ul style="list-style-type: none"> • Simples et peu coûteuses ; • Peuvent être utilisées pour déterminer le titre total en polyphénols ; • Permettent une estimation rapide du titre de différentes classes ou sous-classes de polyphénols ; • Adaptées au dépistage rapide de nombreux échantillons. 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible spécificité et sensibilité ; • Ne fournit pas des informations structurales détaillées ; • Peut surestimer la teneur en polyphénols dans certains cas.
Chromatographie en phase gazeuse	<ul style="list-style-type: none"> • Haute sélectivité et spécificité. Traditionnellement connectée à un détecteur FID, et sa connexion à un détecteur SM étend considérablement son utilisation et facilite le profilage. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'application nécessite des composés volatils ou une dérivation pour améliorer la volatilité.
Chromatographie sur couche mince	<ul style="list-style-type: none"> • Permet la détection et l'identification de plusieurs CP en peu de temps d'analyse. 	<ul style="list-style-type: none"> • La quantification est douteuse et la résolution est limitée.
Chromatographie liquide haute performance	<p>La technique la plus utilisée pour la séparation et la détection des CP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très flexible ; • Différents types de phases solides et liquides peuvent être utilisés ; peut-être connectée à une vaste gamme de détecteurs : par exemple, UV-visible, DAD (similaire au précédent mais permettant la mesure simultanée de plusieurs longueurs d'onde d'absorption), et fluorescence (limitée aux CP qui émettent de la fluorescence). De plus, elle est combinée avec la SM en tandem pour permettre une grande sensibilité et sélectivité et éventuellement fournir des informations structurales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativement coûteux, surtout lorsque la SM est impliquée ; • L'optimisation de la méthode analytique peut prendre du temps ; • Nécessite souvent de grands volumes de solvants et des temps de séparation prolongés.
Électrophorèse capillaire	<ul style="list-style-type: none"> • Fournit une résolution plus élevée que la HPLC ; • Peut-être couplée avec des détecteurs UV, fluorescence, ampérométriques et SM ; • Faible limite de détection. 	<ul style="list-style-type: none"> • Permet uniquement la détermination des composés volatils et peu polaires. ; • Peut échouer à différencier les molécules ayant des rapports charge-masse proches ; • Technique analytique relativement nouvelle ; • Incompatibilité de la SM avec certains types d'Électrophorèse capillaire (EC).
Spectroscopie proche infrarouge	<ul style="list-style-type: none"> • Technique avancée, précise et non destructive ; 	<ul style="list-style-type: none"> • Dissemination relativement faible ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Englobe les régions visible et infrarouge (intervalle de longueurs d'onde de 780 à 2500 nm). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité faible ; • Nécessite des méthodes statistiques multivariées pour le traitement des données.
Résonance magnétique nucléaire	<ul style="list-style-type: none"> • Non destructrice, à haut flux et temps d'analyse court ; • Facile à utiliser ; • La reproductibilité et la précision sont comparables aux méthodes d'analyse chimique traditionnelles ; • Fournit des informations structurales détaillées ; • Peut être utilisée pour déterminer simultanément plusieurs analytes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativement nouvelle. • Sensibilité faible, incapable d'analyse quantitative des substances traces, et long spectre analytique ; • Coût de l'équipement plus élevé.

DAD : détecteur de réseau de diodes ; FID : détecteur d'ionisation de flamme ; et SM : détecteur de spectrométrie de masse.

II-A-4. Polyphénols : Activités biologiques & impacts sur la santé

Les polyphénols, présents dans une grande variété d'aliments, sont reconnus pour leur capacité à combattre le stress oxydatif, contribuant ainsi à la prévention de maladies dégénératives telles que l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type II et le cancer (Chandrasekara et Shahidi, 2012; Niedzwiecki et al., 2016). Leur large spectre d'activités biologiques, comprenant notamment des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires et immunomodulatrices, en fait des composés très recherchés dans le domaine de la santé (Tableau II-2).

Ces effets bénéfiques sont attribués à leur capacité à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène, ainsi qu'à leur interaction avec divers systèmes enzymatiques (Nijveldt et al., 2001; Hogervorst Cvejčić et al., 2017). Pour que les polyphénols exercent pleinement leur potentiel bénéfique, leur structure doit être préservée et ils doivent être disponibles pour une circulation systémique efficace, ce qui dépend en grande partie des méthodes d'extraction et d'enrichissement utilisées (Kelly et al., 2019; Debelo et Ferruzzi, 2020).

Des formulations innovantes telles que l'encapsulation et la conjugaison des polyphénols ont montré une augmentation significative de leur activité biologique (Munin et Edwards-Lévy, 2011; Cirillo et al., 2013; Zhang et al., 2019a; Mundlia et al., 2020). Cependant, malgré leurs nombreux avantages pour la santé, des effets secondaires et des toxicités ont été signalés, souvent liés à une consommation excessive et à des interactions avec d'autres substances, soulignant l'importance de respecter les doses recommandées (Mennen et al., 2005; Cory et al., 2018; Ruskovska et al., 2020).

Les études sur les polyphénols soulignent également la complexité de leur biodisponibilité et de leur bioactivité, influencée par des facteurs individuels et des processus métaboliques spécifiques (Di Lorenzo et al., 2021). Cette variabilité peut conduire à des résultats contradictoires dans les études humaines, nécessitant une approche statistique et méthodologique rigoureuse pour interpréter les données de manière fiable (Cory et al., 2018). En conclusion, les polyphénols offrent un potentiel considérable pour améliorer la santé humaine grâce à leurs multiples activités biologiques (Mitra et al., 2022; Ramata-Stunda et al., 2022; Skroza et al., 2022). Cependant, une compréhension approfondie de leur biodisponibilité, de leur métabolisme et de leurs interactions est nécessaire pour maximiser leurs bienfaits tout en minimisant les risques associés à leur consommation (Rojo et al., 2020).

Tableau II-2: Impact de l'activité biologique des CP sur la santé humaine (Li et al., 2014; Xie et al., 2017; Zhang et al., 2022a).

Activité biologique	Impact sur la santé
Antioxydante	<ul style="list-style-type: none"> • Capture des radicaux libres.
Anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition du facteur de nécrose tumorale, modulation de l'activité enzymatique, et impact sur les maladies neurodégénératives.
Anticancéreuse	<ul style="list-style-type: none"> • Modulation de la signalisation des cellules cancéreuses, promotion de l'apoptose.
Antidiabétique	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition des enzymes clés régulant l'absorption du glucose.
Antihypertenseur	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la sensibilité oxydative des lipoprotéines de basse densité, augmentation de la vasodilatation, et impact sur les maladies cardiovasculaires.
Anti-obésité	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation de l'apoptose des adipocytes, promotion de la lipolyse et de l'oxydation des graisses.
Antimicrobienne	<ul style="list-style-type: none"> • Inactivation de la pompe à efflux, déstabilisation de la membrane cytoplasmique, et action synergique avec les antibiotiques.

II-A-4.1. Les polyphénols comme agents antioxydants : Une exploration scientifique exhaustive

Les polyphénols ont suscité un intérêt considérable pour leurs activités antioxydantes, largement étudiées dans la littérature scientifique. Ces composés démontrent une capacité significative à neutraliser les radicaux libres, à inhiber l'oxydation des lipides et à réduire la formation d'hydroperoxydes, entre autres (Miguel-Chávez, 2017). Les métaux de transition peuvent fonctionner dans divers processus d'oxydation, agissant comme catalyseurs dans

l'autoxydation de nombreuses biomolécules (Perron et Brumaghim, 2009; Hussain et al., 2016; Zhou et al., 2016a; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Rudrapal et al., 2022).

Les CP possèdent la capacité de chélater les métaux et de contrôler leur activité pro-oxydante (Costa et al., 2021). Les flavonoïdes, une classe de polyphénols, agissent comme des antioxydants en protégeant les cellules contre la peroxydation lipidique, renforçant ainsi les mécanismes de défense endogènes du corps (Chandrasekara et Shahidi, 2012; Zhou et al., 2016a).

Ces composés ont également démontré leur efficacité en tant qu'agents anti-inflammatoires, agissant à la fois localement dans le tractus gastro-intestinal et systématiquement après leur absorption (Martins et al., 2016; Hu et al., 2022). Des études ont établi des corrélations entre la consommation de CP par l'alimentation et l'activité antioxydante, mettant en évidence des aliments riches en CP tels que le chocolat noir et les noix (Zujko et Witkowska, 2014). De plus, la cuisson et la digestion gastro-intestinale augmentent souvent la teneur totale en CP et leur activité antioxydante (de Oliveira et al., 2017; Lafarga et al., 2019).

Malgré leur rôle reconnu en tant qu'antioxydants, une consommation excessive de CP, notamment par le biais de suppléments alimentaires, peut avoir des effets délétères, tels que des activités pro-oxydantes et un stress oxydatif (Yonekura et al., 2016; Annunziata et al., 2021). Il est donc nécessaire de mener des études *in vivo* pour confirmer les résultats des études *in vitro* et identifier d'éventuels effets indésirables (Granato et al., 2020).

II-A-4.2. Polyphénols & neurodégénérescence : Une lueur d'espoir dans la lutte contre les maladies neurodégénératives

De nombreuses maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, résultent d'un dommage aux composants cellulaires tels que l'ADN, les lipides et les protéines, où le stress oxydatif joue un rôle crucial. Des études ont montré que l'administration orale de polyphénols du thé vert et de composés apparentés aux flavonoïdes peut inhiber l'accumulation de peroxydes lipidiques induite par le fer et l'accumulation liée à l'âge de peroxydes lipidiques neurotoxiques (Singh et al., 2008; Del Rio et al., 2012; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Malar et al., 2020; Truong et Jeong, 2021; Mutha et al., 2021).

Les flavonoïdes pourraient jouer un rôle clé dans les systèmes enzymatiques et récepteurs du cerveau, exerçant des effets significatifs sur le système nerveux central (Hollman et Katan, 1997; Nijveldt et al., 2001; Jiang et Hu, 2012; Panche et al., 2016; Ullah et al., 2020). De plus, les polyphénols pourraient avoir un effet neuroprotecteur direct en

traversant la barrière hémato-encéphalique, ou indirect en influençant le microbiote intestinal, participant ainsi à l'axe cerveau-intestin (Askarova et al., 2020; Yan et al., 2022b ; Tan et al., 2022). Cependant, malgré les perspectives prometteuses, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement les mécanismes d'inhibition de la neuroinflammation et valider les effets bénéfiques des polyphénols dans les maladies neurodégénératives (Colizzi, 2018).

II-A-4.3. Les polyphénols comme agents anticancéreux : Un potentiel prometteur contre la métastase

Les polyphénols peuvent inhiber la métastase des lignées cellulaires par différents mécanismes, notamment l'élimination des agents carcinogènes, la modulation de la signalisation des cellules cancéreuses et la progression du cycle cellulaire, la promotion de l'apoptose, et la modulation des activités enzymatiques. De plus, ils ont des effets anti-inflammatoires et peuvent moduler les processus apoptotiques dans l'endothélium vasculaire (Zhou et al., 2016b; Mutha et al., 2021). Les polyphénols sont protecteurs et contribuent à la réduction de la croissance tumorale. Ce type d'effet bénéfique a été observé pour divers sites cancéreux, notamment les glandes mammaires, la peau, les poumons et le foie, ainsi que certains sites du tractus digestif tels que l'intestin, l'estomac et la bouche. Les composés polyphénoliques fournissent une chimioprévention par plusieurs mécanismes identifiés, tels que la prévention de l'oxydation, l'antiprolifération, la détoxification des enzymes, l'initiation de l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire, la régulation du système immunitaire de l'hôte, l'activité œstrogénique/antioestrogénique, et l'activité anti-inflammatoire en produisant des altérations dans la signalisation cellulaire (Zhou et al., 2016b; Niedzwiecki et al., 2016; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Mutha et al., 2021).

De plus, il existe des preuves croissantes suggérant que les polyphénols sont plus biodisponibles lorsqu'on considère leurs métabolites. Cette constatation soulève également la question de savoir si les métabolites de l'hôte et les catabolites microbiens des composés polyphénoliques peuvent conserver certaines activités biologiques. Dans deux revues récentes, le rôle des polyphénols alimentaires dans la prise en charge du cancer a été abordé (Briguglio et al., 2020; Wu et al., 2020a).

II-A-4.4. Polyphénols & diabète de type 2: Potentiel thérapeutique & controverses

Les polyphénols ont un effet sur la prévention et la gestion du diabète de type 2. Leur potentiel en tant qu'agents antidiabétiques peut être attribué à leur action inhibitrice dans l'intestin pour l'absorption du glucose, à la promotion de l'absorption du glucose dans les

tissus périphériques, à la stimulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon-like peptide 1, et à la suppression de la libération de glucose par le foie (Kim et al., 2016; Domínguez Avila et al., 20117). De plus, il est suggéré que les polyphénols pourraient inhiber l'aldose réductase, l' α -amylase et l' α -glucosidase, une affirmation qui semble être soutenue par des découvertes récentes (Kim et al., 2016; Kalita et al., 2018; Sun et al., 2020a; Campos et al., 2021; Maradesha et al., 2022; Cattivelli et al., 2022). Cependant, l'effet antidiabétique des polyphénols alimentaires fait l'objet de controverses. Certaines recherches épidémiologiques suggèrent que les polyphénols alimentaires pourraient contrôler et prévenir le diabète de type 2, mais des opinions opposées ont également été révélées, ces divergences étant attribuées à des variations majeures entre les populations et à des erreurs de mesure de l'apport alimentaire (Talaie et al., 2015; Sun et al., 2020a).

II-A-4.5. Les polyphénols : Alliés pour la santé cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires, y compris les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension, sont la principale cause de décès à l'échelle mondiale (Roth et al., 2020). De nombreuses substances naturelles et aliments sont promus pour la prévention de ces maladies; des études ont démontré que la consommation de polyphénols réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Des études épidémiologiques et des essais cliniques ont montré qu'un régime riche en polyphénols, basé sur une consommation équilibrée de thé, de légumes, de fruits et de cacao, augmente la probabilité de sécurité cardiaque (Stoclet et al., 2004; Ghosh et Scheepens, 2009; Tangney et Rasmussen, 2013; Abbas et al., 2017; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Durazzo et al., 2019).

Par exemple, une méta-analyse des études épidémiologiques a suggéré qu'il y avait une réduction de 11 % du risque de maladie cardiovasculaire en buvant 3 tasses de thé par jour (Peters et al., 2001; Arab et al., 2013). De plus, les propriétés antioxydantes des polyphénols pourraient protéger la fonction endothéliale vasculaire contre les conséquences néfastes de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), car les LDL oxydées peuvent altérer la vasodilatation dépendante de l'endothélium. Les polyphénols jouent un rôle significatif dans la réduction des maladies cardiovasculaires en améliorant la fonction vasculaire et en modulant l'inflammation (Abbas et al., 2017; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018; Durazzo et al., 2019).

II-A-4.6. Polyphénols & obésité: Évidences & débats

De nombreuses interventions cliniques ont étudié les effets de l'apport riche en polyphénols sur les variables anthropométriques, notamment le poids, l'indice de masse

corporelle (IMC), le tour de taille et la masse grasse corporelle. Les études cliniques ont clairement montré des effets bénéfiques significatifs; elles ont confirmé une réduction significative du poids corporel, de l'IMC, du tour de taille et de la masse grasse corporelle chez les hommes ayant pris un extrait de thé vert par rapport au groupe témoin. Plusieurs mécanismes potentiels peuvent expliquer comment les polyphénols influent sur l'obésité et la composition corporelle. Selon l'hypothèse prédominante, les polyphénols augmentent la dépense énergétique, influent sur l'activité du système nerveux sympathique et stimulent l'oxydation des graisses. Le rôle anti-obésité des polyphénols alimentaires a récemment été examiné, mettant en avant la contribution de plusieurs aliments, tels que les extraits de thé vert, les baies, les oignons et le soja (Amiot et al., 2016; Akhlaghi et al., 2018; Boccellino et D'Angelo, 2020; Singh et al., 2020; Rondanelli et al., 2021; Aali et al., 2022).

Des associations négatives significatives ont été observées entre l'apport en polyphénols et l'obésité dans certaines populations, bien que des résultats contradictoires subsistent en raison de disparités dans les conceptions d'étude et les populations étudiées (Boccellino et D'Angelo, 2020).

II-A-4.7. Potentiel antimicrobien des polyphénols : Un regard sur leurs actions et mécanismes

Les polyphénols ont démontré des activités potentiellement antibactériennes, antifongiques et antivirales (Cushnie et al., 2005; Bahadoran et al., 2013; Amiot et al., 2016; Mutha et al., 2021). Ils influencent indirectement la croissance de certaines bactéries Gram-négatives telles qu'*Escherichia coli* et *Pseudomonas fluorescens* (Scalbert et al., 2005; Ferrazzano et al., 2009; Kim et al., 2016; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018). Par exemple, l'épigallocatechine gallate (EGCG), extrait du thé vert, se lie directement au peptidoglycane de *Staphylococcus aureus*, altérant l'intégrité cellulaire et détruisant la protection osmotique de la paroi cellulaire, tout en inhibant l'activité de la pénicillinase (Zhao et al., 2002; Gopal et al., 2016).

Les flavonoïdes ont également été associés à une activité antimicrobienne. Des études ont montré que les feuilles de thé vert, riches en EGCG, ont une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 125 µg/mL contre des souches multirésistantes d'*E. coli* et *S. aureus* (Parvez et al., 2019; Giri et al., 2020). De plus, la taille des particules de thé vert s'est révélée être un paramètre clé de leur activité antimicrobienne, tandis que les jus de canneberge, de coing japonais et de chardon-marie ont également montré une activité antimicrobienne contre diverses bactéries. Bien que le rôle antimicrobien des polyphénols soit

bien établi, les mécanismes sous-jacents de leurs activités restent encore à élucider (Wang et al., 2022b).

II-A-5. Exploration de la bioaccessibilité & de la biodisponibilité des polyphénols

La bioaccessibilité des nutriments fait référence à la quantité d'un nutriment ingéré qui est disponible pour l'absorption dans l'intestin après la digestion. La biodisponibilité, quant à elle, est la fraction d'un composé qui est digérée, absorbée et métabolisée, déterminant ainsi son efficacité biologique. La biodisponibilité des polyphénols varie en fonction de leur structure chimique complexe, du traitement des matières premières et de la nature de la matrice alimentaire utilisée. Selon Shivashankara et Acharya, les isoflavones sont les plus biodisponibles, suivies des flavanols, flavanones, flavonols et anthocyanes (Shivashankara et Acharya, 2010).

La biotransformation des polyphénols dans le tractus gastro-intestinal dépend à la fois de leur structure spécifique et de la diversité individuelle du microbiote intestinal. Les polyphénols doivent souvent subir une hydrolyse avant d'être absorbés, un processus influencé par la composition du microbiote intestinal. Une fois absorbés, les polyphénols subissent des réactions de conjugaison dans l'intestin grêle et le foie, augmentant leur hydrophilicité et favorisant leur élimination urinaire (Hedrén et al., 2002; Manach et al., 2004; van Duynhoven et al., 2010; Crozier et al., 2010; Marín et al., 2015; Hogervorst Cvejčić et al., 2017; Pérez-Chabela et Hernández-Alcántara, 2018).

La taille moléculaire, la charge, et le pKa des polyphénols affectent leur capacité de diffusion passive à travers la paroi intestinale. Les polyphénols à faible poids moléculaire et à charge neutre sont plus susceptibles d'être transportés par diffusion passive. La bioaccessibilité des polyphénols peut également être affectée par leur interaction avec d'autres composants alimentaires, tels que les fibres, formant des complexes chimiques qui modifient leur disponibilité (Manach et al., 2004; Kobayashi et al., 2013; Rastogi et Jana, 2014; Truzzi et al., 2021).

En ce qui concerne les flavonoïdes, leur biodisponibilité est généralement faible en raison de leur nature glycosidique et hydrophile, ainsi que de leur résistance à l'hydrolyse acide dans l'estomac. Cependant, des stratégies telles que la microencapsulation et les systèmes de livraison nano sont explorées pour améliorer leur biodisponibilité (Manach et al., 2004; Kobayashi et al., 2013; Rastogi et Jana, 2014; Truzzi et al., 2021; Margină et al., 2022).

Enfin, les polyphénols ont également été identifiés comme des prébiotiques, des substrats non digérés qui modulent positivement la composition et l'activité du microbiote intestinal, offrant ainsi des avantages pour la santé. Ces avancées soulignent l'importance de

comprendre la bioaccessibilité et la biodisponibilité des polyphénols pour optimiser leur utilisation en tant qu'agents thérapeutiques ou nutraceutiques.

II-A-6. Conclusion

Les polyphénols, présents dans divers aliments, offrent des avantages pour la santé grâce à leur activité antioxydante, mais leur efficacité dépend de leur biodisponibilité et de leur bioaccessibilité, influencées par des interactions avec les polysaccharides des aliments et le microbiote intestinal. Malgré des décennies de recherche, leur impact sur la santé humaine reste à clarifier, notamment en raison de la diversité de leurs structures moléculaires et du manque de données sur leur biodisponibilité. Des méthodes améliorées sont nécessaires pour évaluer leurs effets *in vivo* et comprendre leurs interactions avec les récepteurs moléculaires. Les découvertes récentes suggèrent un potentiel thérapeutique des polyphénols dans la dégénérescence cérébrale, mais des formulations innovantes sont nécessaires pour améliorer leur utilisation comme médicaments ou nutraceutiques, tout en évitant les risques de toxicité.

Chapitre II-(B) : Potentiel de *Ginkgo biloba* comme Source de Composés Actifs: Analyse Exhaustive des Études Récentes

II-B-1. Introduction

Le *G. biloba*, une plante reconnue pour ses multiples vertus médicinales, a été l'objet d'études approfondies quant à ses propriétés thérapeutiques variées. Les extraits de cette plante ont démontré des effets notables, notamment dans le domaine de l'anti-inflammation, de l'antibiose, de l'antioxydation et de l'anti-cancérogénèse, ainsi que dans le soutien de la mémoire et de la santé cardiovasculaire. Ces bénéfices sont attribués aux composés bioactifs contenus dans le Ginkgo, tels que les flavonoïdes, les terpénoïdes et les polysaccharides. Les différentes parties de la plante, notamment les feuilles, les graines et les extraits fermentés, ont été étudiées pour leur activité antioxydante, démontrant des résultats prometteurs. Par ailleurs, des investigations ont mis en évidence que la récolte des feuilles de Ginkgo à l'automne maximise leur potentiel antioxydant. Ainsi, le *G. biloba* se positionne comme une source riche en composés biologiquement actifs, offrant un vaste champ d'applications thérapeutiques.

II-B-2. *Ginkgo biloba* : De la préhistoire à l'innovation

Les restes fossilisés des plantes de la famille des Ginkgoacées sont bien connus des paléobotanistes : ces représentants vivaient il y a 300 millions d'années, et ils ont atteint leur apogée il y a 200 millions d'années (période géologique : Jurassique). Actuellement, seule *G. biloba* L. (cf. [Figure II-3](#)) est une espèce naturelle de ce groupe.



Figure II-3 : Tiges et feuilles de *Ginkgo biloba* (Photo : S. Hamdani, Tlemcen-2024).

Cette plante a survécu aux extinctions massives des périodes Crétacé, Paléogène et aux glaciations du Pléistocène, devenant une espèce relique et endémique en Chine (Chen et al., 2021). En raison de sa grande valeur ornementale et médicinale, le *Ginkgo* s'est répandu dans le monde entier. Il a été favorisé par une énorme adaptabilité à l'environnement, une grande résistance à la pollution atmosphérique et à presque tous les ravageurs et pathogènes. La haute viabilité de cette espèce due à la duplication des gènes responsables de la résistance et des réactions au stress en a fait un choix idéal pour les aménagements en zone urbaine verte. Il est maintenant couramment planté dans le monde entier dans les campus universitaires, les parcs et jardins, ou le long des rues et trottoirs.

Ces arbres sont également une source d'inspiration artistique et religieuse pour les habitants de nombreux continents. Les spécimens anciens se trouvent couramment dans les temples, les vieux villages ou près des ruisseaux en Asie de l'Est. Le *Ginkgo* est considéré en Chine comme un symbole culturel d'espoir et de paix et est appelé l'arbre national de la Chine (Chen et al., 2021).

Les feuilles de *G. biloba* sont un remède à base de plantes populaire enregistré dans la Pharmacopée chinoise (Liu et al., 2020b). Les préparations à base de celles-ci sont utilisées, entre autres, dans le traitement des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. L'efficacité pour soulager les affections cardiovasculaires a été confirmée dans les années 1960 (Zhong et al., 2021). L'extrait de feuille de *G. biloba* est l'un des remèdes à base de plantes les plus vendus au monde et le complément alimentaire à base de plantes le plus vendu aux États-Unis et en Europe. Il a un grand potentiel thérapeutique, notamment pour éliminer les radicaux libres, réduire le stress oxydatif, ainsi que réduire les dommages au système nerveux et l'agrégation plaquettaire. Il a également des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses et anti-âge. Les études cliniques confirment également ses effets bénéfiques, entre autres, dans le traitement des troubles du système nerveux central (Toghueo, 2020). Le but de ce chapitre est d'analyser les résultats des recherches sur la composition chimique de *G. biloba* et ses activités biologiques, ainsi que sa toxicité et ses interactions avec les médicaments.

II-B-3. Phytoconstituants de *Ginkgo biloba*

G. biloba renferme de nombreux composés à la structure unique utilisés en médecine à base de plantes, notamment les trilactones de terpène (ginkgolides), les glycosides d'acylflavonols (ginkgoghrelins), les biflavones (ginkgetin), les ginkgotides et les acides ginkgoliques. L'extrait de *Ginkgo* contient plus de 60 ingrédients bioactifs, les flavonoïdes et les terpénoïdes étant les plus importants, représentant généralement environ 24 % et 6 % de l'extrait, respectivement.

En outre, il comprend des acides organiques, des proanthocyanidines, des tanins, des sitostérols, des caroténoïdes, des polysaccharides, du glucose et d'autres ingrédients (minéraux et vitamines) (Liu et al., 2021; Boateng, 2022).

II-B-3.1. Les terpénoïdes de *G. biloba* : Des composés clés aux propriétés médicinales

Les métabolites secondaires des plantes sont des composés organiques de petite taille produits à la suite de l'activité métabolique secondaire des plantes. Ces substances, stockées dans certains organes ou tissus des plantes, sont spécifiques à chaque espèce et sont impliquées dans la résistance au stress des plantes et la transmission d'informations. Les principaux terpénoïdes présents dans le Ginkgo sont les bilobalides (sesquiterpènes) et les ginkgolides (diterpènes), les seuls à contenir du tert-butyle ($-C_{17}(CH_3)_3$). Ils sont des substances naturelles avec des groupes fonctionnels jouant un rôle important dans la protection et le traitement des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

Les ginkgolides ont une valeur médicinale élevée, en particulier le ginkgolide B, agissant comme un antagoniste du récepteur du facteur activateur des plaquettes, avec des effets antioxydants, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques. Cependant, l'inclusion du ginkgolide B dans la thérapie peut être associée à des effets secondaires légers. Ginkgolide C, quant à lui, pourrait contribuer à la réduction du stockage lipidique. Les fractions de flavonoïdes et de terpénoïdes des extraits de Ginkgo peuvent agir de manière complémentaire, inhibant plusieurs processus liés à la carcinogenèse dans le développement des maladies néoplasiques (Dong et al., 2020; Shu et al., 2020; Han et al., 2021; Tabassum et al., 2022; Biernacka et al., 2023).

II-B-3.2. La richesse des flavonoïdes dans les feuilles de *G. biloba*

Les flavonoïdes sont des composés bioactifs naturels importants avec une forte influence sur le corps humain. Les feuilles de *G. biloba* contiennent plusieurs substances de ce groupe, notamment des glycosides de flavonols, des biflavones, des proanthocyanidines et des isoflavonoïdes. Cependant, la majorité représente les glycosides multiformes de Quercétine, de Kaempférol et d'Isorhamnétine. Ils constituent les principaux constituants de l'extrait de feuille de Ginkgo (Liu et al., 2021). Cent dix flavonoïdes appartenant à sept classes ont été identifiés dans les extraits de Ginkgo. Ils exhibent une activité biologique multidirectionnelle, notamment des propriétés antioxydantes, anti-cancéreuses, antibactériennes, antivirales, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Un effet thérapeutique puissant a été démontré par la combinaison d'aglycones phénoliques de Quercétine, de Kaempférol ou d'Isorhamnétine (Sun et al., 2020b; Liu et al., 2021).

Les semis de *G. biloba*, jusqu'à 5 ans, contiennent plus de flavonoïdes et de terpénoïdes que les arbres adultes. Par conséquent, les jeunes feuilles sont utilisées pour produire un extrait standardisé (EGb761). Avec l'âge des arbres, la teneur en ingrédients biologiquement actifs diminue, et donc la qualité des extraits produits à partir d'eux.

II-B-3.3. Les acides organiques dans les préparations à base de *G. biloba*

Les acides organiques sont des composants chimiques courants des plantes caractérisés par une forte activité biologique. Les préparations à base de *G. biloba* contiennent environ 13% d'acides carboxyliques, dont l'acide quinique, l'acide chlorogénique, l'acide ascorbique, l'acide shikimique, l'acide gallique, l'acide protocatéchique, l'acide vanillique, l'acide isovanillique, l'acide caféique, l'acide sinapique, l'acide férulique, l'acide 6-hydroxybenzoïque, l'acide p-coumaric et l'acide p-hydroxybenzoïque (Cao et al., 2018; Liu et al., 2021; Tabassum et al., 2022; Zhang et al., 2022b).

De plus, les acides phénoliques dans les feuilles de *G. biloba* se présentent également sous forme glycosidique ou liée par covalence (Liu et al., 2022a). Dans les feuilles de Ginkgo, l'acide quinique est le plus présent (2,26 g/100 g du poids sec). L'acide shikimique est également présent en grandes quantités (2,24 g/100 g du poids sec). L'acide malique est le moins abondant (0,58 g/100 g du poids sec) (Pereira et al., 2013). Les acides organiques présents dans le *G. biloba* ont un très fort pouvoir de capture des radicaux libres. Les flavones et les procyanidines sont également caractérisés par la même activité (Zhang et al., 2022c).

Des études ont montré que l'acide protocatéchique présent dans le Ginkgo a la capacité d'induire la mort cellulaire des cellules carcinomateuses hépatocellulaires dépendante des kinases terminales et d'augmenter le potentiel antioxydant endogène des macrophages, tandis que l'acide gallique présente une activité antitumorale (Liu et al., 2021).

II-B-3.4. Les lignanes dans les coquilles de *G. biloba*

La partie la plus riche en lignine du Ginkgo est constituée des coquilles entourant les graines. La teneur en ces substances peut atteindre jusqu'à 40%. À ce jour, 24 lignanes et leurs isomères ont été isolés de cette plante (Jiang et al., 2020). Bien que les lignanes présentent des propriétés physico-chimiques intéressantes et une activité biologique élevée, elles ne sont pas souvent utilisées en raison du métabolisme secondaire de la biomasse lignocellulosique. La lignine est principalement composée de trois unités de phénylpropane : p-hydroxyphényle (H), guaiacyl (G) et syringyl (S). Elle augmente la résistance et la rigidité des parois cellulaires de la lignocellulose et constitue une barrière physique contre l'invasion des phytopathogènes et d'autres contraintes environnementales. Cela signifie que la lignine peut être considérée comme une macromolécule bioactive (Jiang et al., 2020; Tabassum et al., 2022).

Les lignanes isolés du *G. biloba* comprennent entre autres le sésamine, le ginkgool, le pinoresinol, le ginkgolide B et le lariciresinol. Leur action repose principalement sur l'activité antioxydante (Dong et al., 2020; Shu et al., 2020; Tabassum et al., 2022).

II-B-3.5. Les proanthocyanidines dans les feuilles de *G. biloba*

Les proanthocyanidines sont des composés polyphénoliques hautement actifs et fonctionnels. Ce sont des oligomères ou des polymères d'un flavan-3-ol polyhydroxylé (par exemple, (+)-catéchines et (-)-épicatéchines) et de flavan-3,4-ol liés par une seule liaison C4-C8 ou C4-C6 (type B) ou par une liaison supplémentaire C2-O-C7 ou C2-O-C5 (type A)(Kulić et al., 2022). Les proanthocyanidines constituent 4 à 12% des feuilles de Ginkgo, et les extraits standardisés en contiennent 7%. Bien que des études sur la composition de ces composés soient encore en cours, il a déjà été démontré que les proanthocyanidines et les flavan-3-ols ont une activité antioxydante et la capacité de piéger les radicaux libres. De plus, ils atténuent les conditions de dommages d'ischémie-reperfusion et présentent des effets antihypertenseurs, anti-athérosclérotiques et anti-agrégants, immunomodulateurs, antiseptiques et anti-inflammatoires (Cao et al., 2018).

II-B-3.6. Les polyprénols des feuilles de *G. biloba* : Des composés aux multiples propriétés

Les polyprénols sont des alcools polyisoprénoides insaturés faiblement polaires, présents dans les lipides des feuilles de *G. biloba*, principalement sous forme d'acétate de polyprène. Composés de 12 à 20 unités d'isoprène cis et de deux unités d'isoprène trans, ils présentent une terminaison en une unité d'isoprène avec un groupe hydroxyle. Leur structure et leur composition sont similaires à celles des dolichols, se présentant sous forme de mélange d'homologues dans les organes photosynthétiques des plantes. Les polyprénols de *G. biloba* montrent une gamme étendue de propriétés biologiques, comprenant des effets antioxydants, immunomodulateurs, antibactériens, antiviraux, antitumoraux et hépatoprotecteurs (Zhang et al., 2019b; Zhang et al., 2021c; Boateng et al., 2021).

II-B-3.7. Propriétés & diversité des polysaccharides de *G. biloba*

Les polysaccharides, parmi les nombreux composés bioactifs présents dans le Ginkgo, sont obtenus par diverses méthodes d'extraction et de purification. Ces polysaccharides, isolés des feuilles, du sarcotesta et des graines, présentent une grande diversité structurale en termes de composition en monosaccharides, principalement du rhamnose, de la galactose, du mannose, du xylose, de l'arabinose, du glucose et du fucose. Les graines de Ginkgo sont particulièrement riches en mannose, tandis que le sarcotesta contient plus de galactose et de glucose que les feuilles. De plus, les polysaccharides de *G. biloba* ont une distribution variée de poids moléculaire, allant de 1,0 kDa à 5679 kDa.

Ces polysaccharides présentent diverses propriétés bénéfiques, notamment des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires, hépatoprotectrices, antidépressives, immunostimulantes, voire anti-alopéciques (Fang et al., 2020; Li et al., 2022; Tabassum et al., 2022). Les méthodes d'extraction, telles que l'extraction par l'eau chaude, l'extraction assistée par ultrasons et l'extraction enzymatique, suivies de méthodes de purification telles que la chromatographie d'échange d'ions et la filtration sur gel, sont utilisées pour isoler ces polysaccharides.

II-B-3.8. La diversité des alkylphénols dans les feuilles de *G. biloba*

Les alkylphénols présents dans les feuilles de *G. biloba* se répartissent en cinq groupes : les cardanols, les α -hydroxycardanols, les cardans, les urushiols et les isourushiols, ainsi qu'un groupe d'acides alkylphénoliques comprenant les acides ginkgoliques. Ces composés font partie des ingrédients toxiques du *G. biloba*. Parmi eux, l'acide ginkgolique occupe une place particulière en raison de sa toxicité, de sa mutagénicité et de sa capacité à sensibiliser. Cependant, malgré leurs effets négatifs, des effets pharmacologiques bénéfiques sur le corps humain ont également été démontrés, par exemple pour l'acide ginkgolique C17:1, qui a montré divers effets antitumoraux dans des études (Boateng, 2022).

II-B-3.9. Composition nutritionnelle des feuilles & des graines de *G. biloba*

Les huiles essentielles obtenues à partir des feuilles de *G. biloba* ont révélé la présence de soixante-huit composés chimiques, dont les sesquiterpènes représentent le pourcentage le plus élevé, soit 42,11% (Liu et al., 2021). Les graines et les feuilles de Ginkgo sont une source de vitamines B, C et E, ainsi que de nombreux minéraux, tels que le zinc, le fer, le sodium, le magnésium, le potassium, le calcium, le carbone et l'azote. Les macronutriments prédominants dans les feuilles sont les glucides, représentant 72,98 g/100 g du poids sec, suivis des protéines (12,27 g/100 g du poids sec) et des lipides (4,75 g/100 g du poids sec) (Pereira et al., 2013).

Les feuilles séchées de *G. biloba* présentent une valeur calorique d'environ 287 kcal/g (Nwosu et al., 2018). En ce qui concerne les graines, leur teneur en protéines est d'environ 5 g/100 g de graines brutes ou environ 11 g/100 g du poids sec, avec une faible teneur en matières grasses (1 g/100 g de graines brutes, 2,04 g/100 g du poids sec). Après extraction des graines avec des solvants organiques et de l'eau, l'amidon a été isolé, avec un rendement moyen d'environ 70 g/100 g de matière sèche de graines de *G. biloba* (Tomowa et al., 2021).

II-B-4. Les Effets polyvalents de *G. biloba*

G. biloba, utilisé depuis des années comme plante médicinale pour soutenir les processus de mémoire, a été initialement étudié pour ses effets neuroprotecteurs et anti-neurodégénératifs. Cependant, l'analyse de la composition des extraits de feuilles et de l'influence de ces extraits ou de leurs composants sélectionnés a révélé que cette plante a un large effet multidirectionnel sur le fonctionnement de l'organisme. Des études menées sur des animaux et des lignées cellulaires humaines ont montré que les extraits de Ginkgo, ainsi que leurs ingrédients sélectionnés, présentent des effets anti-inflammatoires, anti-bactériens, antioxydants, anti-cancéreux, anti-obésité, anti-diabétiques, anti-athérogéniques, cardioprotecteurs et oto-protecteurs.

II-B-4.1. Effets anti-inflammatoires des extraits de *G. biloba*

Les extraits de *G. biloba*, ainsi que leurs formules commerciales, ont été étudiés pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Les recherches ont démontré un effet positif sur l'inflammation en réduisant les niveaux de différentes cytokines et médiateurs inflammatoires tels que l'oxyde nitrique, l'interféron, la prostaglandine E2, le TNF- α et divers interleukines. De plus, des modifications des voies de signalisation MAPK et NF- κ B ont été observées, résultant notamment en une moindre translocation du facteur nucléaire NF- κ B. Les études ont également montré une augmentation de l'activation de la protéine kinase AMPK et de l'hème oxygénase. Ces résultats suggèrent le potentiel des extraits de *G. biloba* dans le traitement des conditions inflammatoires (Zhang et al., 2015; Mir et Albaradie, 2015; Zhaocheng et al., 2016; de Souza et al., 2020; Li et al., 2020; Chang et al., 2021).

II-B-4.2. Activité antibactérienne des extraits de *G. biloba*

La recherche sur l'utilisation du Ginkgo à des fins antibactériennes a été menée sur des extraits de différentes parties de la plante, tels que les fruits, les feuilles et les racines, ainsi que sur des composants sélectionnés de ces extraits, tels que les acides de Ginkgo ou les acides phénoliques libres, contre diverses souches bactériennes, notamment *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. Des études récentes se sont également penchées sur l'efficacité de composés spécifiques comme la ginkgétine, l'amentoflavone, l'acide ginkgolique C15:1 monomère et les polyprenols. Les extraits de feuilles obtenus avec différents solvants ont également été évalués. Ces recherches ont démontré une activité antibactérienne contre une gamme étendue de bactéries, incluant des souches gram-positives et gram-négatives, ainsi que des champignons pathogènes humains. Les résultats ont montré une variabilité dans l'effet des extraits sur l'activité microbienne, dépendant du pathogène testé et de la dose utilisée, avec une efficacité accrue des extraits alcooliques par rapport aux extraits aqueux (Tao et al., 2016; Hua et al., 2017; Shen et al., 2018; Zhang et al., 2018; Karakaya et al., 2020).

II-B-4.3. Étude de l'activité antioxydante des extraits de feuilles de *G. biloba*

L'activité antioxydante a été étudiée sur le surnageant obtenu à partir de graines de Ginkgo fermentées, des extraits de feuilles obtenus avec différents solvants, ainsi que leurs composants individuels (les acides organiques, les procyanidines, les flavones et les ginkgolides, polysaccharides et leurs monomères). Ces analyses ont été réalisées à l'aide de diverses méthodes (DPPH, ABTS, etc.), ce qui ne permet pas de comparer directement les résultats de toutes ces études. Cependant, toutes ces dernières ont montré l'activité antioxydante des substrats testés, souvent évaluée comme élevée ou très élevée. Cependant, il a été noté que cette activité varie en fonction de la date de récolte des feuilles : elle est la plus élevée dans le cas des matières premières récoltées en automne. Les extraits commerciaux d'EGb761, ainsi que les extraits de méthanol et d'éthanol préparés en laboratoire, sont très actifs. Dans ce dernier cas, les extraits réalisés dans de l'alcool à une concentration de 40% et de 70% sont plus efficaces que les extraits réalisés en présence d'alcool avec une concentration de 96%. Parmi les composants des extraits testés, les procyanidines et les flavones contenues dans les feuilles de Ginkgo ont montré la plus haute activité antioxydante (Sati et al., 2013; Zhou et al., 2017; Ren et al., 2018; de Souza et al., 2020; Zhao et al., 2021; Zhang et al., 2022c).

II-B-4.4. Activité antitumorale des extraits de ginkgo : Une revue des études récentes

La recherche sur l'activité antitumorale a été menée en utilisant la méthode de culture de tissus, impliquant le traitement de lignées cellulaires tumorales sélectionnées avec des substances spécifiques. L'examen des résultats des études publiées indique que le travail sur l'utilisation d'extraits de Ginkgo ou de leurs composants sélectionnés est largement entrepris, mais doit être intensifié. Dans l'ensemble, l'effet de l'extrait et de sept substances spécifiques présentes dans le Ginkgo a été analysé et testé sur au moins 22 lignées cellulaires cancéreuses ; cependant, généralement, seul l'effet de la substance spécifique sur 2 à 3 lignées cellulaires tumorales a été examiné. Néanmoins, les études discutées ont démontré une cytotoxicité ou une inhibition de certaines phases de développement des cellules néoplasiques, entravant leur prolifération, que ce soit lors de l'utilisation d'extraits de feuilles (Park et al., 2016; Ahmed et al., 2017; Fedorova et al., 2020; Liu et al., 2022b) ou de composants spécifiques isolés tels que la ginkgolide B (Sun et al., 2015; Li et al., 2019) et les polysaccharides (Chen et al., 2017) extraits des feuilles, le bilobol isolé du fruit (Kim et al., 2022), ainsi que des composants chimiques extraits des fleurs mâles fraîches, y compris l'amentoflavone et ses dérivés (Hua et al., 2017; Li et al., 2019), la bilobétine, l'isoginkgétine et la sciadopitysine (Li et al., 2019). Souvent, l'application de ces substances a amélioré les paramètres indiquant le stade du développement de la maladie, entraînant ainsi un ralentissement ou une inhibition complète du développement tumoral.

II-B-4.5. Anti-obésité, anti-athérogène & anti-diabétique du *G. biloba*

Au cours de la recherche, un effet positif, antiathérogène, anti-obésité et antidiabétique du *Ginkgo* sur le métabolisme des organismes mammifères a été observé. Les effets des extraits de feuilles (Aziz et al., 2018; Banin et al., 2021; Chang et al., 2021) et de graines (Jing et al., 2021), du vinaigre obtenu à partir de la fermentation des graines (Hosoda et al., 2020), des feuilles (Fan et al., 2018; Zhao et al., 2021), ainsi que de la ginkgolide B (Luo et al., 2017) et de la ginkgolide C (Huang et al., 2018) ont été étudiés. Au cours de la recherche, des changements positifs de poids corporel (diminution) ont été observés (Aziz et al., 2018; Hirata et al., 2019; Banin et al., 2021), et une réduction de la masse adipeuse (Luo et al., 2017; Fan et al., 2018; Huang et al., 2018) a été causée par la diminution des cellules adipeuses (adipocytes) (Huang et al., 2018; Hirata et al., 2019). Les analyses sanguines ont montré des changements positifs dans le profil lipidique (Hussein et al., 2017; Banin et al., 2021), notamment une diminution du cholestérol et des triglycérides (Luo et al., 2017; Fan et al., 2018), et la régulation du métabolisme des lipides, du glucose et de l'insuline (Fan et al., 2018; Hosoda et al., 2020) a eu un effet positif sur l'état et le fonctionnement des reins (Chang et al., 2021). De plus, une étude menée par Wang et al. (2022c) a montré que l'administration orale d'extrait de feuille de *G. biloba* est efficace pour soulager l'hypercholestérolémie, l'inflammation systémique et l'athérosclérose, et ces effets sont associés à la modulation de la composition taxonomique des microbes intestinaux, à la protection de l'intégrité de la muqueuse intestinale, et à l'amélioration des phénotypes métaboliques microbiens.

II-B-4.6. Effet neuroprotecteur & anti-neurodégénératif du *G. biloba*

Le *G. biloba*, largement étudié pour son influence sur le fonctionnement du système nerveux, a principalement fait l'objet d'études utilisant des extraits de feuilles de *Ginkgo* (Rojas et al., 2015; Wu et al., 2017; Zhang et al., 2018; Gargouri et al., 2018; Liu et al., 2020; Nowak et al., 2021; Sochocka et al., 2022), moins souvent des comprimés (Yu et al., 2021; Barbalho et al., 2022). L'utilisation de tous ces types de préparations a favorisé la réduction des processus inflammatoires au sein du système nerveux (Hirata et al., 2019; Li et al., 2020), du nombre de cellules nerveuses sujettes aux dommages et à l'apoptose (Huang et al., 2018; Gargouri et al., 2018), ainsi que l'amélioration de la circulation sanguine dans les vaisseaux cérébraux [(Rojas et al., 2015). Ces thérapies ont entraîné une amélioration de la mémoire, en particulier la mémoire cognitive (Rojas et al., 2015; Luo et al., 2017; Huang et al., 2018; Hirata et al., 2019; Liu et al., 2020), ce qui revêt une grande importance pour limiter et inhiber les changements neurodégénératifs, notamment dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Il est également important de noter que ces préparations renforcent l'effet d'un médicament traditionnellement utilisé dans le traitement des symptômes de la démence survenant dans les maladies neurodégénératives, le donépézil (Zhang et al., 2018).

II-B-4.7. Effet protecteur du *G. biloba* sur les organes sensoriels

Le *G. biloba*, sous forme d'extrait EGb (Wu et al., 2017) et de comprimés de feuilles de ginkgo (Dias et al., 2015; Sabaner et al., 2021), démontre un effet protecteur sur les organes sensoriels. Cet effet revêt une importance capitale pour les patients diabétiques de type 2, car il permet de retarder ou d'inhiber complètement les dommages aux vaisseaux sanguins de la rétine, entraînant des troubles visuels (Wu et al., 2017), tout en favorisant une régénération partielle ou complète et une amélioration de l'état de ces vaisseaux (Sabaner et al., 2021). De plus, les substances contenues dans l'extrait de feuilles de Ginkgo protègent l'organe auditif contre les dommages causés par la prise de cisplatine lors de la chimiothérapie utilisée dans le traitement des maladies néoplasiques (Dias et al., 2015). En outre, la ginkgolide B, l'un des composants présents dans les feuilles de Ginkgo, exerce un effet protecteur sur les vaisseaux sanguins, prévenant ainsi l'apparition de lésions athérosclérotiques (Feng et al., 2018).

II-B-5. Effets thérapeutiques & risques associés à l'utilisation du *G. biloba*

Le *G. biloba* renferme des composants toxiques, notamment des alkylphénols, tels que l'acide ginkgolique, identifié sous différentes formes comme C13:0, C15:1 et C17:1 (He et al., 2000). Les extraits standardisés EGb761 de *G. biloba* sont réputés pour leurs effets thérapeutiques sur le système central, notamment dans le traitement de la démence, de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson. Ces extraits ont démontré leur efficacité dans l'amélioration des fonctions cognitives et la réduction des symptômes associés à la démence, tels que les vertiges, les migraines et les acouphènes. Pour que l'EGb761 soit attribué à un effet positif sur la santé, il doit contenir entre 22 et 27% de flavonoïdes, 5 à 7% de terpénoïdes, et moins de 5 ppm d'acide ginkgolique (Tomowa et al., 2021; Boateng, 2022).

Cependant, la consommation de graines de *G. biloba* présente des risques, surtout lorsqu'elles sont ingérées en grande quantité ou sur une longue période. Les graines contiennent du ginkgotoxine, un composé toxique, ainsi que des quantités importantes d'alkylphénols, dépassant parfois 4% d'acide ginkgolique. La consommation excessive de ces graines peut entraîner des problèmes gastro-intestinaux, des maux de tête, des vertiges, voire des réactions allergiques (Tomowa et al., 2021).

Par ailleurs, la réglementation des préparations à base de *G. biloba* est nécessaire pour garantir leur sécurité. Des études ont montré des écarts entre les déclarations des fabricants et la composition réelle des produits, en particulier en ce qui concerne le contenu en ginkgolique. En outre, les recherches récentes se sont intéressées aux effets bénéfiques potentiels des alkylphénols du *G. biloba*. Ces composés ont démontré des propriétés anti-

cancéreuses et anti-bactériennes, ainsi qu'une activité inhibitrice contre plusieurs virus, notamment le virus de l'herpès, le cytomégalovirus humain, le virus Zika et le VIH (Borenstein et al., 2020; et al., 2021). Malgré ces bénéfices potentiels, il est crucial de reconnaître les risques associés à l'utilisation du *G. biloba* et d'adopter des mesures de sécurité appropriées, notamment en régulant la production et en éduquant les consommateurs sur les bonnes pratiques d'utilisation.

II-B-6. Interactions médicamenteuses & effets secondaires potentiels de *G. biloba*

Le *G. biloba*, en tant que matière première appartenant aux médicaments phytothérapeutiques, présente principalement des propriétés antioxydantes et neuroprotectrices. Il contient des ingrédients pharmacologiquement actifs qui peuvent être utiles dans le traitement de nombreuses maladies, mais en raison de ses effets antiplaquettaires, il peut interagir avec d'autres médicaments antiplaquettaires (warfarine, aspirine) ou des préparations à base de plantes ayant des effets antiplaquettaires similaires (ail ou ginseng) (Bogacz et al., 2016). Selon Kędzia et Alkiewicz (2006), les préparations de Ginkgo en association avec de l'aspirine peuvent provoquer des hématomes dans la chambre antérieure de l'œil et avec du paracétamol, des hématomes sous-duraux. La recherche menée par Bogacz et al. (2016) a prouvé que les extraits de cette plante pouvaient moduler l'expression des enzymes du cytochrome P450 et, ainsi, influencer les facteurs de transcription, ce qui leur permet de participer au métabolisme des xénobiotiques (médicaments, procarcinogènes, vitamines et composants alimentaires).

Les préparations de Ginkgo peuvent également accélérer le métabolisme de l'oméprazole et de l'ésooméprazole, principalement en influençant le mécanisme d'induction du CYP2C19 et, par conséquent, en réduisant l'efficacité de ces médicaments dans la prévention des saignements gastro-intestinaux supérieurs. De plus, elles augmentent le risque de saignement lors de la prise d'IRS ou de SNRIs (Hansten et Horn, 2017). Des cas isolés de coma chez l'homme ont été attribués à la prise concomitante de préparations de *G. biloba* avec la trazodone, et des cas de priapisme ont été observés à la suite d'une interaction entre le *G. biloba* et la rispéridone.

Il a également été noté que l'utilisation de *G. biloba* peut réduire la concentration et l'efficacité du valproate (un médicament principalement utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires) et diminuer les effets anxiolytiques et hypnotiques des benzodiazépines (Braun et Cohen, 2015; Lit et Shear, 2017). Woron& Siwek (2018) ont prouvé que la combinaison de *G. biloba* avec des sédatifs et/ou anxiolytiques ou avec la fluoxétine entraînait des effets secondaires sous forme de vertiges, somnolence et hypotension.

Dans le cas d'extraits non standardisés selon la Pharmacopée européenne, leur efficacité reste incertaine et ils peuvent entraîner des interactions médicamenteuses potentiellement graves lorsqu'ils sont utilisés dans des compléments alimentaires. Il est donc crucial de procéder à une évaluation minutieuse de la santé des patients avant toute administration de ces extraits, afin de prévenir tout risque d'interaction médicamenteuse indésirable (Boateng, 2022).

II-B-7. Conclusion

Le *G. biloba*, matière première très prisée, est utilisé non seulement en médecine mais aussi en technologie industrielle. Sa teneur en ginkgolides, bilobalides, flavonoïdes et autres ingrédients bioactifs contribue à sa large application. Actuellement, le Ginkgo est un complément alimentaire à base de plantes (EGb761); il est également utilisé en médecine complémentaire et comme additif cosmétique. Ses produits gagnent en popularité dans le monde entier. Son action principale vise à soulager et/ou prévenir les dysfonctionnements du système nerveux central en régulant le niveau de cytokinines, d'enzymes antioxydantes, de kinases et de récepteurs, et en modifiant l'activité du facteur d'activation plaquettaire. De plus en plus d'études sont menées sur les propriétés bénéfiques pour la santé des acides ginkgoliques : leur activité anticancéreuse, neuroprotectrice et antibactérienne est en cours d'évaluation. Malgré son utilisation traditionnelle millénaire en médecine chinoise pour traiter divers maux, l'utilisation du *G. biloba* suscite des préoccupations en raison des interactions potentielles avec les médicaments.

En résumé, le *G. biloba* reste un sujet de recherche prometteur pour les scientifiques, offrant des opportunités dans le domaine médical et alimentaire. Son potentiel thérapeutique et ses applications industrielles continuent d'être explorés, notamment pour le développement de nouveaux produits et la purification des extraits. L'expansion du marché des produits à base de *G. biloba* pourrait réduire la nécessité d'importer la plante, ce qui représenterait une solution plus écologique.

- Chapitre III -

***Polyphénols du Ginkgo biloba : Nouvelles
Perspectives pour le Traitement de la Variole***

Chapitre III : Polyphénols du *Ginkgo biloba* : Nouvelles Perspectives pour le Traitement de la Variole

III.1. Introduction

L'émergence récente de la monkeypox, une menace mondiale découlant du virus de la monkeypox (MPXV), génétiquement proche du virus de la variole, a suscité des préoccupations majeures en santé publique. Cette étude se concentre sur l'exploration des interactions moléculaires au niveau des enzymes clés impliquées dans la pathogenèse de ces deux virus, à savoir la thymidylate kinase virale de la variole (*Var*TMPK) et sa contrepartie humaine (*Hss*TMPK). Les implications de ces enzymes dans le contexte de la monkeypox soulignent l'urgence de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents, visant à identifier des points d'intervention potentiels pour le développement de traitements antiviraux spécifiques. À travers des approches de docking moléculaire, cette étude explore également les propriétés pharmaco-chimiques des polyphénols naturels extraits des feuilles du *Ginkgo biloba*, mettant en lumière des candidats prometteurs pour une inhibition ciblée de ces enzymes et ouvrant ainsi des perspectives nouvelles dans le domaine de la recherche antivirale.

III.2. Éradication de la Variole : Réussites & défis

Le 8 mai 1980, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement déclaré l'éradication du virus de la variole, marquant ainsi un jalon majeur dans l'histoire de la santé mondiale (Ježek et al., 1987; Fenner et al., 1988). Cette réalisation spectaculaire a été rendue possible grâce à une campagne mondiale de vaccination réussie, démontrant la puissance de la vaccination à grande échelle pour éliminer une maladie potentiellement mortelle de la surface de la planète. Cette victoire historique a eu un impact durable, inspirant des initiatives similaires pour l'élimination d'autres maladies infectieuses et soulignant l'importance de la recherche scientifique et de l'innovation dans la lutte contre ces fléaux (Fenner et al., 1988).

Cependant, malgré l'éradication officielle de la variole, il subsiste des défis et des préoccupations quant à la possibilité de sa résurgence. Les virus peuvent persister dans la nature pendant des décennies, ce qui soulève des inquiétudes quant à une éventuelle réapparition, notamment dans le contexte de la menace potentielle de bioterrorisme (Guimarães et al., 2014; Babkin et Babkina, 2015; Garcia et al., 2021). Par conséquent, maintenir une vigilance constante, des systèmes de surveillance efficaces et des préparations adéquates demeure impératif pour faire face à cette éventualité (Weir, 2001).

Dans un contexte plus large, l'éradication de la variole se profile comme un triomphe majeur pour la santé publique mondiale, soulignant l'impératif de demeurer préparé à affronter les défis continus et à anticiper les menaces futures pour la santé globale.

III.3. Évolution des menaces virales : De la variole à la monkeypox

La variole, également désignée sous le nom de variole humaine, est une maladie virale aiguë hautement contagieuse, attribuée au virus de la variole, ou variola virus, membre de la famille des Poxviridae. Il est reconnu pour sa capacité à se répliquer dans le cytoplasme des cellules hôtes, ce qui est une caractéristique distinctive des poxvirus. Le variola virus code pour plusieurs enzymes essentielles à la réplication et à la transcription de son génome, notamment la thymidylate kinase et la thymidine kinase (Thèves et al., 2014; Garcia et al., 2019). Son éradication historique demeure un triomphe majeur dans la santé publique mondiale, soulignant l'efficacité des campagnes de vaccination à grande échelle (Ježek et al., 1987; Fenner et al., 1988). Cependant, les inquiétudes subsistent quant à la persistance potentielle du virus et aux menaces de bioterrorisme, justifiant la poursuite de la recherche sur la prévention et le traitement de la variole (Weir, 2001; Guimarães et al., 2014; Babkin et Babkina, 2015; Garcia et al., 2019).

Elle se manifeste par un ensemble de symptômes caractéristiques. Le virus est principalement transmis par des gouttelettes en suspension dans l'air, mais il peut également être contracté par contact direct avec des lésions cutanées infectées. Les symptômes typiques de la variole comprennent de la fièvre, des maux de tête, de la fatigue, suivis de l'apparition de lésions cutanées caractéristiques. Ces lésions passent par plusieurs stades, allant de macules à des pustules remplies de liquide, qui évoluent ensuite en croûtes. La présence de ces lésions cutanées est l'un des signes diagnostiques majeurs de la variole.

Depuis 2022, le monde est confronté à une nouvelle menace virale, la monkeypox, causée par le virus de la monkeypox (MPXV), membre du genre Orthopoxvirus, famille des Poxviridae. La monkeypox, rappelant la variole par ses symptômes et sa parenté génétique, suscite des inquiétudes mondiales quant à sa propagation et à son contrôle (Petersen et al., 2019; Almeahadi et al., 2022; Chakraborty et al., 2022). Le 23 juillet 2022, l'OMS a déclaré la monkeypox comme une urgence de santé publique d'intérêt international, soulignant la nécessité de la surveillance et de la recherche pour contrer sa propagation (Directeur général de l'OMS, 2022).

L'épidémie de monkeypox, avec 79 655 cas confirmés signalés dans environ 106 pays jusqu'au 16 Novembre 2022 (Musa-Booth et al., 2023; Thakur et al., 2023), soulève des questions sur son origine et les facteurs de sa diffusion rapide. Les interactions complexes entre les agents pathogènes, les environnements humains et animaux, et les changements socio-économiques nécessitent une approche multidisciplinaire pour comprendre et contrôler efficacement la monkeypox.

Alors que les efforts se multiplient pour mieux comprendre et contrôler la monkeypox, la vigilance mondiale demeure essentielle pour faire face à cette nouvelle menace sanitaire émergente. Des investissements continus dans la recherche sur les maladies infectieuses, la surveillance épidémiologique et la préparation aux pandémies sont nécessaires pour protéger la santé publique mondiale contre les futures épidémies de monkeypox et d'autres maladies infectieuses émergentes.

III.4. Enzymes & protéines liées à la variole : Leurs rôles & implications dans d'autres maladies

Les enzymes et protéines associées à la variole jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de cette maladie virale, participant à divers mécanismes permettant au virus de se répliquer et de se propager dans l'organisme. Deux de ces enzymes, *Var*TMPK et *Hss*TMPK, ont suscité un intérêt particulier en raison de leur spécificité vis-à-vis du virus de la variole. *Var*TMPK est une thymidylate kinase virale, tandis que *Hss*TMPK est l'équivalent humain de cette enzyme. Ci-après, les deux enzymes seront examinées en détail, mettant en lumière leur rôle, leur mode d'action, et leur implication potentielle dans d'autres pathologies.

*Var*TMPK (*Thymidylate Kinase du virus de la variole de variolae*) :

- ✓ Rôle : *Var*TMPK est une enzyme essentielle au virus de la variole, car elle joue un rôle clé dans la biosynthèse de l'ADN viral. Elle catalyse la phosphorylation de la thymidine, produisant de la thymidinemonophosphate (TMP), qui est un précurseur nécessaire pour la synthèse de l'ADN viral.
- ✓ Mode d'action : *Var*TMPK convertit la thymidine en TMP en utilisant l'ATP comme donneur de phosphate. Ce TMP est ensuite utilisé pour incorporer de la thymidine dans la chaîne d'ADN viral en cours de répllication.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : *Var*TMPK est spécifique au virus de la variole. Il n'est pas directement impliqué dans d'autres maladies. Étant donné la rareté du virus de la variole, ses implications se limitent principalement à la recherche et au développement de médicaments antiviraux (Weiss et al., 2004).

HssTMPK (Thymidylate Kinase humaine) :

- ✓ Rôle : *HssTMPK* est une enzyme humaine présente dans les cellules humaines. Elle participe à la régulation de la production de thymidylate, une base nucléotidique importante pour la synthèse de l'ADN. Cependant, elle n'est pas spécifiquement associée à la maladie de la variole.
- ✓ Mode d'action : *HssTMPK* catalyse la phosphorylation de la thymidine, produisant de la thymidinemonophosphate (TMP), qui est utilisée dans la synthèse de l'ADN cellulaire. Elle régule la production d'ADN nécessaire pour la division cellulaire normale.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Bien que *HssTMPK* ne soit pas directement impliqué dans la variole, des altérations de son activité peuvent être liées à des troubles de la synthèse de l'ADN et de la division cellulaire, comme le cancer (Carreras et Santi, 1999). Elle est également importante pour la réponse immunitaire et la résistance aux médicaments antiviraux (Koczor et al., 2013).

Ces enzymes ont des rôles distincts dans le contexte de la maladie de la variole, mais seule *VarTMPK* est spécifiquement liée au virus de la variole. *HssTMPK* est essentielle pour les processus cellulaires normaux et peut être impliquée dans des maladies autres que la variole. Cependant, ces deux enzymes ne sont pas les seules impliquées dans la variole. D'autres enzymes et protéines virales jouent également un rôle crucial, bien que leur spécificité puisse varier. Par exemple, l'ARN polymérase virale est essentielle à la transcription de l'ADN viral en ARN messager, un processus clé dans la réplication virale. De plus, certaines protéines virales interagissent avec le système immunitaire de l'hôte, modulant ainsi la réponse antivirale :

Protéine K3L (VarK3L et HssK3L) :

- ✓ Rôle : La protéine K3L inhibe la réponse immunitaire de l'hôte en interférant avec les protéines de signalisation immunitaire, telles que la protéine kinase R (PKR) (Park et Lins, 2007).
- ✓ Mode d'action : Elle se lie à l'ARN double brin, empêchant l'activation de PKR et réduisant la réponse antivirale (García et al., 2006).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : La protéine K3L est spécifique au virus de la variole et n'est généralement pas associée à d'autres maladies (Park et Lins, 2007).

Protéine B22R (VarB22R et HssB22R) :

- ✓ Rôle : Cette protéine est un inhibiteur de l'interféron alpha/bêta (IFN- α/β) de l'hôte (Smith et Moss, 1999).
- ✓ Mode d'action : Elle se lie aux IFN- α/β , inhibant ainsi la réponse immunitaire de type I (Smith et Moss, 1999).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : La protéine B22R est spécifique au virus de la variole.

Protéine A46R (VarA46R et HssA46R) :

- ✓ Rôle : Cette protéine agit comme un régulateur de la réponse immunitaire de l'hôte.
- ✓ Mode d'action : Elle module la production d'interleukine-18 (IL-18) par les cellules hôtes.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : La protéine A46R est spécifique au virus de la variole.

Protéine A56R (VarA56R et HssA56R) :

- ✓ Rôle : Cette protéine est impliquée dans l'échappement viral des cellules hôtes.
- ✓ Mode d'action : Elle interagit avec les protéines de signalisation intracellulaire pour favoriser la réplication virale.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : La protéine A56R est spécifique au virus de la variole.

Le rôle de ces enzymes et protéines dans d'autres maladies est également en cours d'investigation. Par exemple, des recherches suggèrent que *HssTMPK* pourrait être une cible pour le développement de médicaments anticancéreux. Ces implications dans d'autres pathologies soulignent l'importance de la compréhension de ces composants pour la santé humaine et la lutte contre d'autres maladies.

III.5. Perspectives sur les traitements antiviraux de la variole

Le traitement de la variole repose sur l'utilisation de médicaments antiviraux approuvés par des organismes de santé réputés. Parmi ceux-ci, le Tecovirimat, le Cidofovir, le Brincidofovir et le Ribavirin se distinguent par leur efficacité (Garcia et al., 2021 ; Chakraborty et al., 2022; Gercek et al., 2022; Thakur et al., 2023) (cf. [Figure III-1](#)). Notamment, le Tecovirimat, premier traitement oral approuvé par la FDA pour la variole, offre une option thérapeutique prometteuse (Almehmadi et al., 2022; Chakraborty et al., 2022). Son action inhibitrice sur les protéines virales essentielles souligne son rôle crucial dans le contrôle de la propagation virale, d'autant plus que sa forme intraveineuse élargit les possibilités de traitement (Merchlinsky et al., 2019; Chan-Tack et al., 2019; Russo et al., 2020).

Cependant, malgré ces avancées, les risques potentiels de résurgence de la variole, notamment sous la forme de monkeypox, persistent (Chakraborty et al., 2022). Cette réalité souligne l'importance continue de la recherche et du développement de traitements antivarioliques, ainsi que la nécessité de maintenir une vigilance constante en matière de santé publique.

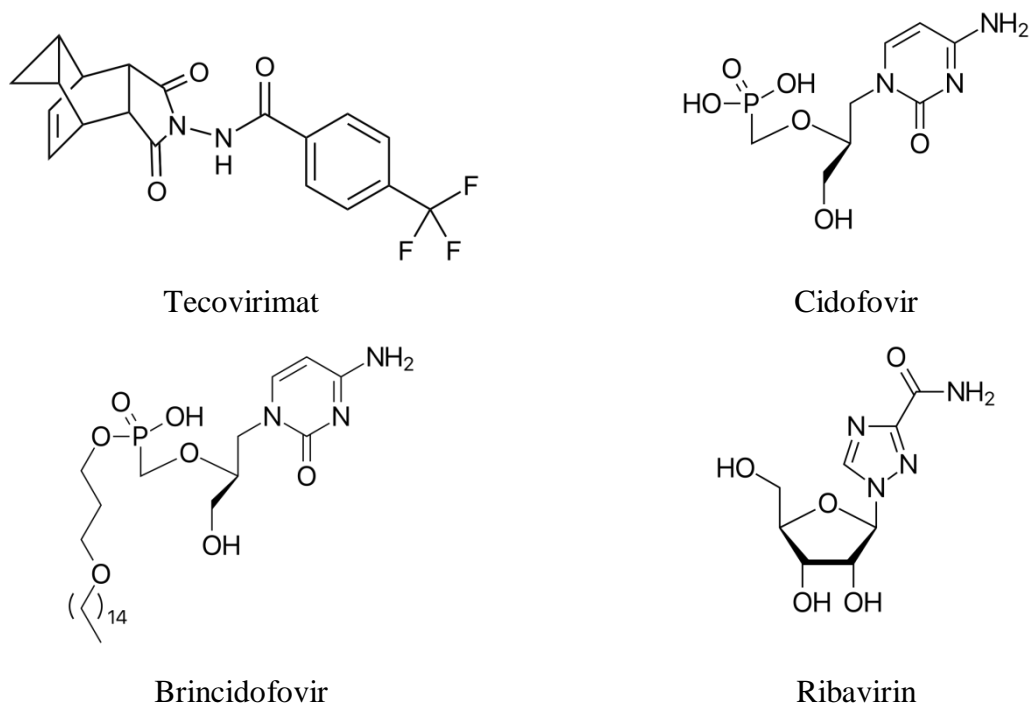


Figure III-1: Agents antiviraux clés dans le traitement de la variole.

Le traitement de la variole, nécessitant l'utilisation de vaccins et de médicaments spécifiques, peut entraîner divers effets secondaires, compromettant la tolérance et l'observance thérapeutique. Parmi les complications signalées, on compte des maux de tête, des éruptions cutanées, des troubles digestifs tels que diarrhée, nausées, vomissements et douleurs abdominales, ainsi que d'autres complications médicales (Rizk et al., 2022; Mohapatra et al., 2023; Sah et al., 2023). Ces effets indésirables soulignent la nécessité de surveiller attentivement les réponses individuelles aux traitements, en particulier lors de l'administration à grande échelle. En parallèle, la recherche doit se concentrer sur le développement de nouvelles thérapies antivirales plus sûres et mieux tolérées pour garantir des traitements plus efficaces et mieux tolérés à l'avenir.

III.6. Interactions enzyme-polyphénol contre la variole

L'étude des enzymes impliquées dans la variole se révèle d'une importance capitale face à la résurgence potentielle de cette maladie et à ses implications pour la santé publique mondiale (Almehmadi et al., 2022; Chakraborty et al., 2022). Cette préoccupation est soulignée par l'OMS, qui a identifié la monkeypox comme une urgence de santé publique internationale

(Directeur général de l'OMS, 2022). De plus, l'utilisation de techniques telles que le docking moléculaire permet d'étudier les interactions entre les enzymes liées à la variole, offrant des perspectives cruciales pour le développement de nouveaux traitements (Koczor et al., 2013). En explorant notamment les interactions entre *Var*TMPK et *Hss*TMPK, cette approche offre des pistes pour la conception de médicaments antivarioliques plus efficaces. Ces traitements ciblant spécifiquement les interactions entre ces enzymes et d'autres protéines associées à la variole pourraient améliorer l'efficacité des thérapies existantes (Koczor et al., 2013).

Parallèlement, la recherche de nouvelles thérapies médicales s'inspire des composés naturels, notamment les polyphénols, qui démontrent une diversité d'activités biologiques prometteuses (Tsao, 2010 ; Young et al., 2022). Parmi ces composés, les polyphénols issus de sources naturelles comme la plante *G. biloba* suscitent un intérêt particulier en raison de leurs effets bénéfiques sur la santé (Qaâdan et al., 2010; Fraga et al., 2019; Luca et al., 2020 ; Ibrahim et al., 2021; Al-Kuraishy et al., 2022). Notamment, les interactions entre les polyphénols naturels du *G. biloba* et les enzymes associées à la variole ont été étudiées pour identifier de potentiels inhibiteurs via le docking moléculaire (Guimarães et al., 2015; Sahoo et al., 2022). Cette approche innovante, appuyée par la méthode computationnelle du docking moléculaire, permet d'évaluer l'affinité entre les polyphénols et les enzymes impliquées dans la variole, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles avancées dans la découverte de médicaments (Guimarães et al., 2015; Sahoo et al., 2022).

III.7. Exploration des interactions entre polyphénols du *G. biloba* & enzymes *Var*TMPK & *Hss*TMPK

III.7.1. Analyse moléculaire du *G. biloba* & docking enzymatique dans la variole

Le *G. biloba*, renfermant une multitude de composés bioactifs, suscite un intérêt croissant en tant que source potentielle d'agents thérapeutiques (Noor-E-Tabassum et al., 2022). Dans le cadre de cette recherche, 135 molécules polyphénoliques provenant du *G. biloba* ont été sélectionnées à partir de données issues de la littérature scientifique (Kobus et al., 2009; Qaâdan et al., 2010; Belwal et al., 2019; Okhti et al., 2021; Liu et al., 2021; Noor-E-Tabassum et al., 2022; Šamec et al., 2022; Gao et al., 2023). Elles sont mentionnées comme L1, L2 et L3.....L135 (cf. Annexe-Structure des Ligands). Leurs structures tridimensionnelles ont été obtenues à partir de bases de données spécialisées, PubChem et ChemSpider (Bolton et al., 2008; Pence et Williams, 2010; Williams, 2011; <http://www.chemspider.com/> ; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Lorsque ces structures 3D n'étaient pas disponibles, elles ont été créées à l'aide du logiciel ChemDraw. Par la suite, le Package d'Orbital Moléculaire (MOPAC) (McNamara et Hillier, 2007) et le Champ de Force Moléculaire Merck (MMFF94x)

(Halgren, 1996) ont été employés via le logiciel MOE pour minimiser les énergies des ligands, assurant ainsi leur stabilité. Cette étape est cruciale car les ligands, qu'ils soient téléchargés ou dessinés, ne sont pas initialement stables (FadlanetNusantoro, 2021).

Parallèlement, des études de docking moléculaire ont été entreprises pour évaluer les interactions entre les enzymes *VarTMPK* (PDB 2V54) et *HssTMPK* (PDB 1E2G) associées à la variole. Les structures cristallographiques de ces enzymes, avec des résolutions tridimensionnelles respectives de 2,40 Å et 1,7 Å, ont été extraites de la base de données RCSB (<https://www.rcsb.org/search>). Leur site actif a été identifié et isolé à l'aide du module "site finder" intégré au logiciel MOE, suivant des protocoles validés (Soga et al., 2007). Pour valider la méthode de docking, un re-docking du ligand de référence a été effectué, avec des valeurs de l'écart quadratique moyen (RMSD) inférieures à 2 Å, conformément aux normes établies (Verdonk et al., 2007; Brooijmans, 2009). Dans cette étude, les valeurs de RMSD obtenues étaient de 1,66 Å pour *VarTMPK* (ID PDB 2V54) et de 1,62 Å pour *HssTMPK* (ID PDB 1E2G). La Figure 2 illustre le recouvrement du ligand co-cristallisé dans le site actif après le re-docking.

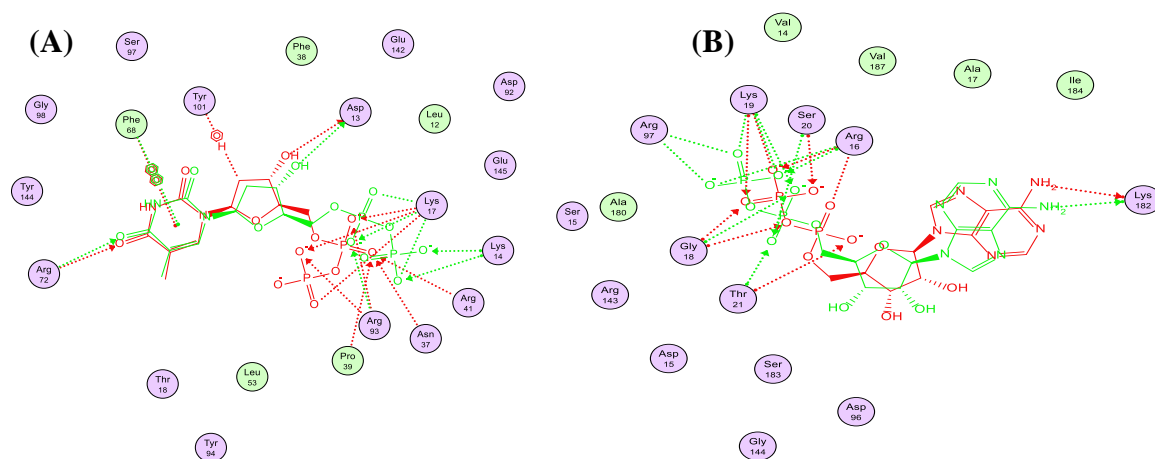


Figure III-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif des enzymes : (A) *VarTMPK* (ID PDB 2V54) et (B) *HssTMPK* (ID PDB 1E2G).

III.7.2. Évaluation des interactions des polyphénols avec *VarTMPK* (PDB ID 2V54)

Parmi les 135 molécules dockées, seules 19 ligands ont obtenu un score élevé par rapport aux ligands de référence, comme indiqué dans le [Tableau III-A1](#) (cf. Annexe-Varirole). Le [Tableau III-A1](#) montre également le nombre de violations des règles de Lipinski. La combinaison des résultats (scores et violations des règles de Lipinski) facilite l'identification des meilleures molécules ayant le potentiel d'inhibition en raison de leur forte affinité avec l'enzyme et de leurs propriétés physico-chimiques acceptables.

- Évaluation des propriétés physico-chimiques des ligands

Pour identifier les ligands ayant un potentiel pour le développement de médicaments administrables par voie orale, une évaluation des propriétés physico-chimiques de chaque molécule a été entreprise conformément aux règles de Lipinski et aux règles de Lipinski étendues (Lipinski et al., 2001; Veber et al., 2002; Lipinski, 2004). Les ligands doivent satisfaire les conditions suivantes : poids moléculaire (PM) ≤ 500 Dalton, degré d'hydrophobicité ($\log P$) ≤ 5 , solubilité ($\log S$) > -4 , nombre de donneurs de liaisons hydrogène (HBD) ≤ 5 , nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (HBA) ≤ 10 et aire de surface polaire topologique (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$. Conformément aux règles de Lipinski, au moins deux de ces critères doivent être respectés pour qu'un ligand puisse être envisagé pour une administration par voie orale (Veber et al., 2002).

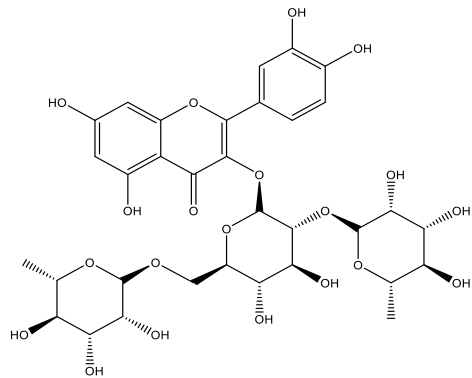
L'évaluation des propriétés physico-chimiques a été effectuée en utilisant SwissADME, une ressource en ligne gratuite qui propose une variété de méthodes de calcul pour prédire d'importantes propriétés des médicaments, telles que les propriétés physico-chimiques, la similitude aux médicaments et le métabolisme des médicaments. Cet outil repose sur SwissADME, un ensemble de programmes autonomes couramment utilisés pour l'analyse de petites molécules dans le domaine de la découverte et du développement de médicaments (Daina et al., 2017). Si les critères de Lipinski ne sont pas tous respectés, cela n'implique pas nécessairement que la molécule est dénuée d'intérêt ; elle peut toujours présenter une valeur potentielle pour d'autres modes d'administration.

- Docking des ligands et interactions moléculaires avec VarTMPK

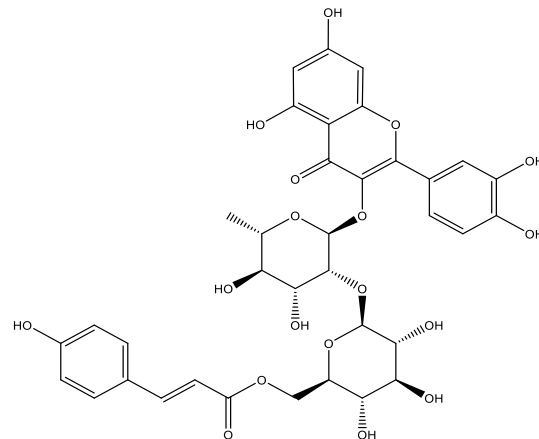
Les résultats du docking des ligands les plus significatifs, combinant les scores de docking et les propriétés physico-chimiques, au sein du site actif de l'enzyme étudiée (VarTMPK), sont exposés dans le [Tableau III-1](#). Le ligand L46 se démarque avec le meilleur score, atteignant $-9,46784306 \text{ kcal/mol}$, par rapport aux scores des molécules de référence (médicaments). De plus, il affiche seulement trois violations des règles de Lipinski, ce qui reste acceptable pour le développement de médicaments (Veber et al., 2002). Le [Tableau III-1](#) synthétise également les interactions des autres ligands au sein du site actif de l'enzyme.

Parmi les 19 ligands qui obtiennent des scores notables par rapport aux ligands de référence, le ligand L42 se distingue en obtenant un score de $-7,75134182 \text{ kcal/mol}$, avec seulement deux violations des règles de Lipinski. Le ligand L114, malgré deux violations des règles de Lipinski, affiche un score élevé de $-7,64507914 \text{ kcal/mol}$. Les ligands L76 et L71 présentent des scores respectifs de $-7,58282042 \text{ kcal/mol}$ et $-7,45252657 \text{ kcal/mol}$, avec une seule violation des règles de Lipinski. Les ligands L83 et L131 (cf. [Figure III-3](#)) se démarquent

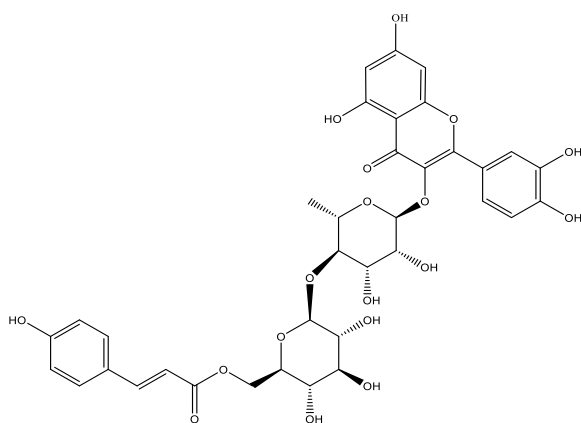
avec des scores de $-7,3898859$ kcal/mol et $-7,03807688$ kcal/mol respectivement, sans aucune violation des règles de Lipinski. Les interactions des ligands étudiés sont visuellement présentées dans les [Figures III-4-15](#), illustrant à la fois les représentations 3D (A) et 2D (B) de ces interactions moléculaires.



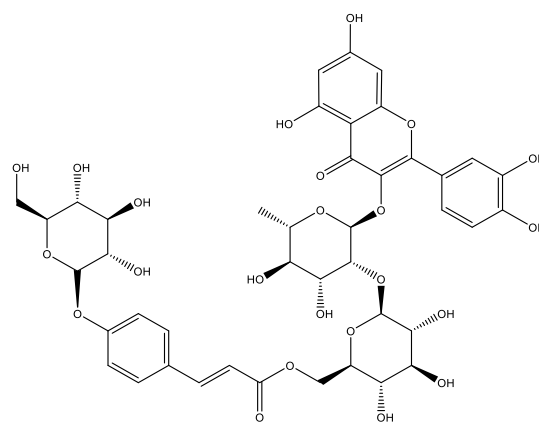
L11



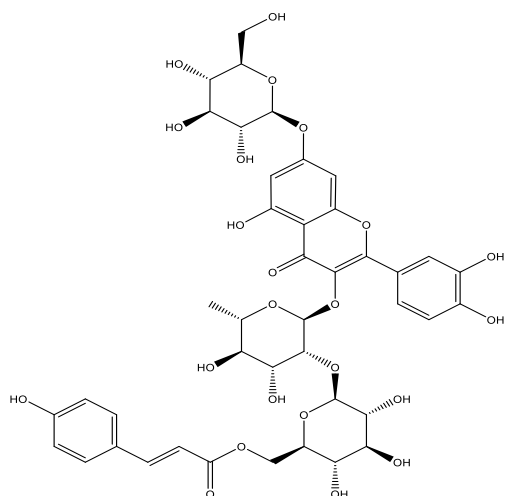
L14



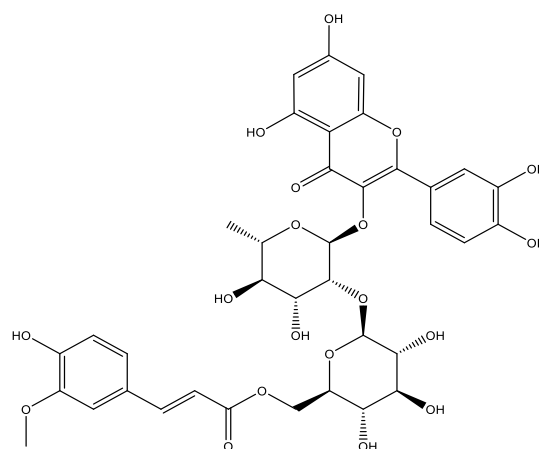
L16



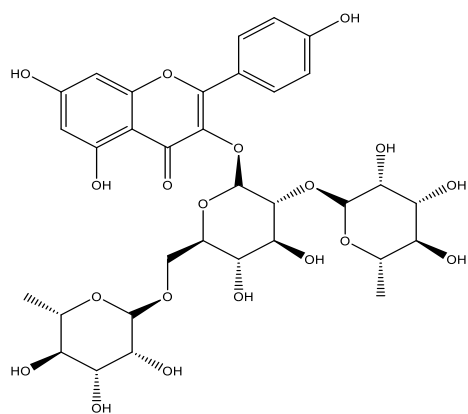
L17



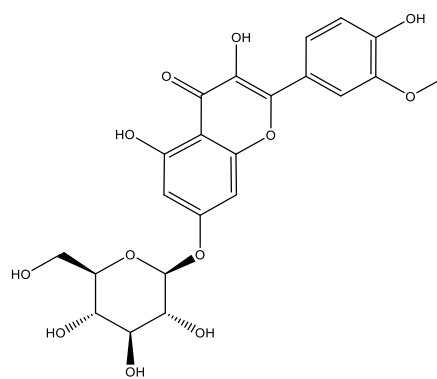
L18



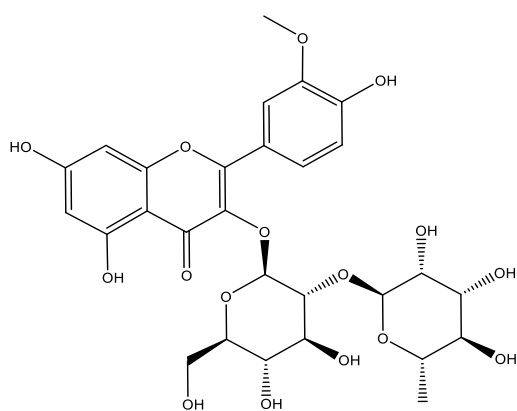
L19



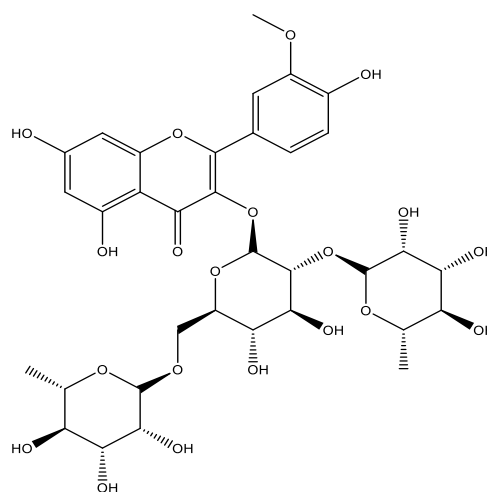
L31



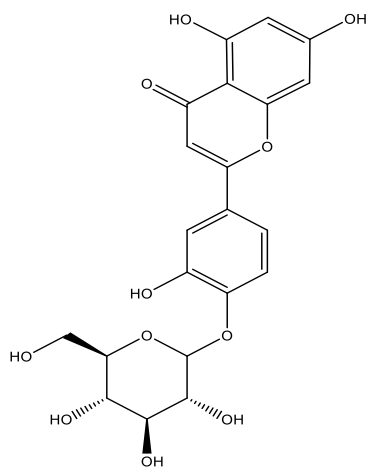
L42



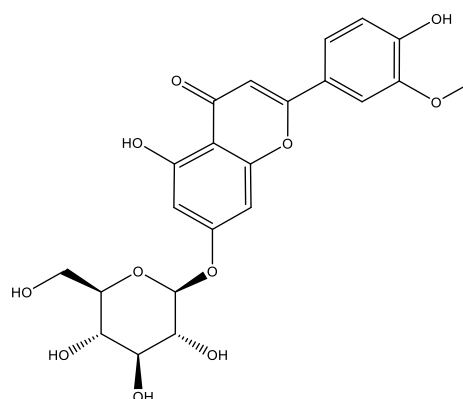
L44



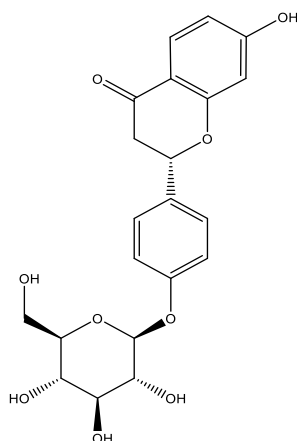
L46



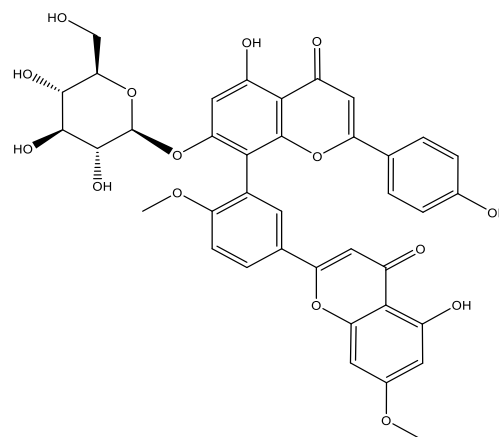
L71



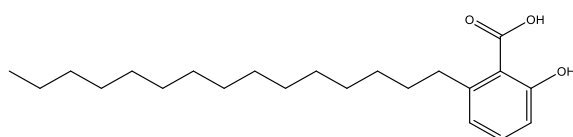
L76



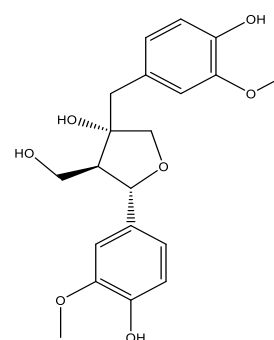
L83 (Liquiritine)



L98



L114



L131 (Olivil)

Figure III-3: Structures des meilleurs ligands inhibant l'enzyme *Var*TMPK.

- Potentiel des meilleurs ligands pour l'inhibition de *Var*TMPK

En raison de leurs scores élevés par rapport aux ligands de référence et de l'absence de violations des règles de Lipinski, les ligands L83 (Liquiritoside ou Liquiritine) et L131 (Olivil) (cf. [Figure III-3](#)) peuvent être considérés comme les meilleures molécules candidates pour inhiber l'enzyme *Var*TMPK, présentant un fort potentiel pour le développement de médicaments administrés par voie orale. La Liquiritine a fait l'objet de nombreuses études en raison de ses avantages thérapeutiques potentiels. Il est reconnu dans la littérature pour sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique et à offrir divers effets bénéfiques, notamment des propriétés anti-Alzheimer, antidépressives, anti-tumorales, anti-inflammatoires, une protection cardiovasculaire, un effet antitussif, une hépatoprotection et une protection cutanée (Qin et al., 2022). Dans l'ensemble, les effets pharmacologiques variés de la Liquiritine font d'elle un composé prometteur pour des recherches plus approfondies et des applications thérapeutiques potentielles dans le traitement de la variole. L'Olivil et ses dérivés se trouvent dans diverses plantes, dont l'olivier, mais les informations sur leurs avantages potentiels pour la santé sont rares (Schumacher et al., 2002; Yamauchi et al., 2005).

Les ligands les plus performants, comme indiqué dans le [Tableau III-1](#), présentant plus de 3 violations des règles de Lipinski en fonction de leurs scores de docking, pourraient être envisagés pour le développement de médicaments administrés par d'autres voies.

Tableau III-1: Scores et types d'interactions des meilleurs ligands sélectionnés et dockés dans le site actif de l'enzyme *VarTMPK* (ID PDB 2V54).

Code de ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L46	-9,46784306	O 45	OD1	ASP 13	H-donneur	2,61	-0,7
		O 29	NZ	LYS 17	H-accepteur	2,73	-6,3
		O 29	NE	ARG 93	H-accepteur	2,94	-0,4
		O 31	ND2	ASN 37	H-accepteur	2,81	-2,2
		O 31	NH2	ARG 41	H-accepteur	2,78	-4,0
		6-cycle	NZ	LYS 14	pi-cation	4,37	-1,3
L11	-9,31497383	O 38	OD1	ASP 13	H-donneur	2,61	-0,9
		O 29	NZ	LYS 17	H-accepteur	2,74	-6,4
		O 29	NE	ARG 93	H-accepteur	2,93	-0,5
		O 31	ND2	ASN 37	H-accepteur	2,80	-2,2
		O 31	NH2	ARG 41	H-accepteur	2,78	-3,9
		O 41	6-cycle	TYR 101	H-pi	4,21	-0,7
6-cycle	NZ	LYS 14	pi-cation	4,36	-1,4		
L19	-9,27572155	O 15	SD	MET 22	H-donneur	3,63	-1,9
		C 31	OE1	GLU 142	H-donneur	3,55	-0,8
		O 4	NZ	LYS 14	H-accepteur	3,08	-2,0
		O 6	NZ	LYS 14	H-accepteur	2,93	-4,7
		O 8	NZ	LYS 17	H-accepteur	3,10	-1,2
		O 9	ND2	ASN 37	H-accepteur	3,20	-0,6
6-cycle	6-cycle	PHE 68	pi-pi	3,82	-0,0		
L18	-8,93659019	O 6	OG1	THR 19	H-donneur	2,95	-1,4
		O 19	OD1	ASP 13	H-donneur	2,65	-3,7
		O 20	NZ	LYS 14	H-accepteur	2,94	-8,4
		C 37	6-cycle	PHE 68	H-pi	3,64	-0,6
L17	-8,91013622	O 8	SD	MET 22	H-donneur	3,39	-1,7
		O 15	OE2	GLU 145	H-donneur	3,20	-3,2
		O 17	O	LEU 12	H-donneur	2,90	-2,1
		O 100	OD1	ASP 13	H-donneur	3,01	-0,9
		O 100	OD2	ASP 13	H-donneur	3,24	-1,0

		O 91	NE	ARG 93	H-accepteur	2,81	-1,2
L16	-8,88232803	O 53	OG1	THR 18	H-donneur	2,79	-0,9
		O 54	ND2	ASN 37	H-accepteur	2,89	-1,2
		6-cycle	6-cycle	PHE 68	pi-pi	3,78	-0,0
L31	-8,56972694	O 31	OD1	ASP 13	H-donneur	3,15	-2,5
		O 49	OD1	ASP 13	H-donneur	2,74	-2,9
L98	-8,51786327	O 68	OG1	THR 18	H-donneur	3,09	-1,0
		O 66	N	LYS 14	H-accepteur	2,90	-1,2
		O 72	NZ	LYS 14	H-accepteur	2,96	-5,1
L14	-8,50422764	O 7	OE2	GLU 145	H-donneur	3,54	-0,6
		O 15	SD	MET 22	H-donneur	3,70	-1,6
		O 4	NZ	LYS 14	H-accepteur	3,04	-1,9
		O 7	NZ	LYS 14	H-accepteur	2,92	-5,2
		O 8	NZ	LYS 17	H-accepteur	3,10	-1,8
		O 9	ND2	ASN 37	H-accepteur	3,11	0,5
		6-cycle	6-cycle	PHE 68	pi-pi	3,91	-0,0
L44	-8,36246586	O 7	OD1	ASP 13	H-donneur	3,03	-2,7
		O 15	OE2	GLU 142	H-donneur	2,85	-1,4
		O 4	NZ	LYS 17	H-accepteur	2,87	-3,2
		6-cycle	NZ	LYS 14	pi-cation	4,09	-3,4
L83	-7,3898859	O 5	N	LYS 14	H-accepteur	3,22	-1,6
		6-cycle	NE	ARG 93	Pi-cation	3,71	-1,2
L131	-7,03807688	O 2	OD1	ASP 13	H-donneur	2,67	-2,1
		O 2	NE	ARG 93	H-accepteur	2,90	-1,1
		O 2	NH2	ARG 93	H-accepteur	2,78	-0,5
		O 3	NH2	ARG 41	H-accepteur	2,52	0,8

Tableau III-2: Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés après le docking.

Code de ligand	Toxicité	PM (g/mol)	LogP	LogS	Donneurs de liaisons H	Accepteurs de liaisons H	TPSA Å ²	Violation de Lipinski
Ref1	NO	376,33	2,71	-4,58	1	3	66,48	0
Ref2	NO	279,19	-2,26	0,52	4	7	145,68	0
Ref3	NO	561,70	4,65	-7,40	3	8	143,91	2
Ref4	NO	244,21	-2,92	0,47	4	7	143,72	0
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0

PM : Poids moléculaire (g/mol) ; TPSA : Surface topologique polaire (Å²) ; logP : Coefficient de partage octanol-eau ; logS : Solubilité dans l'eau.

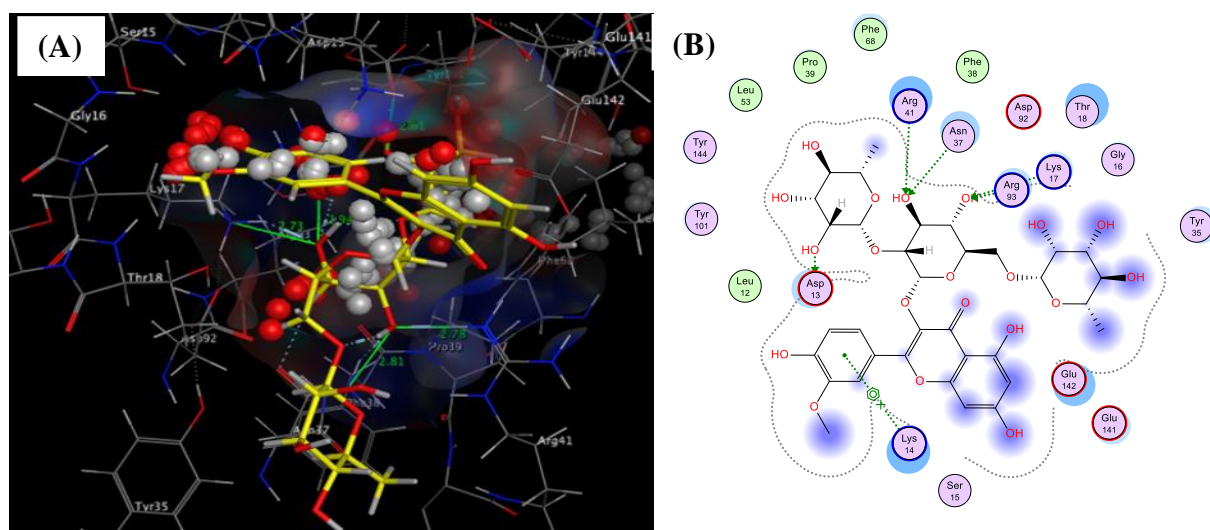


Figure III-4: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Isorhamnétine-3-O-2'',6''-dirhamnosyl-glucoside (L46) et VarTMPK.

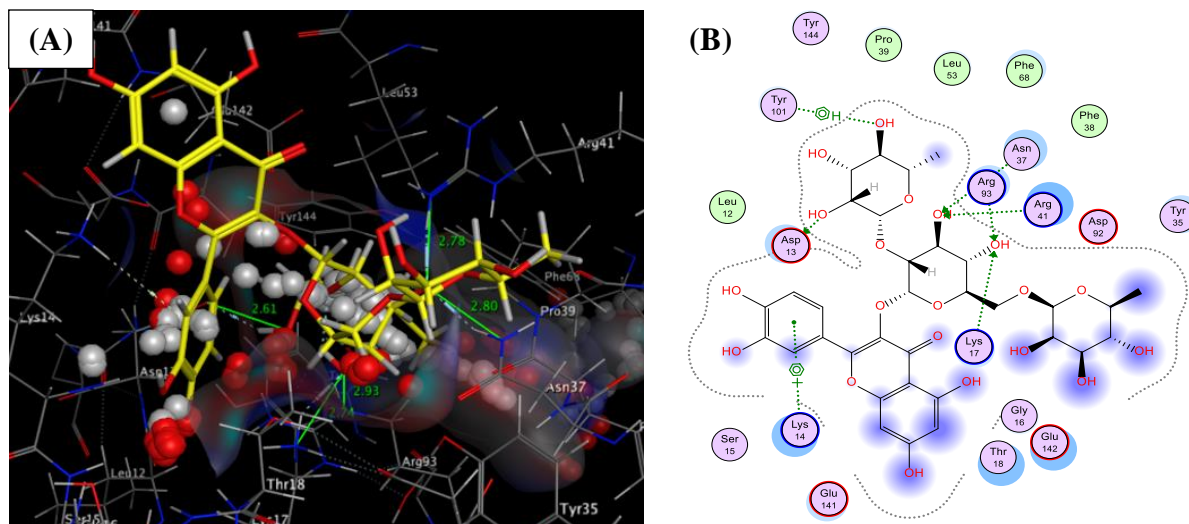


Figure III-5: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-(2'',6''-di-O-rhamnopyranosyl) glucopyranoside (L11) et *VarTMPK*.

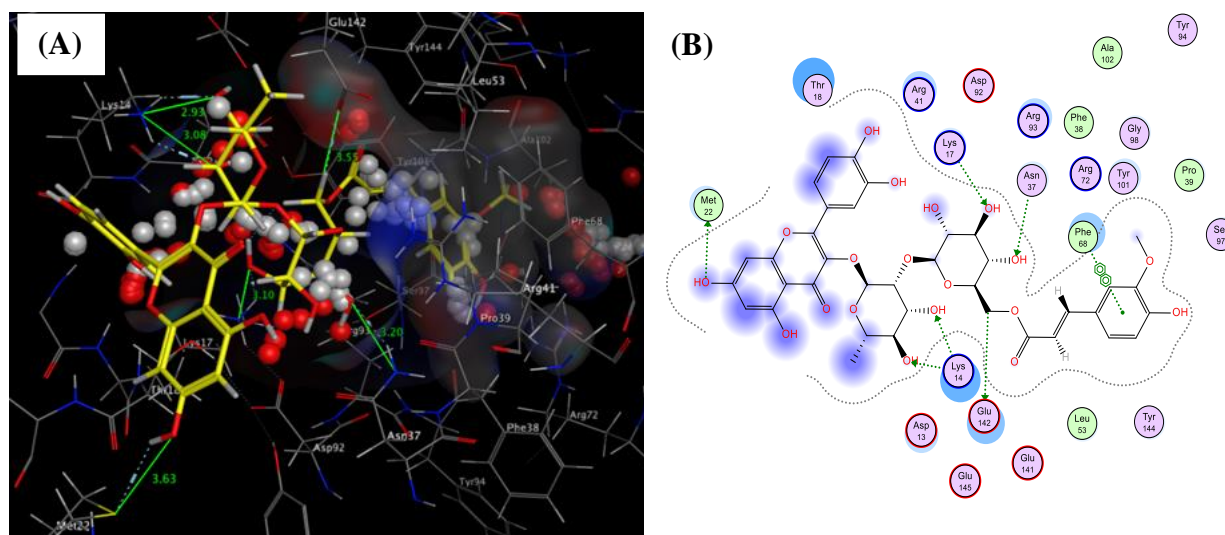


Figure III-6: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2-O-(6-O-E-féruoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-alpha-L-rhamnoside (L19) et *VarTMPK*.

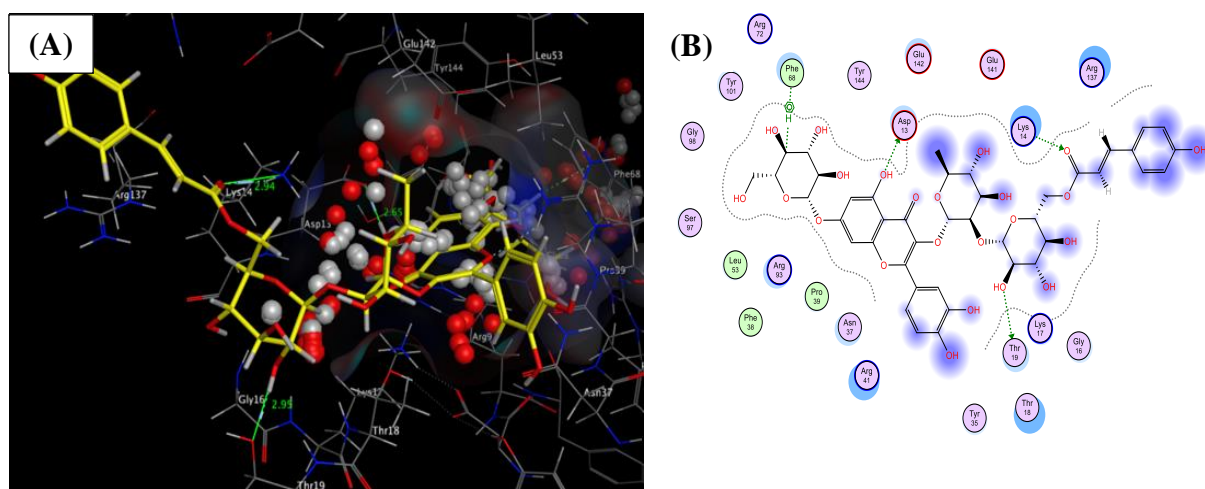


Figure III-7: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et *VarTMPK*.

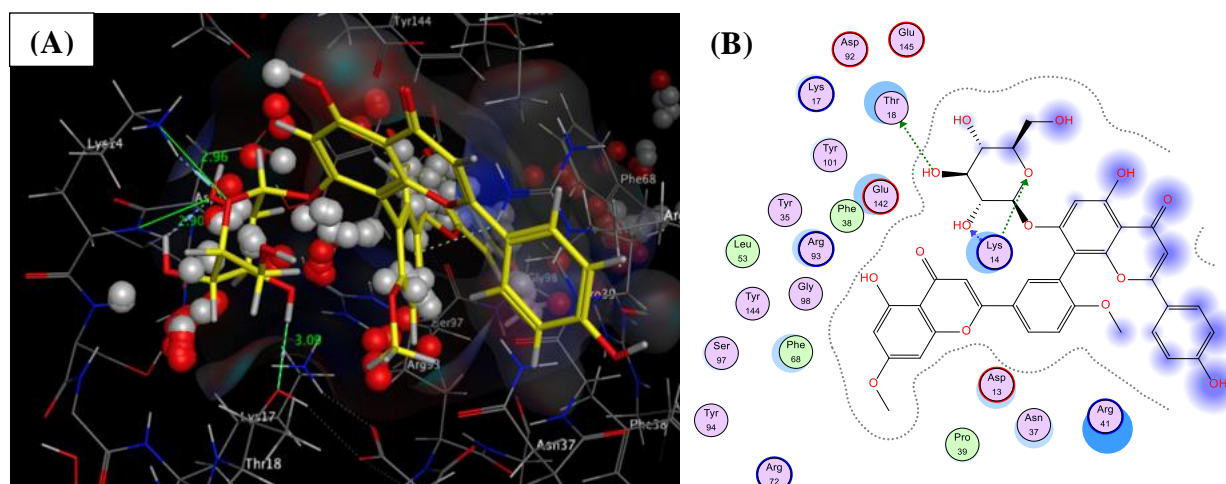


Figure III-11: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Ginkgetine-7''-O-glucoside (L98) et *VarTMPK*.

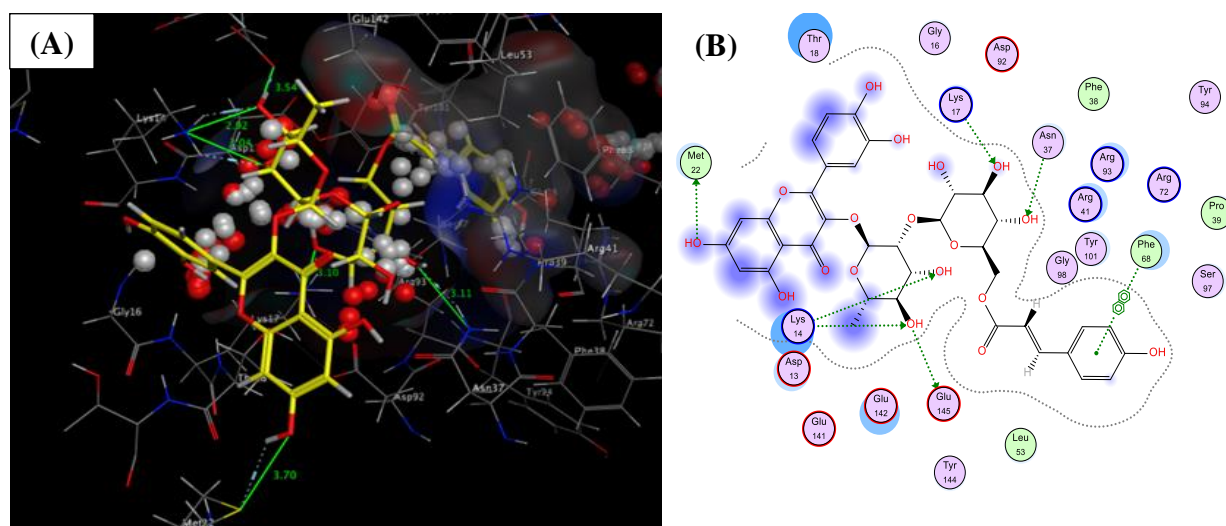


Figure III-12: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-(6'''-trans-p-coumaroyl-2''-glucosyl) rhamnoside (L14) et *VarTMPK*.

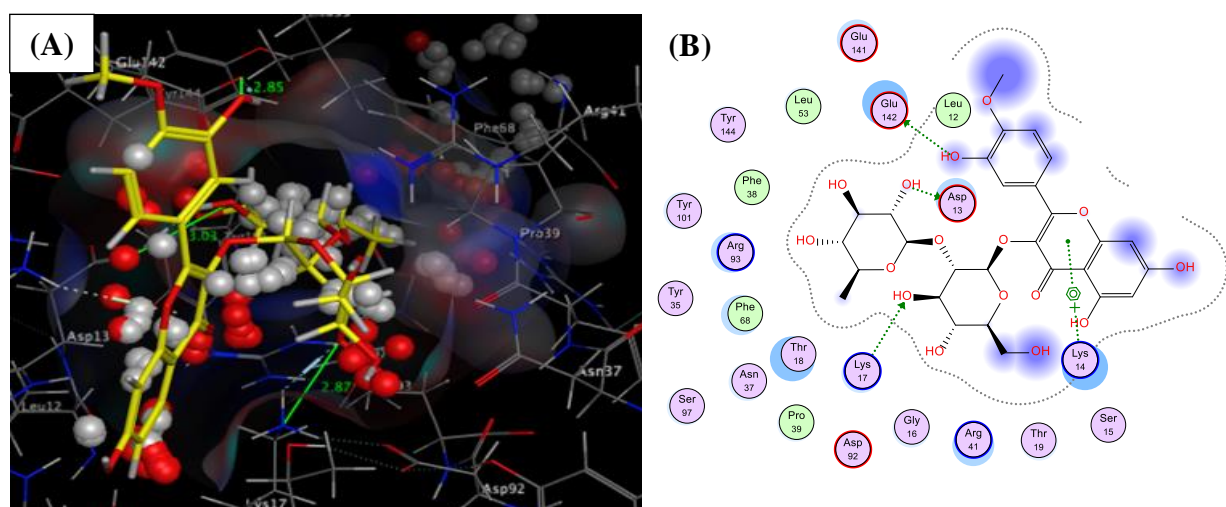


Figure III-13: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Isorhamnétine-3-O-néohespéridoside (L44) et *VarTMPK*.

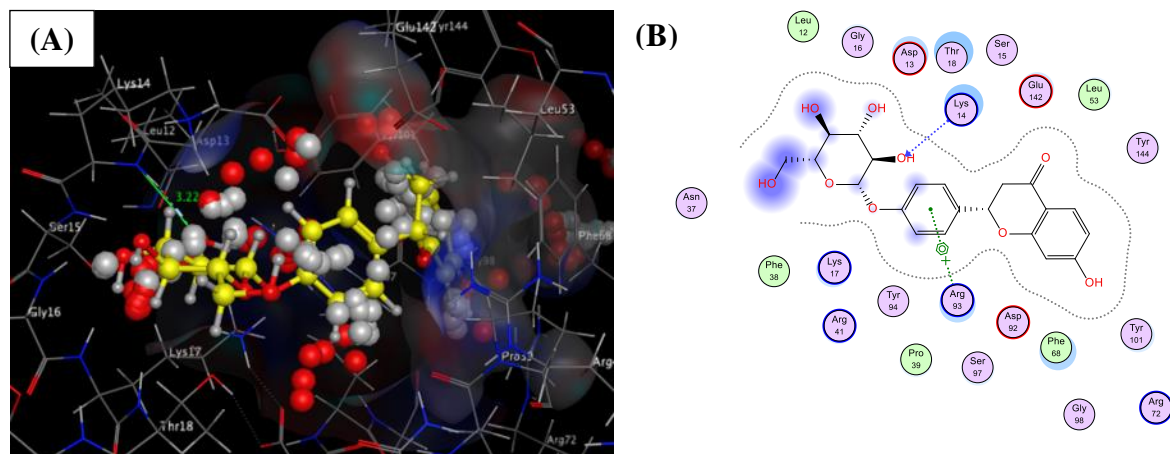


Figure III-14: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Liquiritine (L83) et *VarTMPK*.

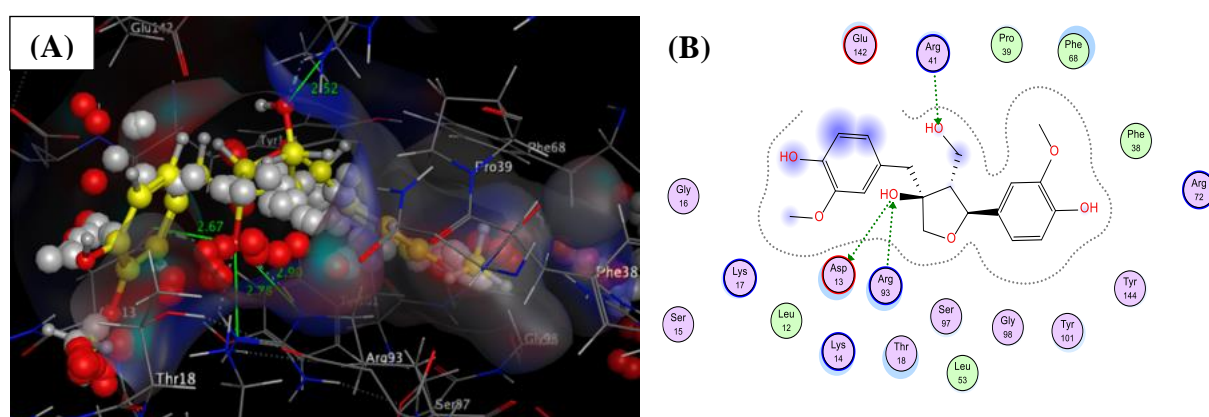
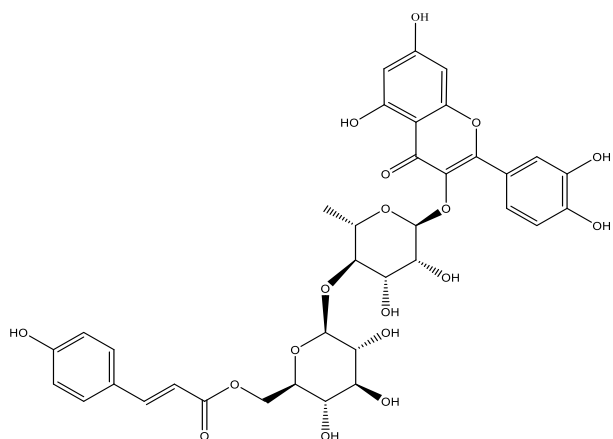


Figure III-15: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre (-)-Olivil (L131) et *VarTMPK*.

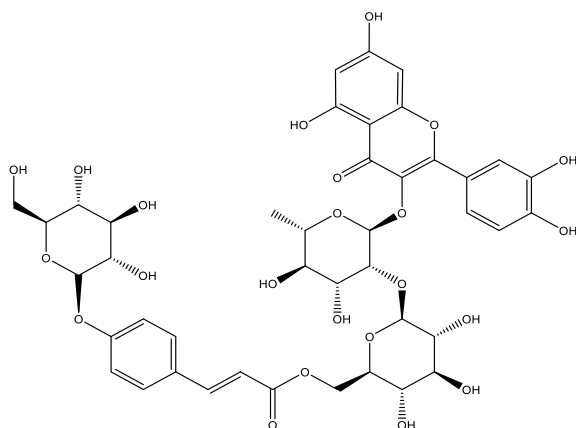
III.7.3. Interactions des polyphénols avec *HssTMPK* (PDB ID 1E2G)

- Performance des ligands

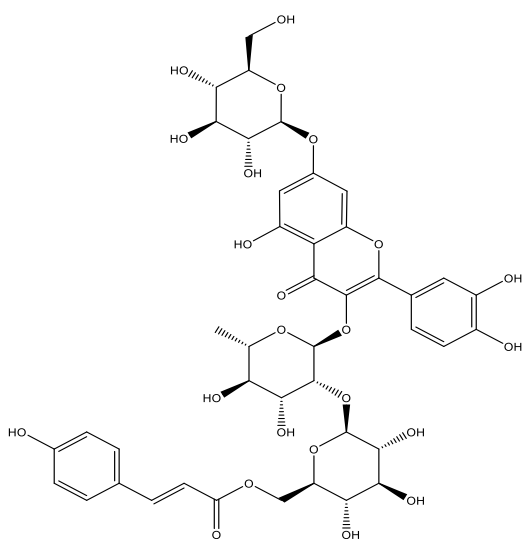
Selon le [Tableau III-3](#), le ligand L18 (cf. [Figure III-16](#)) obtient le meilleur score par rapport aux ligands de référence (médicaments), qui est égal à -8,59033108 kcal/mol avec 4 violations des règles de Lipinski, comme indiqué dans le [Tableau III-4](#). Cela n'est pas très prometteur pour le développement de cette molécule en médicament administré par voie orale, mais cela n'empêche pas l'exploration du reste des molécules (L38, L16, L17, L39, etc.) avec des scores élevés pour d'autres modes de valorisation.



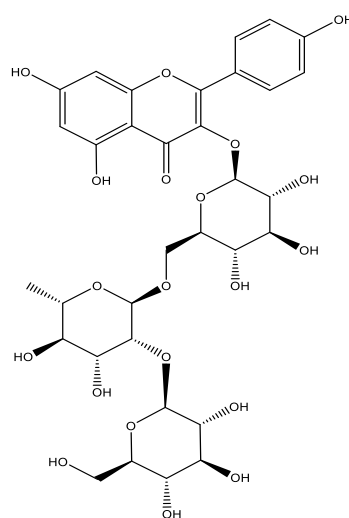
L16



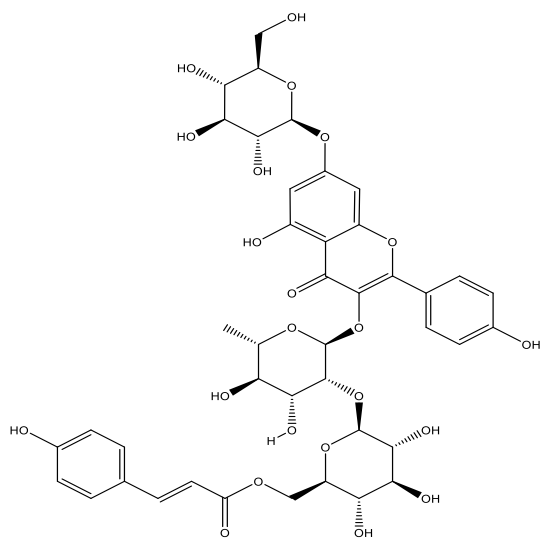
L17



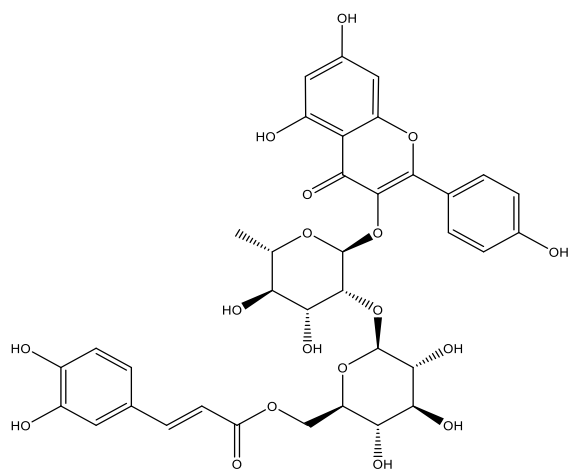
L18



L30



L38



L39

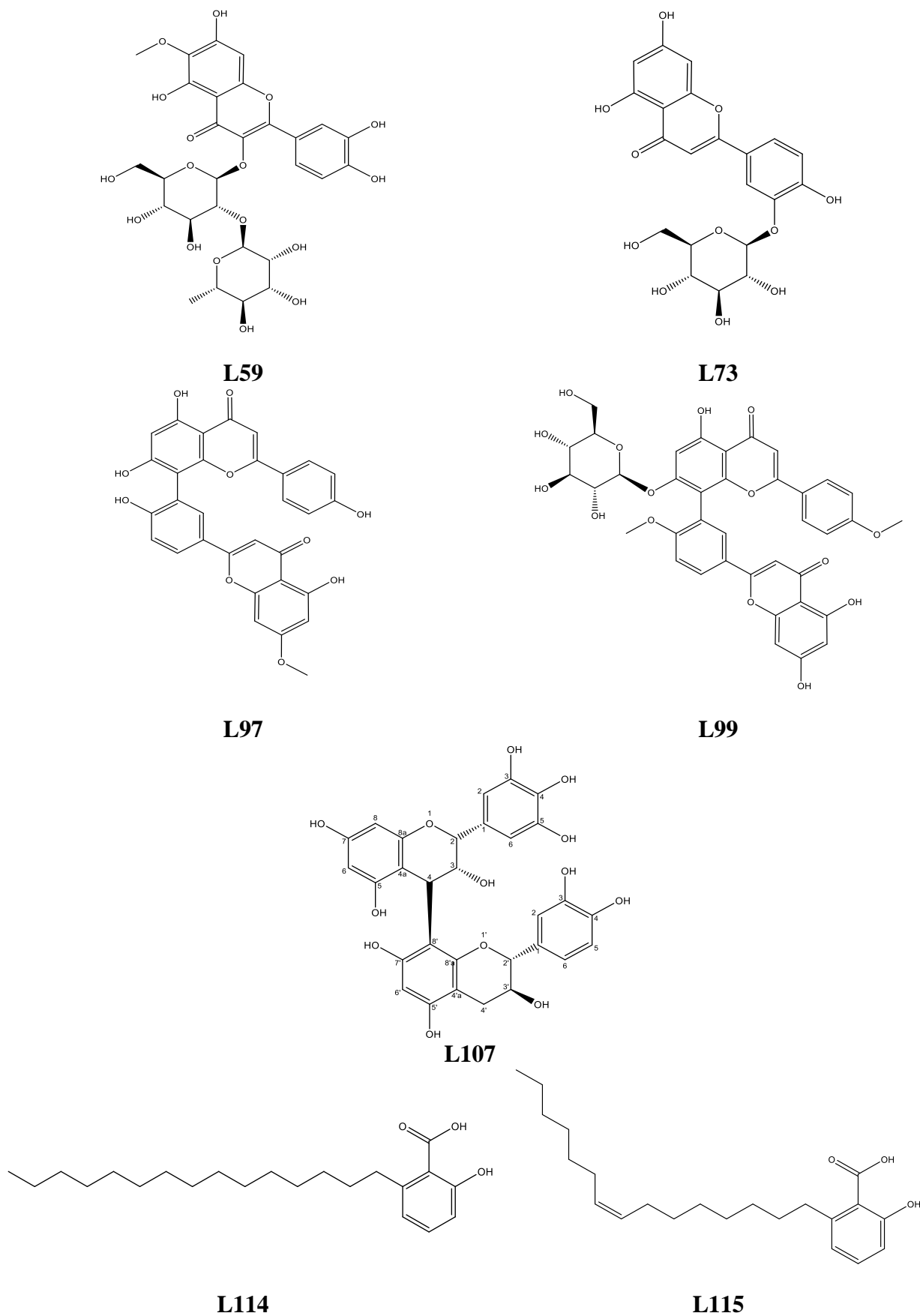


Figure III-16: Structures des meilleurs ligands inhibant l'enzyme *Hss*TMPK.

- Des alternatives prometteuses

Les ligands L97, L59, L30 et L107 (cf. [Figure III-16](#)) obtiennent des scores égaux à -7,76289701 kcal/mol, -7,68738461 kcal/mol, -7,67143154 kcal/mol et -7,62959909 kcal/mol respectivement, ce qui représente des scores importants par rapport aux scores des ligands de référence. Ces derniers ne présentent que 3 violations des règles de Lipinski, ce qui est acceptable pour le développement de médicaments. Une analyse approfondie des résultats obtenus à partir du [Tableau III-B1](#) (cf. [Annexe-Varirole](#)) montre que de nombreux ligands obtiennent des scores importants par rapport aux ligands de référence (une bonne affinité avec l'enzyme étudiée) et de bonnes propriétés physico-chimiques conformes aux règles de Lipinski.

- Les Ligands L114 et L115 : De puissants acides ginkgoliques aux multiples propriétés pharmacologiques

Les ligands L114 et L115 (cf. [Figure III-16](#)) présentent des scores de -6,97769976 kcal/mol et -6,96090031 kcal/mol respectivement, avec seulement 2 violations des règles de Lipinski. Le ligand L73 obtient un score de -6,96422577 kcal/mol et ne présente qu'une violation des règles de Lipinski. Ces ligands sont des acides ginkgoliques, des produits naturels présents dans l'extrait de feuilles de *G. biloba* (EGb), utilisés dans divers secteurs tels que les additifs alimentaires, la médecine, les cosmétiques et les produits de santé.

Les acides ginkgoliques sont connus pour leur activité cytotoxique contre de nombreux types de cancers humains dans divers modèles précliniques in vitro et in vivo. De plus, ces acides présentent une gamme étendue d'activités pharmacologiques, notamment des propriétés antidiabétiques, antibactériennes, antivirales, antifibroses et de protection rénale et neuronale. Il est important de noter que l'acide ginkgolique (GA), présent dans l'extrait de *G. biloba*, peut être hautement allergène, cytotoxique, embryotoxique et neurotoxique à des concentrations élevées. En conséquence, les trois pharmacopées majeures - chinoise, européenne et américaine - ont établi que la concentration de GA dans l'extrait de *G. biloba* ne doit pas dépasser 5 µg/g pour maintenir son efficacité pharmacologique en tant qu'agent antimicrobien, anti-inflammatoire et antitumoral (Liu et Pan, 2012; Boateng, 2022).

- Visualisation des Interactions

Les diagrammes 3D (A) et 2D (B) des interactions des meilleurs ligands étudiés en fonction des scores obtenus sont illustrés dans les [Figures III-17-28](#), respectivement. Le reste des ligands avec de bons scores obtenus est également important et devrait être considéré en dehors des règles de Lipinski.

Tableau III-3: Scores et types d'interactions des meilleurs ligands sélectionnés ayant subi un docking dans le site actif de l'enzyme *HssTMPK* (PDB ID 1E2G).

Code de ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L18	-8,59033108	O 14	OE2	GLU 152	H-donneur	2,84	-2,0
		O 8	N	GLY 144	H-accepteur	3,13	-2,0
		O 13	NH2	ARG 45	H-accepteur	2,92	-2,4
		O 17	NH1	ARG 16	H-accepteur	2,99	-1,5
		C 40	6-cycle	PHE 146	H-pi	4,24	-1,1
L38	-8,56305218	O 21	O	LYS 182	H-donneur	2,64	-3,2
		O 10	NH1	ARG 16	H-accepteur	2,62	-2,0
		O 13	NZ	LYS 19	H-accepteur	2,90	-0,9
		O 15	NZ	LYS 19	H-accepteur	3,09	-1,7
		6-cycle	CD	ARG 143	pi-H	4,85	-0,7
L16	-8,38829517	O 9	O	PRO 43	H-donneur	2,87	-3,3
		O 57	O	LYS 182	H-donneur	2,83	-1,0
L17	-8,19237614	O 7	OD2	ASP 96	H-donneur	2,99	-1,4
		O 8	NH2	ARG 97	H-accepteur	2,88	-3,0
		O 97	N	GLY 144	H-accepteur	3,12	-1,6
L97	-7,76289701	O 10	OE2	GLU 135	H-donneur	2,79	-4,9
		6-cycle	CD	ARG 143	pi-H	4,48	-0,6
		6-cycle	CD	ARG 143	pi-H	3,90	-0,6
L59	-7,68738461	O 8	OD2	ASP 96	H-donneur	3,10	-2,6
		O 15	OD1	ASP 15	H-donneur	3,18	-1,6
		O 16	OE2	GLU 135	H-donneur	3,29	-1,9
		O 7	NH1	ARG 24	H-accepteur	2,91	-3,6
		O 9	NE	ARG 41	H-accepteur	2,77	-3,5
		O 9	NH2	ARG 41	H-accepteur	3,01	-1,6
		O 10	NH2	ARG 45	H-accepteur	2,55	0,7
		O 10	NH2	ARG 97	H-donneur	2,78	-3,9
L30	-7,67143154	O 10	OG	SER 20	H-donneur	2,81	-0,9
		O 82	OE2	GLU 135	H-donneur	2,81	-4,0
		O 3	NH1	ARG 16	H-accepteur	2,55	-2,1
		O 76	NH1	ARG 97	H-accepteur	2,88	-2,2
L39	-7,67032909	O 4	NH2	ARG 24	H-accepteur	3,25	-1,5
		O 6	OG1	THR 21	H-accepteur	2,76	-1,3

		6-cycle	N	GLY 144	pi-H	4,55	-0,6
L107	-7,62959909	O 9	O	LYS 182	H-donneur	3,05	-2,4
		O 11	O	LYS 182	H-donneur	2,95	-2,4
		O 4	NH1	ARG 24	H-accepteur	2,77	-3,6
		O 4	NH2	ARG 24	H-accepteur	2,92	-1,6
		6-cycle	N	SER 20	pi-H	4,44	-1,0
L99	-7,60387993	O 7	N	GLY 18	H-accepteur	3,05	-2,2
		O 74	NH2	ARG 16	H-accepteur	3,13	-0,6
		6-cycle	N	GLY 144	pi-H	3,70	-0,6
L114	-6,97769976	O 1	O	LYS 182	H-donneur	2,79	-3,7
L115	-6,96090031	O 1	O	LYS 182	H-donneur	2,89	-2,3

Tableau III-4: Les caractéristiques physico-chimiques des ligands choisis après le docking.

Code de ligand	Toxicité	PM (g/mol)	LogP	LogS	Donneurs de liaisons H	Accepteurs de liaisons H	TPSA Å ²	Violation de Lipinski
Ref1	NO	376,33	2,71	-4,58	1	3	66,48	0
Ref2	NO	279,19	-2,26	0,52	4	7	145,68	0
Ref3	NO	561,70	4,65	-7,40	3	8	143,91	2
Ref4	NO	244,21	-2,92	0,47	4	7	143,72	0
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2

PM : Poids moléculaire (g/mol) ; TPSA : Surface topologique polaire (Å²) ; logP : Coefficient de partage octanol-eau ; logS : Solubilité dans l'eau.

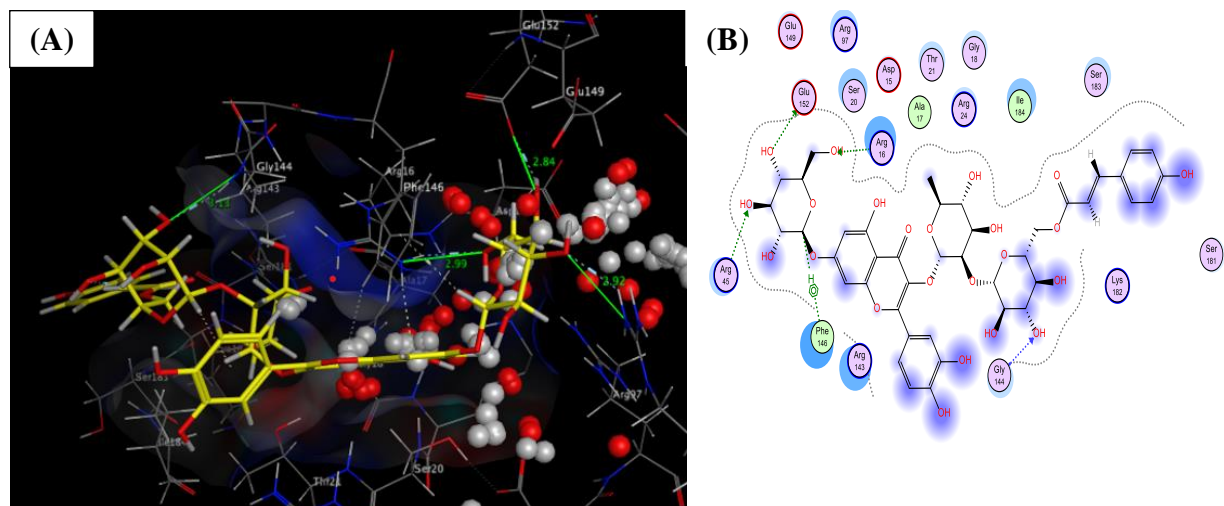


Figure III-17: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et *HssTMPK*.

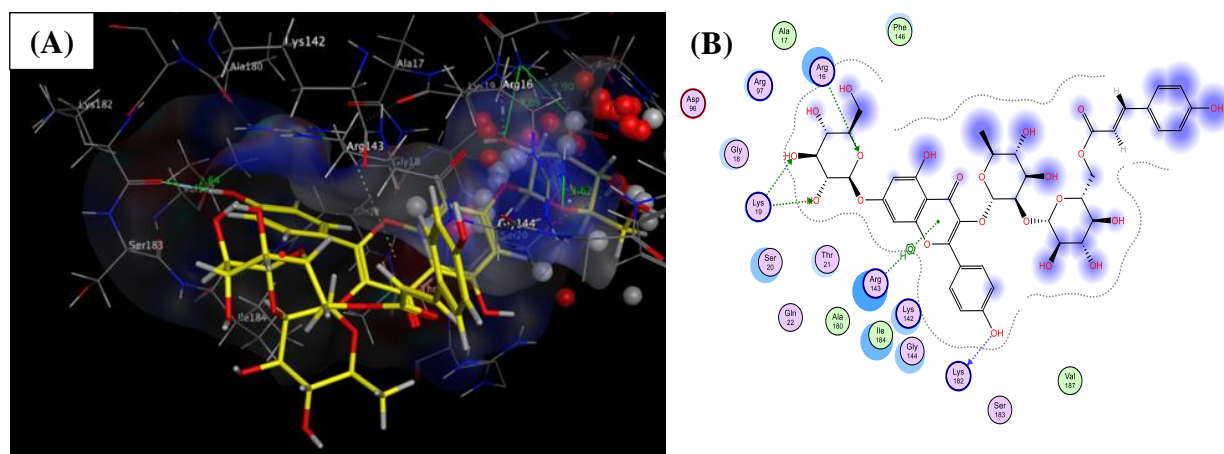


Figure III-18: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L38) et *HssTMPK*.

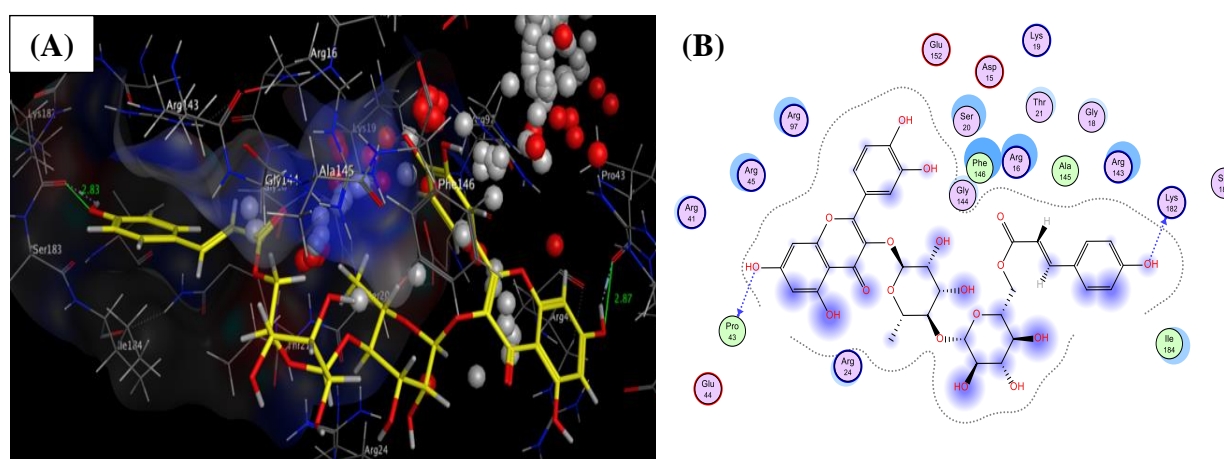


Figure III-19: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl)-glucosyl-rhamnoside (L16) et *HssTMPK*.

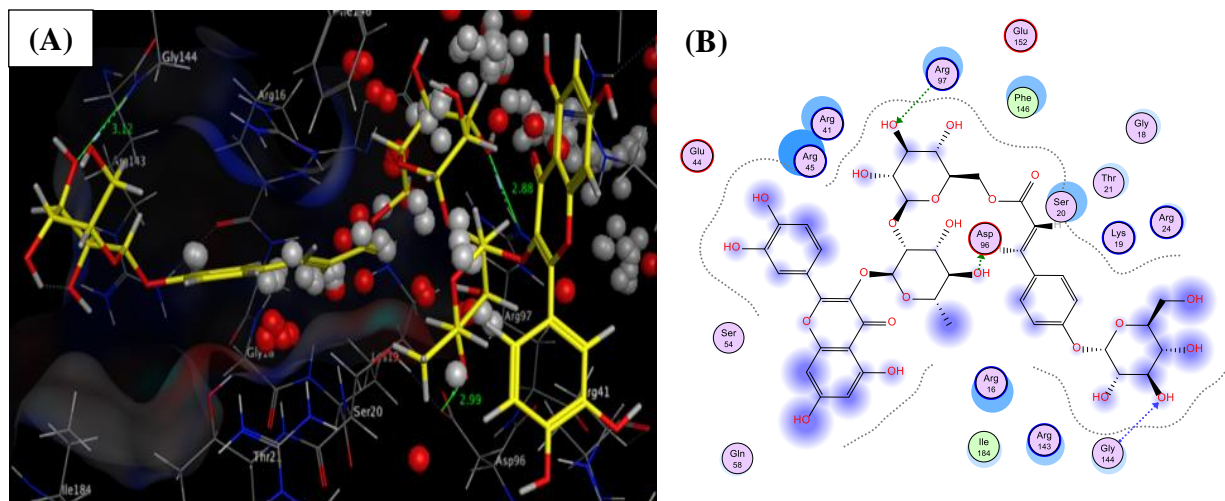


Figure III-20: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2'-{6'-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}]-glucosyl]-rhamnoside (L17) et *HssTMPK*.

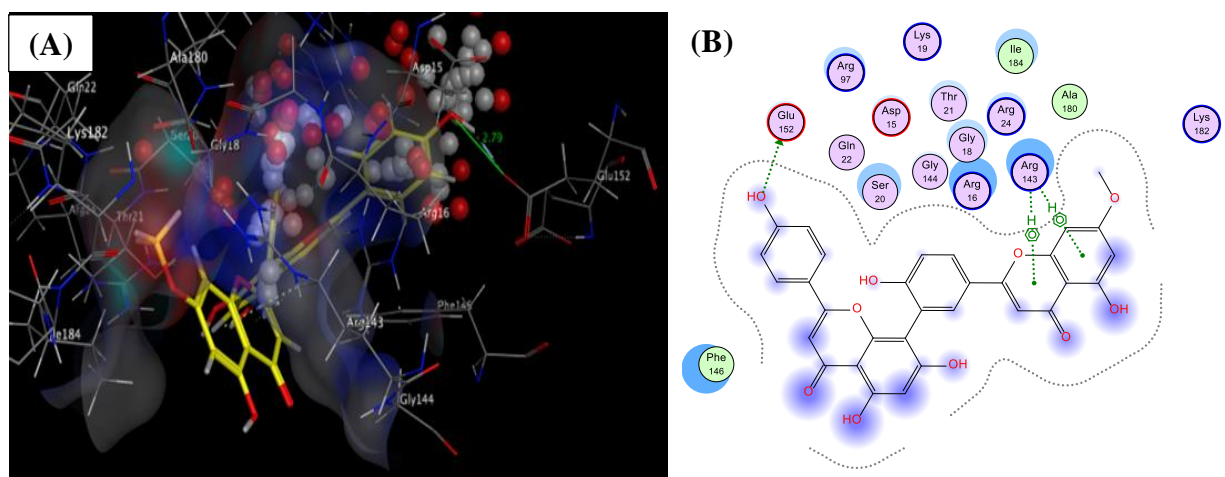


Figure III-21: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre 7-Méthoxyamentoflavone (L97) et *HssTMPK*.

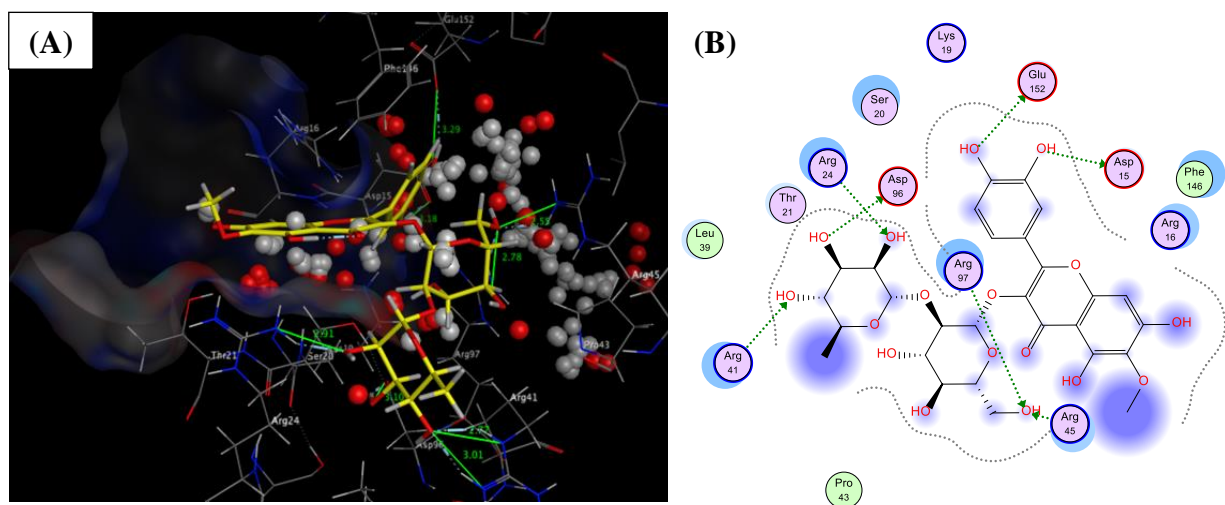


Figure III-22: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Patulétine-3-O-néohespéridoside (L59) et *HssTMPK*.

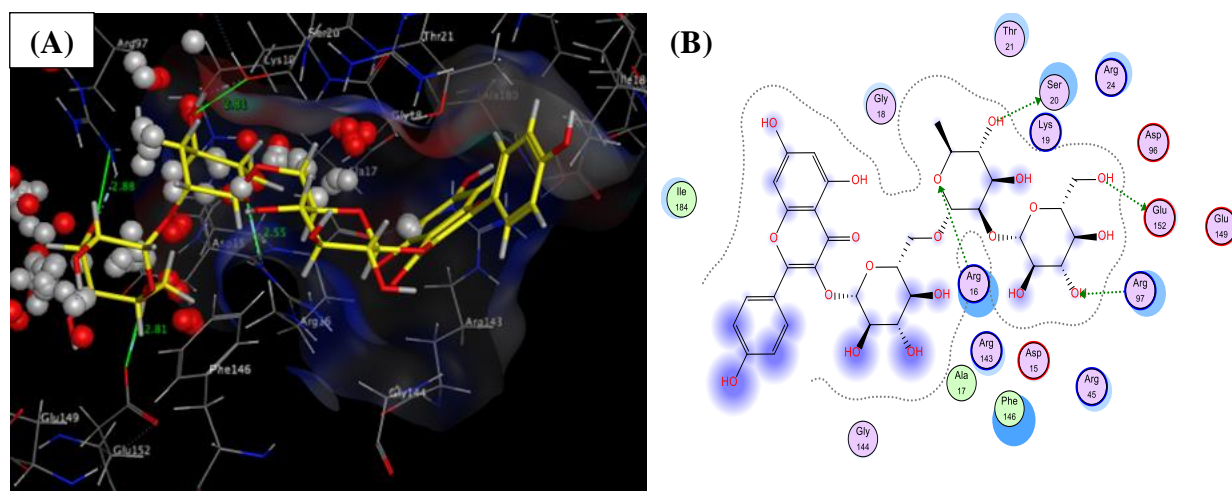


Figure III-23: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-2''-glucosyl-6''-rhamnosyl glucoside (L30) et *HssTMPK*.

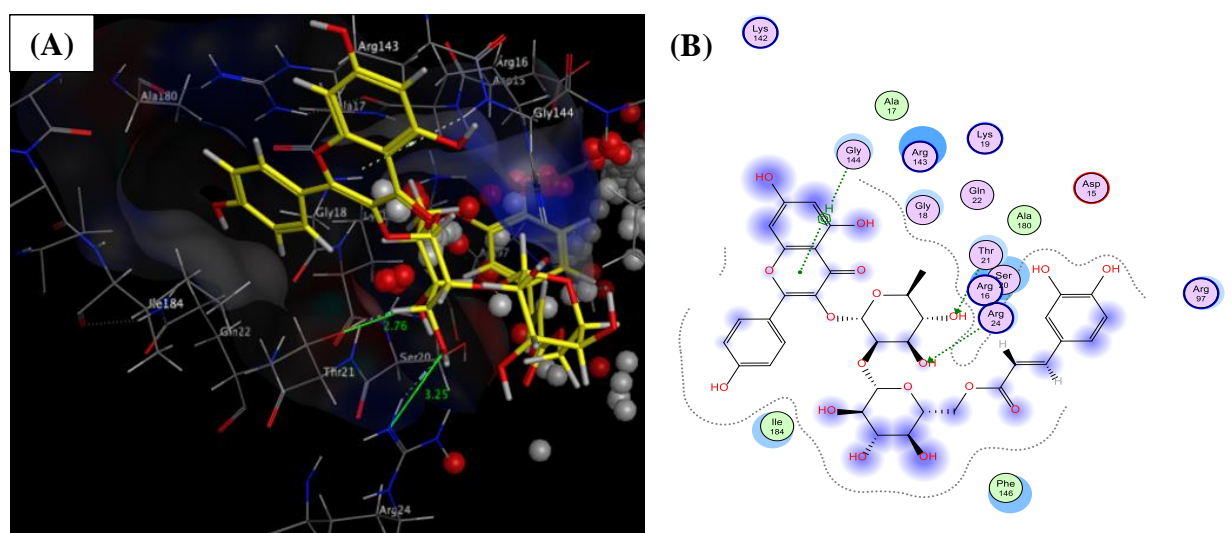


Figure III-24: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-(6-trans-cafféoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside (L39) et *HssTMPK*.

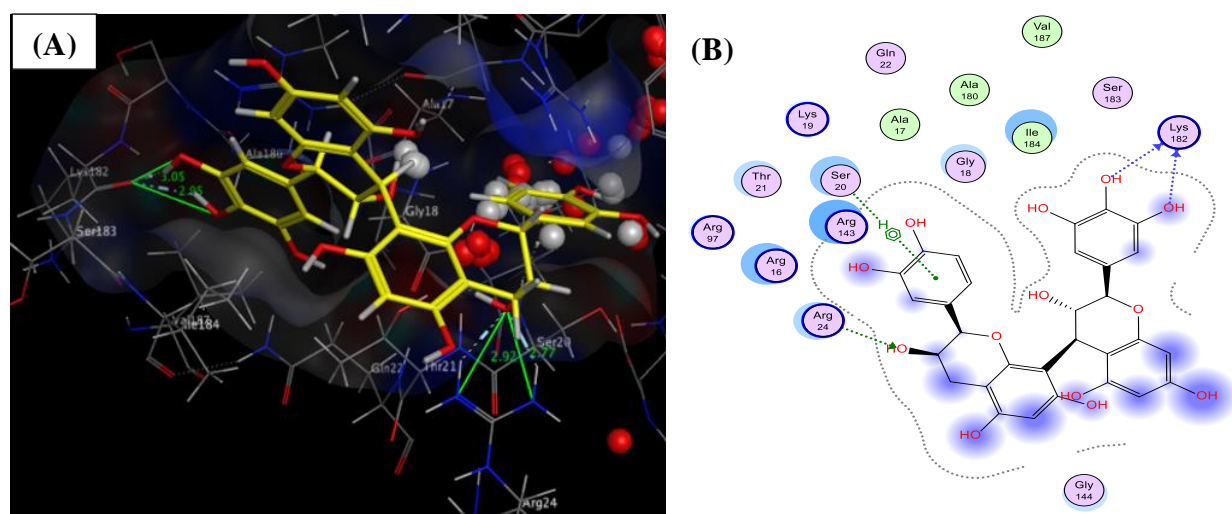


Figure III-25: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Epigallocatechine-(4beta→8)-catéchine (L107) et *HssTMPK*.

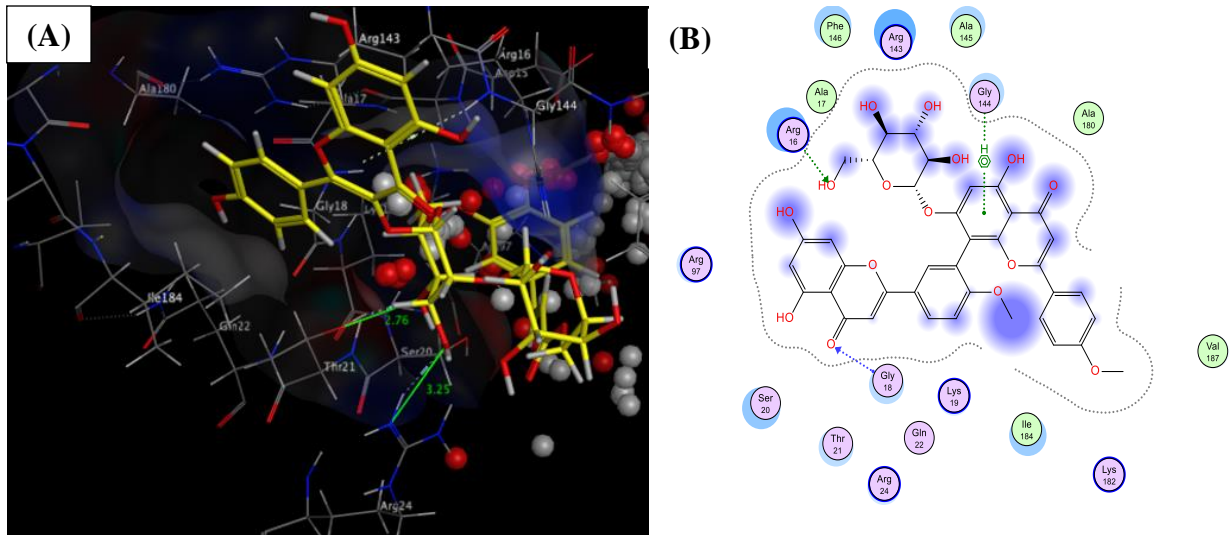


Figure III-26: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Isoginkgetine-7''-O-glucoside (L99) et *Hss*TMPK.

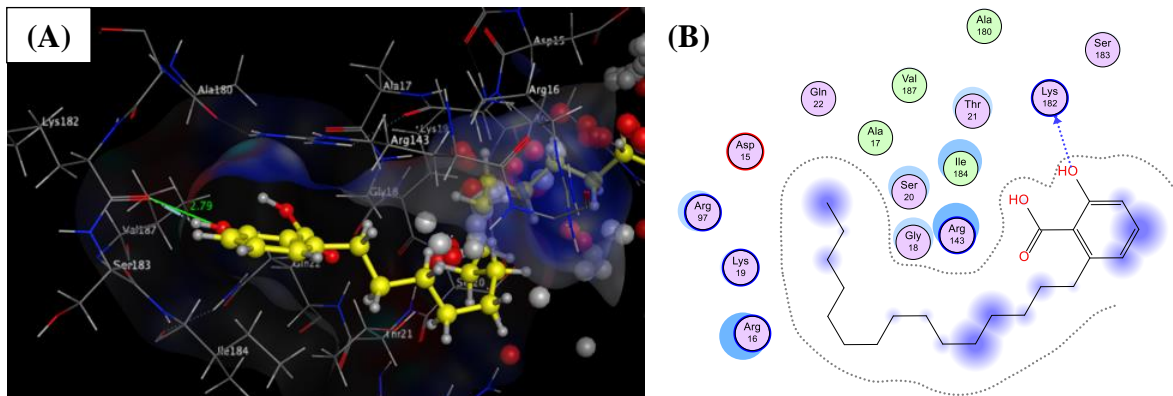


Figure III-27: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Acide ginkgolique C15:0 (L114) et *Hss*TMPK.

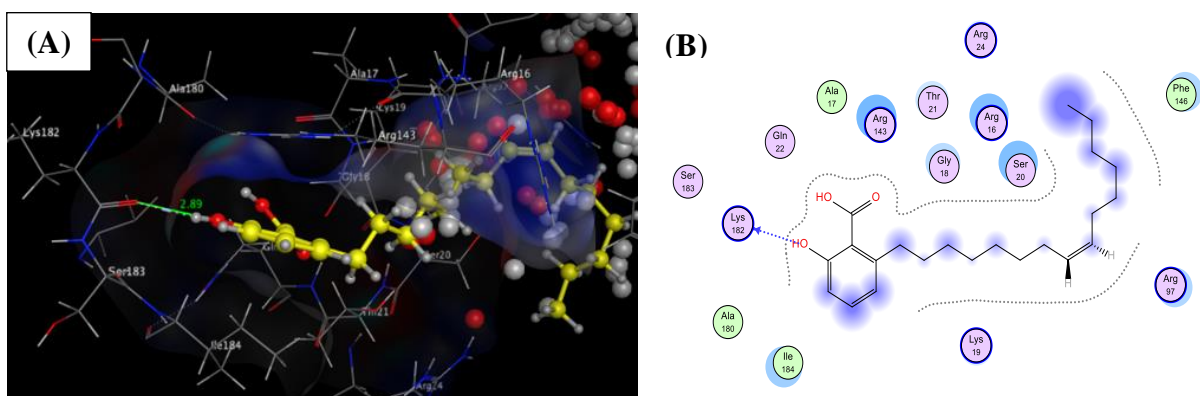


Figure III-28: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Acide ginkgolique C15:1 (L115) et *Hss*TMPK.

III.8. Conclusion

La présente étude menée sur l'affinité entre les polyphénols du *G. biloba* et deux enzymes responsables de la variole (*Var*TMPK et *Hss*TMPK), en utilisant la méthode de docking moléculaire, a abouti à des résultats prometteurs. Les scores élevés obtenus dans l'étude suggèrent que les ligands polyphénoliques ont une forte affinité avec les récepteurs, ce qui est un facteur crucial dans le développement de médicaments. L'étude a également révélé que plusieurs molécules ont montré une meilleure affinité avec les deux enzymes en même temps (L16, L17 et L18), ce qui indique des capacités de multi-ciblage. Cette découverte est particulièrement remarquable, car le ciblage multiple est une approche essentielle dans la découverte de médicaments pour améliorer l'efficacité thérapeutique et réduire la résistance aux médicaments.

La Liquiritine, l'Olivil et les acides ginkgoliques sont des polyphénols qui ont montré une activité prometteuse et modérée pour le traitement de la variole compte tenu des scores de docking obtenus et de leur potentiel de multi-ciblage. La Liquiritine a montré des effets anti-inflammatoires sur diverses maladies liées à l'inflammation, telles que les lésions cutanées, les lésions inflammatoires hépatiques et la polyarthrite rhumatoïde. L'Olivil a montré une activité antioxydante et des dérivés d'Olivil ont été étudiés pour leur utilisation potentielle en tant qu'agents anticancéreux. Les acides ginkgoliques ont montré des propriétés antimicrobiennes et antifongiques. Cependant, il est également connu que les acides ginkgoliques provoquent des réactions allergiques chez certaines personnes.

De plus, les polyphénols étudiés ont montré un potentiel significatif pour le développement de médicaments en respectant les règles de Lipinski, qui stipulent que tout médicament doit avoir certaines propriétés physico-chimiques pour être actif par voie orale. Le fait que les polyphénols satisfont à ces règles est très prometteur, car il augmente la probabilité de leur développement en tant que médicament contre la variole. Les résultats de l'étude confirment également le fort potentiel thérapeutique de la plante *G. biloba*, qui est utilisée en médecine traditionnelle depuis des siècles. Les résultats de l'étude fournissent des preuves supplémentaires du potentiel de cette plante pour le développement de médicaments contre la variole.

En résumé, les résultats de l'étude sont très encourageants et méritent d'être largement exploités pour développer des inhibiteurs potentiels de *Var*TMPK et *Hss*TMPK. Cependant, il est important de noter que des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la sécurité, l'efficacité et les effets secondaires potentiels de ces composés avant qu'ils puissent être utilisés comme médicaments contre la variole. De plus, le développement d'un

médicament est un processus long et complexe qui implique plusieurs étapes de recherche et de test. Par conséquent, davantage de recherches sont nécessaires pour établir la faisabilité de l'utilisation des polyphénols comme médicaments contre la variole. Néanmoins, les résultats de l'étude constituent une avancée significative dans la découverte de médicaments et ouvrent des perspectives prometteuses pour des recherches futures dans ce domaine.

- Chapitre IV -

***Polyphénols : Une Approche Multi-ciblage
contre les Gènes du Cancer Colorectal***

Chapitre IV : Polyphénols : Une Approche Multi-ciblage contre les Gènes du Cancer Colorectal

IV.1. Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente une problématique majeure en matière de santé mondiale, se classant troisième parmi les cancers les plus fréquents et deuxième parmi les causes principales de décès liés au cancer. Cette maladie affecte principalement les hommes, avec un pic de diagnostic entre 65 et 70 ans. Malgré les avancées dans les traitements, les médicaments actuels, bien qu'efficaces, présentent des effets secondaires indésirables. Cela souligne le besoin de rechercher des alternatives thérapeutiques, notamment dans les composés naturels.

Les plantes médicinales, avec leur histoire d'utilisation pour traiter diverses affections, offrent une source riche de composés bioactifs. Dans ce contexte, le *Ginkgo biloba* se distingue par ses propriétés anticancéreuses liées à sa teneur élevée en polyphénols. Cette étude s'appuie sur les avancées en biologie et chimie computationnelle pour explorer de nouveaux composés naturels du *G. biloba*, visant à cibler spécifiquement les biomarqueurs associés au CCR. Les gènes mutés tels que KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, et DCC sont au centre de cette investigation en tant que cibles potentielles pour un traitement plus ciblé et moins nocif.

IV.2. Le Cancer Colorectal : Un aperçu approfondi

Le cancer colorectal, également appelé cancer du côlon ou du rectum, constitue un défi majeur de santé mondiale en tant que troisième cancer le plus répandu et deuxième cause de décès liée au cancer, représentant 10% de l'incidence mondiale (Matos et al., 2016; Rosita et Begum, 2020; Wong et al., 2023). Les hommes sont particulièrement touchés, avec un pic de diagnostics entre 65 et 70 ans (Xi et Xu, 2021). En 2020, selon l'OMS, plus de 1,9 million de nouveaux cas ont été enregistrés, entraînant 935 000 décès (Sung et al., 2021; Maes-Carballo et al., 2023), et les projections prévoient une augmentation à 3,2 millions de cas d'ici 2040 (Siegel et al., 2020; Xi et Xu, 2021).

Le CCR résulte de la croissance anormale de cellules dans la muqueuse colique ou rectale, pouvant évoluer en tumeurs malignes compromettant le pronostic du patient (Ferlay et al., 2020). Une analyse épidémiologique souligne l'urgence de stratégies de prévention et de dépistage. Par ailleurs, une exploration approfondie des facteurs de risque, incluant l'environnement, la prédisposition génétique, le faible niveau d'activité physique, le tabagisme, l'obésité, une inflammation chronique de l'intestin, ainsi que certaines conditions héréditaires telles que la polypose adénomateuse familiale, met en lumière la nature multifactorielle de

l'origine du CCR (Kuipers et al., 2015; Haelle, 2023). Comprendre ces facteurs est essentiel pour développer des approches de prévention et de traitement plus ciblées, visant à réduire l'impact global du CCR sur la santé publique.

Cette maladie est fréquemment diagnostiquée chez les adultes de plus de 50 ans, bien que des cas puissent survenir à un âge plus jeune. La séquence moléculaire de la pathogenèse du CCR implique des mutations génétiques initiales conduisant à des polypes adénomateux (Fearon et Vogelstein, 1990). Ces polypes peuvent évoluer en tumeurs malignes avec des mutations supplémentaires affectant des gènes tels que APC, KRAS, et p53. La carcinogenèse est également influencée par des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, l'inactivité physique et le tabagisme.

Le diagnostic du CCR repose sur des méthodes telles que la coloscopie, les tests sanguins, l'imagerie médicale et la biopsie. Le dépistage précoce est essentiel pour améliorer les chances de traitement réussi, avec des méthodes telles que les tests de sang occulte dans les selles et la coloscopie de dépistage (Van Cutsem et al., 2016).

Le traitement du CCR dépend du stade de la maladie, allant de la chirurgie à la chimiothérapie, la radiothérapie, et les thérapies ciblées. Les cas avancés nécessitent souvent une approche multidisciplinaire. La prévention du CCR repose sur des changements de mode de vie sains, tels que le maintien d'un poids adéquat, une alimentation riche en fibres, la réduction de la consommation d'alcool et le sevrage tabagique. Le dépistage régulier chez les individus à risque accru est crucial.

Bien que le CCR représente un défi majeur de santé publique, la compréhension accrue de sa pathogenèse, de son diagnostic, et de son traitement offre des perspectives pour réduire l'incidence et la mortalité associées à cette maladie. L'accent mis sur la prévention et le dépistage précoce demeure essentiel dans cette lutte continue contre le CCR.

IV.3. Enzymes, protéines & biomarqueurs dans le CCR : Une perspective moléculaire

Le CCR est caractérisé par des altérations moléculaires complexes. Les mutations dans des enzymes clés, notamment KRAS et BRAF, sont des marqueurs cruciaux influençant la progression tumorale (Fearon et Vogelstein, 1990; Davies et al., 2002; García-Alfonso et al., 2022; Gandini et al., 2023). Les protéines, telles que l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) et celles régulant le cycle cellulaire, jouent des rôles variés dans le développement du CCR. Ces protéines agissent souvent en tant que biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, facilitant la détection précoce et la surveillance de la maladie (Hamfjord et al., 2012). La compréhension approfondie de ces composants moléculaires offre des perspectives prometteuses pour le développement de thérapies ciblées dans la lutte contre le CCR.

- Enzymes et protéines associées au CCR

Le CCR est une maladie complexe impliquant diverses altérations moléculaires, parmi lesquelles les enzymes et protéines jouent un rôle crucial. Les plus importantes sont résumées ci-dessous :

Enzymes :

Cyclooxygénase-2 (COX-2) :

- ✓ Rôle : La COX-2 est impliquée dans la synthèse des prostaglandines, favorisant l'inflammation et la prolifération cellulaire.
- ✓ Mode d'action : Elle catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines, régulant ainsi les processus cellulaires.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Des niveaux élevés de COX-2 sont associés à divers cancers et à des maladies inflammatoires (Smith et al., 2000).

Protéine Kinase C (PKC) :

- ✓ Rôle : Les isoformes de PKC régulent la croissance et la signalisation cellulaires.
- ✓ Mode d'action : Elles phosphorylent des substrats cellulaires, influençant la prolifération et la différenciation (Newton, 2018).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Des altérations de PKC sont impliquées dans le cancer et d'autres pathologies (Mochly-Rosen et al., 2012).

Protéines :

Protéine APC (Adenomatous Polyposis Coli) :

- ✓ Rôle : APC régule la croissance cellulaire et supprime la tumorigénèse.
- ✓ Mode d'action : Elle module la voie Wnt en dégradant la β -catinine, inhibant ainsi la prolifération (Fearhead et al., 2001).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Des mutations d'APC sont associées à la polypose adénomateuse familiale (Kinzler et al., 1991).

Protéine p53 :

- ✓ Rôle : P53 est un suppresseur de tumeurs régulant la stabilité génomique.
- ✓ Mode d'action : Elle régule le cycle cellulaire et l'apoptose en activant plusieurs gènes (Levine, 1997).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Les mutations de p53 sont présentes dans divers cancers et syndromes génétiques (Hollstein et al., 1991).

Traitement :

Le traitement du CCR est multifactoriel, intégrant chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, et thérapies ciblées (Van Cutsem et al., 2016).

Chimiothérapie :

- ✓ Niveau d'action : Agit au niveau cellulaire en inhibant la division cellulaire.
- ✓ Médicaments : Irinotécan, oxaliplatine, 5-fluorouracile (Glimelius et al., 2010).

Thérapies ciblées :

- ✓ Niveau d'action : Ciblent spécifiquement les protéines favorisant la croissance tumorale.
- ✓ Médicaments : Bevacizumab, cetuximab, panitumumab (Van Cutsem et al., 2016).

Immunothérapie :

- ✓ Niveau d'action : Stimule le système immunitaire contre les cellules cancéreuses.
- ✓ Médicaments : Pembrolizumab, nivolumab (Fuchs et al., 2018).

Il est crucial de personnaliser le traitement en fonction des caractéristiques génétiques de la tumeur et de la réponse du patient. Les approches évoluent constamment avec la recherche en cours.

- Biomarqueurs du CCR : Une approche moléculaire approfondie

Les biomarqueurs jouent un rôle central dans la compréhension et la caractérisation du CCR. Parmi ces biomarqueurs, les mutations génétiques spécifiques et les altérations de protéines clés fournissent des indices cruciaux sur la progression et le comportement de cette maladie complexe (Platteau et al., 2020). Cette étude met en lumière les biomarqueurs majeurs du CCR, à savoir KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, et DCC, en explorant leurs rôles moléculaires, leurs modes d'action, et leurs implications élargies dans d'autres contextes pathologiques.

KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Virus):

- ✓ Rôle : Les mutations KRAS sont fréquemment observées dans le CCR, activant la voie de signalisation RAS/MAPK et contribuant ainsi à la prolifération cellulaire tumorale (Gandini et al., 2023).
- ✓ Mode d'action : Les mutations KRAS conduisent à une activation constante de la protéine KRAS, déclenchant la cascade de signalisation et favorisant la tumorigenèse colorectale.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Des mutations KRAS sont également associées à d'autres cancers, comme le cancer du poumon, soulignant son rôle de biomarqueur pan-cancéreux (Andreyev et al., 2001).

NRAS (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog) :

- ✓ Rôle : Les mutations NRAS contribuent à la progression du CCR en activant la voie de signalisation RAS/MAPK, similaire à KRAS (Gandini et al., 2023).
- ✓ Mode d'action : Les mutations NRAS induisent une activation anormale de la protéine

NRAS, stimulant la signalisation cellulaire et favorisant la survie cellulaire (Ogino et al., 2009).

- ✓ Implication dans d'autres maladies : Les mutations NRAS sont également présentes dans d'autres types de cancer, notamment le mélanome (Davies et al., 2002).

BRAF (B-Rapid Acceleration of Fibrosarcoma):

- ✓ Rôle : Les mutations BRAF, en particulier V600E, activent la voie MAPK (kinase activée par les mitogènes), stimulant la croissance cellulaire dans le CCR (García-Alfonso et al., 2022 ; Gouda et Subbiah, 2023).
- ✓ Mode d'action : La mutation V600E de BRAF entraîne une activation constitutive, favorisant la prolifération et la survie des cellules tumorales (Davies et al., 2002).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Les mutations BRAF sont également associées au mélanome et à d'autres cancers, soulignant son rôle de biomarqueur avec une pertinence large (Long et al., 2011).

PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha):

- ✓ Rôle : Les mutations PIK3CA activent la voie PI3K/AKT, contribuant à la croissance tumorale et à la survie cellulaire (Voutsadakis, 2023).
- ✓ Mode d'action : Les mutations PIK3CA conduisent à une activation anormale de la protéine PI3K, favorisant la signalisation de survie cellulaire (Samuels et al., 2004).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Les mutations PIK3CA sont présentes dans divers cancers, dont le cancer du sein, soulignant son rôle en tant que biomarqueur oncogénique polyvalent (Samuels et al., 2004).

DCC (Deleted in Colorectal Cancer):

- ✓ Rôle : La perte de la protéine DCC est associée à la progression du CCR, influençant la migration cellulaire et l'invasion (Mehlen et Fearon, 2004; Mehlen et Goldschneider, 2005; Broutier et Castets, 2012; Purushothaman et al., 2019).
- ✓ Mode d'action : La suppression de DCC contribue à la désorganisation des jonctions cellulaires, facilitant la dissémination des cellules tumorales (Fearon et Vogelstein, 1990).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : La perte de DCC est observée dans divers cancers, mettant en lumière son rôle de biomarqueur de la progression métastatique (Fearon et al., 1990).

Comprendre ces biomarqueurs spécifiques du CCR offre des perspectives cruciales pour le diagnostic, le pronostic et le développement de thérapies ciblées, contribuant ainsi à une prise en charge personnalisée des patients atteints de CCR.

IV.4. Médicaments utilisés dans le traitement du CCR : Enjeux actuels & perspectives

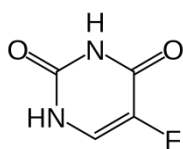
Le traitement du CCR repose sur une approche multifactorielle intégrant la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et les thérapies ciblées (Grothey et al., 2020). Les agents thérapeutiques prédominants, dont les structures chimiques sont exposées dans la [Figure IV-1](#), sont énumérés ci-après :

- ✓ 5-Fluorouracile (5-FU) : Il s'agit d'un agent chimio-thérapeutique classique utilisé depuis des décennies dans le traitement du CCR. Le 5-FU interfère avec la synthèse de l'ADN, perturbant la division cellulaire des cellules cancéreuses (Goldberg et al., 2004).
- ✓ Oxaliplatine : Un agent de chimiothérapie platine utilisé en combinaison avec le 5-FU. L'oxaliplatine induit des lésions à l'ADN, inhibant la réplication cellulaire et favorisant la mort des cellules cancéreuses (Goldberg et al., 2004).
- ✓ Irinotécan : Un inhibiteur de la topoisomérase I, utilisé en chimiothérapie pour le CCR métastatique. Il agit en induisant des cassures à l'ADN, entraînant la mort cellulaire.
- ✓ Bévacizumab : Un anticorps monoclonal ciblant le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), utilisé pour inhiber la vascularisation tumorale. Il est souvent combiné avec la chimiothérapie pour améliorer l'efficacité du traitement.
- ✓ Cetuximab et Panitumumab : Deux anticorps monoclonaux ciblant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Bosman, 2009). Ils sont utilisés dans le traitement du CCR métastatique en présence de mutations KRAS sauvages (Van Cutsem et al., 2009).

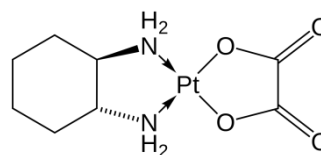
D'autres agents thérapeutiques sont utilisés dans la prise en charge du CCR. Parmi ceux-ci figurent notamment (cf. [Figure IV-1](#)):

- ✓ Vemurafénib (Zelboraf): C'est un inhibiteur de la kinase BRAF, approuvé principalement pour le traitement du mélanome. Cependant, des études ont évalué son efficacité dans les tumeurs colorectales porteuses de la mutation BRAF V600E (Garbe et al., 2014 ; Kopetz et al., 2015; Kim et Cohen, 2016; Car et al., 2023).
- ✓ Encorafénib (Braftovi) : Il constitue un autre inhibiteur de la kinase BRAF, souvent combiné avec le binimetinib (inhibiteur MEK) (Corcoran et al., 2018), utilisé dans le traitement des tumeurs colorectales avec la mutation BRAF V600E (Huijberts et al., 2021 ; Pidoux et al., 2022).
- ✓ Dabrafénib (Tafinlar) : Il représente un autre inhibiteur de BRAF approuvé pour le mélanome et évalué dans les cancers colorectaux avec la mutation BRAF V600E (Corcoran et al., 2012; Piringer et al., 2023).

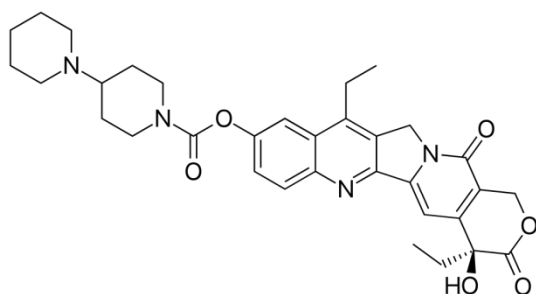
- ✓ Cobimétinib (Cotellic) : C'est un inhibiteur de la kinase MEK, généralement utilisé en combinaison avec les inhibiteurs de BRAF, comme le vemurafénib ou l'encorafénib (Atreya et al., 2019; Klute et al., 2022).
- ✓ Alpélisib (Piqray) : Il s'agit d'un inhibiteur de la kinase PI3K, utilisé dans les cancers colorectaux présentant des altérations du gène PIK3CA (Juric et al., 2019; Roviello et al., 2020).



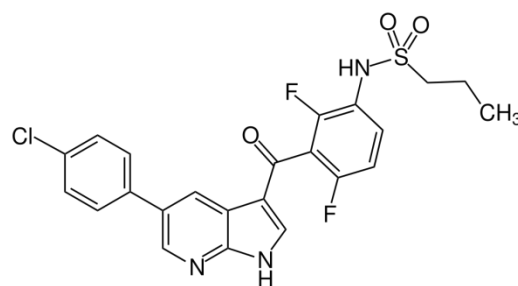
5-Fluorouracile (5-FU)



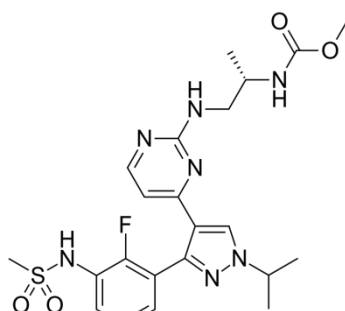
Oxaliplatine



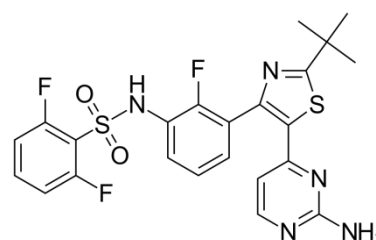
Irinotécan



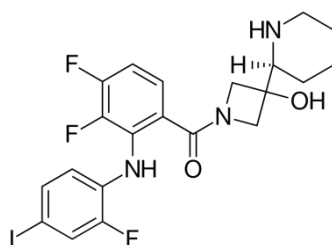
Vemurafénib



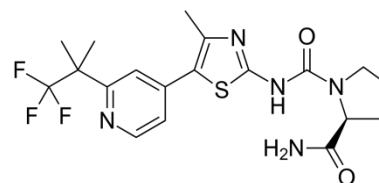
Encorafénib



Dabrafénib



Cobimétinib



Alpélisib

Figure IV-1: Structures moléculaires d'agents thérapeutiques pour le CCR.

- Problèmes liés aux traitements actuels du CCR

Malgré les avancées, des défis subsistent dans le traitement du CCR, notamment :

- ✓ Résistance aux médicaments : Certains patients développent une résistance aux médicaments, compromettant l'efficacité du traitement. Des recherches approfondies sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de résistance et développer des approches contournant ce problème.
- ✓ Toxicité : Certains médicaments, tels que l'oxaliplatine (Goldberg et al., 2004), peuvent entraîner des effets secondaires graves, nécessitant une gestion attentive. L'amélioration de la tolérabilité des traitements reste un défi majeur.
- ✓ Hétérogénéité tumorale : Le CCR présente une grande hétérogénéité génétique, ce qui complique le choix des thérapies les plus appropriées. Les approches de médecine de précision sont en cours de développement pour tenir compte de cette diversité.
- ✓ Nouvelles perspectives : Des traitements immunothérapeutiques, tels que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement du CCR. Des essais cliniques évaluent actuellement leur efficacité.

Bien que les médicaments actuels démontrent leur efficacité, les effets secondaires marqués, tels que des douleurs articulaires, musculaires et abdominales, des dysfonctionnements cardiaques, de la fatigue, des nausées, une altération du goût, des saignements et des éruptions cutanées, entre autres (Alaklabi et al., 2002 ; Shelledy et al., 2015 ; Rosen et al., 2016 ; Heinzerling et al., 2019 ; Sibaud et al., 2021 ; Boccaccino et al., 2022), soulignent l'impératif pressant de développer des solutions thérapeutiques novatrices offrant une meilleure tolérabilité (Garbe et al., 2014 ; Huijberts et al., 2021 ; Subbiah et al., 2023 ; Car et al., 2023).

IV.5. *Ginkgo biloba* : Une approche prometteuse dans le traitement du CCR

La quête de solutions thérapeutiques novatrices pour le traitement du CCR s'étend désormais à des approches basées sur des plantes, dont les propriétés potentiellement bénéfiques suscitent un intérêt grandissant (Jia et al., 2009). Parmi ces végétaux, le *G. biloba* se distingue en raison de sa richesse en composés bioactifs dotés de propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (DeFeudis et al., 2003; Mahadevan et Park, 2008). L'évaluation de l'efficacité anticancéreuse de plantes se concentre particulièrement sur l'utilisation du *G. biloba* dans le traitement du CCR.

Le *G. biloba* renferme une variété de composés actifs, tels que les flavonoïdes et les terpénoïdes, qui démontrent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires bien documentées (Tabassum et al., 2022; Liu et al., 2022c; Biernacka et al., 2023). Ces composés présentent un potentiel d'influence sur plusieurs voies cellulaires cruciales dans le contexte du

CCR. Des études précliniques ont suggéré que le *G. biloba* pourrait exercer des effets anticancéreux en réduisant le stress oxydatif, un facteur associé au développement du CCR. Ces résultats préliminaires indiquent un potentiel pour inhiber la croissance des cellules colorectales, ouvrant ainsi des perspectives pour son utilisation dans le traitement du CCR. Par ailleurs, le *G. biloba* semble moduler diverses voies cellulaires impliquées dans la progression tumorale colorectale (Cai et al., 2017). Des mécanismes tels que la régulation de l'expression génique, la modulation des voies de signalisation, et la régulation de la réponse immunitaire font l'objet d'études approfondies. Toutefois, il est crucial de souligner que, malgré les résultats prometteurs émanant des études précliniques, des preuves cliniques substantielles font actuellement défaut pour étayer l'utilisation du *G. biloba* en tant que traitement principal du CCR. Des essais cliniques rigoureux sont donc nécessaires pour évaluer son efficacité et sa sécurité dans un contexte clinique.

L'exploration du potentiel anticancéreux des plantes, avec une attention particulière portée au *G. biloba*, offre une perspective intrigante dans la recherche de nouvelles approches thérapeutiques pour le CCR. Cependant, des recherches cliniques approfondies et des essais bien structurés demeurent indispensables pour confirmer son efficacité et déterminer son rôle potentiel dans le traitement du CCR.

IV.6. Méthodes innovantes pour la découverte moléculaire

Les méthodes modernes de biologie et de chimie computationnelles, telles que le docking moléculaire, sont présentées comme des outils cruciaux pour accélérer la découverte de molécules thérapeutiques. Ces approches offrent une perspective prometteuse en facilitant une recherche efficace de composés bioactifs (Glen et Allen, 2003). Dans cette optique, les implications thérapeutiques potentielles sont mises en évidence, soulignant la pertinence clinique des résultats obtenus. Notamment, les molécules polyphénoliques du *G. biloba* émergent comme des agents prometteurs ciblant les biomarqueurs du CCR. Cette approche novatrice ouvre la voie au développement de thérapies avant-gardistes, soulignant leur importance cruciale dans le traitement complexe du CCR.

IV.7. Chimio-informatique des polyphénols du *Ginkgo biloba* dans le traitement du CCR

Le *G. biloba*, considéré comme le "fossile vivant" de l'ordre des Ginkgoales (Gertz et Kiefer, 2004), intrigue la communauté scientifique en raison de sa richesse en composés bioactifs aux effets thérapeutiques (Tabassum et al., 2022). Les feuilles de *G. biloba* sont renommées en médecine traditionnelle chinoise (Biernacka et al., 2023). Une analyse exhaustive a identifié 135 molécules polyphénoliques dans ces feuilles (Kobus et al., 2009; Qaâdan et al., 2010; Belwal et al., 2019; Okhti et al., 2021; Liu et al., 2021; Tabassum et al.,

2022; Šamec et al., 2022; Gao et al., 2023). Les ligands, représentant ces molécules polyphénoliques codés de L1 à L135 (cf. Annexe-Structure des Ligands), ont été obtenus en format 3D depuis les bases de données Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) et Chemspider (<http://www.chemspider.com/>; Bolton et al., 2008; Pence et Williams, 2010; Williams, 2011). Pour les molécules sans structures 3D, elles ont été dessinées avec le logiciel ChemDraw. Les énergies des ligands ont été minimisées via l'Environnement Moléculaire Opérationnel (MOE) (Chemical Computing Group Inc., 2014) en utilisant le Package Moléculaire Orbital PACKage (MOPAC) (McNamara et Hillier, 2007). MOPAC, basé sur l'approximation NDDO de Dewar et Thiel (Stewart, 1990; Dewar et al., 1985; Husch et al., 2018), est un programme de chimie quantique semi-empirique. Les Hamiltoniens semi-empiriques MNDO, MINDO/3, AM1, et PM3 ont été utilisés pour le calcul électronique (Husch et al., 2018; Husch et Reiher, 2018). Le champ de force moléculaire de Merck (MMFF94x) (Halgren, 1996), une extension du MMFF94, a été employé, offrant précision et flexibilité pour les petites et moyennes molécules (Halgren et al., 2004). Cette étape est cruciale pour obtenir des ligands énergétiquement stables (Fadlan et Nusantoro, 2021). Les 135 ligands sont assemblés dans une base de données au format *.mdb pour des études de docking ultérieures.

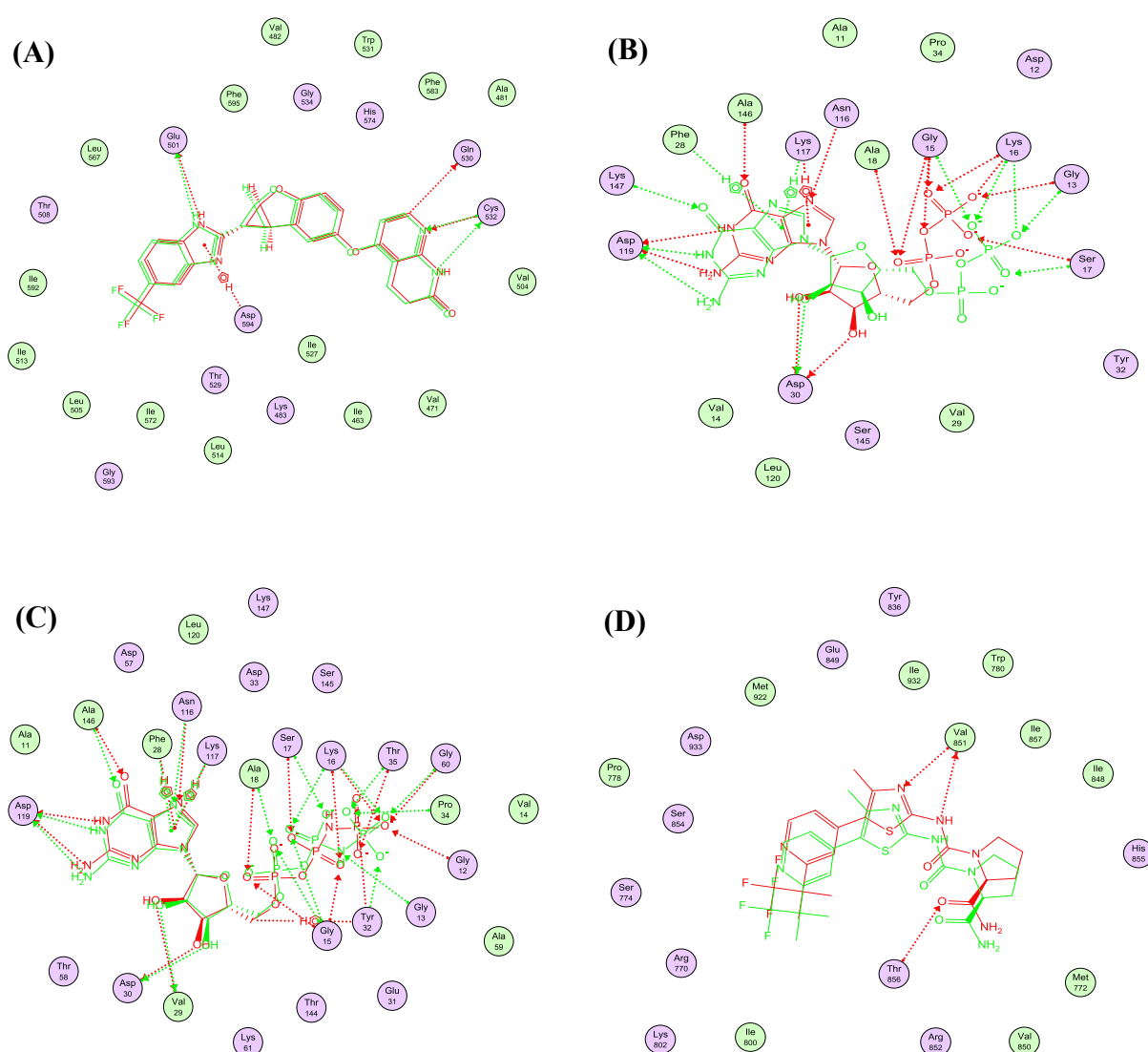
IV.8. Docking moléculaire des biomarqueurs du CCR : Une analyse structurale

IV.8.1. Biomarqueurs du CCR : Clés du diagnostic & de la thérapie personnalisée

Les biomarqueurs du CCR, tels que le codon BRAF-V600E, la mutation KRAS-G12D, le codon NRAS-Q61K, le codon PIK3CA-E545K, et le codon DCC-T315I, sont des altérations génétiques couramment observées dans cette pathologie (Bisht et al., 2014; Purushothaman et al., 2019; Ogunwobi et al., 2020; Li et al., 2022; Mirzapoor Abbasabadi et al., 2023). Le codon BRAF-V600E est associé à une faible réponse aux inhibiteurs de l'EGFR, tandis que les mutations KRAS-G12D et NRAS-Q61K indiquent une résistance aux thérapies ciblées (Kuhn et al., 2021). Le codon PIK3CA-E545K est lié à l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, favorisant la survie cellulaire (Brotelle et Bay, 2016; Venot et Canaud, 2021). Le codon DCC-T315I est associé à une résistance à l'imatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (O'Hare et al., 2008; Stein et Smith, 2010). Ces biomarqueurs jouent un rôle crucial dans le diagnostic, le pronostic et la sélection des thérapies personnalisées pour les patients atteints de cancer colorectal (Mirzapoor Abbasabadi et al., 2023).

Les structures cristallines 3D des biomarqueurs du CCR (BRAF-V600E, PDB ID 4R5Y; KRAS-G12D, PDB ID 5US4; NRAS-Q61K, PDB ID 2RGB; PIK3CA-E545K, PDB ID 8GUD; DCC-T315I, PDB ID 3QRJ) ont été obtenues depuis la Banque de Données de Protéines (PDB) du Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) (<https://www.rcsb.org/search>),

avec des résolutions tridimensionnelles respectives de 3.50 Å, 1.83 Å, 1.35 Å, 2.62 Å et 1.82 Å. Selon la méthode de Soga et al. (2007), le logiciel MOE a été utilisé pour identifier et isoler le site actif de chaque enzyme en utilisant le module "site finder". Pour valider la méthode de docking, un protocole de re-docking a été réalisé avec succès, définissant un taux de succès lorsque la Déviation Quadratique Moyenne (RMSD) était inférieure à 2 Å (Verdonk et al., 2007; Brooijmans, 2008; Zheng et al., 2022). Les valeurs RMSD obtenues étaient de 0.52 Å pour BRAF-V600E, 0.77 Å pour KRAS-G12D, 0.43 Å pour NRAS-Q61K, 1.27 Å pour PIK3CA-E545K et 0.96 Å pour DCC-T315I. La [Figure IV-2](#) illustre la superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif après le re-docking.



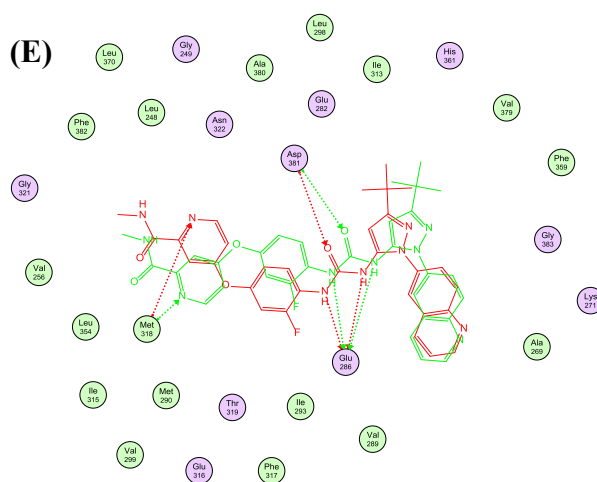


Figure IV-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif de : (A) le codon BRAF-V600E (PDB ID 4R5Y); (B) le codon KRAS-G12D (PDB ID 5US4); (C) le codon NRAS-Q61K (PDB ID 2RGB); (D) le codon PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD) et (E) le codon DCC-T315I (PDB ID 3QRJ).

IV.8.2. Docking moléculaire : Ligands polyphénoliques & criblage virtuel dans le CCR

Le docking constitue une étape cruciale de la stratégie de criblage virtuel, visant à positionner chaque ligand dans le site actif de l'enzyme afin d'analyser les interactions avec les acides aminés, déterminant ainsi le potentiel d'inhibition. Les simulations de docking ont été réalisées selon les conditions par défaut, à une température de 300 °K et un pH de 7.

Des ligands de référence, représentant des médicaments approuvés pour leur efficacité et leur affinité envers des récepteurs spécifiques, ont été utilisés comme points de comparaison. Les ligands de référence incluent Ref1 (Ligand co-cristallisé 3K3) (Tang et al., 2015), Ref2 (Ligand co-cristallisé GDP) (Welsch et al., 2017), Ref3 (Ligand co-cristallisé GNP) (Buhrman et al., 2007), Ref4 (Ligand co-cristallisé 1LT) (Liu et al., 2022d), et Ref5 (Ligand co-cristallisé 919) (Chan et al., 2011). Les ligands polyphénoliques étudiés (L1, L2, L3, etc.) ont été comparés en termes d'affinité avec le même récepteur.

Les résultats du docking, présentés dans le [Tableau IV-A1](#) (cf. [Annexe-CCR](#)) pour les noms IUPAC des ligands et des molécules de référence avec les scores obtenus, ainsi que dans le [Tableau IV-B1](#) (cf. [Annexe-CCR](#)) pour les propriétés physico-chimiques des 135 molécules étudiées, sont examinés. Le [Tableau IV-1](#) expose les trois meilleurs scores des ligands polyphénoliques comparés aux ligands de référence, tandis que le [Tableau IV-2](#) analyse les propriétés physico-chimiques des ligands présentant les meilleurs scores en conformité avec la règle étendue des cinq de Lipinski. Ces règles, bien que généralement recommandées, ne sont pas absolues, et des exceptions existent (Ivanović et al., 2020).

Tableau IV-1: Scores de docking des ligands de référence et des polyphénols avec les biomarqueurs du CCR de 5 codons mutants.

BRAF-V600E (4R5Y)		KRAS-G12D (5US4)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref1	-9,89756584	Ref2	-8,76872444
L15	-9,67522621	L47	-8,54082775
L17	-9,36398029	L55	-8,34138775
L77	-9,15793896	L98	-8,32394028
NRAS-Q61K (2RGB)		PIK3CA-E545K (8GUD)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref3	-10,7470617	Ref4	-6,87398672
L90	-8,94333172	L47	-10,0770941
L108	-8,81506538	L15	-9,93335533
L46	-8,6382246	L30	-9,88699722
DCC-T315I (3QRJ)			
Code du ligand		Score (kcal/mol)	
Ref5		-11,7703533	
L17		-9,50224495	
L18		-9,29626369	
L14		-9,10843468	

Tableau IV-2: Propriétés physico-chimiques des ligands les mieux classés après le docking.

Code du ligand	Toxicité	PM (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99

PM : Poids moléculaire (g/mol) ; TPSA : Surface topologique polaire (Å²) ; logP : Coefficient de partage octanol-eau ; logS : Solubilité dans l'eau.

IV.8.3. Exploration des ligands polyphénoliques ciblant BRAF V600E (PDB ID 4R5Y) dans le CCR

La mutation génétique BRAF V600E est fréquemment observée dans de nombreux cancers, notamment le mélanome (Sibaud et al., 2021; Winstead, 2022). Cette mutation spécifique conduit à une activation constante de la protéine BRAF, entraînant une prolifération cellulaire anormale (Lièvre et al., 2020; Mauri et al., 2021). En raison de sa prévalence et de son rôle clé dans la tumorigenèse (Ramalingam et al., 2023), BRAF V600E est une cible thérapeutique importante pour le développement de traitements ciblés contre le cancer (Lièvre et al., 2020; Mauri et al., 2021).

Les résultats du docking révèlent que trois ligands parmi les 135 molécules étudiées (cf. [Tableau IV-A1](#), [Annexe-CCR](#)) présentent des scores très proches de celui du ligand de référence (Ref1), comme indiqué dans le [Tableau IV-1](#). Les ligands L15, L17 et L77 (cf. [Figure IV-3](#)) obtiennent respectivement des scores de -9,67522621 kcal/mol, -9,36398029 kcal/mol et -9,15793896 kcal/mol.

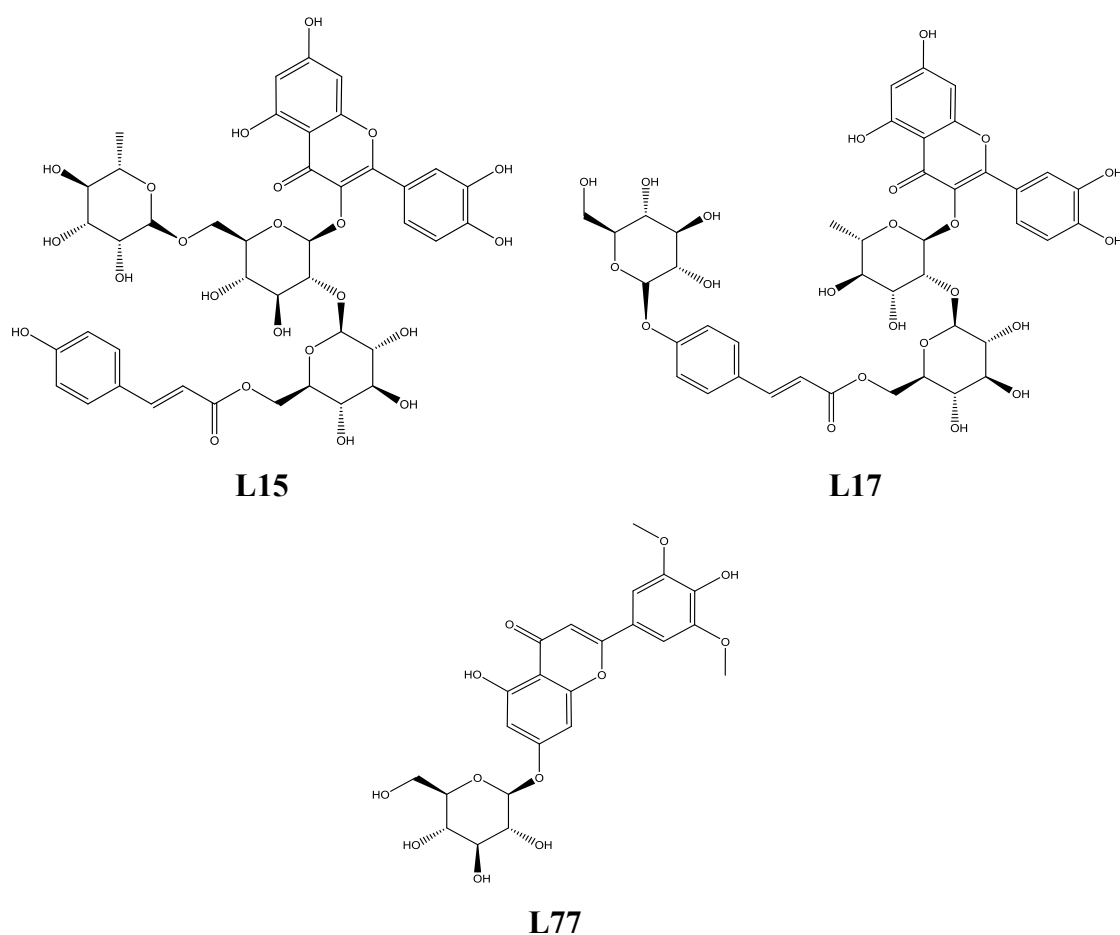


Figure IV-3: Structures des meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur BRAF-V600E.

Le ligand L15, quercetin-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6'''-p-coumaroylglucosyl)glucoside, avec le score le plus élevé, forme deux interactions avec l'acide aspartique (ASP 594) : une interaction donneur d'hydrogène à une distance de 2,74 Å et une interaction accepteur d'hydrogène à une distance de 2,80 Å. Une interaction donneur d'hydrogène supplémentaire avec l'acide glutamique (GLU 501) est observée à une distance de 2,93 Å. Il établit également deux interactions accepteur d'hydrogène avec l'arginine (ARG 575) à des distances de 2,68 Å et 2,79 Å, comme illustré dans les diagrammes 3D(A) et 2D(B) de la [Figure IV-4](#).

Les interactions des trois ligands dans le site actif de BRAF V600E (PDB ID 4R5Y) sont résumées dans le [Tableau IV-3](#). Une analyse approfondie de ces résultats révèle que, à l'exception du ligand L77, qui satisfait à trois conditions de la règle de Lipinski, les deux autres ligands, L15 et L17, ne satisfont qu'à une règle (Veber et al., 2002). Ces résultats suggèrent que ces molécules pourraient servir de candidats prometteurs pour le développement futur de médicaments dans le traitement du CCR.

Tableau IV-3: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur BRAF-V600E (PDB ID 4R5Y) du CCR.

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L15	-9,67522621	O 7	OD2	ASP 594	H-donneur	2,74	-3,3
		O 16	OE1	GLU 501	H-donneur	2,93	-3,2
		O 4	NE	ARG 575	H-accepteur	2,68	-2,5
		O 4	NH2	ARG 575	H-accepteur	2,79	-1,7
		O 13	N	ASP 594	H-accepteur	2,80	-2,7
L17	-9,36398029	O 4	O	PHE 595	H-donneur	2,74	-2,6
		O 97	5-cycle	HIS 574	H-pi	4,21	-0,6
L77	-9,15793896	O 3	O	GLN 530	H-donneur	3,17	-1,3
		O 4	O	CYS 532	H-donneur	3,00	-0,9
		O 3	N	CYS 532	H-accepteur	2,88	-2,4

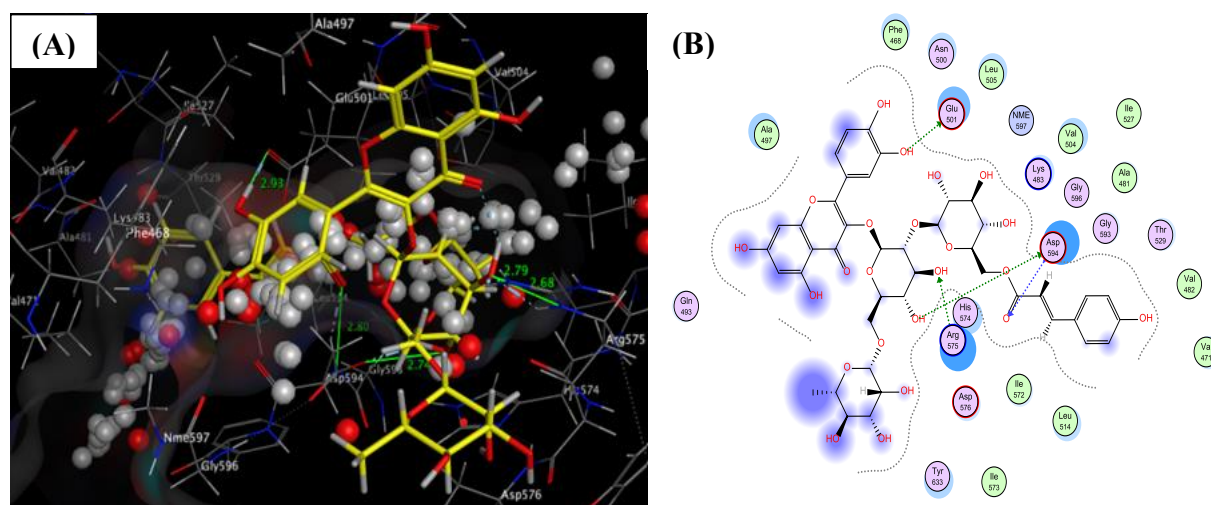


Figure IV-4: Interactions en 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-6''-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) et BRAF-V600E.

IV.8.4. Ciblage de KRAS-G12D (PDB ID 5US4) : Ligands potentiels & interactions moléculaires

La mutation génétique KRAS-G12D est détectée couramment dans divers cancers, notamment le cancer du poumon et le CCR (Tang et Kang, 2023; Ramalingam et al., 2023). Cette mutation spécifique induit une activation constante de la protéine KRAS, favorisant la prolifération et la survie des cellules cancéreuses (Hu et Martí, 2022; Tang et Kang, 2023). En

raison de son rôle central dans la progression tumorale, KRAS-G12D représente une cible thérapeutique majeure pour le développement de nouvelles approches de traitement du cancer (Meng et al., 2021). Selon les résultats obtenus, trois ligands parmi les 135 molécules ont obtenu des scores étroitement comparables à celui du ligand de référence (Ref2), comme indiqué dans le [Tableau IV-A1](#) (cf. [Annexe-CCR](#)). D'après le [Tableau IV-1](#), les ligands L47, L55 et L98 (cf. [Figure IV-5](#)) ont affiché des scores respectifs de -8,54082775 kcal/mol, -8,34138775 kcal/mol et -8,32394028 kcal/mol, démontrant ainsi une performance notable par rapport au ligand de référence (Ref2).

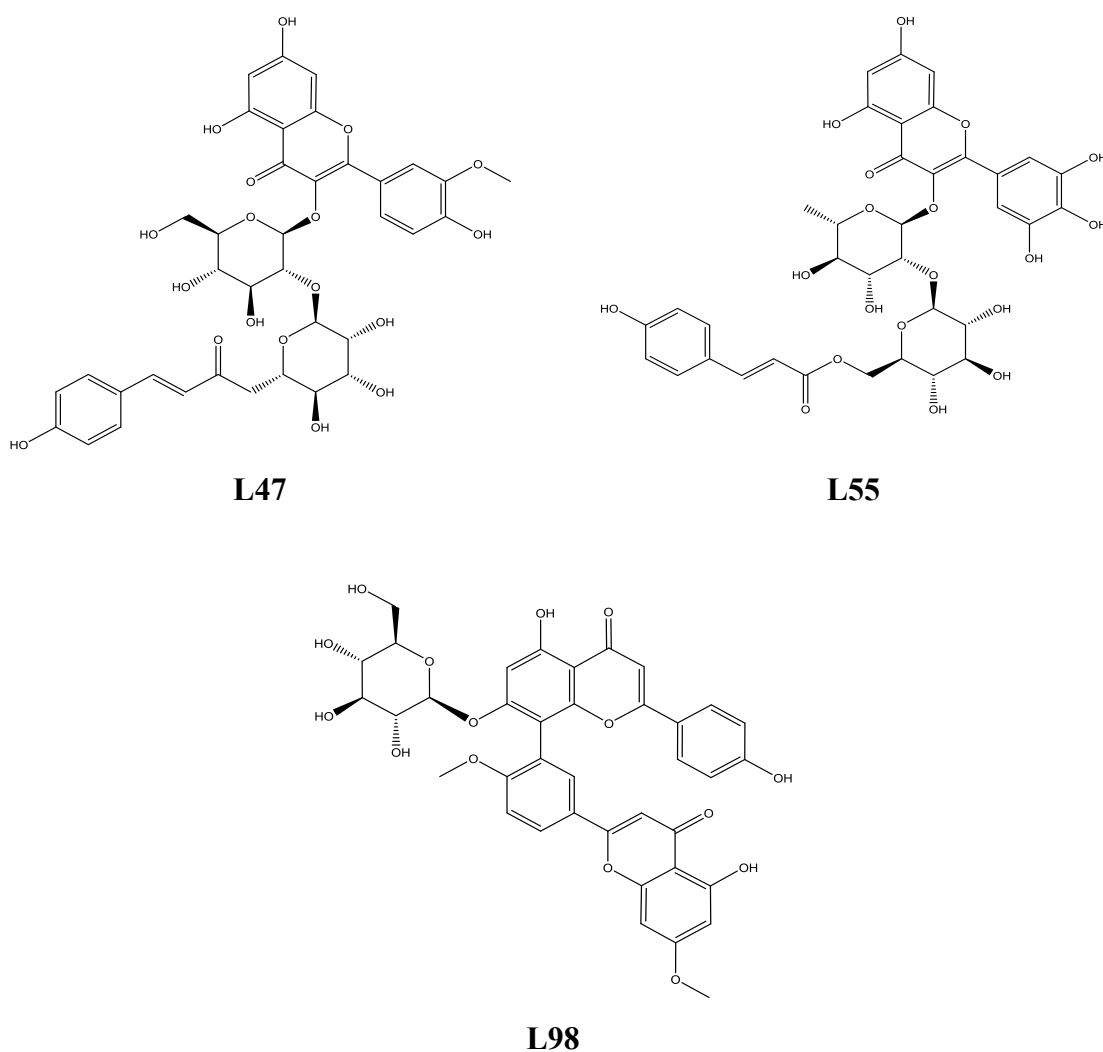


Figure IV-5: Structures des meilleurs ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur KRAS-G12D.

Les interactions de ces ligands bien classés sont détaillées dans le [Tableau IV-4](#). Le ligand isorhamnetin-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47), obtenant le score le plus élevé, a établi trois interactions de type donneur d'hydrogène : une avec l'acide aspartique (ASP 30) à une distance de 3,19 Å, et les deux autres avec l'acide aspartique (ASP 119) à des distances de 3,04 Å et 3,50 Å. De plus, une interaction de type accepteur d'hydrogène avec la lysine (LYS 117) a été observée à une distance de 3,27 Å, ainsi qu'une interaction séparée de type pi-cation à une distance de 4,71 Å, comme illustré dans la [Figure IV-6](#).

Tableau IV-4: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur KRAS-G12D (PDB ID 5US4) du CCR.

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L47	-8,54082775	O 9	O	ASP 30	H-donneur	3,19	-0,9
		O 13	OD1	ASP 119	H-donneur	3,04	-3,4
		C 35	OD2	ASP 119	H-donneur	3,50	-0,7
		O 11	NZ	LYS 117	H-accepteur	3,27	-3,2
		6-cycle	NZ	LYS 147	pi-cation	4,71	-1,3
L55	-8,34138775	O 18	OD1	ASP 119	H-donneur	3,21	-2,3
L98	-8,32394028	O 8	OD1	ASP 119	H-donneur	3,28	-2,1
		O 74	O	ASP 30	H-donneur	2,89	-0,7
		O 74	OD1	ASP 30	H-donneur	3,02	-1,3
		O 9	ND2	ASN 116	H-accepteur	3,27	-0,7

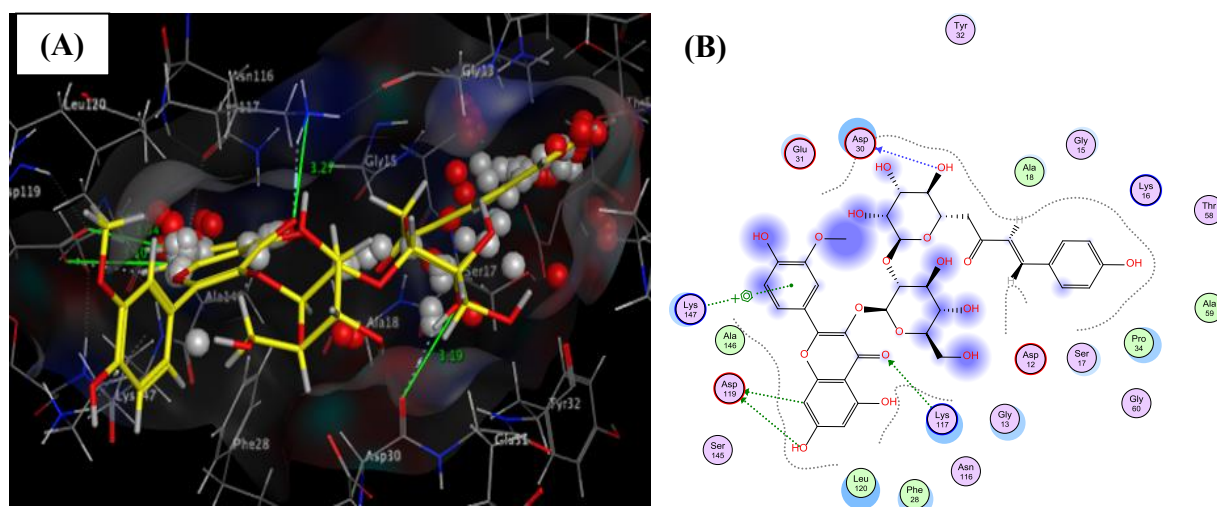


Figure IV-6: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) et KRAS-G12D.

IV.8.5. Inhibition de NRAS-Q61K (PDB ID 2RGB) : Ligands potentiels & interactions dans le mélanome

La mutation NRAS-Q61K est fréquemment détectée dans le mélanome, induisant une activation constante de la protéine NRAS et stimulant la croissance tumorale (Kuhn et al., 2021; Randic et al., 2021). Son potentiel en tant que cible thérapeutique pour le traitement du cancer est actuellement à l'étude (Janku et al., 2013; Randic et al., 2021). Selon les résultats du [Tableau IV-A1](#) global (cf. [Annexe-CCR](#)) présentant les scores de dockage de 135 molécules, les ligands L90, L108 et L46 (cf. [Figure IV-7](#)) ont des scores proches de celui du ligand de référence (Ref3) : respectivement -8,94333172 kcal/mol, -8,81506538 kcal/mol et -8,6382246 kcal/mol.

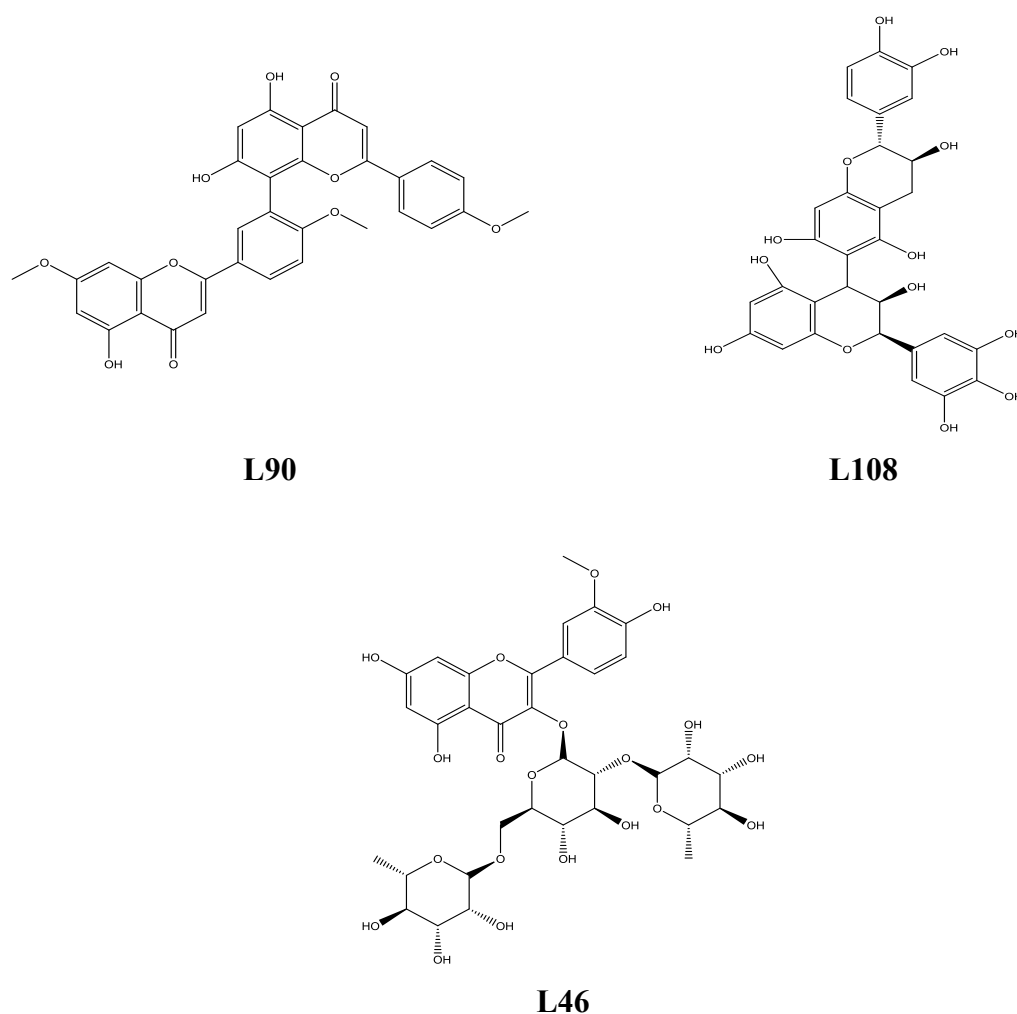


Figure IV-7: Structures des meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur NRAS-Q61K.

Ces ligands établissent des interactions dans le site actif de NRAS-Q61K (PDB ID 2RGB), comme détaillé dans le [Tableau IV-5](#). La [Figure IV-8](#) illustre l'interaction donneur d'hydrogène entre le ligand polyphénolique 2,3-Dihydrosciadopitysin (L90) et l'acide aspartique (ASP 33) à une distance de 3,09 Å.

Tableau IV-5 : Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands dockés dans le site actif du biomarqueur NRAS-Q61K (PDB ID 2RGB) du CCR.

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L90	-8,94333172	O 5	O	ASP 33	H-donneur	3,09	-1,0
L108	-8,81506538	O 4	O	VAL 29	H-donneur	3,18	-1,9
		O 8	OD1	ASP 119	H-donneur	2,74	-4,0
		O 10	OD1	ASP 30	H-donneur	3,18	-2,7
L46	-8,6382246	O 12	O	ASP 30	H-donneur	3,17	-1,3
		O 11	OD1	ASP 119	H-donneur	3,20	-2,7
		O 45	O	ASP 30	H-donneur	2,86	-2,4
		6-cycle	CE	LYS 117	pi-H	3,76	-1,3

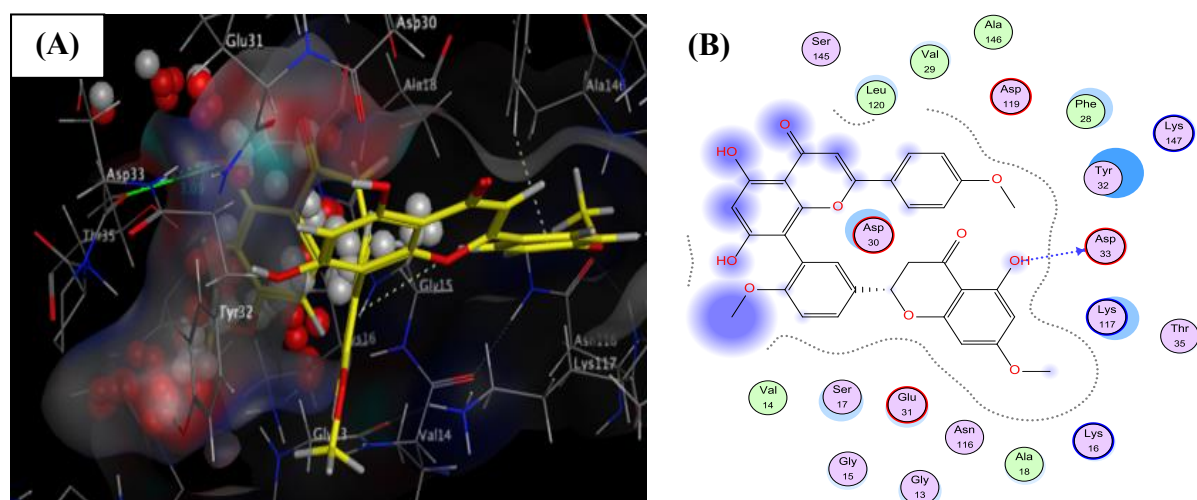


Figure IV-8: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre 2,3-Dihydrosciadopitysin (L90) et NRAS-Q61K.

IV.8.6. Inhibition de PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD): Résultats de docking & interactions

La mutation PIK3CA-E545K est fréquemment observée dans divers types de cancers, conduisant à l'activation constante de la protéine PI3K et favorisant la croissance tumorale (Ligresti et al., 2009; Ranjbar et al., 2019; Ligresti et al., 2019). En tant que cible thérapeutique prometteuse, son inhibition fait l'objet d'études actuelles pour le développement de traitements ciblés contre le cancer (Ranjbar et al., 2019 ; Yang et al., 2019). Après le processus de docking, 86 ligands présentant des scores intéressants par rapport au ligand de référence (Ref4) ont été identifiés parmi les résultats obtenus pour les 135 molécules étudiées,

comme indiqué dans le [Tableau IV-A1](#) (cf. [Annexe-CCR](#)). Les résultats de docking révèlent que les ligands L47, L15 et L30 (cf. [Figure IV-9](#) & [Tableau IV-6](#)) ont respectivement des scores de -10.0770941 kcal/mol, -9.93335533 kcal/mol et -9.88699722 kcal/mol, surpassant ainsi le score du ligand de référence (Ref4).

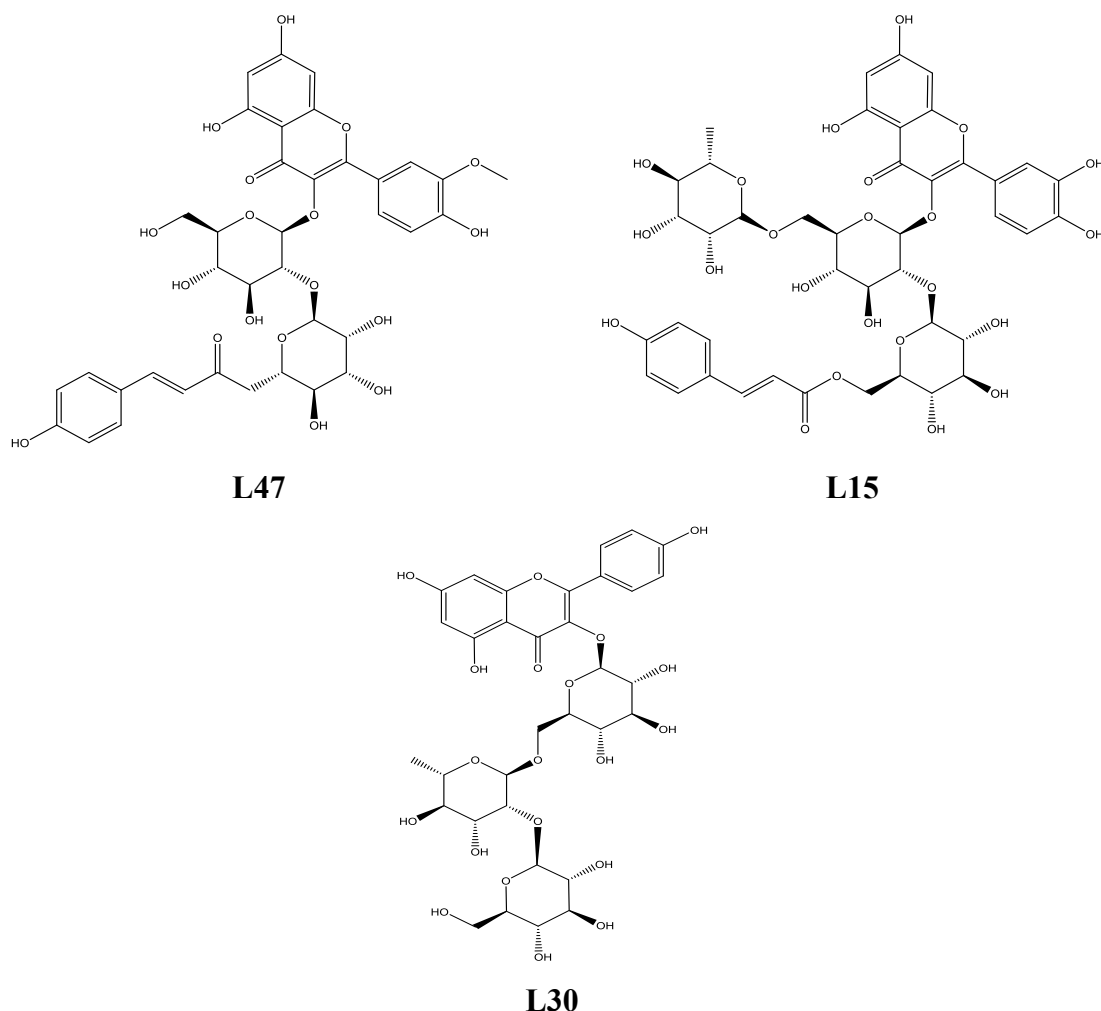


Figure IV-9: Structures des principaux ligands dockés dans le site actif du biomarqueur PIK3CA-E545K.

Le ligand Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47), obtenant le score le plus élevé, établit plusieurs interactions de types différents : H-donneur, H-accepteur, H-pi et pi-H. Il forme une interaction H-donneur avec l'acide aspartique (ASP 810) à une distance de 1.3 Å, ainsi que quatre interactions H-accepteur, dont deux avec l'arginine (ARG 770) à des distances de 3.32 Å et 2.78 Å, et deux avec la sérine (SER 774) et la thréonine (THR 856) à des distances de 2.78 Å et 3.44 Å, respectivement. Ce ligand établit également une interaction H-pi avec la tyrosine (TYR 836) à une distance de 4.29 Å, ainsi que trois interactions pi-H, dont deux avec l'isoleucine (ILE 932) à des distances de 4.42 Å et 3.92 Å, et une avec l'acide aspartique (ASP 933) à une distance de 4.18 Å.

Le diagramme 3D(A) et 2D(B) de ces interactions sont illustrés dans la [Figure IV-10](#). Les scores et les interactions des autres ligands principaux dans le site actif de ce gène sont résumés dans le [Tableau IV-6](#).

Tableau IV-6: Scores de docking et types d'interactions des 3 principaux ligands dockés dans le site actif du biomarqueur PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD) du CCR.

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L47	-10,0770941	O 15	OD2	ASP 810	H-donneur	3,07	-1,3
		O 8	NH1	ARG 770	H-accepteur	3,32	-1,6
		O 9	NH2	ARG 770	H-accepteur	2,78	-3,8
		O 65	OG	SER 774	H-accepteur	2,78	-1,7
		O 67	CA	THR 856	H-accepteur	3,44	-0,6
		O 13	6-cycle	TYR 836	H-pi	4,29	-1,1
		6-cycle	CB	ILE 932	pi-H	4,42	-0,8
		6-cycle	CD1	ILE 932	pi-H	3,92	-0,7
		6-cycle	CA	ASP 933	pi-H	4,18	-0,8
L15	-9,93335533	O 17	OD1	ASP 933	H-donneur	3,02	-3,4
		C 89	OD2	ASP 933	H-donneur	3,47	-0,6
		O 2	NH1	ARG 770	H-accepteur	3,25	-1,8
		O 13	N	SER 773	H-accepteur	3,16	-4,0
		O 15	6-cycle	TYR 836	H-pi	4,24	-1,0
		6-cycle	CG1	ILE 800	pi-H	3,94	-0,7
		6-cycle	CA	VAL 850	pi-H	4,42	-0,7
L30	-9,88699722	O 5	OD2	ASP 933	H-donneur	2,90	-4,2
		O 7	OD2	ASP 933	H-donneur	2,71	-2,1
		O 13	OD1	ASP 933	H-donneur	2,93	-2,5
		O 82	SD	MET 922	H-donneur	3,67	-0,8
		O 9	NH1	ARG 770	H-accepteur	3,09	-1,0
		O 9	NH2	ARG 770	H-accepteur	2,96	-1,9
		O 10	NH1	ARG 770	H-accepteur	2,66	-0,3
		6-cycle	CA	VAL 850	pi-H	4,72	-0,6
		6-cycle	CA	ASP 933	pi-H	4,12	-0,7

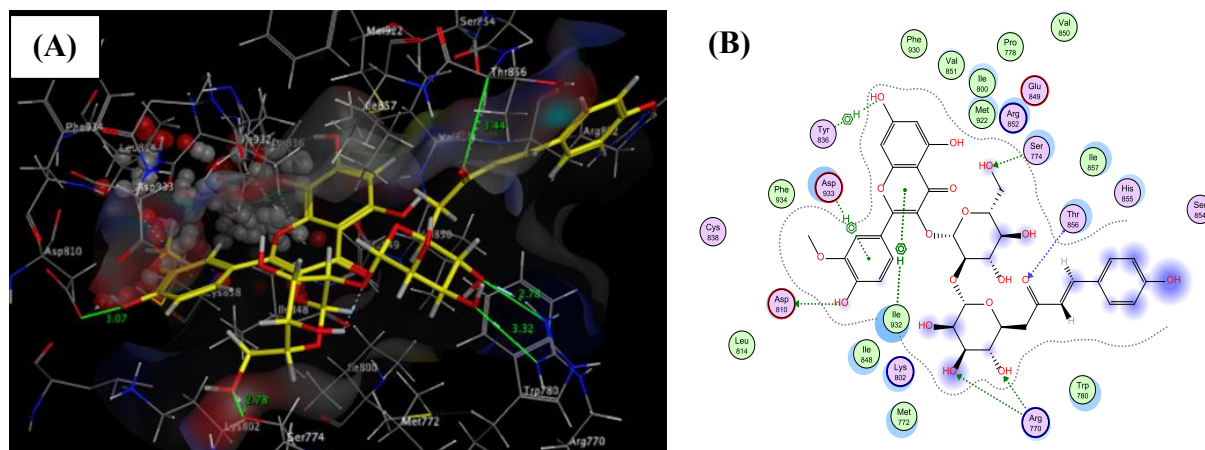
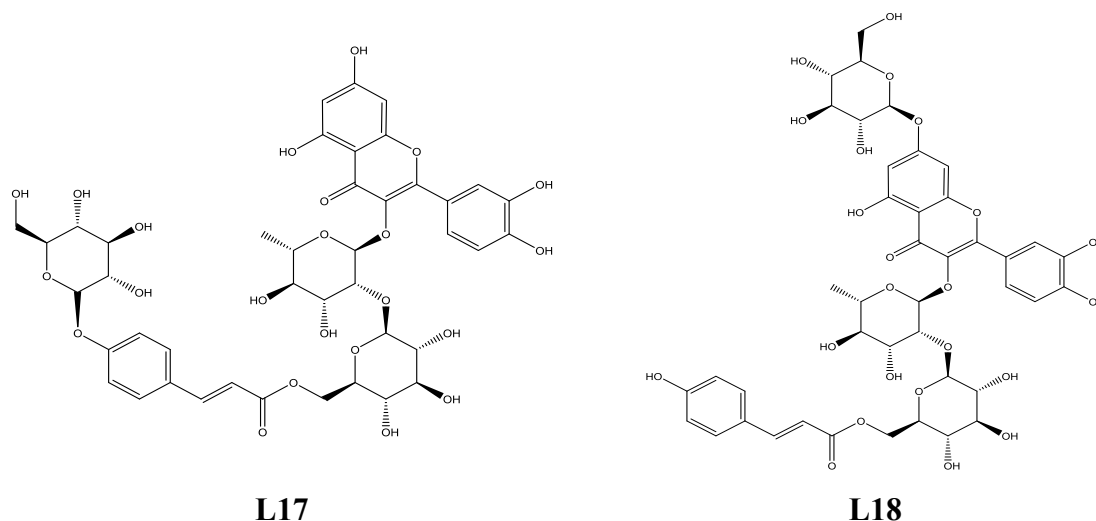
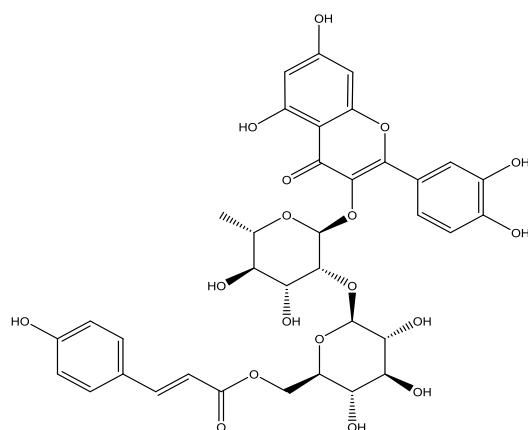


Figure IV-10: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) et PIK3CA-E545K.

IV.8.7. DCC-T315I (PDB ID 3QRJ): Résultats de docking & interactions avec des ligands potentiels

Le gène DCC joue un rôle protecteur contre le développement de tumeurs colorectales en induisant un message d'autodestruction dans les cellules cancéreuses (Mehlen et Fearon, 2004). Le [Tableau IV-A1](#) (cf. [Annexe-CCR](#)) présente les résultats de docking de 135 ligands ancrés dans le site actif de DCC. Trois ligands ont obtenu un score proche de celui donné par le ligand de référence (Ref5). Le ligand Quercétine 3-O-[2-{6'-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) (cf. [Figure IV-11](#)) a obtenu le meilleur score, égal à -9.50224495 kcal/mol.





L14

Figure IV-11: Structures des principaux ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur DCC-T315I.

Les diagrammes d'interaction 3D(A) et 2D(B) de ce ligand le mieux classé sont illustrés dans la [Figure IV-12](#), où l'on peut observer que L17 établit respectivement deux liaisons de type donneur d'hydrogène avec l'acide glutamique (GLU 282) et l'acide aspartique (ASP 381), à des distances de 3,19 Å et 3,01 Å. Les autres interactions sont résumées dans le [Tableau IV-7](#).

Tableau IV-7: Scores de docking et types d'interactions des 3 principaux ligands ancrés dans le site actif du biomarqueur DCC-T315I (PDB ID 3QRJ) du CCR.

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L17	-9,50224495	O 7	OE2	GLU 282	H-donneur	2,92	-1,6
		O 8	OD2	ASP 381	H-donneur	3,11	-2,9
L18	-9,29626369	O 15	O	PHE 382	H-donneur	3,01	-1,3
		O 7	NE	ARG 362	H-acceptor	2,79	-3,6
		O 9	NZ	LYS 285	H-acceptor	2,96	-5,1
		O 15	NZ	LYS 271	H-acceptor	2,82	-5,7
L14	-9,10843468	O 4	O	ILE 360	H-donneur	3,15	-0,7
		O 15	OE2	GLU 282	H-donneur	2,93	-2,7
		C 47	OE2	GLU 286	H-donneur	3,16	-1,0

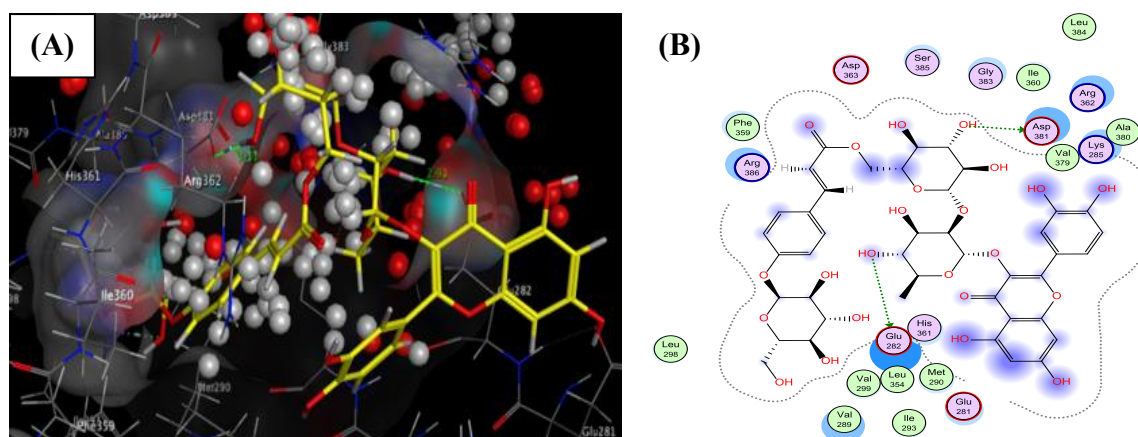


Figure IV-12: Interactions en 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-[2-{6'-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et DCC-T315I.

Cette étude a permis la sélection de plusieurs ligands démontrant un potentiel inhibiteur remarquable contre les gènes codants impliqués dans la prolifération des cellules cancéreuses colorectales. Parmi la série de ligands présentée dans le [Tableau IV-1](#), la combinaison de divers glycosides, Quercétine et Isorhamnétine, notamment L15, L17 et L47, a montré une probabilité élevée de potentiel thérapeutique anticancéreux en interagissant simultanément avec deux gènes codants mutants.

Le ligand Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6'''-p-coumaroylglucosyl) glucoside (L15) présente un multi-ciblage des deux mutations géniques étudiées, BRAF-V600E et PIK3CA-E545K. De plus, Quercétine-3-O-[2-{6'-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) représente également un multi-ciblage avec BRAF-V600E et DCC-T315I. Le ligand Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2"-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) montre une affinité plus élevée avec les gènes mutants KRAS-G12D et PIK3CA-E545K, indiquant une capacité de multi-ciblage. Cependant, cela n'exclut pas l'exploration d'autres ligands étudiés. Le multi-ciblage revêt une importance cruciale en ouvrant la voie à de nouveaux traitements contre les maladies, augmentant l'efficacité thérapeutique et réduisant la résistance aux médicaments. En effet, les molécules polyphénoliques à multi-ciblage identifiées dans cette étude pourraient devenir des agents thérapeutiques prometteurs pour ralentir la progression du CCR.

IV.9. Conclusion

Les composés extraits des feuilles de *G. biloba* démontrent un potentiel significatif d'inhibition des gènes codants mutants impliqués dans le CCR. Les codons mutants KRAS-G12D, BRAF-V600E, PIK3CA-E545K, NRAS-Q61K et DCC-T315I montrent une forte inactivation par les ligands étudiés, comme en témoignent les résultats de docking obtenus. Certains ligands, tels que les glycosides de flavonol, notamment Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6'''-p-coumaroylglucosyl) glucoside, Quercétine-3-O-[2-{6'-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside et

Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside, démontrent une affinité accrue avec deux gènes simultanément, suggérant la possibilité de multi-ciblage, un aspect crucial dans le développement de médicaments pour surmonter la complexité de la résistance et améliorer l'efficacité thérapeutique.

Les conclusions de l'étude confirment l'application thérapeutique traditionnelle du *G. biloba*, soutenant son potentiel en tant qu'agent anticancéreux et indiquant la nécessité d'une exploration approfondie. Cette recherche valide non seulement l'utilisation médicinale historique, mais pose également les bases d'une exploration complète des propriétés anticancéreuses du *G. biloba*. Dans cette perspective, les futures recherches pourraient approfondir les mécanismes moléculaires spécifiques sous-jacents à ses effets anticancéreux, en utilisant des méthodes computationnelles avancées pour disséquer les interactions complexes entre les composés du *G. biloba* et les protéines liées au cancer. Afin de renforcer la validité des prédictions computationnelles, des expériences *in vitro* rigoureuses et des études *in vivo* robustes sont indispensables. Ces investigations confirmeraient non seulement les perspectives prédictives obtenues par le docking moléculaire, mais fourniraient également des données précieuses sur la pharmacocinétique, la biodisponibilité et les modifications structurelles éventuelles nécessaires pour optimiser les composés du *G. biloba* en tant que candidats prometteurs pour des médicaments anticancéreux. Cette approche intégrative, axée sur les capacités de ciblage multiple, trace une trajectoire convaincante pour faire progresser la recherche dans la quête de stratégies thérapeutiques innovantes contre le cancer.

- Chapitre V -

***Exploration des Polyphénols du Ginkgo
biloba : Clé de la Lutte contre Alzheimer ?***

Chapitre V : Exploration des Polyphénols du Ginkgo biloba : Clé de la Lutte contre Alzheimer ?

V.1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA), une affection neurodégénérative irréversible, demeure une cause majeure de démence chez les personnes âgées, impactant la mémoire et la cognition. Malgré l'absence de traitements curatifs, cette étude explore le potentiel thérapeutique des polyphénols extraits des feuilles de *Ginkgo biloba* L. (GB) en examinant leur interaction avec huit enzymes cruciales liées à la MA. Les objectifs de la recherche incluent l'évaluation des propriétés inhibitrices de ces composés sur des enzymes telles que l'acétylcholinestérase, la butyrylcholinestérase, la β -sécrétase 1, la glycogène synthase kinase-3 β , la cyclooxygénase-2, la monoamine oxydase B, la cycline-dépendante kinase 5/p25, et la sirtuine 2. Cette approche novatrice vise à identifier des molécules efficaces pour le traitement de la MA, offrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques.

V.2. Maladie d'Alzheimer: Entre neurodégénérescence inéluctable & complexité étiopathologique

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative incurable, représentant la principale cause de démence chez les personnes âgées, touchant environ 80% des individus de plus de 65 ans (DeTure et Dickson, 2019; de Sousa et al., 2022). La prévalence mondiale actuelle est d'environ 50 millions de cas, avec une projection alarmante de plus de 152 millions d'ici 2050, selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Zhang et al., 2021d; Liu et al., 2022e).

La pathogenèse de la MA est multifactorielle et fait l'objet d'un débat approfondi (Winblad et al., 2016). En effet, sa complexité est étroitement liée à des mécanismes multifactoriels, parmi lesquels la diminution des impulsions cholinergiques, l'impact toxique des espèces réactives de l'oxygène, et le processus inflammatoire facilité par la formation de plaques amyloïdes (de Sousa et al., 2022; Liu et al., 2022e). Cette maladie insidieuse perturbe la vie des patients, et malgré les avancées dans les tests diagnostiques, la prévalence continue de croître de manière significative à l'échelle mondiale (Zhang et al., 2021d).

L'âge émerge comme un facteur de risque majeur, avec une prévalence qui double tous les cinq ans après 65 ans, et la présence du génotype $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E constitue un autre facteur de risque notable (Liu et al., 2014). Actuellement, l'absence de médicaments approuvés

par l'administration des aliments et des médicaments (FDA) pour interrompre la neurodégénérescence limite les options thérapeutiques à des améliorations symptomatiques temporaires et modestes (Schneider, 2000). Cependant, l'émergence de stratégies telles que les ligands médicamenteux multi-cibles (MTDL) offre une lueur d'espoir, explorant de nouvelles voies pour contrer la neurodégénérescence (Liu et al., 2022e).

V.3. Enzymes impliquées dans la MA : Un aperçu complexe

La MA représente une énigme complexe de la neurodégénérescence, caractérisée par des altérations moléculaires subtiles mais déterminantes. Les enzymes et protéines jouent un rôle central, orchestrant des processus biochimiques conduisant à la perte progressive des fonctions cognitives. Comprendre leur implication est crucial pour élucider les mécanismes sous-jacents et développer des thérapies efficaces. La découverte de nouvelles approches thérapeutiques, basées sur une compréhension approfondie des interactions moléculaires, offre l'espoir de traiter cette maladie dévastatrice. Les enzymes et les protéines associées à la MA sont résumés succinctement ci-dessous :

Acétylcholinestérase (AChE):

L'AChE, acteur essentiel, régule la neurotransmission cholinergique en dégradant l'acétylcholine. Son dysfonctionnement contribue à une perturbation majeure de la signalisation cholinergique, marquant le début des altérations cognitives caractéristiques de la MA (Kandiah et al., 2017).

- ✓ Rôle : Dégradation de l'acétylcholine, impactant la fonction cholinergique.
- ✓ Mode d'action : Hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Liée à des conditions telles que la myasthénie grave (Kandiah et al., 2017).

Butyrylcholinestérase (BuChE):

BuChE, bien que partageant des similitudes avec l'AChE, modifie la disponibilité de l'acétylcholine de manière distincte. Impliquée dans la régulation de la neurotransmission, cette enzyme montre des implications directes dans des troubles neurologiques, dont la démence vasculaire (Marucci et al., 2021).

- ✓ Rôle : Modulation de la disponibilité de l'acétylcholine.
- ✓ Mode d'action : Catalyse la dégradation de divers substrats, dont l'acétylcholine.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Associée à la démence vasculaire (Marucci et al., 2021).

β-Sécrétase 1 (BACE1):

La protéine BACE1 émerge en tant qu'architecte central de la formation des plaques amyloïdes, précipitant le processus dévastateur de la MA. Son rôle dans la production d'amyloïde bêta (Aβ) en fait une cible de choix pour les interventions thérapeutiques (Maia et Sousa, 2019).

- ✓ Rôle : Production d'Aβ, composant principal des plaques amyloïdes.
- ✓ Mode d'action : Clivage du précurseur de l'Aβ (APP).
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Associée à des troubles cognitifs dans d'autres pathologies neurologiques (Maia et Sousa, 2019).

Glycogène Synthase Kinase-3β (GSK-3β):

GSK-3β, en régulant la phosphorylation de la protéine tau, influence profondément la stabilité du cytosquelette neuronal. Son implication dans la MA renforce les liens entre altérations cytosquelettiques et détérioration cognitive (Lauretti et al., 2020).

- ✓ Rôle : Phosphorylation de la protéine tau, contribuant aux anomalies cytosquelettiques.
- ✓ Mode d'action : Phosphorylation de la protéine tau, favorisant son agrégation anormale.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Impliquée dans le diabète, le cancer, et d'autres troubles neurologiques (Lauretti et al., 2020).

Cyclooxygénase-2 (COX-2):

L'enzyme COX-2, longtemps associée à des processus inflammatoires, se dévoile comme un maillon crucial dans le contexte inflammatoire de la MA. Son action sur la production de prostaglandines accentue le caractère inflammatoire de la maladie (Tyagi et al., 2020).

- ✓ Rôle : Associée à l'inflammation dans la MA.
- ✓ Mode d'action : Catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Impliquée dans divers cancers et maladies inflammatoires (Tyagi et al., 2020).

Monoamine Oxydase B (MAO-B):

MAO-B, impliquée dans la dégradation des neurotransmetteurs, émerge comme un acteur clé de la neurotransmission altérée dans la MA. Son association avec la maladie de Parkinson souligne la diversité de son impact (Behl et al., 2021).

- ✓ Rôle : Dégradation des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine.
- ✓ Mode d'action : Catalyse la dégradation des monoamines, régulant les niveaux de neurotransmetteurs.

- ✓ Implication dans d'autres maladies : Associée à la maladie de Parkinson (Behl et al., 2021).

Cyclin-Dependent Kinase 5/p25 (CDK5/p25):

CDK5/p25, en influençant la phosphorylation de la protéine tau, contribue à la formation de débris neurofibrillaires. Ses implications au-delà de la MA s'étendent à d'autres troubles neurologiques, soulignant son rôle multifactoriel (Samanta et Sicinski, 2020).

- ✓ Rôle : Phosphorylation de la protéine tau, contribuant à la formation de débris neurofibrillaires.
- ✓ Mode d'action : Régulation de la dynamique cytosquelettique et de la phosphorylation des protéines tau.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Associée à des troubles neurologiques autres que la MA (Samanta et Sicinski, 2020).

Sirtuine 2 (SIRT2):

SIRT2, régulateur subtil des processus cellulaires, voit sa dysrégulation associée à la neurodégénérescence. Son influence sur la déacétylation des substrats révèle des liens avec divers troubles neurologiques et métaboliques (Zhao et al., 2020).

- ✓ Rôle : Régulation des processus cellulaires, avec une dysrégulation associée à la neurodégénérescence.
- ✓ Mode d'action : Déacétylation de divers substrats, influençant la régulation génique et la stabilité des protéines.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Associée à des troubles neurologiques et à des maladies métaboliques (Zhao et al., 2020).

Cette exploration approfondie des enzymes et protéines liées à la MA offre une perspective nuancée sur les mécanismes moléculaires sous-jacents, s'inscrivant dans une quête continue pour comprendre, prévenir et traiter cette pathologie ravageuse.

V.4. Revue des traitements de la MA

La maladie d'Alzheimer demeure dépourvue de traitement curatif. Toutefois, la recherche pharmacologique s'efforce d'atténuer les symptômes et de ralentir la progression de cette maladie complexe, qui affecte principalement les fonctions cognitives. Parmi les approches thérapeutiques actuelles, plusieurs médicaments ciblent différents aspects des mécanismes neuropathologiques associés à la MA (cf. [Figure V-1](#)).

- ✓ *Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE)* : Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que le donépézil, le rivastigmine et la galantamine, occupent une place centrale dans la prise en charge de la MA. En favorisant l'accumulation d'acétylcholine, un

neurotransmetteur essentiel, ces médicaments visent à améliorer temporairement les fonctions cognitives altérées chez les patients atteints de MA légère à modérée (Schneider, 2000).

- ✓ *Antagoniste des récepteurs NMDA* : La mémantine, un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), offre une autre modalité thérapeutique. En agissant sur le glutamate, un neurotransmetteur impliqué dans la signalisation neuronale, il vise à réguler l'excitation neuronale. La mémantine est généralement prescrite pour les stades modérés à sévères de la MA (Schneider, 2000).
- ✓ *Traitements expérimentaux ciblant les plaques amyloïdes* : Dans la quête de traitements plus ciblés, des approches expérimentales explorent des médicaments agissant sur la formation de plaques amyloïdes, caractéristiques de la MA. L'Aducanumab, bien que controversé, illustre cette nouvelle génération de traitements en cours de développement, visant à réduire les dépôts de bêta-amyloïde dans le cerveau (Sevigny et al., 2016).

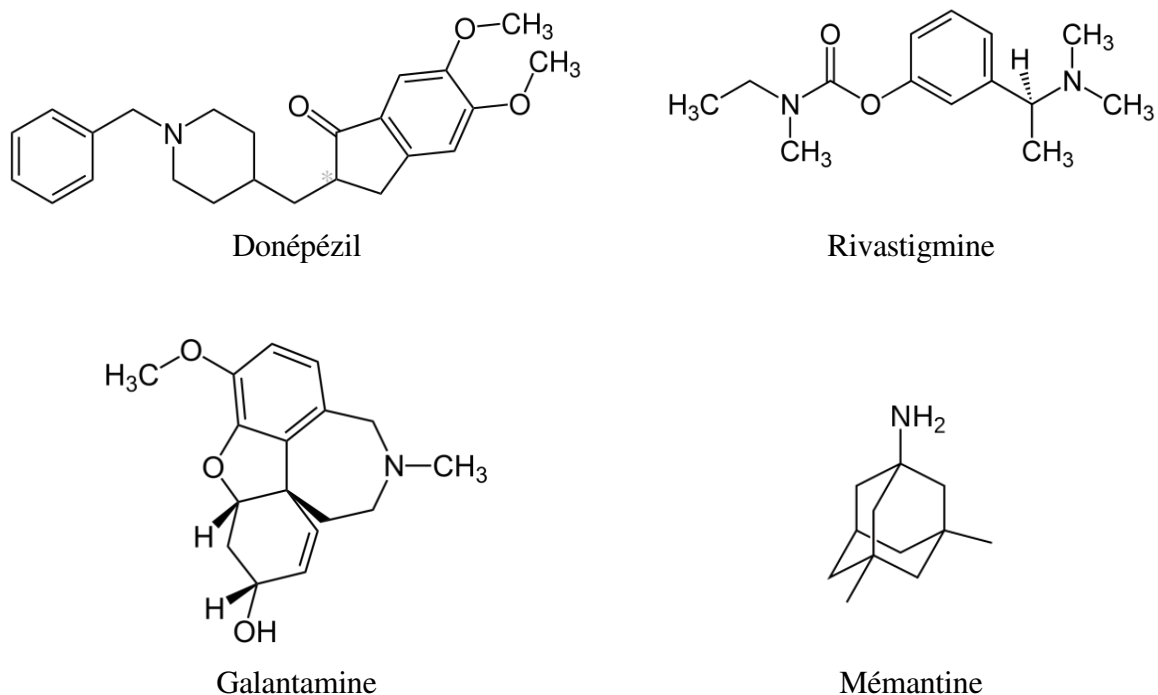


Figure V-1: Structures des inhibiteurs de l'AChE et de l'antagoniste des récepteurs NMDA.

V.5. Défis dans les traitements actuels de la MA

La MA représente un défi majeur en raison de son caractère incurable et progressif (de Sousa et al., 2022). Malgré les avancées, les traitements actuels ne visent qu'à atténuer les symptômes, laissant un besoin criant de solutions plus efficaces.

Les problèmes actuels et défis sont résumés ci-dessous :

- ✓ *Efficacité limitée* : Les médicaments approuvés par la FDA, tels que donépézil, rivastigmine et galantamine, ne font que ralentir la dégénérescence cognitive de manière

modeste et temporaire (Schneider, 2000). Leurs capacités limitées soulignent la nécessité d'options plus efficaces.

- ✓ *Complexité de la maladie* : La MA étant multifactorielle, cibler un seul aspect ne suffit pas. Les processus pathophysiologiques variés, tels que l'agrégation des peptides β -amyloïdes, la phosphorylation excessive des protéines tau, le stress oxydatif et la dysrégulation des métaux, nécessitent des approches polyvalentes (Liu et al., 2022e).
- ✓ *Toxicité et efficacité* : Certains développements ont été interrompus en raison de problèmes de toxicité et d'efficacité, soulignant la nécessité de molécules plus sûres et puissantes (Liu et al., 2022e).
- ✓ *Approches multi-cibles* : L'émergence des stratégies à ligands médicamenteux multi-cibles offre une lueur d'espoir. Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour valider ces approches et les traduire en options thérapeutiques viables (Liu et al., 2022e; Akhtar et al., 2022 ; Gong et al., 2022).

Face aux défis des traitements actuels de la MA, une compréhension approfondie des mécanismes pathologiques et le développement de stratégies novatrices sont essentiels pour répondre aux besoins non satisfaits des patients. Bien que ces traitements offrent des perspectives pour atténuer certains symptômes, il est crucial de noter qu'ils ne fournissent qu'une amélioration modeste et temporaire, sans inverser la progression de la maladie. La recherche intensive se poursuit pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer des interventions plus efficaces contre la MA.

V.6. Émergence prometteuse des polyphénols de *Ginkgo biloba*

Au cours de la dernière décennie, les polyphénols du *G. biloba* ont captivé l'attention en tant qu'agents prometteurs dans la recherche pharmaceutique, offrant des améliorations notables des fonctions cognitives, de la mémoire et de l'apprentissage chez les patients atteints de démence (Wang et al., 2021). Outre leurs effets neuroprotecteurs attribués à leur riche contenu en polyphénols, flavonoïdes et terpénoïdes, le *G. biloba* se distingue par des composés aux effets pro-sécrétoires, œstrogéniques et antioxydants, renforçant ainsi la mémoire (Singh et al., 2019; Wang et al., 2021).

Ciblant spécifiquement les enzymes associées à la MA, cette étude se focalise sur les polyphénols de *G. biloba*, les catégorisant en flavonoïdes et non-flavonoïdes. Ces composés diversifiés présentent un potentiel thérapeutique significatif en raison de leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antiprolifératives (Yamada et al., 2015; Lin et al., 2016; Durazzo et al., 2019; Rahman et al., 2021).

Cette recherche s'articule autour de l'exploration des polyphénols avec l'objectif de sonder leur potentiel en tant que candidats médicamenteux. Cette approche vise à identifier des molécules spécifiques qui pourraient offrir des solutions novatrices dans le traitement de la MA.

Le dépistage des polyphénols dérivés du *G. biloba* s'appuie sur la biologie computationnelle et la chimie computationnelle, des approches efficaces pour la découverte de molécules avec des effets secondaires réduits (Sliwoski et al., 2013; Lin et al., 2020). Cette méthodologie vise à identifier des composés présentant des interactions potentielles avec des enzymes clés associées à la MA.

Récemment, la stratégie des ligands médicamenteux multi-cibles a émergé comme une solution prometteuse pour traiter les maladies neurodégénératives, y compris la MA (Liu et al., 2022e). Les polyphénols du *G. biloba*, avec leur capacité à influencer diverses cibles moléculaires, s'alignent parfaitement avec cette stratégie émergente. L'étude des polyphénols ouvre donc des perspectives prometteuses pour le développement de traitements innovants dans la lutte contre la MA, mettant en lumière le potentiel des approches basées sur des composés naturels.

V.7. Approche du docking moléculaire pour l'identification de molécules efficaces

Dans la recherche du potentiel thérapeutique des molécules identifiées dans les extraits du *G. biloba* pour le traitement de la MA, le docking moléculaire se profile comme une approche efficace. Cette méthodologie permet l'étude des interactions moléculaires avec les sites actifs des enzymes impliquées dans la maladie, offrant ainsi des pistes d'inhibition enzymatique (Chemical, Computing Group Inc.). La recherche se concentre sur huit enzymes potentielles impliquées dans la MA, formant la base d'une approche thérapeutique (Breijyeh et Karaman, 2020). Ces enzymes, dont l'acétylcholinestérase, la butyrylcholinestérase, et la β -sécrétase 1, jouent un rôle central dans le développement de la MA.

L'approche de docking moléculaire repose sur l'utilisation du logiciel MOE, reconnu pour ses capacités de notation et sa facilité d'interprétation des résultats de docking (Chemical, Computing Group Inc.). Ce logiciel offre une plate-forme fiable pour identifier des molécules potentiellement efficaces. L'objectif principal de cette étude est d'élucider le potentiel d'interaction et d'inhibition des polyphénols dérivés du *G. biloba* avec les enzymes impliquées dans la MA. À travers une approche méthodique, cette recherche vise à identifier des molécules efficaces pour le traitement de la MA.

V.8. Polyphénols du *G. biloba* : Structures, énergies & préparation pour le docking moléculaire

V.8.1. Polyphénols de *G. biloba* : Analyse des structures & des propriétés moléculaires

La littérature récente a identifié plus d'une centaine de structures polyphénoliques distinctes dans les feuilles de *G. biloba*, principalement des structures flavonoïdes présentes sous forme d'aglycones, de glycosides ou de formes dimères (Liu et al., 2021). Pour les besoins de cette étude, les structures tridimensionnelles des molécules polyphénoliques (identifiées de L1 à L135 ; cf. Annexe-Structure des Ligands) extraites des feuilles de *G. biloba* ont été obtenues à partir des bases de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) et ChemSpider (<http://www.chemspider.com/>). Les molécules sans structures 3D dans les bases de données bioinformatiques ont été générées à l'aide du logiciel ChemDraw.

Les énergies des ligands ont été minimisées afin d'obtenir la conformation la plus stable (c'est-à-dire, l'énergie la plus basse), en utilisant à la fois le Molecular Orbital Package (MOPAC) (Stewart, 1990) et le Merck Molecular Force Field (MMFF94x) (Halgren, 1996), lesquels sont intégrés dans le logiciel MOE. Ces champs de force sont spécifiquement conçus pour fournir une précision élevée en ce qui concerne les structures électroniques, les propriétés chimiques et les énergies relatives, comparativement à leur prédécesseur, le MMFF94 (Halgren, 1996).

La démarche de minimisation a été entreprise pour garantir que les ligands soient extraits et téléchargés avec des énergies stables (Aljarba et al., 2022). Une compilation de 135 ligands au format *mdb a été préparée à des fins d'analyse de docking.

V.8.2. Exploration structurale d'enzymes clés dans la MA pour le docking moléculaire

De nombreuses enzymes ont été examinées pour leur implication dans le traitement et la prévention de la MA. Dans le cadre de cette étude, la sélection des enzymes suivantes s'est effectuée selon une évaluation scientifique rigoureuse : l'Acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID 4EY7) (Kandiah et al., 2017; Cruz-Vicente et al., 2021; Marucci et al., 2021), la Butyrylcholinestérase (BuChE) (PDB ID 5K5E) (Kandiah et al., 2017; Marucci et al., 2021), la β -Sécrétase 1 (BACE1) (PDB ID 6EQM) (Maia et Sousa, 2019; Bazzari et Bazzari, 2022), la Kinase β de la Synthèse du Glycogène (GSK-3 β) (PDB ID 4PTC) (Lauretti et al., 2020; Sayas et Ávila, 2021), la Cyclooxygénase-2 (COX-2) (PDB ID 5IKR) (Tyagi et al., 2020; Moussa et Dayoub, 2023), la Monoamine Oxydase B (MAO-B) (PDB ID 2V5Z) (Behl et al., 2021; Özdemir et al., 2021), la Cycline-Dépendante Kinase 5/p25 (CDK5/p25) (PDB ID

1UNL) (Samanta et Sicinski, 2020; Tian et al., 2022), et la Sirtuine 2 (SIRT2) (PDB ID 4RMG) (Zhao et al., 2020; Sola-Sevilla et Puerta, 2024).

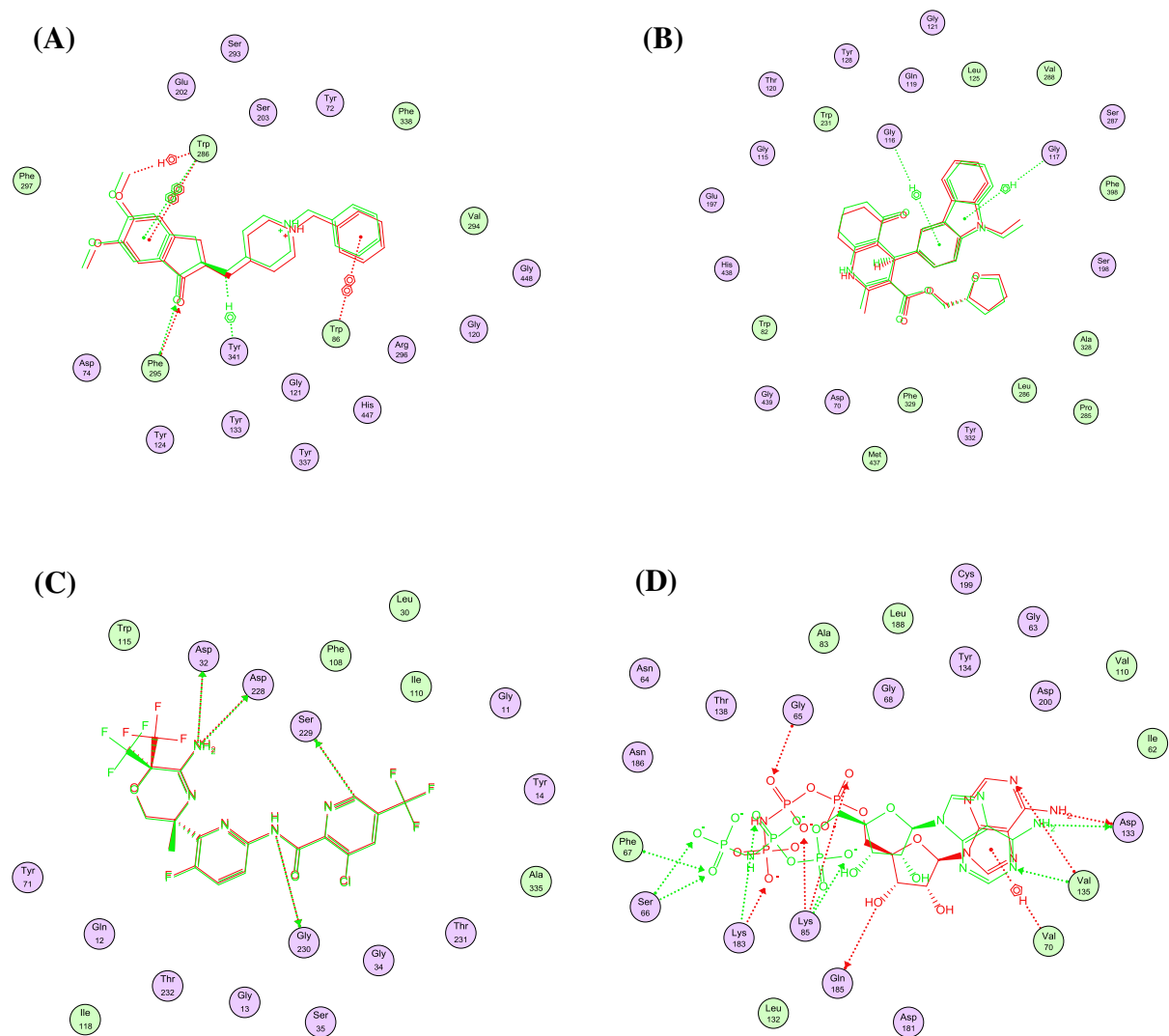
Les structures cristallographiques de ces enzymes ont été élucidées par diffraction des rayons X, avec des résolutions respectives de 2,35 Å, 2,80 Å, 1,35 Å, 2,71 Å, 2,34 Å, 1,60 Å, 2,20 Å et 1,88 Å. Les structures cristallographiques 3D de chaque enzyme ont été obtenues à partir de la RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/search>), en tenant compte de la meilleure résolution adaptée aux procédures de docking et à la littérature disponible.

Dans notre perspective, la résolution des structures cristallographiques aux rayons X joue un rôle crucial dans le docking moléculaire, une résolution plus élevée fournissant des positions atomiques plus précises dans les structures biomoléculaires. Cette précision revêt une importance primordiale dans les simulations de docking moléculaire, où les interactions ligand-protéine sont prédites en fonction des détails atomiques. Il convient de souligner que la précision des prédictions d'affinité de liaison dans le docking moléculaire est influencée par la qualité des informations structurales. Les structures à plus haute résolution donnent généralement des prédictions plus fiables des énergies de liaison et, par conséquent, des affinités de liaison des ligands. Les détails fins du site de liaison dans la protéine cible, tels que les positions des résidus clés d'acides aminés et des molécules d'eau, sont mieux résolus à des résolutions plus élevées. Cet aspect est essentiel pour comprendre les interactions de liaison et concevoir des ligands qui peuvent s'adapter correctement au site de liaison.

Dans le criblage virtuel, où de grandes bases de données de composés sont criblées de manière computationnelle pour des candidats médicaments potentiels, l'utilisation de structures à haute résolution améliore la fiabilité de l'identification de molécules présentant un potentiel de liaison. En règle générale, une plus grande confiance est accordée à l'emplacement des atomes dans les structures avec des valeurs de résolution plus petites, appelées "structures à haute résolution".

Le site actif majeur sur chaque enzyme, où des substrats spécifiques peuvent se lier, a été identifié et isolé en utilisant le module "site finder" dans le logiciel MOE, comme décrit par Soga et al. (2007). Pour valider le processus de docking, le ligand de référence a été re-docké pour assurer le succès de l'opération. Le re-docking en docking moléculaire est essentiel car il contribue à évaluer les performances des algorithmes de docking dans la reproduction des coordonnées cristallographiques des ligands. Il souligne également l'importance de l'exposition au solvant des ligands dans le complexe cristallographique, ce qui impacte les performances du docking (Dnyandev et al., 2021; Xu et al., 2021; Bassani et al., 2022). La méthode est considérée comme valide lorsque la déviation quadratique moyenne

(RMSD) entre la pose originale et la nouvelle pose (après le re-docking) est inférieure ou égale à 2 Å (Zheng et al., 2022). Les valeurs de RMSD obtenues pour les différents récepteurs étaient de 0,57 Å pour AChE (Figure V-2A), 1,60 Å pour BuChE (Figure V-2B), 0,34 Å pour BACE1 (Figure V-2C), 1,56 Å pour GSK-3β (Figure V-2D), 1,49 Å pour COX-2 (Figure V-2E), 1,02 Å pour MAO-B (Figure V-2F), 1,28 Å pour CDK5p25 (Figure V-2G), et 0,93 Å pour SIRT2 (Figure V-2H).



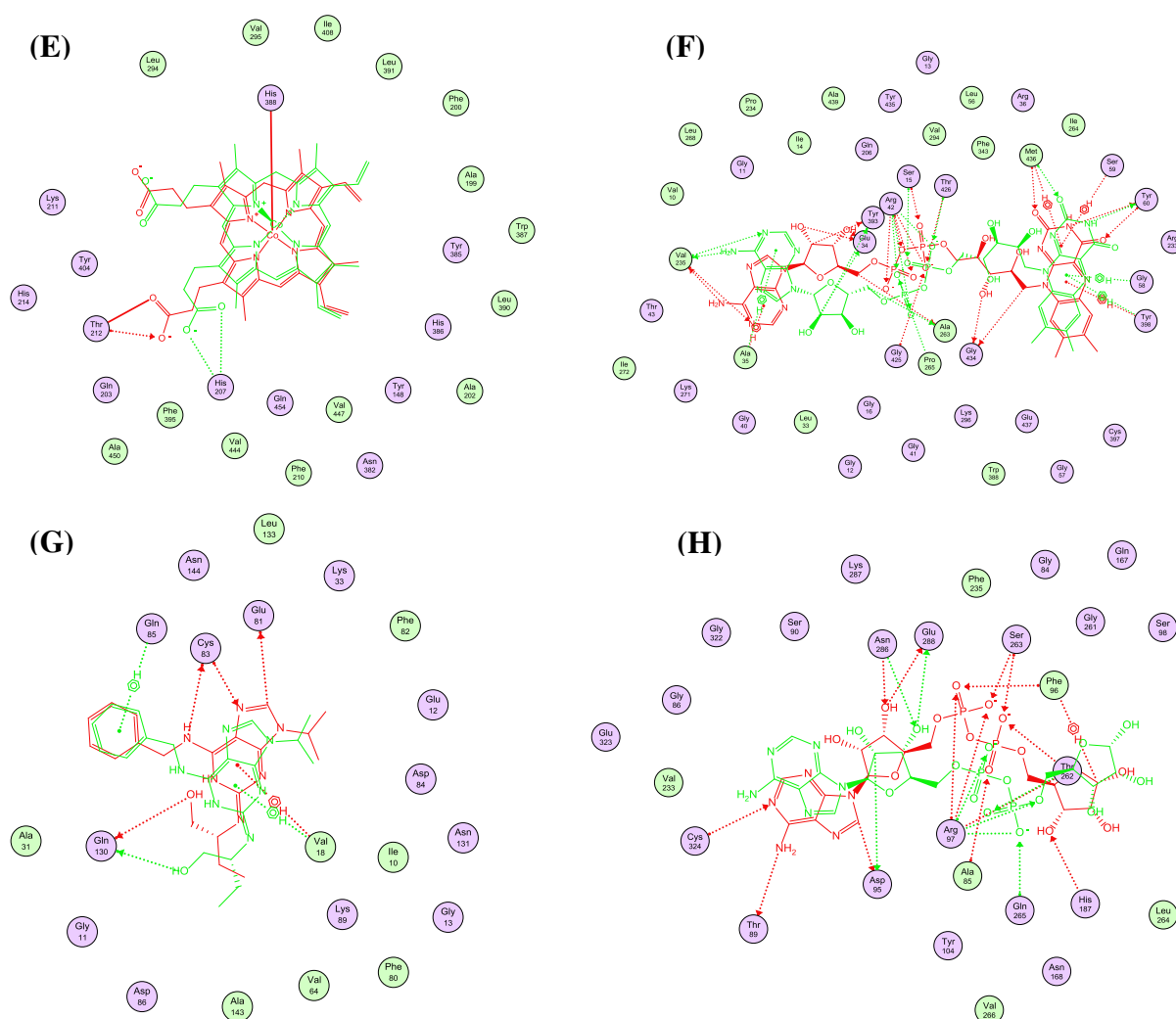


Figure V-2: Superposition du ligand co-cristallisé dans le site actif du récepteur : (A) AChE (ID PDB 4EY7) ; (B) BuChE (ID PDB 5K5E) ; (C) BACE1 (ID PDB 6EQM) ; (D) GSK-3 β (ID PDB 4PTC) ; (E) COX-2 (ID PDB 5IKR) ; (F) MAO-B (ID PDB 2V5Z) ; (G) CDK5p25 (ID PDB 1UNL) ; et (H) SIRT2 (ID PDB 4RMG).

V.8.3. Ancrage moléculaire des ligands polyphénoliques & évaluation de leurs caractéristiques physico-chimiques

Le docking moléculaire consiste à prédire la position et l'orientation relatives optimales d'une petite molécule (ligand) au sein de son récepteur macromoléculaire (une protéine cible) et à évaluer leurs affinités en utilisant la fonction de score ΔG (énergie totale en kcal/mol). Cela est effectué dans des conditions par défaut avec une température de 300°K et un pH de 7. Cependant, les simulations moléculaires combinent diverses approches pour élucider les modes d'interaction pharmacologique par liaison complémentaire. Les forces contribuant à la formation du complexe peuvent être de nature électronique, stérique ou mixte, présentant différents liens non covalents, notamment des liaisons hydrogène, des forces de Van der Waals et des interactions électrostatiques.

Dans cette étude, des ligands de référence connus pour leur efficacité et leur affinité spécifique au récepteur ont été utilisés comme points de référence. Ensuite, ces ligands ont été soumis à des processus de docking et d'ancrage pour une analyse comparative avec des ligands polyphénoliques. Ces ligands de référence ont été identifiés comme Ref1 (ligand E20 co-cristallisé) (Cheung et al., 2012), Ref2 (ligand 6QS co-cristallisé) (Dighe et al., 2016), Ref3 (ligand BUH co-cristallisé) (Neumann et al., 2018), Ref4 (ligand 2WE co-cristallisé) (Bertrand et al., 2003), Ref5 (ligand COH co-cristallisé) (Orlando et Malkowski, 2016), Ref6 (ligand FAD co-cristallisé) (Binda et al., 2007), Ref7 (ligand RRC co-cristallisé) (Mapelli et al., 2005), et Ref8 (ligand 3TE co-cristallisé) (Moniot et al., 2013). Les ligands polyphénoliques sous examen sont mentionnés sous les codes L1, L2, L3, etc. La nomenclature IUPAC de ces ligands, ainsi que leurs scores respectifs, est fournie dans les [Tableaux V-A1-A8](#) (cf. [Annexe-MA](#)). De plus, les attributs physico-chimiques des 135 molécules examinées peuvent être trouvés dans la [Tableau V-B](#) (cf. [Annexe-MA](#)).

Le [Tableau V-1](#) présente les trois scores les plus favorables obtenus lors du docking des polyphénols avec chacun des récepteurs sélectionnés, en comparaison avec les ligands de référence affiliés à chaque enzyme. Pour établir le potentiel de ces ligands pour le développement de médicaments par voie orale, les caractéristiques physico-chimiques des ligands obtenant les scores les plus élevés ont été examinées ([Tableau V-2](#)). Cette évaluation a suivi rigoureusement les règles de Lipinski (Pfizer's Rule) et leurs extensions (Lipinski et al., 2001; Ivanović et al., 2020), exigeant la conformité à au moins deux des critères spécifiés : poids moléculaire (MW) ≤ 500 Daltons, coefficient de partage eau/octanol logarithmique (logP) < 5 , nombre de donneurs de liaisons hydrogène (HBD) ≤ 5 , nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (HBA) ≤ 10 , solubilité (log S) > -4 , et aire de surface polaire topologique (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$. Cependant, le non-respect de ces critères implique des modes d'administration alternatifs et souligne l'existence d'exceptions, même parmi de nombreux médicaments approuvés par voie orale (Ivanović et al., 2020).

Tableau V-1: Scores de docking des ligands de référence et des polyphénols avec les 8 enzymes impliquées dans la MA.

AChE (4EY7)		BuChE (5K5E)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref1	-9,05864429	Ref2	-9,51199627
L18	-10,9209795	L37	-11,0960655
L17	-9,97566986	L18	-10,8858213
L37	-9,91877842	L47	-10,7679653
BACE1 (6EQM)		GSK-3β (4PTC)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref3	-7,62645435	Ref4	-7,39012718
L112	-9,17479801	L59	-9,16961384
L39	-8,92845726	L17	-9,10338783
L55	-8,86948013	L55	-9,00925827
COX-2 (5IKR)		MAO-B (2V5Z)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref5	-8,84288216	Ref6	-14,8642263
L19	-9,97781849	L36	-12,7098436
L14	-9,68869495	L29	-11,7722168
L39	-9,55673504	L57	-11,0446882
CDK5p25 (1UNL)		SIRT2 (4RMG)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref7	-7,54353333	Ref8	-9,24227238
L18	-9,29339981	L15	-11,04111
L29	-9,14626217	L36	-10,7313137
L98	-9,12610817	L18	-10,5340004

Tableau V-2: Propriétés physico-chimiques des ligands les mieux classés après le docking.

Code du ligand	Toxicité	PM (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60

PM : Poids moléculaire (g/mol) ; TPSA : Surface topologique polaire (Å²) ; logP : Coefficient de partage octanol-eau ; logS : Solubilité dans l'eau.

V.8.4. Interactions des polyphénols avec l'AChE (PDB ID 4EY7)

La théorie cholinergique demeure l'une des théories les plus largement reconnues concernant le développement de la MA (Kandiah et al., 2017). Selon cette hypothèse, la dégradation de l'acétylcholine (ACh) entrave la transmission des signaux neuronaux et est fortement corrélée aux déficits cognitifs observés chez les patients atteints d'Alzheimer. Par conséquent, l'amélioration de la fonction cognitive implique l'augmentation des niveaux d'ACh, ce qui peut être réalisé en inhibant l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) responsable de la signalisation entre les cellules nerveuses (Cruz-Vicente et al., 2021). Cependant, malgré l'administration d'inhibiteurs de l'AChE pour limiter la dégradation de l'acétylcholine et rétablir les niveaux synaptiques, ces traitements n'offrent qu'un soulagement des symptômes (Cruz-Vicente et al., 2021). Ainsi, il y a une demande pressante pour des inhibiteurs de l'AChE plus efficaces.

L'AChE présente un profil structural spécifique, comprenant une gorge de site actif comprenant deux sites de liaison majeurs. Cela inclut le site anionique catalytique (CAS) situé à la base de la gorge et le site anionique périphérique (PAS) situé au sommet de la gorge. Un

nombre croissant de preuves suggère que l'inhibition du PAS de l'AChE pourrait entraver l'agrégation des monomères d'A β en fibrilles et d'autres complexes hautement toxiques associés à l'A β dans la pathogenèse de la MA (Rajmohan et Reddy, 2017). La théorie de l'AChE a joué un rôle crucial dans l'avancement de notre compréhension de la MA et a contribué de manière significative à l'efficacité thérapeutique de l'EGB761, un extrait exclusif des feuilles de *G. biloba*, dans le traitement de la MA (Singh et al., 2023).

Les résultats de docking indiquent que sur les 135 polyphénols ancrés (cf. [Annexe-MA](#)), seuls 15 ligands présentent des scores supérieurs par rapport au ligand de référence (Ref1). Le [Tableau V-1](#) donne un aperçu des résultats de docking pour les ligands les plus prometteurs au niveau des sites actifs des enzymes étudiées. Dans le cas de l'AChE, les ligands L18, L17 et L37 (cf. [Figure V-3](#)) obtiennent les scores les plus élevés, avec des valeurs de -10,9209795 kcal/mol, -9,97566986 kcal/mol et -9,91877842 kcal/mol, respectivement.

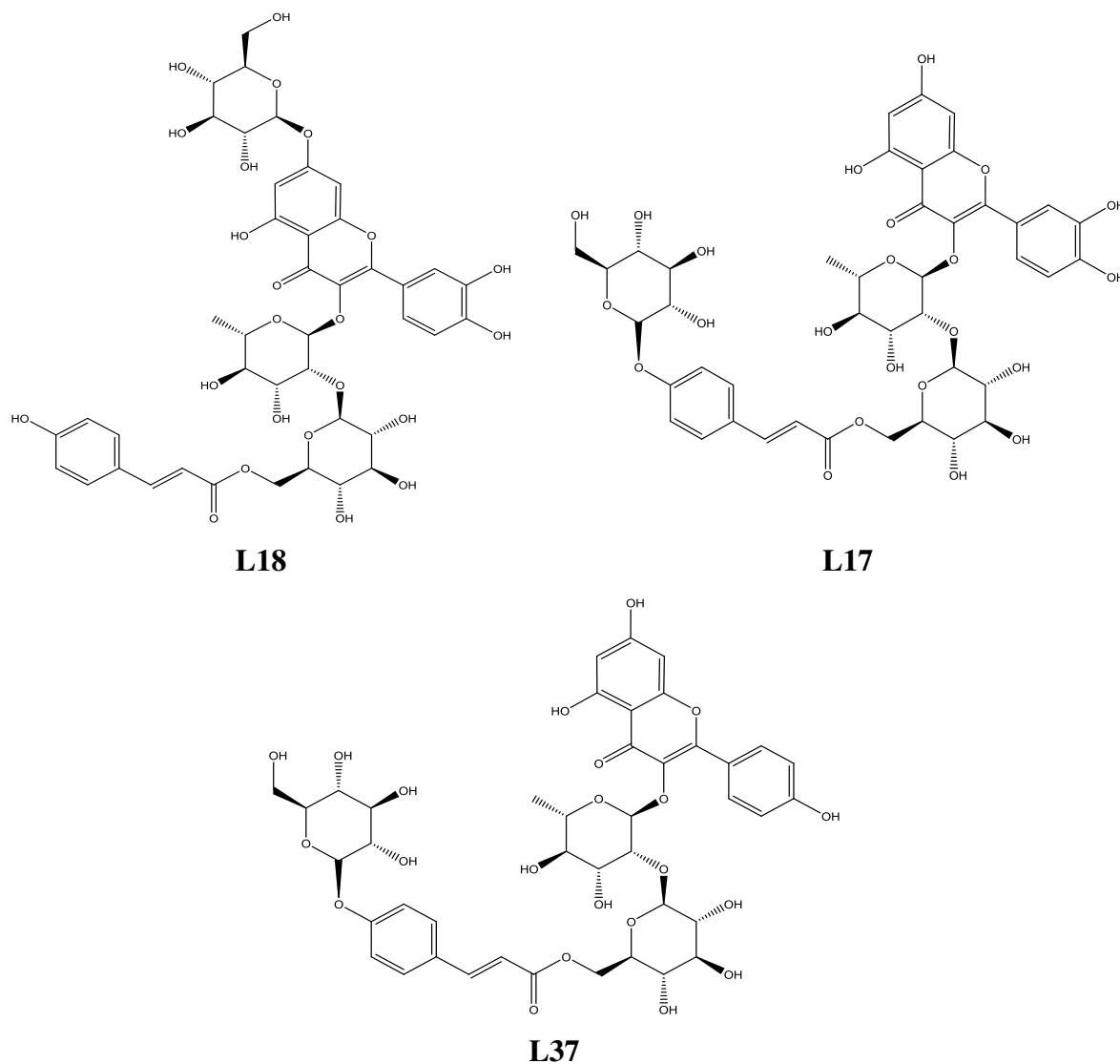


Figure V-3: Structures des principaux ligands liés à l'AChE.

Chacun de ces ligands ne respecte qu'une seule des règles de Lipinski, suggérant qu'ils pourraient être développés différemment avec des méthodes d'administration alternatives. Parmi ceux-ci, Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) atteint le score le plus élevé. Ce ligand forme deux interactions avec le tryptophane (TRP 286) : une interaction H-pi à une distance de 4,56 Å et une interaction pi-pi à une distance de 3,82 Å. Ces interactions sont représentées dans les diagrammes 3D (A) et 2D (B) (Figure V-4).

Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside est un quercétine O-glucoside. Ce composé est formé de la quercétine liée à une fraction β-D-glucopyranosyl en position 7 et d'un résidu α-L-6'''-p-coumaroyl-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranosyl en position 3 par une liaison glycosidique. Il a été isolé des feuilles de *G. biloba* et démontre une activité antioxydante (Tang et al., 2001). Les interactions fournies par les autres ligands dans le site actif de l'enzyme sont résumées dans le Tableau V-3. Les diagrammes 3D et 2D des ligands les plus étudiés sont illustrés dans les Figures V-4, V-5 et V-6.

Tableau V-3: Résultats du docking pour les 3 principaux ligands ancrés à l'ACHe (PDB ID 4EY7).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L18	-10,9209795	C 25	5-cycle	TRP 286	H-pi	4,56	-0,7
		6-cycle	6-cycle	TRP 286	pi-pi	3,82	-0,0
L17	-9,97566986	6-cycle	6-cycle	TYR 341	pi-pi	3,78	-0,0
L37	-9,91877842	O 7	O	SER 293	H-donneur	2,85	-2,7
		O 16	O	LEU 289	H-donneur	3,13	-1,4
		O 7	N	SER 293	H-accepteur	3,18	-0,2

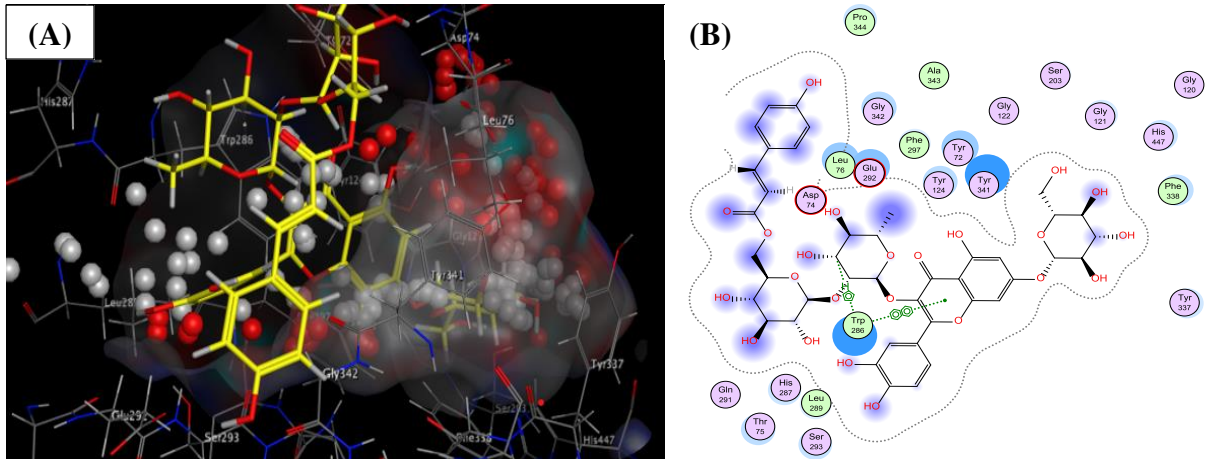


Figure V-4: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et l'AChE.

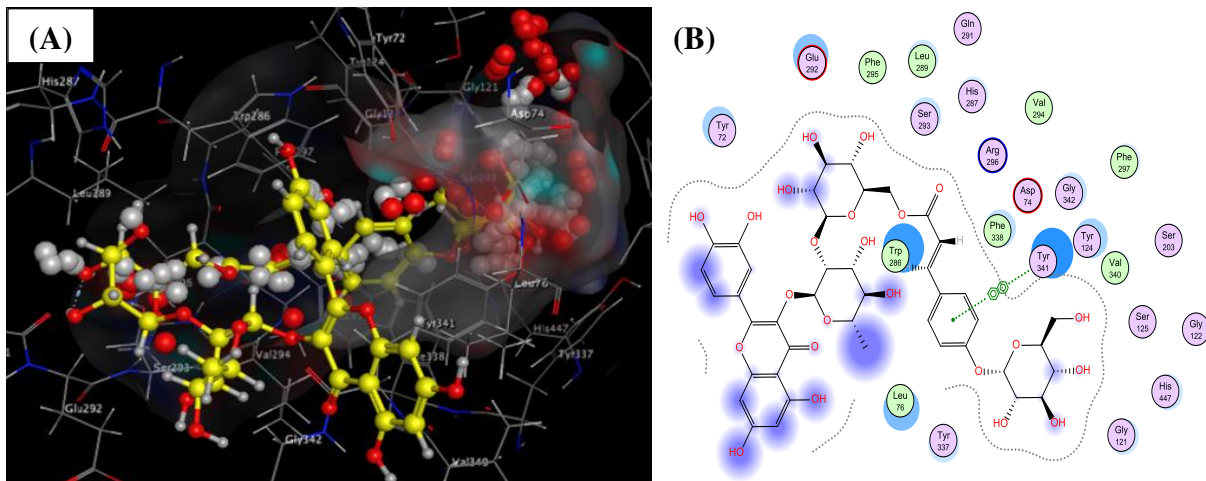


Figure V-5: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2''-{6'''-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et l'AChE.

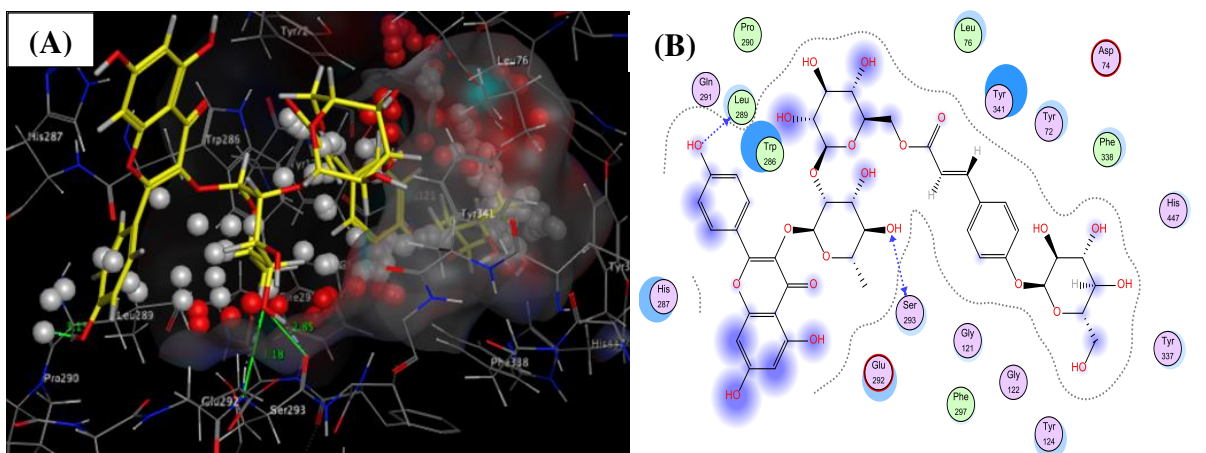


Figure V-6: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3-O-[2''-{6'''-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L37) et l'AChE.

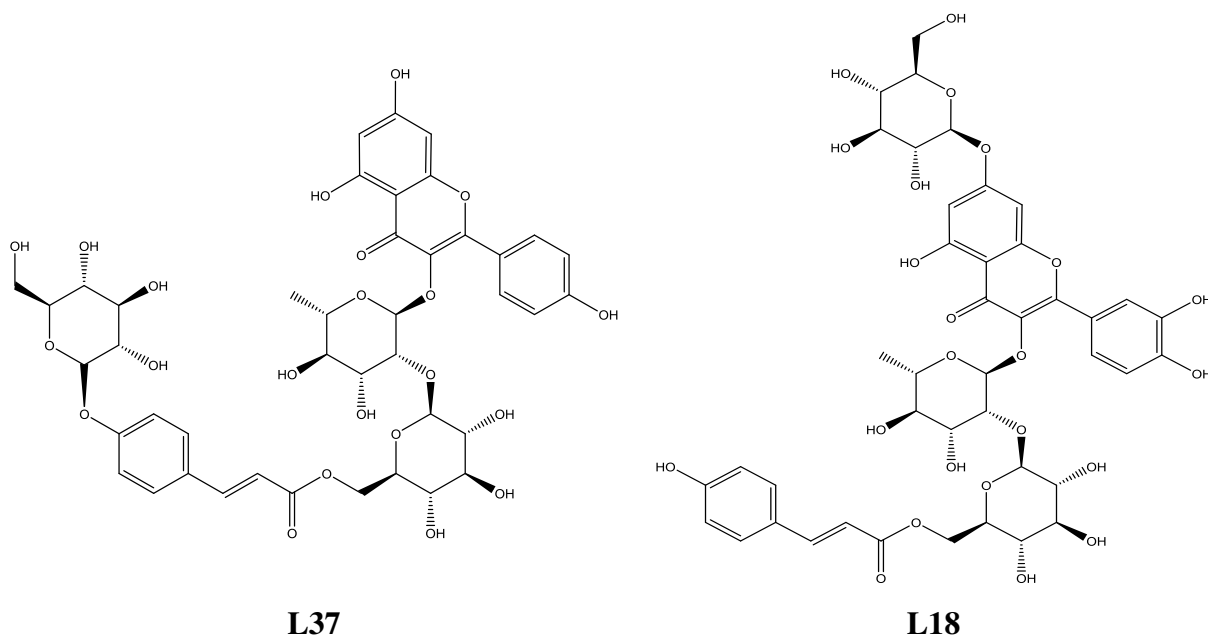
V.8.5. Interactions des polyphénols avec la BuChE (PDB ID 5K5E)

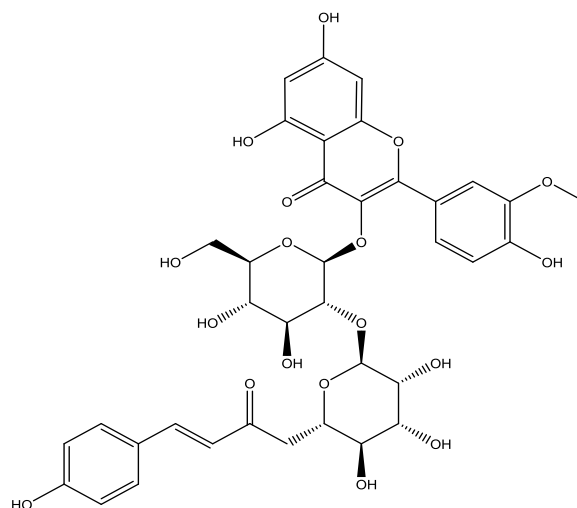
La butyrylcholinestérase (BuChE) présente des similitudes avec l'AChE car elle est également impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine (ACh). Malgré le rôle de la BuChE dans la MA, qui est quelque peu parallèle à celui de l'AChE, des nuances distinctes peuvent se manifester. Notamment, la BuChE contribue à la dégradation de l'acétylcholine, diminuant ainsi la disponibilité de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique (Marucci et al., 2021).

Bien que la BuChE ait suscité moins d'intérêt dans la littérature scientifique par rapport à AChE, elle n'est pas dépourvue d'associations avec des troubles neurologiques et a été impliquée dans certains effets secondaires liés aux médicaments (Nordberg et al., 2013).

L'évaluation complète, comme exposée dans le [Tableau V-A2](#) (cf. [Annexe-MA](#)), met en évidence l'excellente efficacité de 24 ligands polyphénoliques parmi les 135 examinés, en particulier lorsqu'ils sont comparés au ligand de référence (Ref2).

L'examen du [Tableau V-1](#) démontre que Kaempférol-3-O-[2''-(6'''-(7''''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl))-glucosyl]-rhamnoside (L37), Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18), et Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) (cf. [Figure V-7](#)) présentent les scores de docking les plus élevés, mesurant respectivement -11,0960655 kcal/mol, -10,8858213 kcal/mol, et -10,7679653 kcal/mol, en contraste avec le score de Ref2 de -9,51199627 kcal/mol.





L47

Figure V-7: Structures des ligands principaux associés à la BuChE.

Il est à noter que ces ligands ne satisfont qu'à une seule des règles de Lipinski. Cette observation, cependant, soulève des interrogations quant à leur potentiel de développement en tant que médicaments administrés par voie orale. Il est crucial de reconnaître que, bien qu'ils ne respectent pas l'intégralité des critères de Lipinski, ces ligands demeurent significatifs, justifiant des investigations approfondies. Pour offrir une vision exhaustive de ces interactions, les détails sont exposés dans le [Tableau V-4](#) et illustrés graphiquement dans les [Figures V-8-10](#). À noter que le ligand Kaempférol-3-O-[2''-{6'''-(7''''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}]-glucosyl]-rhamnoside (L37), obtenant le score de docking le plus élevé, établit trois interactions par liaison hydrogène : une avec la proline (PRO 285) à une distance de 2,73 Å, une autre avec la glycine (GLY 115) à une distance de 2,96 Å, et une troisième avec l'acide glutamique (GLU 197) à une distance de 2,68 Å. De plus, il forme une interaction pi-pi avec le tryptophane (TRP 82) à une distance de 3,99 Å, comme illustré dans la [Figure V-8](#).

Tableau V-4: Résultats de l'amarrage moléculaire des trois principaux ligands liés à la BuChE (PDB ID 5K5E).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L37	-11,0960655	O 8	O	PRO 285	H-donneur	2,73	-2,8
		O 14	O	GLY 115	H-donneur	2,96	-1,1
		O 15	OE1	GLU 197	H-donneur	2,68	-1,5
		6-cycle	5-cycle	TRP 82	pi-pi	3,99	-0,0

L18	-10,8858213	O 6	O	ILE 69	H-donneur	2,88	-2,3
		O 13	OE1	GLU 197	H-donneur	2,94	-2,6
		O 14	OE1	GLU 197	H-donneur	3,27	-0,7
		O 14	OE2	GLU 197	H-donneur	2,98	-1,2
		O 5	ND2	ASN 68	H-accepteur	3,22	-0,9
		C 37	6-cycle	TRP 82	H-pi	3,98	-1,0
		C 42	5-cycle	TRP 82	H-pi	4,31	-0,9
		6-cycle	CA	GLY 117	pi-H	4,54	-0,7
L47	-10,7679653	O 15	O	HIS 438	H-donneur	2,93	-2,9
		O 65	OD2	ASP 70	H-donneur	2,92	-1,5
		C 20	6-cycle	TYR 332	H-pi	4,04	-1,2

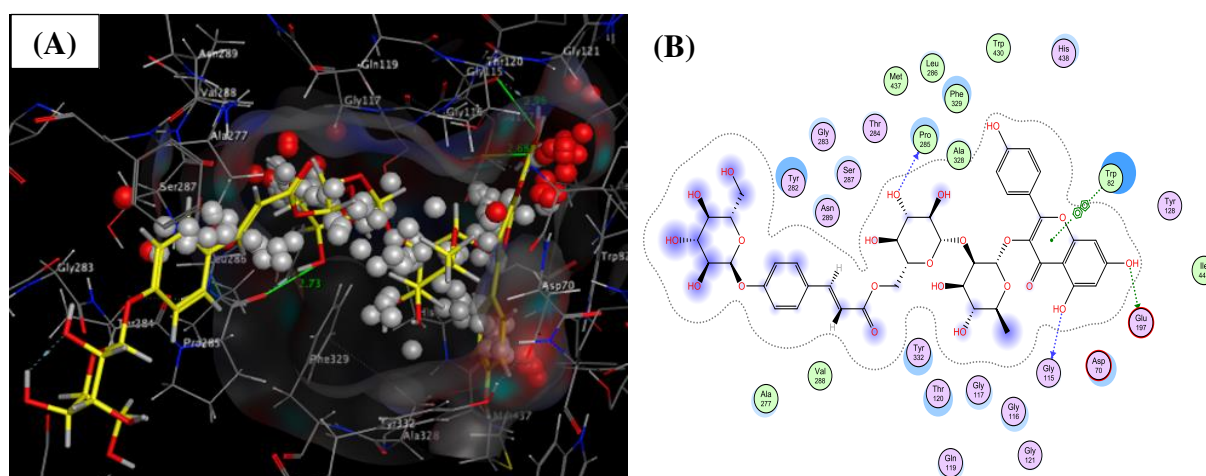


Figure V-8: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Kaempférol-3-O-[2''-{6'''-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L37) et la BuChE.

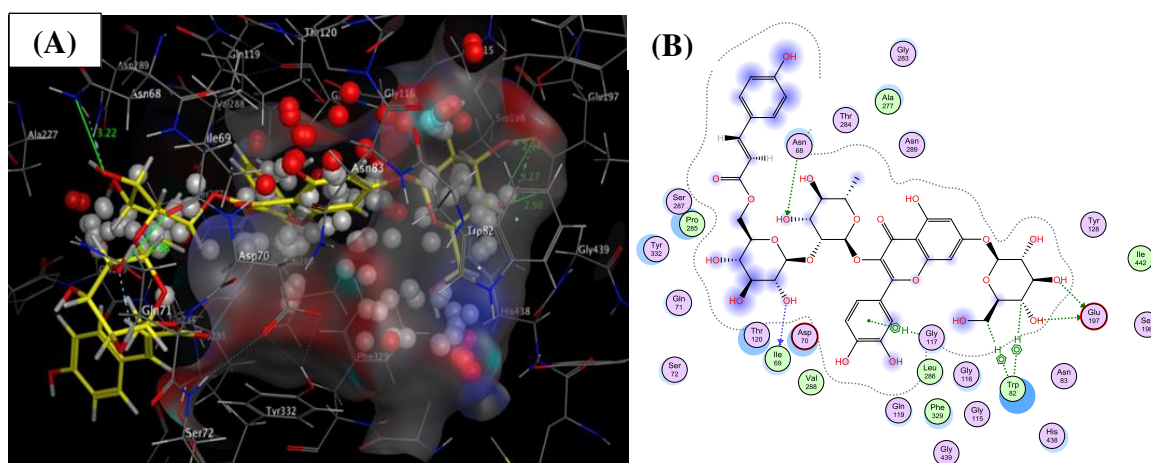


Figure V-9: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et la BuChE.

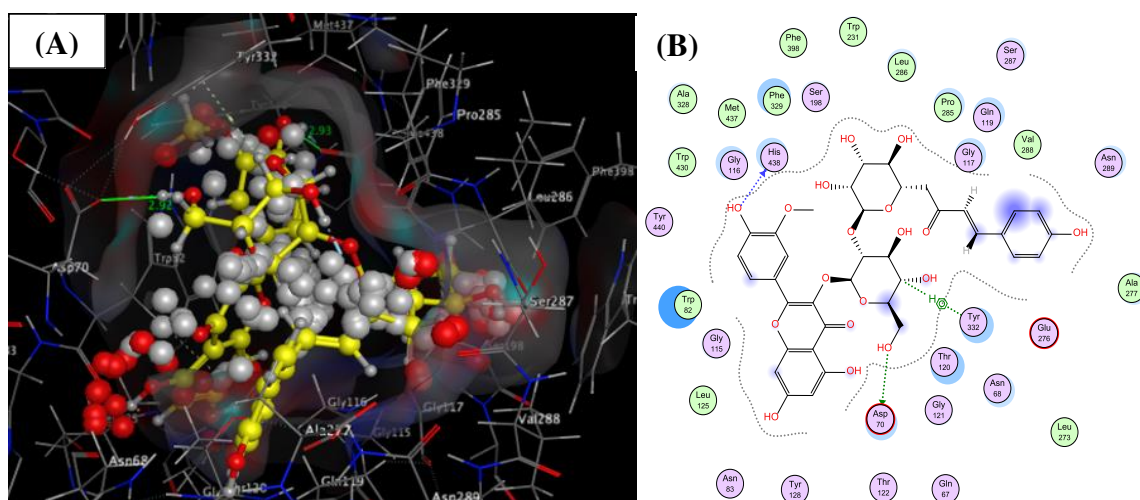


Figure V-10: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Isorhamnétine-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl)-bêta-D-glucoside (L47) et la BuChE.

V.8.6. Interactions des polyphénols avec la BACE1 (PDB ID 6EQM)

Les plaques amyloïdes dans le cerveau constituent l'une des caractéristiques pathologiques clés de la MA. Le composant protéique principal de ces plaques est le peptide β -amyloïde ($A\beta$), qui résulte du clivage séquentiel de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par la β -sécrétase. Cette enzyme, connue sous le nom d'enzyme de clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde au site β 1 (BACE-1) (Cole et Vassar, 2007; Maia et Sousa, 2019; Hampel et al., 2021; Bazzari et Bazzari, 2022), est ubiquitairement exprimée dans le cerveau et joue un rôle vital dans la voie amyloïdogène, contribuant à la production d' $A\beta$. L'accumulation d' $A\beta$ conduit à la génération de espèces réactives de l'oxygène (ROS), impliquées dans les processus inflammatoires et neurodégénératifs de la MA (Hampel et al., 2021). Par conséquent, BACE-1 est considérée comme une cible potentielle pour la thérapie de la MA (Maia et Sousa, 2019), et son inhibition est de plus en plus considérée comme une stratégie prometteuse pour le développement de médicaments contre la maladie (Bazzari et Bazzari, 2022).

Consécutivement aux résultats du docking moléculaire, 32 ligands polyphénoliques ont été identifiés, présentant des scores prometteurs par rapport aux ligands de référence (Ref3), comme indiqué dans le [Tableau V-A3](#) (cf. [Annexe-A](#)). Les résultats de docking indiquent que les ligands L112, L39 et L55 (cf. [Figure V-11](#)) ont obtenu des scores respectifs de -9,17479801 kcal/mol, -8,92845726 kcal/mol et -8,86948013 kcal/mol, dépassant ainsi le score du ligand de référence (Ref3).

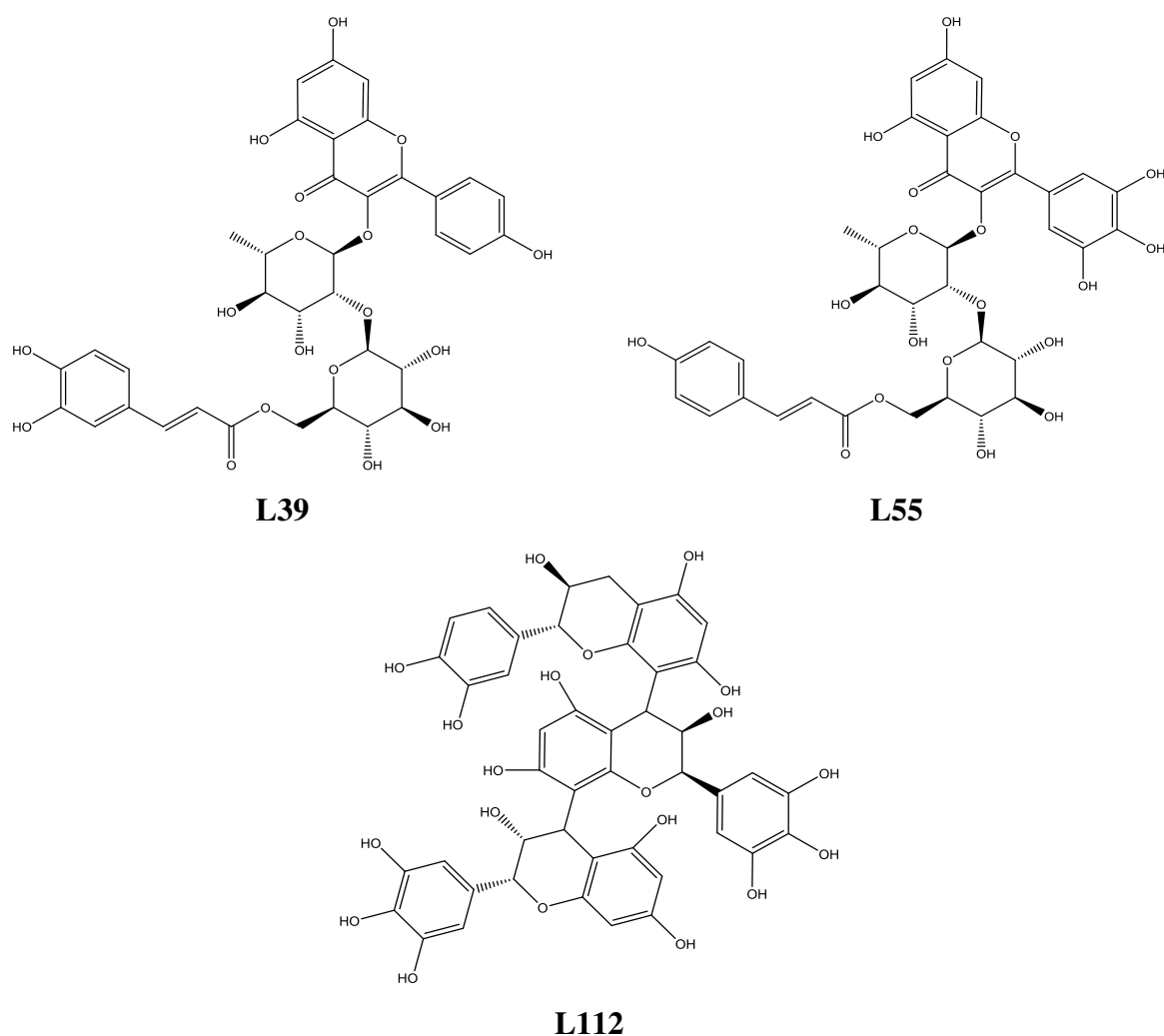


Figure V-11: Structures des ligands les plus efficaces liés à la BACE1.

Les interactions et les diagrammes 3D/2D de ces ligands sont résumés dans le [Tableau V-5](#) et illustrés dans les [Figures V-12-14](#). Particulièrement, le ligand Épigallocatechine-(4 β →8)-épigallocatechine-(4 β →8)-catéchine (L112), qui a obtenu le score le plus élevé, forme trois interactions par liaison hydrogène avec la glutamine (GLN 73), la thréonine (THR 232), et l'acide aspartique (ASP 32) à des distances respectives de 3,31 Å, 3,17 Å, et 2,65 Å. De plus, il établit une interaction accepteur de liaison hydrogène avec la tyrosine (TYR 198) à une distance de 2,78 Å, comme illustré dans la [Figure V-12](#). Le ligand L112 est constitué d'une molécule trimérique incorporant deux unités d'épigallocatechine et une unité de catéchine, reliées par des liaisons interflavanes 4 β →8 entre chaque monomère. Ces trimères de proanthocyanidines ont été l'objet de recherches approfondies en raison de leurs effets antioxydants, anti-inflammatoires et divers effets protecteurs pour la santé. Les configurations spécifiques de liaisons jouent un rôle déterminant dans la modulation de la bioactivité de ces composés (Rauf et al., 2019).

Tableau V-5: Scores de docking et types d'interactions des 3 ligands amarrés les mieux classés dans le site actif du récepteur BACE1 (PDB ID 6EQM).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L112	-9,17479801	O 7	O	GLN 73	H-donneur	3,31	-1,4
		O 10	OG1	THR 232	H-donneur	3,17	-0,9
		O 66	OD2	ASP 32	H-donneur	2,65	-5,4
		O 70	OH	TYR 198	H-accepteur	2,78	-2,1
L39	-8,92845726	O 4	OG1	THR 231	H-donneur	2,70	-0,8
		O 13	N	GLN 73	H-accepteur	3,41	-1,4
L55	-8,86948013	O 4	O	GLY 230	H-donneur	2,79	-1,6
		O 7	OD1	ASP 32	H-donneur	3,16	-1,6
		O 7	OD2	ASP 32	H-donneur	3,10	-1,3
		O 9	O	PHE 108	H-donneur	2,91	-1,9
		O 90	OD2	ASP 228	H-donneur	3,45	-0,8
		6-cycle	N	THR 232	pi-H	4,11	-1,4

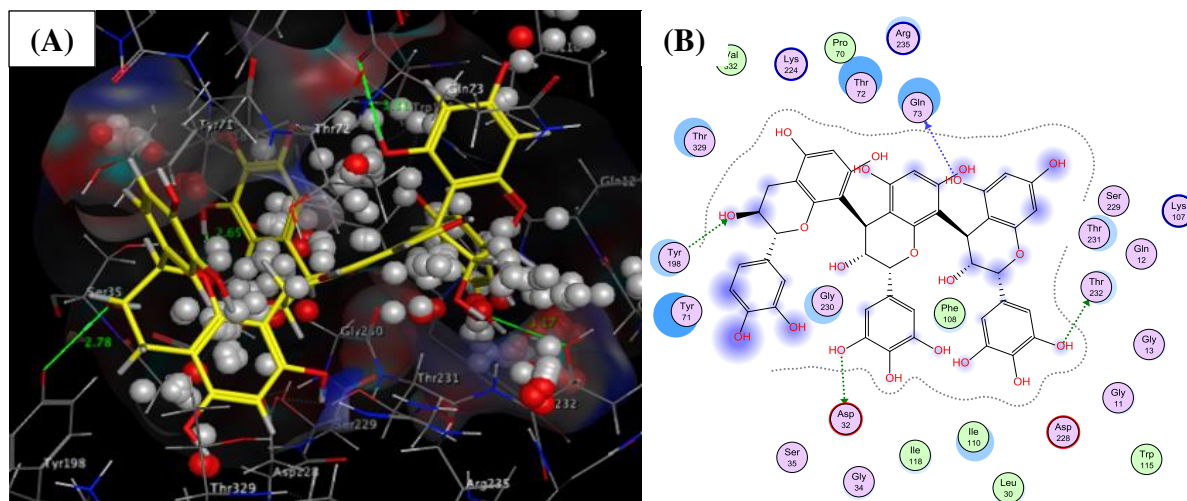


Figure V-12: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Épigallocatechine-(4bêta→8)-épigallocatechine-(4bêta→8)-catéchine (L112) et BACE1.

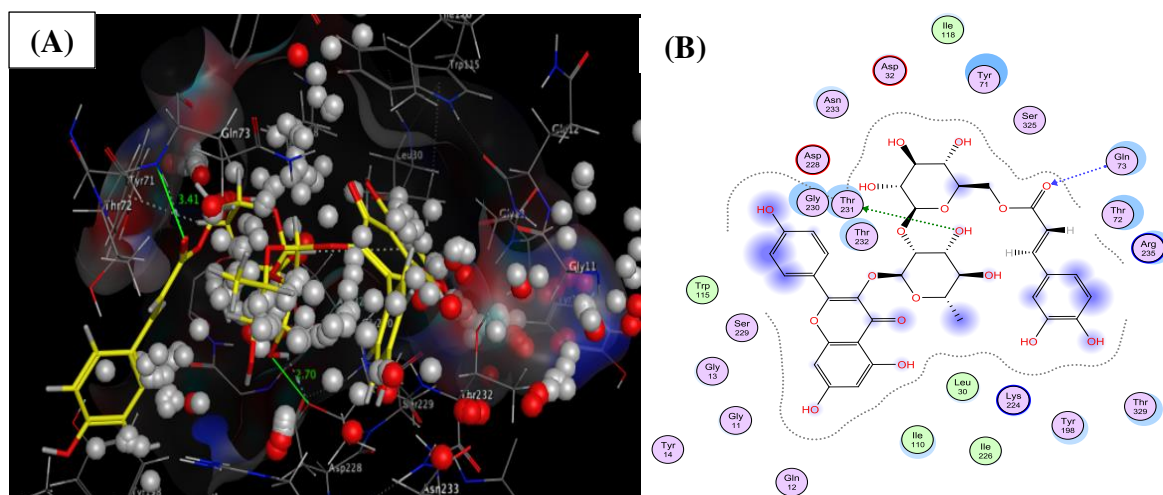


Figure V-13: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Kaempférol-3-O-(6-trans-caféoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside (L39) et BACE1.

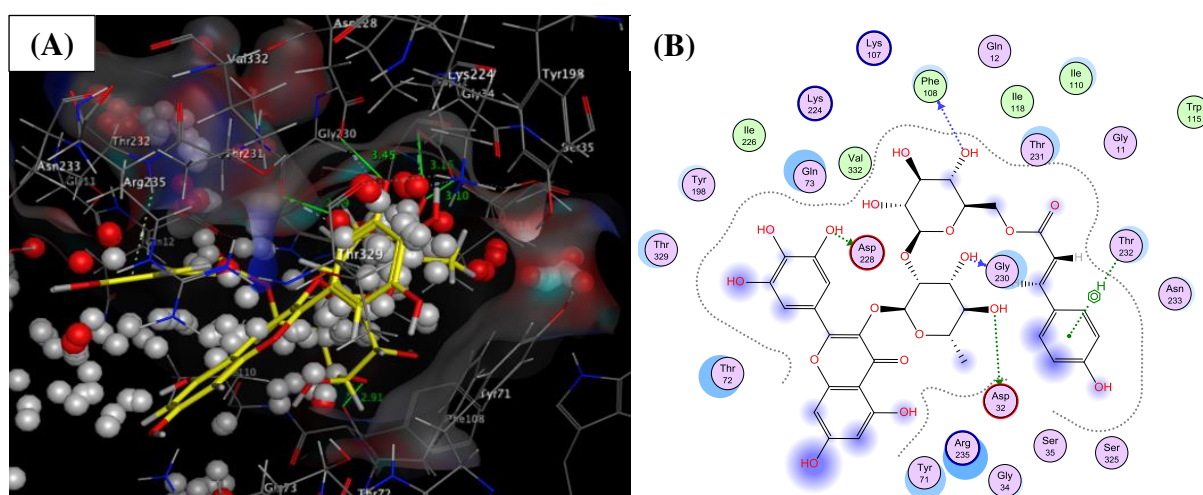


Figure V-14: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Myricétine-3-O-(6-trans-coumaroyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) et BACE1.

V.8.7. Interactions des polyphénols avec GSK-3β (PDB ID 4PTC)

La Glycogen Synthase Kinase-3β (GSK-3β), une protéine kinase sérine/thréonine, joue un rôle crucial dans divers processus cellulaires essentiels liés au développement neuronal et à la survie cellulaire (Lauretti et al., 2020; Arciniegas Ruiz et Eldar-Finkelman, 2022). GSK-3β catalyse l'hyperphosphorylation de la protéine Tau dans la pathologie de la MA (Sayas et Ávila, 2021). Plusieurs études ont signalé une hyperactivation de GSK-3 dans le cerveau des patients atteints de la MA, entraînant une hyperphosphorylation accrue de la protéine Tau et la progression de la maladie. Par conséquent, l'inhibition de GSK-3 émerge comme une stratégie thérapeutique très prometteuse pour cette maladie neurodégénérative chronique (Cruz-Vicente et al., 2021).

L'analyse des ligands polyphénoliques ancrés dans le site actif du récepteur GSK-3 β révèle que les trois meilleurs ligands L59, L17 et L55 (cf. [Figure V-15](#)) présentent des scores nettement plus élevés par rapport au ligand de référence (Ref4) ([Tableau V-A4](#), cf. [Annexe-MA](#)). Leurs scores sont respectivement de -9,16961384 kcal/mol, -9,10338783 kcal/mol et -9,00925827 kcal/mol, comme détaillé dans le [Tableau V-1](#).

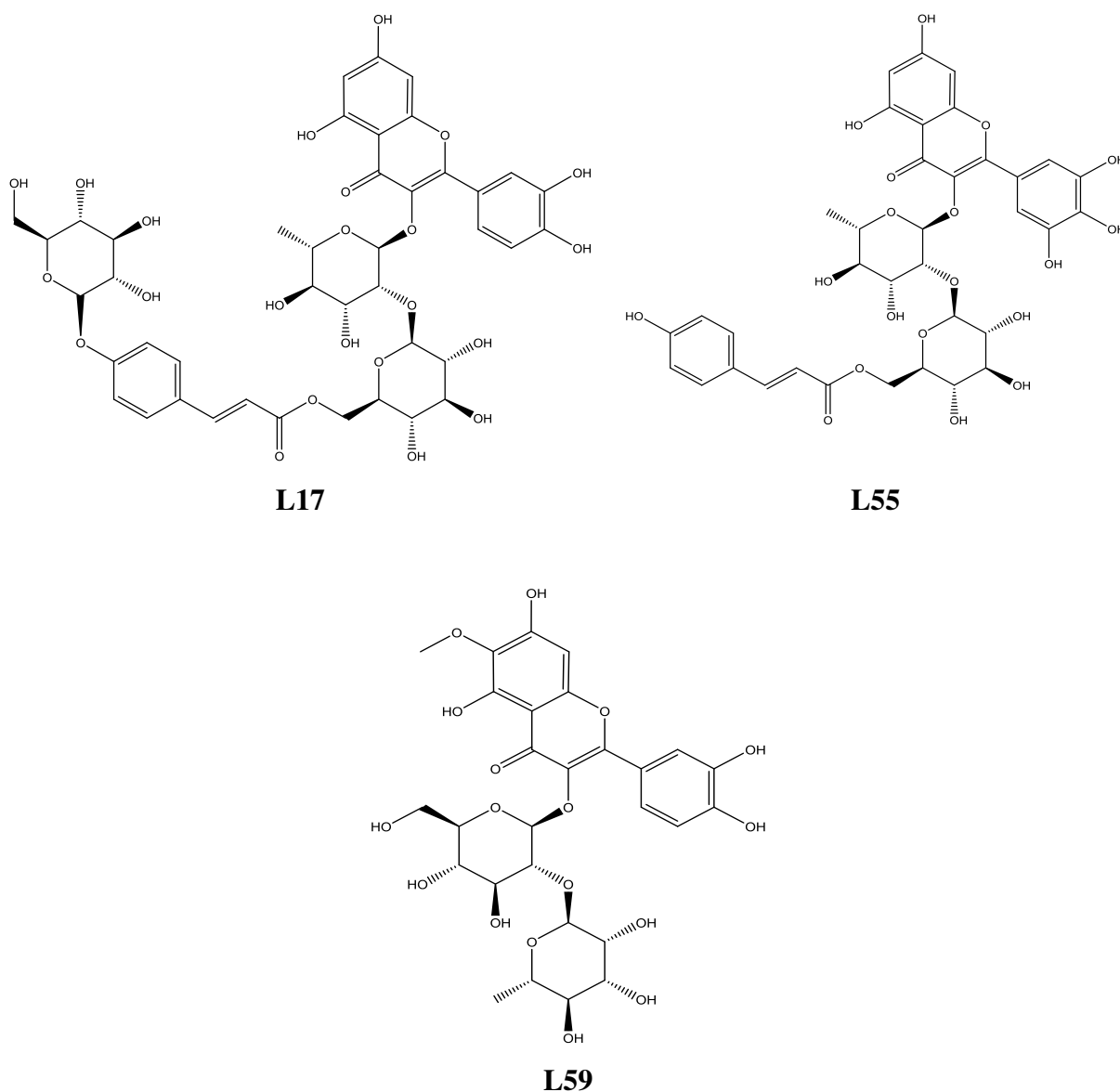


Figure V-15: Structures des principaux ligands ancrés à la GSK-3 β .

Les interactions de ces ligands, ainsi que leurs diagrammes 3D et 2D, sont présentées dans le [Tableau V-6](#) et les [Figures V-16-18](#), respectivement. Sur la [Figure V-16](#), il est évident que le ligand polyphénolique Patulétine-3-O-néohespéridoside (L59) atteignant le score le plus élevé participe à deux interactions donneur d'hydrogène avec l'acide aspartique (ASP 200) et la proline (PRO 136) à des distances de 2,96 Å et 2,93 Å, respectivement. De plus, il

établit quatre interactions accepteur d'hydrogène, dont deux impliquant l'arginine (ARG 141) à des distances de 2,84 Å et 3,01 Å, et les deux restantes impliquant la lysine (LYS 183) à des distances de 2,97 Å et 2,92 Å, respectivement.

Patulétine-3-O-néohespéridoside représente un dérivé glycosidique de la patulétine, un flavonol appartenant au sous-groupe des flavonoïdes largement présent dans les plantes du genre *Eriocaulon*. La patulétine est une variante méthylée de la quercétagétine. Des glycosides supplémentaires de la patulétine ont été identifiés dans *Ipomopsis aggregata*. Le néohespéridoside est un glycoside dérivé du néohespéridose, comprenant Rutinose α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl, où l'unité α -L-rhamnose est liée au β -D-glucose par une liaison glycosidique 1 \rightarrow 2. Ce disaccharide est un constituant de flavonoïdes spécifiques.

Tableau V-6: Scores de docking et types d'interactions des 3 principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur GSK-3 β (PDB ID 4PTC).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L59	-9,16961384	O 9	OD2	ASP 200	H-donneur	2,96	-3,4
		O 16	O	PRO 136	H-donneur	2,93	-3,1
		O 2	NH2	ARG 141	H-accepteur	2,84	-3,3
		O 5	NH1	ARG 141	H-accepteur	3,01	-2,4
		O 8	NZ	LYS 183	H-accepteur	2,97	-0,9
		O 9	NZ	LYS 183	H-accepteur	2,92	-4,5
L17	-9,10338783	O 7	OD1	ASN 186	H-donneur	2,95	-0,8
		O 15	O	PRO 136	H-donneur	2,77	-3,5
		O 100	OG	SER 219	H-donneur	3,03	-0,7
		O 12	NH1	ARG 141	H-accepteur	2,59	-0,3
		6-cycle	N	SER 66	pi-H	4,40	-1,7
		6-cycle	NZ	LYS 183	pi-cation	4,15	-1,7
L55	-9,00925827	O 4	O	GLN 185	H-donneur	2,83	-1,7
		O 8	O	VAL 135	H-donneur	3,04	-1,1
		O 90	OD2	ASP 200	H-donneur	3,01	-5,9
		O 1	NH2	ARG 141	H-accepteur	2,57	-1,9
		O 3	NH1	ARG 141	H-accepteur	3,45	-0,9
		O 4	NH2	ARG 141	H-accepteur	3,22	-1,4
		6-cycle	CE1	PHE 67	pi-H	3,68	-0,7

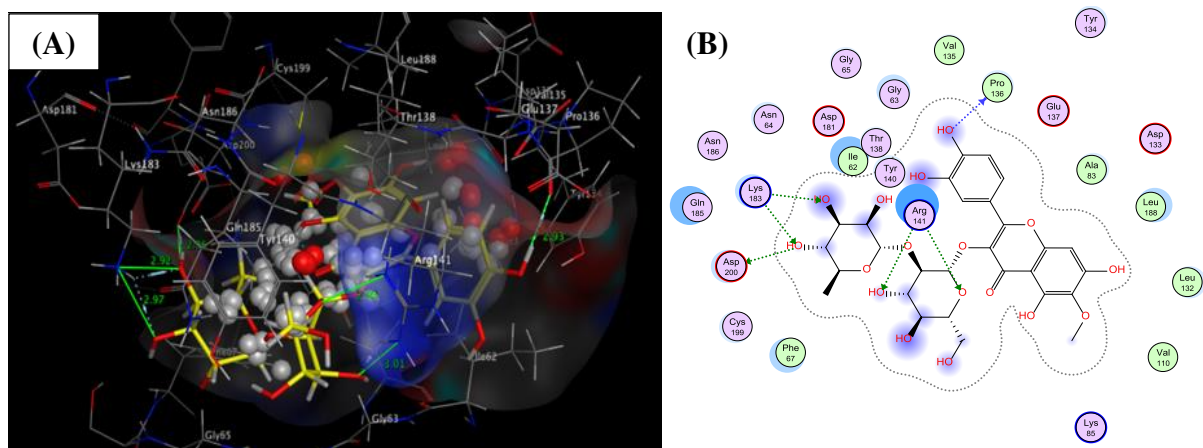


Figure V-16: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Patulétine-3-O-néohespéridoside (L59) et GSK-3β.

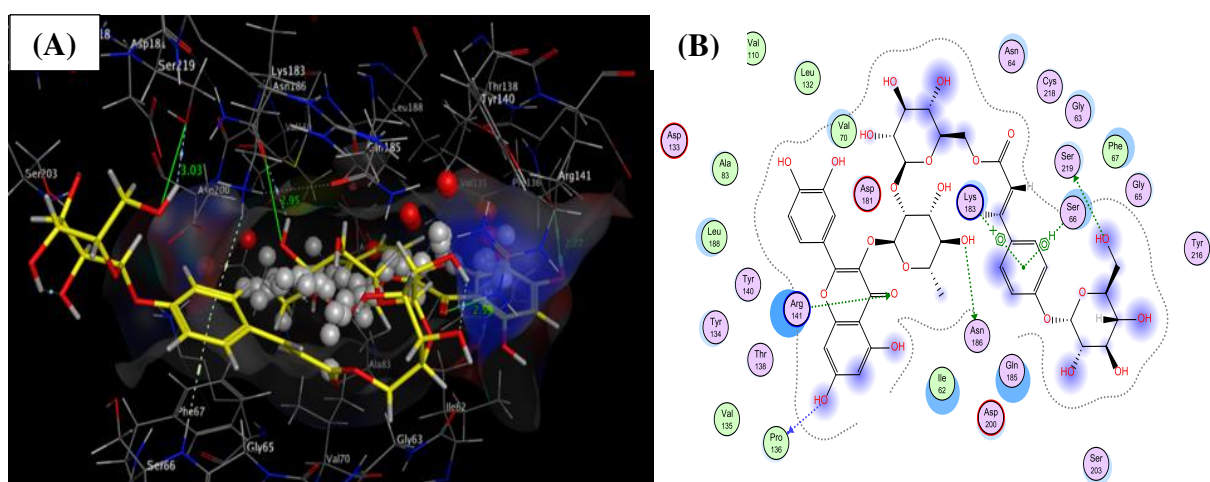


Figure V-17: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-[2''-{6'''-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17) et GSK-3β.

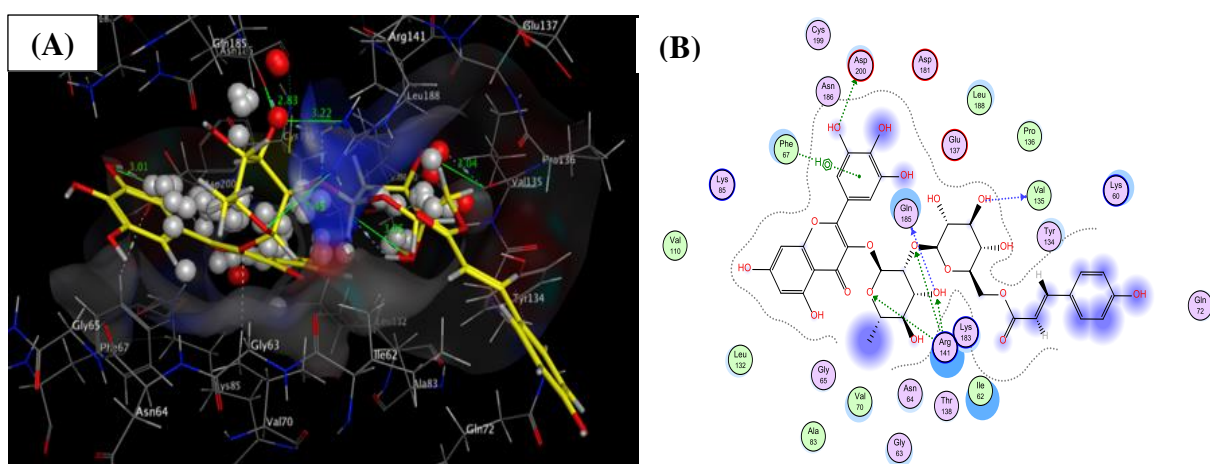


Figure V-18: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Myricétine-3-O-(6-trans-coumaroyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) et GSK-3β.

V.8.8. Interactions des polyphénols avec COX-2 (PDB ID 5IKR)

La Cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme impliquée dans la production de prostaglandines, médiateurs inflammatoires, joue un rôle crucial dans l'inflammation cérébrale associée à la MA (Moussa et Dayoub, 2023). Elle catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines pro-inflammatoires, contribuant à l'inflammation cérébrale. L'inhibition de l'enzyme COX-2 offre une promesse thérapeutique significative pour soulager les conditions inflammatoires, douloureuses et oncologiques (Tyagi et al., 2020; Moussa et Dayoub, 2023). En se basant sur les données présentées dans le [Tableau V-A5](#) (cf. [Annexe-MA](#)), 15 ligands ont été identifiés avec des scores de docking plus élevés que le ligand de référence (Ref5). Les interactions des trois meilleurs ligands, L19, L14 et L39 (cf. [Figure V-19](#)), ont donné des scores respectifs de -9,97781849 kcal/mol, -9,68869495 kcal/mol et -9,55673504 kcal/mol, comme résumé dans le [Tableau V-7](#) et visualisé dans les diagrammes d'interaction 3D et 2D dans les [Figures V-20](#), [V-21](#) et [V-22](#).

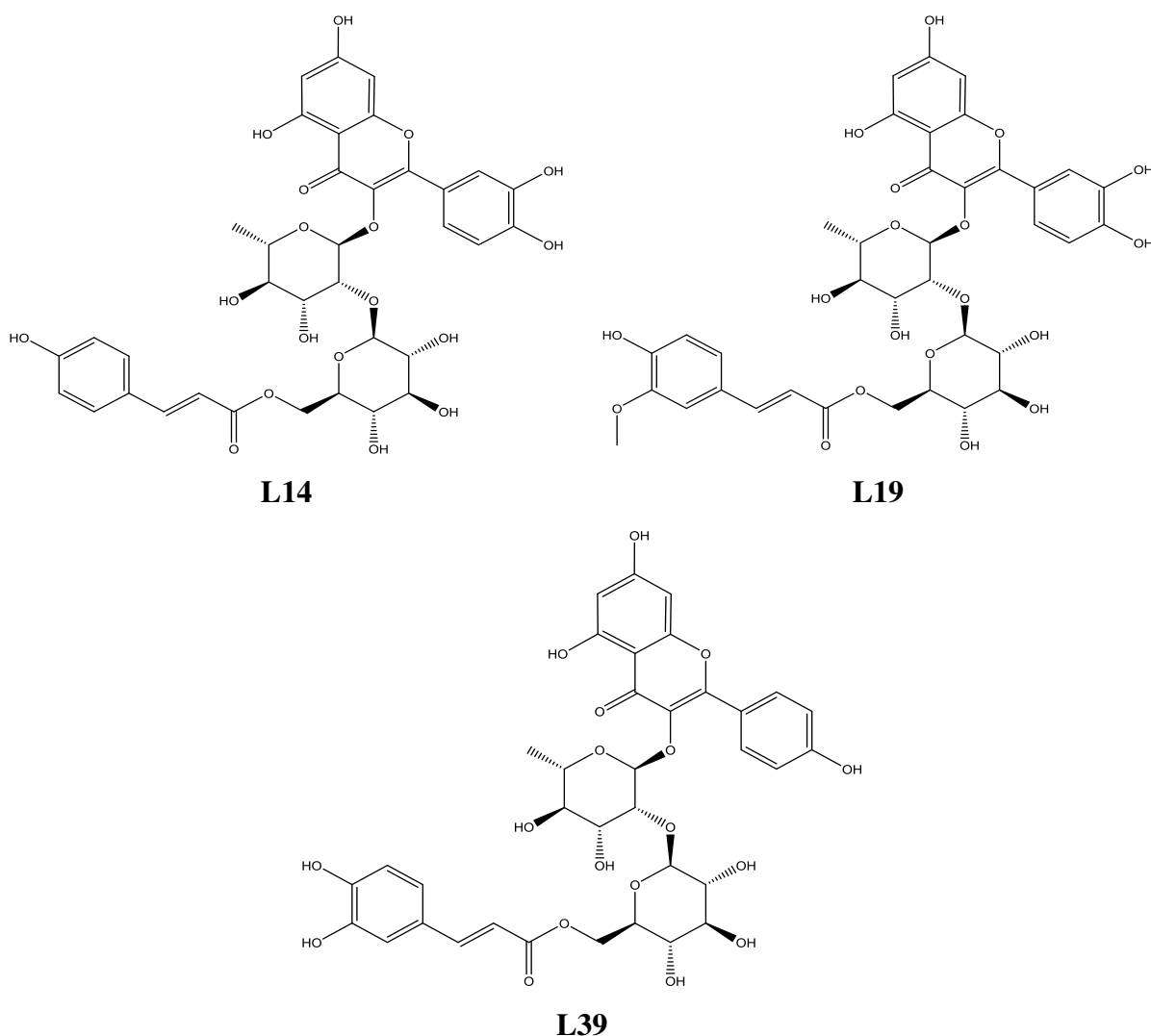


Figure V-19: Structures des ligands majeurs associés à la COX-2.

Il est à noter que L19 établit une interaction donneur d'hydrogène avec la tyrosine (TYR 385) à une distance de 3,40 Å et deux autres interactions accepteur d'hydrogène avec l'histidine (HIS 214) et la glutamine (GLN 289) à des distances de 2,98 Å et 3,16 Å, respectivement, comme illustré dans la Figure V-20.

Tableau V-7: Scores de docking et types d'interactions des trois principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur COX-2 (PDB ID 5IKR).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L19	-9,97781849	O 14	O	TYR 385	H-donneur	3,40	-0,6
		O 8	NE2	HIS 214	H-accepteur	2,98	-2,0
		O 13	NE2	GLN 289	H-accepteur	3,16	-1,1
L14	-9,68869495	O 7	OD1	ASN 382	H-donneur	3,23	-0,7
		O 2	NE2	HIS 214	H-accepteur	3,03	-1,6
		O 6	NE2	GLN 454	H-accepteur	2,91	-0,7
		C 28	5-ring	HIS 207	H-pi	4,47	-0,6
L39	-9,55673504	O 12	NE2	HIS 207	H-accepteur	2,82	-0,9

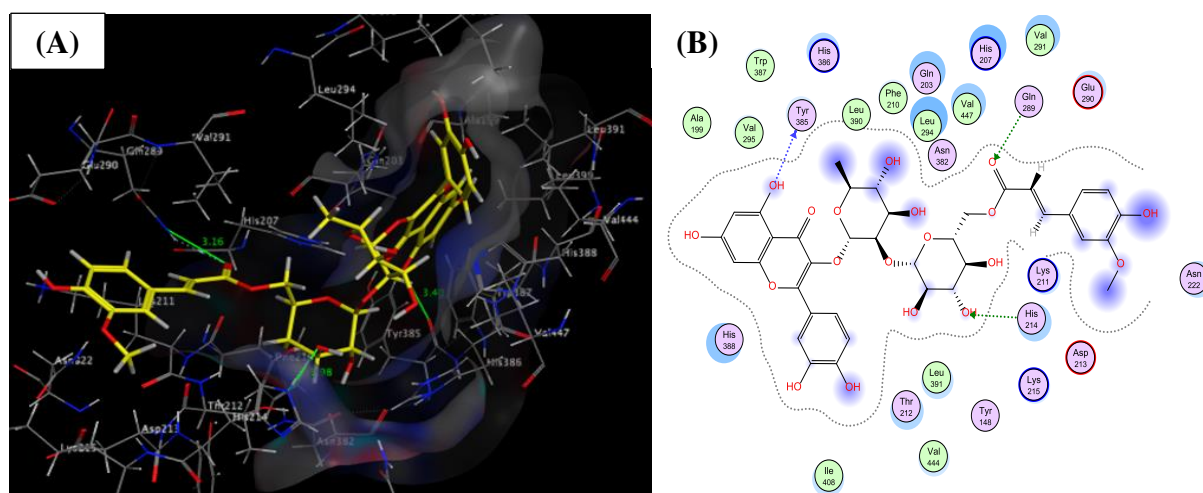


Figure V-20: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-[2-O-(6-O-E-féruloyl)-bêta-D-glucopyranosyl-alpha-L-rhamnoside (L19) et la COX-2.

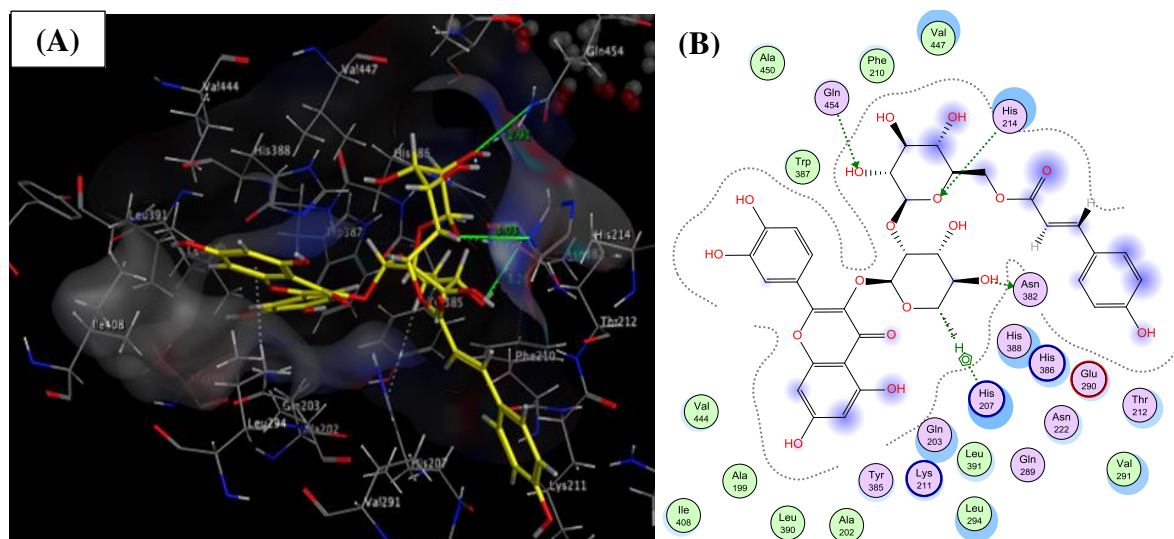


Figure V-21: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-(6'''-trans-p-coumaroyl)-2''-glucosylrhamnoside (L14) et la COX-2.

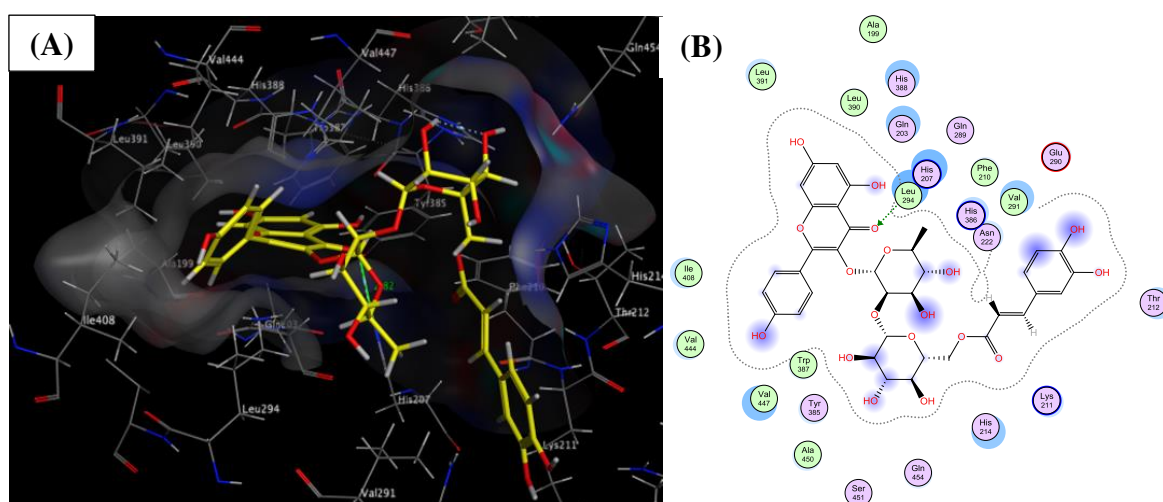


Figure V-22: Interactions en 3D (A) et 2D (B) entre le Kaempférol-3-O-(6-trans-caféoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside (L39) et la COX-2.

V.8.9. Interactions des polyphénols avec la MAO-B (PDB ID 2V5Z)

La Monoamine Oxydase de type B (MAO-B) est une enzyme impliquée dans la dégradation des monoamines telles que la dopamine, la sérotonine et la norépinéphrine (noradrénaline). Des déséquilibres dans ces neurotransmetteurs sont associés à la MA. La MAO-B catalyse la décomposition des monoamines, affectant potentiellement la transmission neuronale et la fonction cognitive (Behl et al., 2021). Cette enzyme est également liée à la maladie de Parkinson et à la dépression (Özdemir et al., 2021).

Les résultats de docking indiquent que tous les ligands parmi les molécules étudiées (Tableau V-A6, cf. Annexe-MA) présentent des scores proches de celui du ligand de référence

(Ref6), comme le montre le [Tableau V-1](#). Les ligands L36, L29 et L57 (cf. [Figure V-23](#)) fournissent des scores favorables de -12,7098436 kcal/mol, -11,7722168 kcal/mol et -11,0446882 kcal/mol, respectivement.

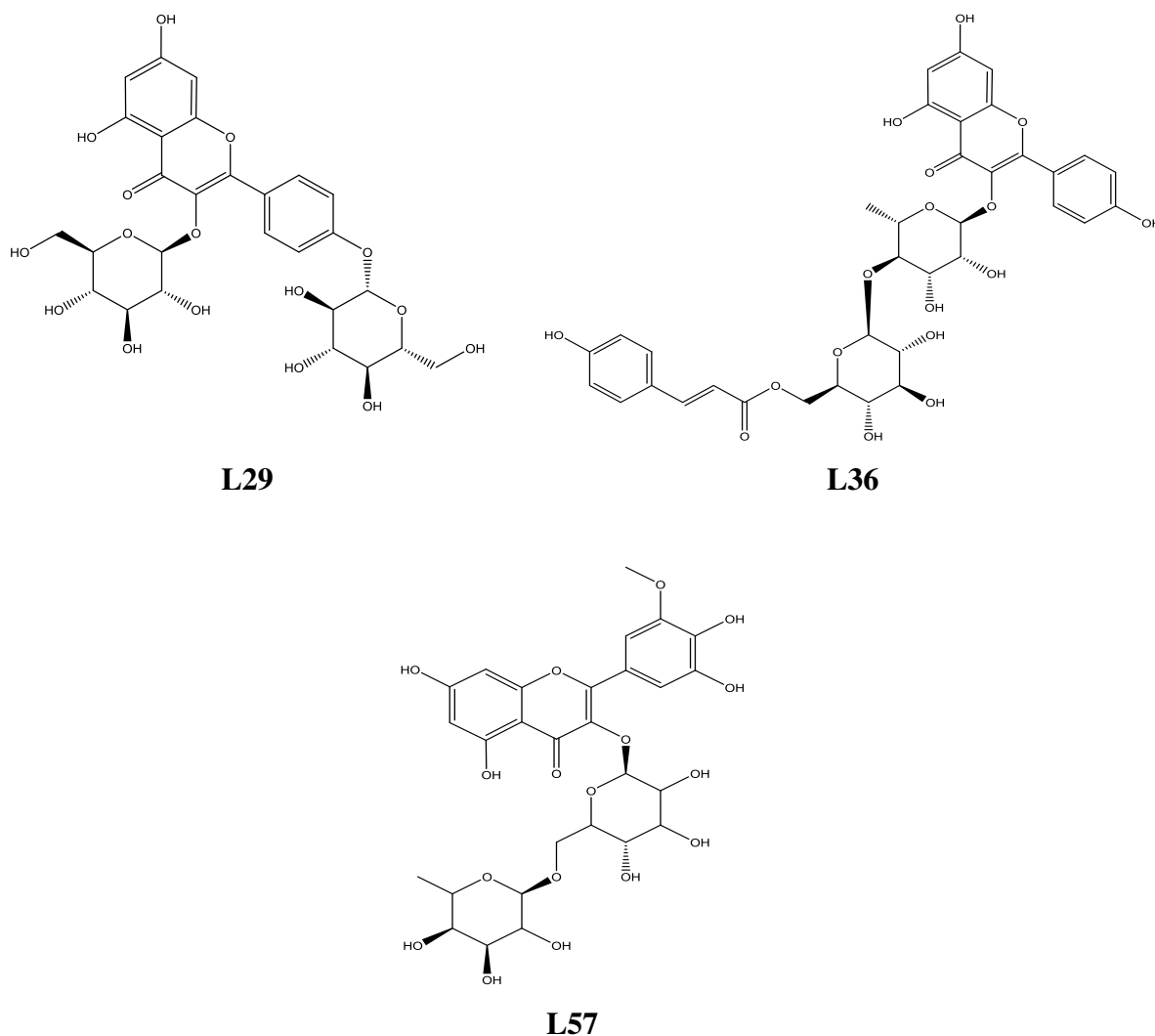


Figure V-23: Structures des ligands clés liés à la MAO-B.

Les interactions de ces ligands sont résumées dans le [Tableau V-8](#) et visualisées dans les diagrammes 3D et 2D des [Figures V-24](#), [V-25](#) et [V-26](#).

Une analyse plus approfondie de ces résultats révèle que les ligands L29 et L57 satisfont à deux des conditions de la règle de Lipinski, ce qui en fait des candidats acceptables pour le développement de médicaments ciblant le traitement de la MA. L36 représente un glycoside de Kaempférol caractérisé par un agencement distinct de motifs de sucre. Il se compose d'une molécule de glucose liée à un groupe p-coumaroyl (en configuration 6-trans), avec une molécule de rhamnose supplémentaire liée au glucose. Cette configuration précise des motifs peut avoir un impact profond sur les caractéristiques du composé et son potentiel pour moduler les activités biologiques.

Tableau V-8: Scores de docking et types d'interaction des trois principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur MAO-B (PDB ID 2V5Z).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L36	-12,7098436	O 1	O	GLY 434	H-donneur	2,71	-2,6
		O 3	O	GLY 434	H-donneur	2,90	-1,0
		O 10	O	TYR 60	H-donneur	2,77	-1,1
		O 52	O	ALA 263	H-donneur	2,81	-3,1
		O 7	CB	ARG 42	H-accepteur	3,14	-0,9
		O 49	NE	ARG 42	H-accepteur	2,71	-3,1
		O 50	N	SER 15	H-accepteur	3,16	-1,5
		O 51	NH2	ARG 42	H-accepteur	2,68	-1,0
		O 8	5-cycle	TRP 388	H-pi	3,67	-0,7
		6-cycle	CA	GLY 58	pi-H	3,24	-0,7
L29	-11,7722168	O 7	O	TYR 60	H-donneur	3,47	-0,6
		O 8	O	ALA 263	H-donneur	2,66	-1,8
		O 9	O	ALA 263	H-donneur	2,87	-2,4
		O 16	SG	CYS 397	H-donneur	3,99	-0,9
		O 2	NE	ARG 42	H-accepteur	2,68	-2,2
		O 4	N	TYR 60	H-accepteur	2,71	-1,4
		O 7	N	MET 436	H-accepteur	3,35	-0,9
6-cycle	CB	TYR 398	pi-H	4,12	-0,6		
L57	-11,0446882	O 5	O	GLY 434	H-donneur	2,83	-0,9
		O 7	O	TYR 398	H-donneur	2,93	-2,6
		O 17	SG	CYS 397	H-donneur	3,70	-1,8
		O 3	N	ARG 42	H-accepteur	3,11	-2,2
		O 8	N	SER 15	H-accepteur	3,16	-1,7
		O 10	NH2	ARG 42	H-accepteur	2,84	-3,5
		O 12	N	MET 436	H-accepteur	3,07	-3,2
		O 16	5-cycle	TRP 388	H-pi	4,00	-1,1

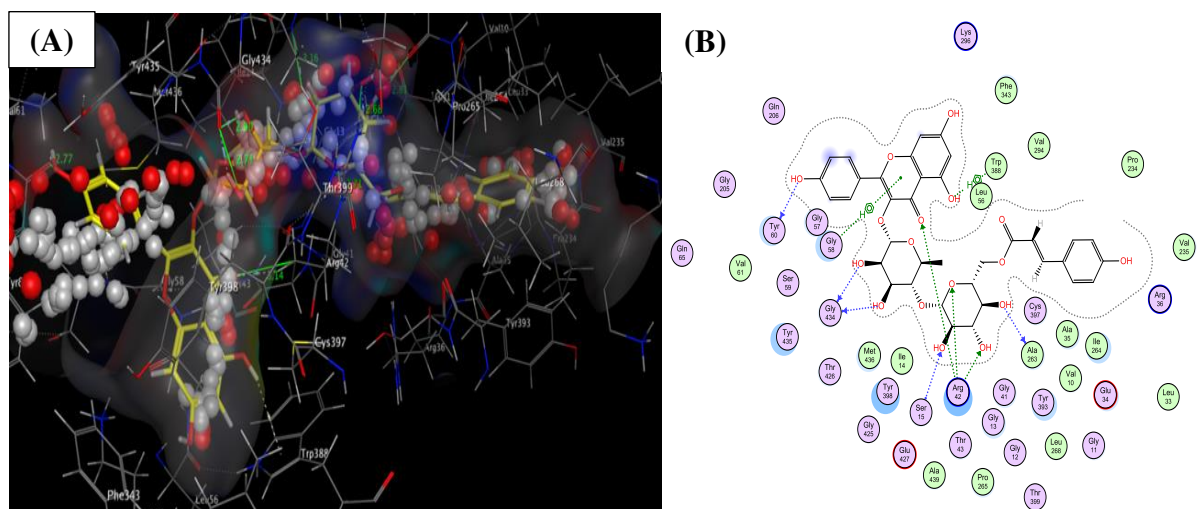


Figure V-24: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre le Kaempférol-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L36) et la MAO-B.

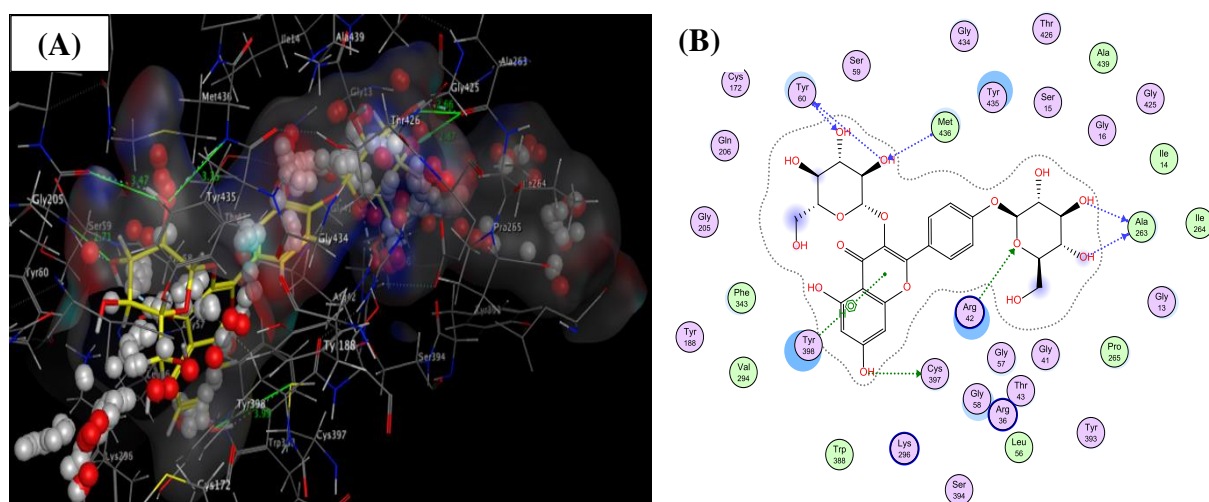


Figure V-25: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre le Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29) et la MAO-B.

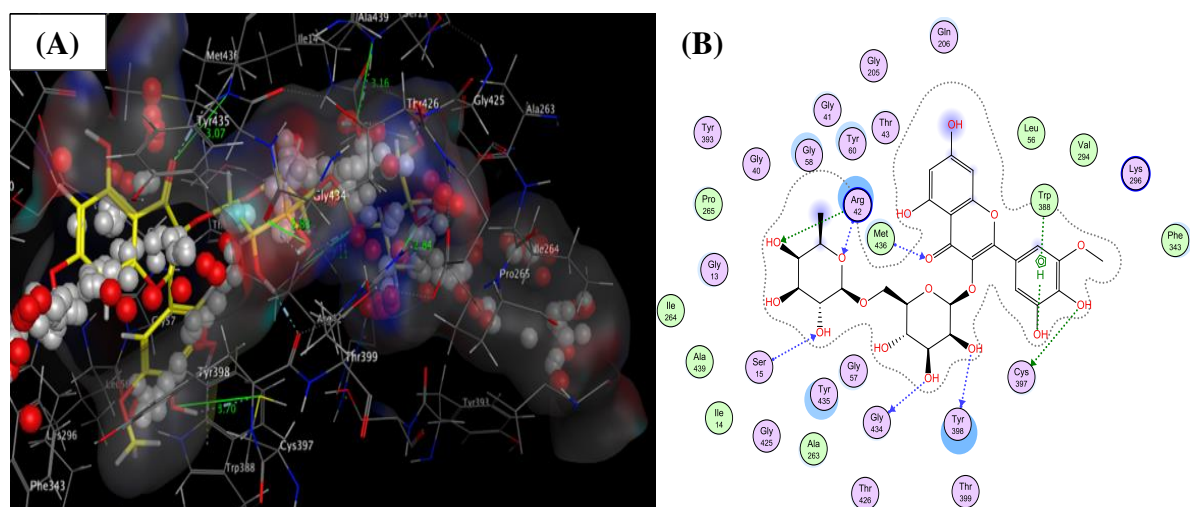


Figure V-26: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Laricitrine-3-rutinoside (L57) et la MAO-B.

V.8.10. Interactions des polyphénols avec CDK5p25 (PDB ID 1UNL)

La CDK5p25 est une enzyme appartenant à la famille des kinases sérine/thréonine dépendantes de la cycline, impliquée dans la régulation de l'activation neuronale et l'amélioration de la neurotransmission GABAergique (Tian et al., 2022). Il est bien établi que les inhibiteurs de cette enzyme peuvent prévenir la phosphorylation pathologique des protéines Tau, abordant ainsi la pathologie neurofibrillaire. En conséquence, la CDK5 a suscité l'attention en tant que cible potentielle pour la découverte de médicaments contre la MA et est également impliquée dans divers troubles neurologiques et certains types de cancers (Allnutt et al., 2020 ; Tian et al., 2022). Le [Tableau V-9](#) présente les résultats de docking pour les ligands les plus significatifs, L18, L29 et L98 (cf. [Figure V-27](#)), ancrés sur le site actif de l'enzyme CDK5.

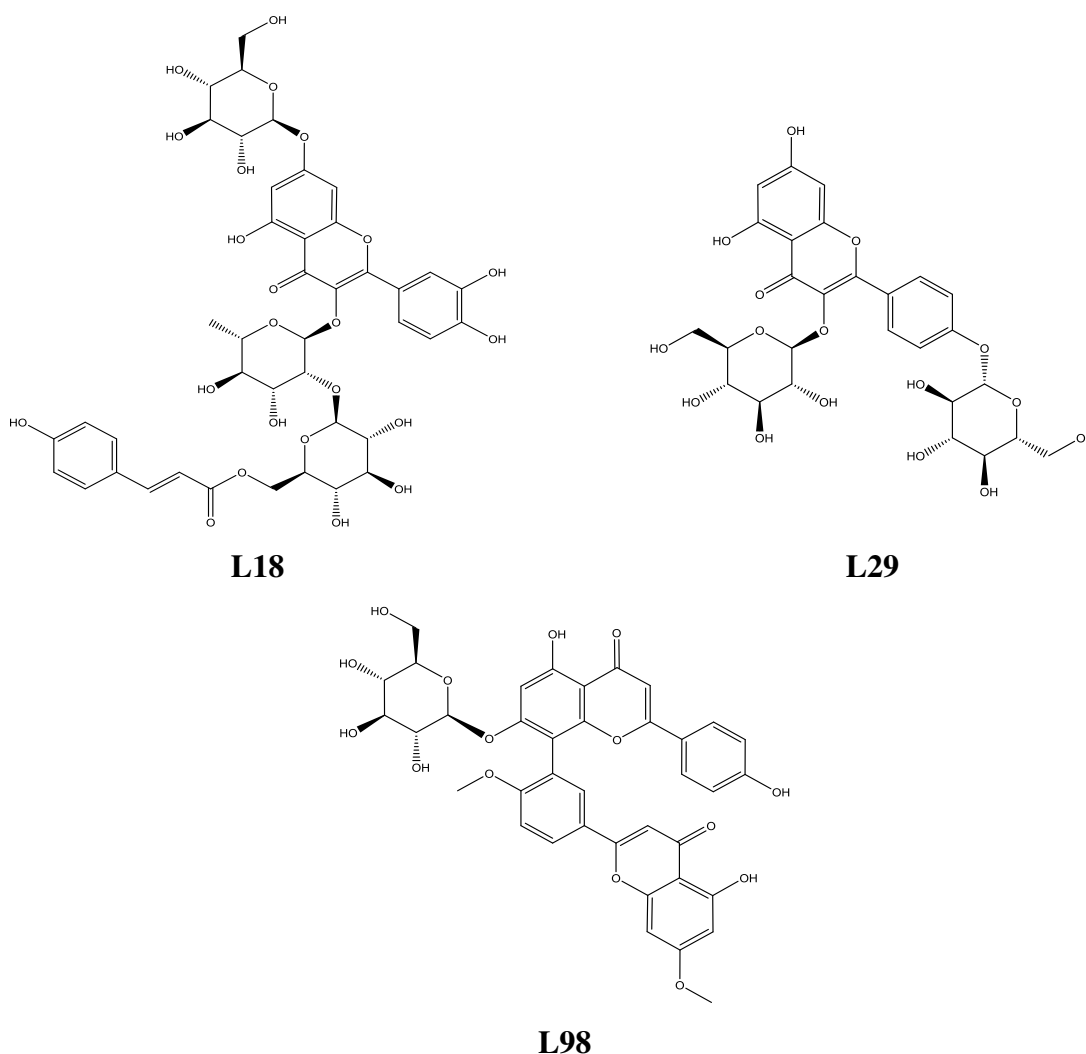


Figure V-27: Structures des ligands de haute affinité ciblant la CDK5p25.

Ces ligands présentent des scores notablement élevés par rapport au ligand de référence (Ref7) ([Tableau V-A7](#), cf. [Annexe-MA](#)), avec des valeurs de -9,29339981 kcal/mol, -9,14626217 kcal/mol et -9,12610817 kcal/mol, respectivement. Quercétine-3-O-alpha-L-[6''-p-

coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside, qui affiche le score le plus élevé, forme des interactions de trois types différents : H-donneur, H-accepteur et pi-H. Il établit cinq interactions H-donneur, dont trois impliquant l'acide aspartique (ASP 86) à des distances de 3,12 Å, 3,26 Å et 3,15 Å, et deux avec l'isoleucine (ILE 10) et l'acide glutamique (GLU 8) à des distances de 3,14 Å et 3,58 Å, respectivement. Ce ligand forme également une interaction H-accepteur avec la glutamine (GLN 130) à une distance de 3,31 Å, ainsi qu'une autre interaction pi-H avec la thréonine (THR 14) à une distance de 4,68 Å. Il est à noter que le Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29), avec le deuxième score le plus élevé, satisfait à deux des règles de Lipinski. Compte tenu de son score élevé par rapport au ligand de référence (Ref7) et de ses trois violations des règles de Lipinski, ce ligand (L29) peut être considéré comme un candidat de premier plan pour l'inhibition de l'enzyme CDK5/p25, avec un potentiel significatif pour le développement d'un futur médicament administré par voie orale pour le traitement de la MA. Les diagrammes d'interaction 3D et 2D pour ces trois ligands principaux sont représentés dans les [Figures V-28-30](#).

Tableau V-9: Scores d'amarrage et types d'interactions des trois principaux ligands ancrés dans le site actif du récepteur CDK5p25 (PDB ID 1UNL).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L18	-9,29339981	O 5	OD2	ASP 86	H-donneur	3,12	-1,0
		O 6	O	ILE 10	H-donneur	3,14	-1,4
		O 8	OD2	ASP 86	H-donneur	3,26	-1,4
		O 24	OD2	ASP 86	H-donneur	3,15	-1,1
		O 38	OE2	GLU 8	H-donneur	3,58	-0,7
		O 20	NE2	GLN 130	H-accepteur	3,31	-2,0
		6-cycle	CA	THR 14	pi-H	4,68	-0,6
L29	-9,14626217	O 7	OD1	ASN 144	H-donneur	3,26	-1,0
		O 10	OD1	ASN 131	H-donneur	2,98	-1,2
		O 11	O	GLU 81	H-donneur	2,97	-1,2
		O 15	O	ASP 84	H-donneur	2,83	-0,8
		O 4	NZ	LYS 33	H-accepteur	3,30	-1,9
		O 8	NZ	LYS 128	H-accepteur	2,85	-7,3
L98	-9,12610817	6-cycle	CG2	ILE 10	pi-H	4,39	-0,7
		6-cycle	CD	LYS 89	pi-H	3,91	-0,7

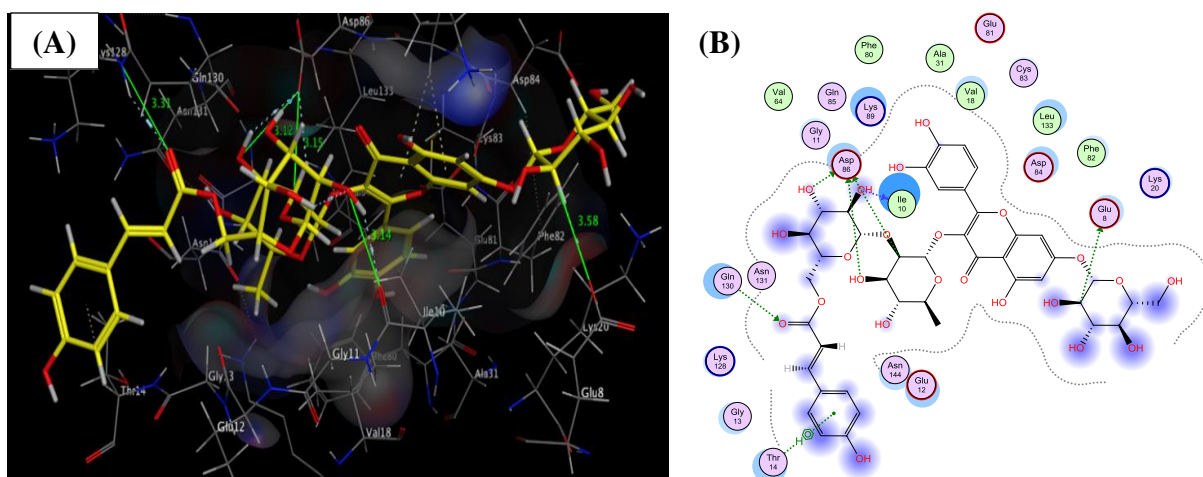


Figure V-28: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-beta-D-glucopyranosyl-(1->2)-rhamnopyranoside]-7-O-beta-D-glucopyranoside (L18) et CDK5p25.

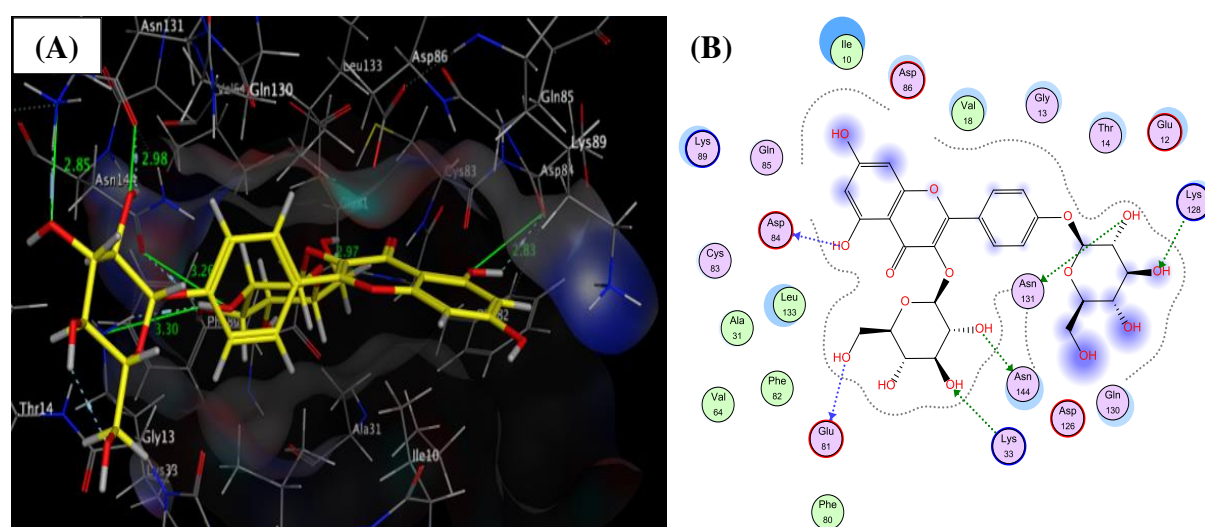


Figure V-29: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Kaempférol-3,4'-Di-O-beta-D-glucoside (L29) et CDK5p25.

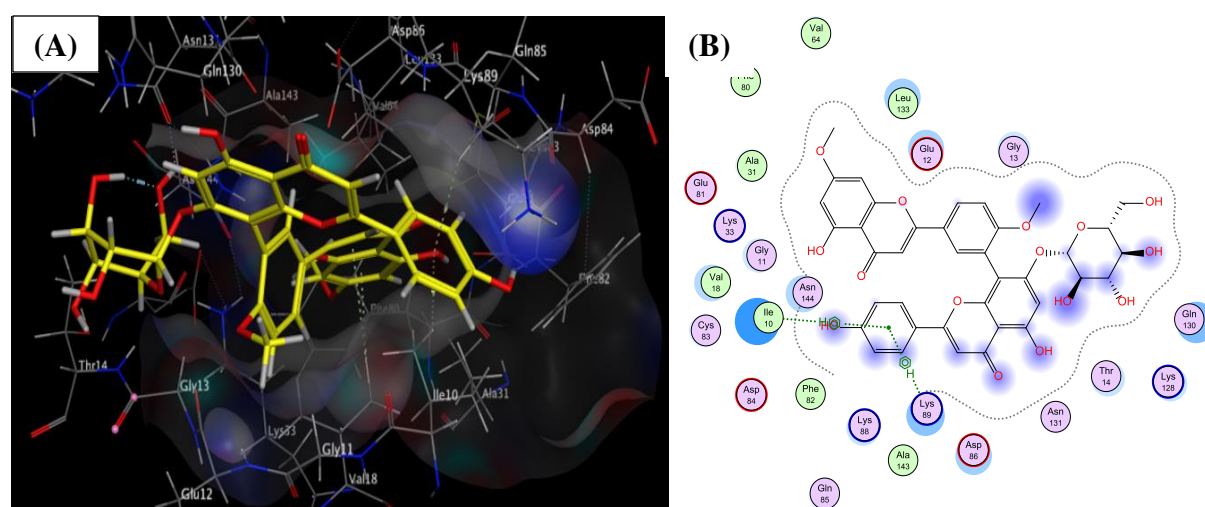


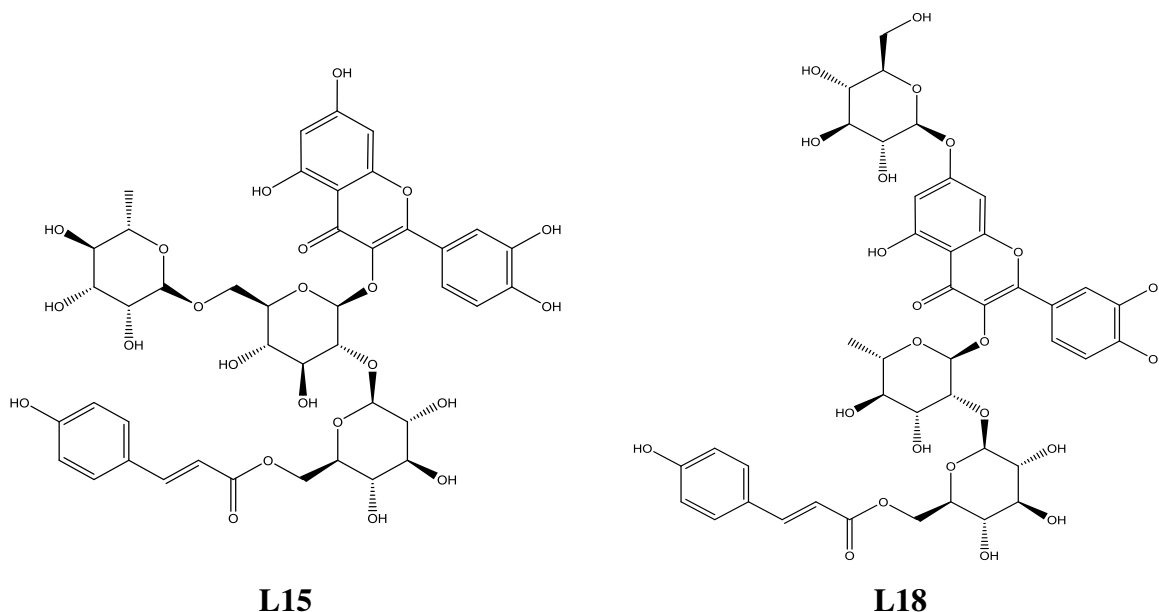
Figure V-30: Interactions 3D (A) et 2D (B) entre Ginkgétine-7''-O-glucoside (L98) et CDK5p25.

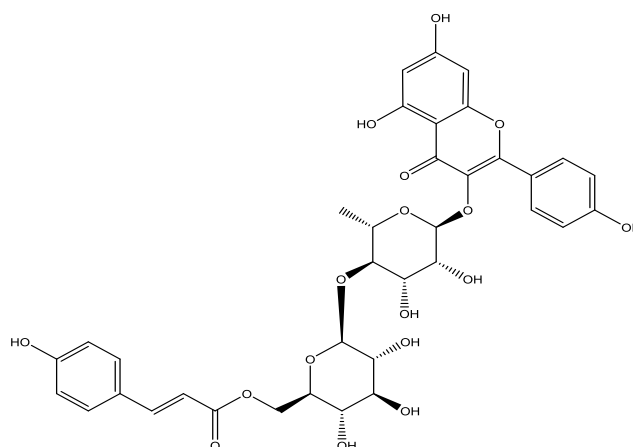
V.8.11. Interactions des polyphénols avec SIRT2 (PDB ID 4RMG)

La sirtuine (SIRT2) est une désacétylase dépendante du NAD⁺ impliquée dans de nombreuses voies biologiques essentielles et la régulation de divers processus cellulaires, y compris la modulation des réponses au stress oxydatif et de l'inflammation. Récemment, elle a été liée à la pathogenèse des maladies liées à l'âge, telles que la MA (Sola-Sevilla et Puerta, 2024). Actuellement, sept protéines SIRT ont été identifiées chez l'homme, mais SIRT2 est considérée comme la plus significative en raison de sa tendance à s'accumuler dans le cerveau vieillissant, un phénomène potentiellement associé aux conditions neurodégénératives. De plus, SIRT2 a émergé comme une cible thérapeutique prometteuse pour certains types de cancer (Wang et al., 2019).

Parmi tous les composés polyphénoliques examinés dans cette étude, ancrés dans le site actif de l'enzyme SIRT2, seuls 10 ligands ont présenté des scores notablement élevés par rapport au ligand de référence (Ref8), comme détaillé dans le [Tableau V-A8](#) (cf. [Annexe-MA](#)). La synthèse de ces résultats avec leurs caractéristiques physico-chimiques correspondantes (détaillées dans le [Tableau V-2](#)) permet l'identification de composés présentant des affinités substantielles pour l'enzyme. Par conséquent, ces composés suscitent l'espoir en tant qu'inhibiteurs puissants, méritant une exploration approfondie de leur potentiel inhibiteur.

Les résultats de docking pour les trois ligands les plus significatifs (L15, L36 et L18) (cf. [Figure V-31](#)), avec des scores de -11,04111 kcal/mol, -10,7313137 kcal/mol et -10,5340004 kcal/mol, sont fournis dans le [Tableau V-1](#).





L36

Figure V-31: Structures des ligands à haute affinité liés à la SIRT2.

Les interactions de ces trois ligands sont résumées dans le [Tableau V-10](#). Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15), qui a obtenu le score le plus élevé, forme une interaction H-accepteur avec l'isoleucine (ILE 169) à une distance de 2,87 Å et une interaction pi-pi avec la phénylalanine (PHE 190) à une distance de 3,88 Å, comme illustré dans la [Figure V-32](#). Les représentations 3D(A) et 2D(B) des deux autres ligands sont présentées dans les [Figures V-33](#) et [V-34](#), respectivement.

Tableau V-10: Scores de docking et types d'interactions des trois meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur SIRT2 (PDB ID 4RMG).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L15	-11,04111	O 8	N	ILE 169	H-accepteur	2,87	-2,8
		6-cycle	6-cycle	PHE 190	pi-pi	3,88	-0,0
L36	-10,7313137	O 50	6-cycle	PHE 234	H-pi	4,31	-1,3
		6-cycle	6-cycle	PHE 190	pi-pi	3,99	-0,0
L18	-10,5340004	O 17	O	GLU 237	H-donneur	2,77	-1,2
		O 17	N	GLY 236	H-accepteur	3,03	-1,7
		6-cycle	6-cycle	PHE 190	pi-pi	3,92	-0,0

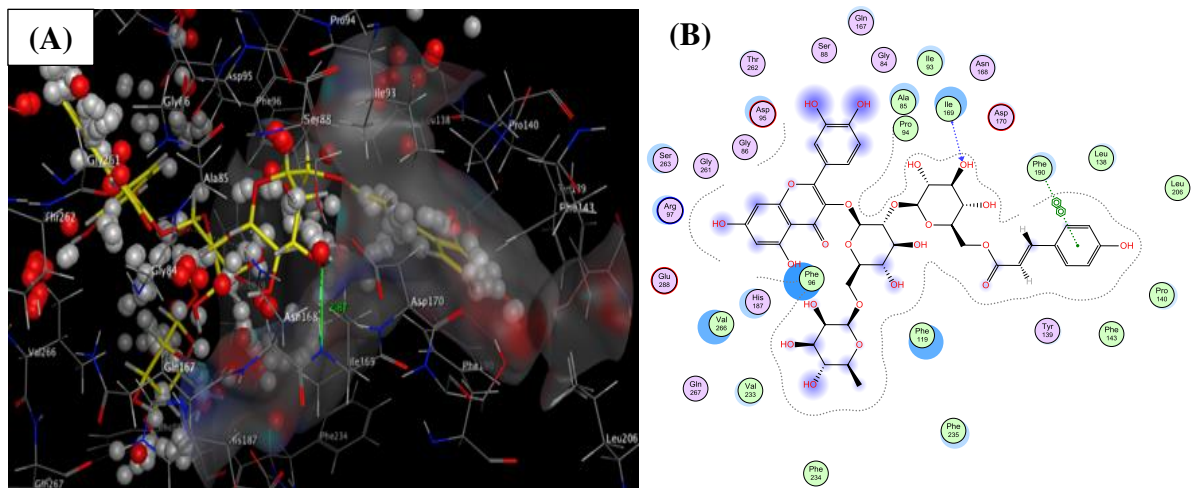


Figure V-32: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-6''-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroyl glucosyl)glucoside (L15) et SIRT2.

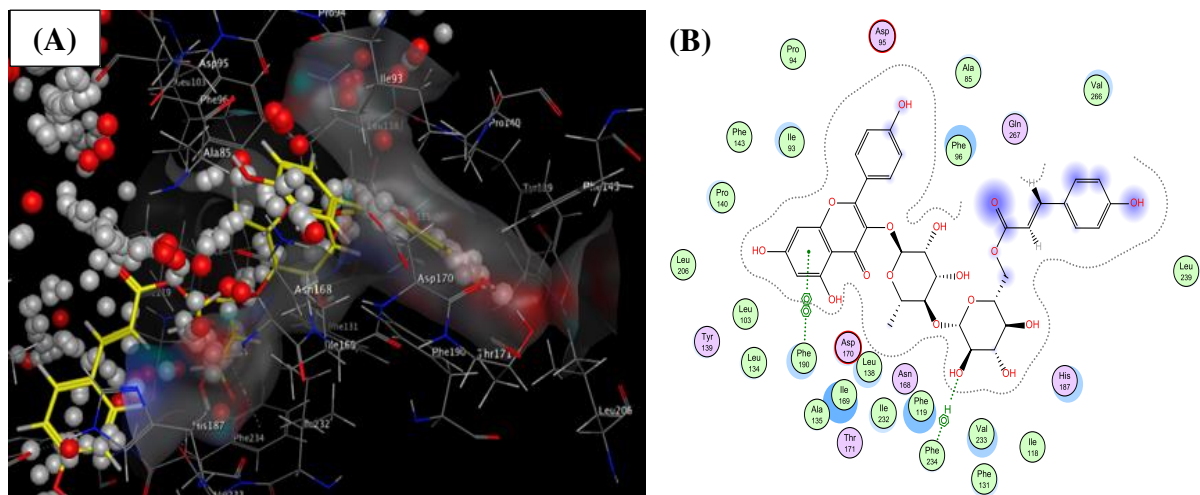


Figure V-33: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre le Kaempférol-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L36) et SIRT2.

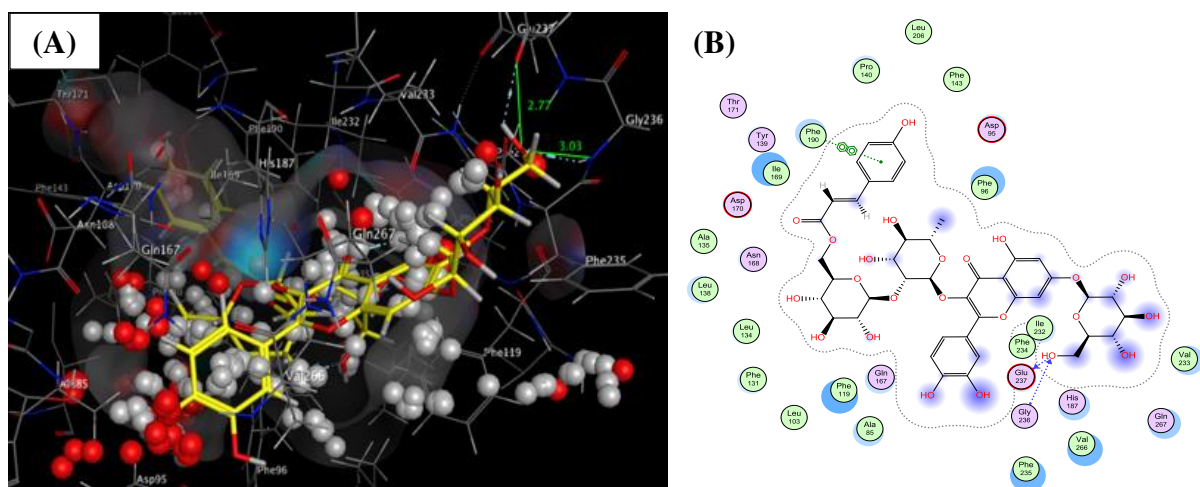


Figure V-34: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) et SIRT2.

Parmi les ligands énumérés dans le [Tableau V-1](#), divers composés polyphénoliques (L17, L18, L29, L36, L37, L39 et L55), spécifiquement des glycosides de Quercétine, de Kaempférol et de Myricétine, ont montré des interactions notables et des affinités supérieures avec 2 à 4 enzymes impliquées simultanément dans la MA, soulignant ainsi leurs capacités potentielles de multi-ciblage.

Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamno pyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) s'est révélé être l'inhibiteur le plus puissant, ciblant simultanément AChE, BuChE, CDK5/p25 et SIRT2. De plus, un ciblage double significatif a été observé, avec le Kaempférol-3-O-(6-trans-caféoyl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamno pyranoside (L39) interagissant avec BACE1 et COX-2; Quercétine-3-O-[2''-(6'''-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl))-glucosyl]-rhamnoside (L17) ciblant AChE et GSK-3β; Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29) interagissant avec MAO-B et CDK5/p25; Kaempférol-3-O-4-(6-trans-p-coumaroyl)glucosyl-rhamnoside (L36) interagissant avec MAO-B et SIRT2; Kaempférol-3-O-[2''-(6'''-(7'''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl))-glucosyl]-rhamnoside (L37) se liant aux cholinestérases (AChE et BuChE); et Myricétine-3-O-(6-trans-coumaryl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) formant des complexes avec BACE1 et GSK-3β. Il est judicieux de poursuivre les investigations afin d'explorer davantage de ligands multi-cibles, élargissant ainsi la portée de nos recherches.

Ces découvertes revêtent une importance particulière dans le contexte du rôle pivot du multi-ciblage, offrant de nouvelles voies thérapeutiques contre diverses maladies afin d'améliorer l'efficacité globale. Par conséquent, les molécules polyphénoliques en multi-ciblage identifiées dans notre étude présentent un potentiel prometteur en tant qu'agents thérapeutiques pour atténuer la progression de la MA.

V.9. Conclusion

Cette investigation révèle le potentiel neuroprotecteur inhérent aux molécules polyphénoliques extraites des feuilles de *G. biloba*. Leur capacité à se lier sélectivement aux protéines associées à la MA a été évaluée par docking moléculaire. Les ligands examinés, comprenant des glycosides de quercétine, du kaempférol, de la myricétine, de la patulétine et de l'épigallocatechine (4bêta→8)-épigallocatechine-(4bêta→8)-catéchine (proanthocyanidine), ont présenté des scores d'affinité nettement plus élevés que les ligands de référence sur huit enzymes impliquées dans la MA : AChE, BuChE, BACE1, GSK-3β, COX-2, MAO-B, CDK5/p25 et SIRT2. Par ailleurs, les aperçus prédictifs issus de cette étude suggèrent des orientations prometteuses en vue du développement ultérieur de ces composés en tant que candidats médicamenteux potentiels pour le traitement de la MA.

De manière significative, certains ligands spécifiques, dont Quercétine-3-O-alpha-L-[6''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside, un glycoside de flavonol, et d'autres flavonoïdes, ont montré une affinité accrue avec quatre et deux enzymes simultanément. Ceci met en évidence leur potentiel de multi-ciblage, une caractéristique cruciale dans l'élaboration de médicaments visant à optimiser l'efficacité thérapeutique. Par ailleurs, il apparaît clairement que les classes de flavonoïdes, largement explorées dans la littérature, ont fait l'objet d'une évaluation sélective en vue d'identifier les composés présentant un potentiel substantiel pour de futures avancées dans la découverte de médicaments pour cette pathologie. Notamment, le Kaempferol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside, le Laricitrine-3-rutinoside et le Patulétine-3-O-néohespéridoside se distinguent par leur conformité aux règles d'administration orale de Lipinski, signifiant un aspect très prometteur qui accroît la probabilité de leur développement en tant que médicaments pour la MA.

Ensemble, ces résultats mettent en exergue la promesse thérapeutique du *G. biloba*, justifiant une poursuite des investigations dans ce domaine. Il est envisagé d'élargir la gamme des molécules examinées pour cette pathologie, en mettant particulièrement l'accent sur les composés multi-cibles destinés au traitement de la MA dans les années à venir. Ainsi, des investigations approfondies, comprenant des études *in vitro* et *in vivo*, ainsi que l'exploration de la pharmacocinétique, de la biodisponibilité et des modifications structurales dans le contexte des relations structure-activité (SAR), s'avèrent impératives. Ces approches sont nécessaires pour valider les prédictions et faciliter le développement éventuel des molécules les plus prometteuses en tant que candidats médicamenteux dans un futur proche.

- Chapitre VI –

***Polyphénols du Ginkgo biloba : Une
Exploration Approfondie pour Cibler les
Voies de la Maladie de Parkinson***

Chapitre VI : Polyphénols du Ginkgo biloba : Une Exploration Approfondie pour Cibler les Voies de la Maladie de Parkinson

VI.1. Introduction

La maladie de Parkinson (MP) représente l'une des affections neurodégénératives les plus répandues dans le monde, caractérisée par une gamme variée de symptômes moteurs et non moteurs. Son incidence croissante, en particulier avec le vieillissement de la population, souligne l'urgence de trouver des solutions thérapeutiques plus efficaces. Les recherches actuelles se concentrent sur l'identification de nouveaux traitements capables d'interagir avec des enzymes clés impliquées dans le processus de la MP. Parmi ces enzymes, l'acide aminé aromatique décarboxylase (AADC), la protéine kinase C (PKC), la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase B (MAO-B) sont particulièrement étudiées. L'objectif principal de cette étude est de comprendre comment les polyphénols extraits des feuilles de *Ginkgo biloba* peuvent interférer avec ces enzymes pour potentiellement prévenir ou ralentir la progression de la maladie.

VI.2. Maladie de Parkinson

VI.2.1. Prévalence, projections & perspectives scientifiques

La maladie de Parkinson, considérée comme le deuxième trouble neurodégénératif chronique le plus répandu au monde après la maladie d'Alzheimer, présente une gamme variée de symptômes et de taux de progression, incluant des troubles du mouvement tels que la bradykinésie, la raideur musculaire et les tremblements au repos, ainsi que des symptômes non moteurs comme la dépression, les anomalies cognitives et les troubles du sommeil. Cette perspective scientifique complète souligne également l'importance des dysfonctionnements gastro-intestinaux et des changements d'humeur associés à la maladie (Kumari et al., 2023 ; Rabiei et al., 2019 ; Aarsland et al., 2021).

En outre, la MP impose un fardeau significatif à la fois sur les individus atteints et sur leurs familles, affectant leur qualité de vie et leur bien-être global. Les défis vont au-delà des symptômes moteurs, car la maladie peut entraîner des difficultés d'élocution, des problèmes de déglutition et des changements dans les fonctions exécutives, impactant ainsi les activités quotidiennes et l'autonomie des patients (Bhidayasiri et al., 2013 ; Schrag et al., 2015).

La prévalence de la MP augmente avec le vieillissement de la population, touchant environ 1 % des individus de plus de 55 ans et atteignant 5 % à l'âge de 85 ans. Les projections indiquent une augmentation significative du nombre de cas d'ici 2030, soulignant ainsi le besoin urgent de prévention et de traitement (Adekeye et al., 2023 ; Manoharan et al., 2023). Cette maladie affecte davantage les hommes que les femmes, avec un risque à vie plus élevé chez les hommes (Savica et al., 2018 ; Cha et al., 2023).

En somme, cette approche globale de la science concernant la MP met en évidence l'importance cruciale de la recherche continue dans le développement de stratégies de prévention et de traitement efficaces. Ces avancées visent à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles, tout en relevant les défis croissants associés au vieillissement de la population.

VI.2.2. Étiologie & mécanismes pathogènes de la MP

La MP résulte de l'accumulation pathologique de l' α -synucléine dans les corps de Lewy, une protéine intracellulaire, et de la perte progressive des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra pars compacta, également connue sous le nom de substance noire pars compacta. La baisse des niveaux de dopamine déclenche l'apparition des symptômes. Notamment, la perte progressive des neurones cholinergiques représente une découverte pathologique clé dans la MP (Nwabufo et Aigbogun, 2022). L'étiologie exacte et les mécanismes pathogènes de la MP demeurent inconnus, mais des mécanismes proposés tels que le stress oxydatif, la formation de ROS, l'apoptose, l'agrégation anormale de protéines, la neuroinflammation, les dysfonctionnements mitochondriaux et les perturbations de l'autophagie sont reconnus comme des contributeurs à l'apparition et au développement de la MP (Lin et al., 2023 ; So et al., 2024).

VI.2.3. Enzymes associées à la MP : Fonctions & mécanismes

Cette partie se penche sur les enzymes clés liées à la pathologie parkinsonienne, exposant leurs rôles, leurs mécanismes d'action et leurs ramifications dans d'autres affections neurologiques. Les options thérapeutiques actuelles et les traitements complémentaires seront également abordés pour atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients.

Ci-dessous est brièvement résumée la liste des enzymes associées à la MP:

Aromatic Amino Acid Decarboxylase (AADC):

- ✓ Rôle : Convertit la L-Dopa en dopamine, un neurotransmetteur crucial dans la régulation du mouvement et de l'humeur.
- ✓ Mode d'action : Catalyse la décarboxylation de l'acide aminé aromatique, permettant ainsi la synthèse de la dopamine.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : En plus de la MP, AADC est impliqué dans des troubles neurologiques tels que la dystonie, le syndrome de Dopa-responsive dystonia (DRD), et des déficiences neurotransmetteur liées à des mutations génétiques (Malaquias et al., 2022).

Protein Kinase C (PKC):

- ✓ Rôle : Régule divers processus cellulaires, y compris la signalisation des neurotransmetteurs et la plasticité synaptique.
- ✓ Mode d'action: Phosphoryle les protéines cibles, modulant ainsi leur activité et leur fonction.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : Outre la MP, PKC joue un rôle dans le cancer, les maladies cardiovasculaires, et les troubles neurologiques (Alshehri et al., 2023).

Catechol-O-Methyltransferase (COMT):

- ✓ Rôle : Méthylate les catécholamines, y compris la dopamine, régulant ainsi leur fonction et leur disponibilité.
- ✓ Mode d'action : Transfert d'un groupe méthyle à partir de la S-adénosyl méthionine (SAM) vers la dopamine, produisant ainsi des métabolites inactifs.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : En plus de la MP, COMT est associé à des troubles de l'humeur et à des désordres anxieux (Greenwood et al., 2021).

Monoamine Oxidase B (MAO-B):

- ✓ Rôle : Oxyde les neurotransmetteurs, y compris la dopamine, régulant leur concentration dans le cerveau.
- ✓ Mode d'action : Catalyse la décomposition de la dopamine en métabolites inactifs, réduisant ainsi sa disponibilité.
- ✓ Implication dans d'autres maladies : MAO-B est également impliqué dans la dépression, la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles neurologiques (Binda et al., 2007).

VI.2.4. Approches thérapeutiques innovantes & défis dans la gestion de la MP

Le traitement de la MP repose sur une approche multifacette visant à atténuer les symptômes moteurs et non moteurs associés à la perte de dopamine dans le cerveau. Les stratégies thérapeutiques actuelles s'appuient sur l'utilisation de médicaments tels que la L-Dopa (précurseur de la dopamine), les inhibiteurs de la COMT (entacapone, tolcapone) et de la MAO-B (rasagiline, sélégiline), ainsi que sur les agonistes dopaminergiques (amantadine) (cf. [Figure VI-1](#)) (Connolly & Lang, 2014). En complément de ces traitements pharmacologiques, des approches non médicamenteuses telles que la thérapie physique, la stimulation cérébrale profonde (SCP) et les interventions psychosociales sont de plus en plus reconnues pour leur rôle dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de MP (Espay, 2022).

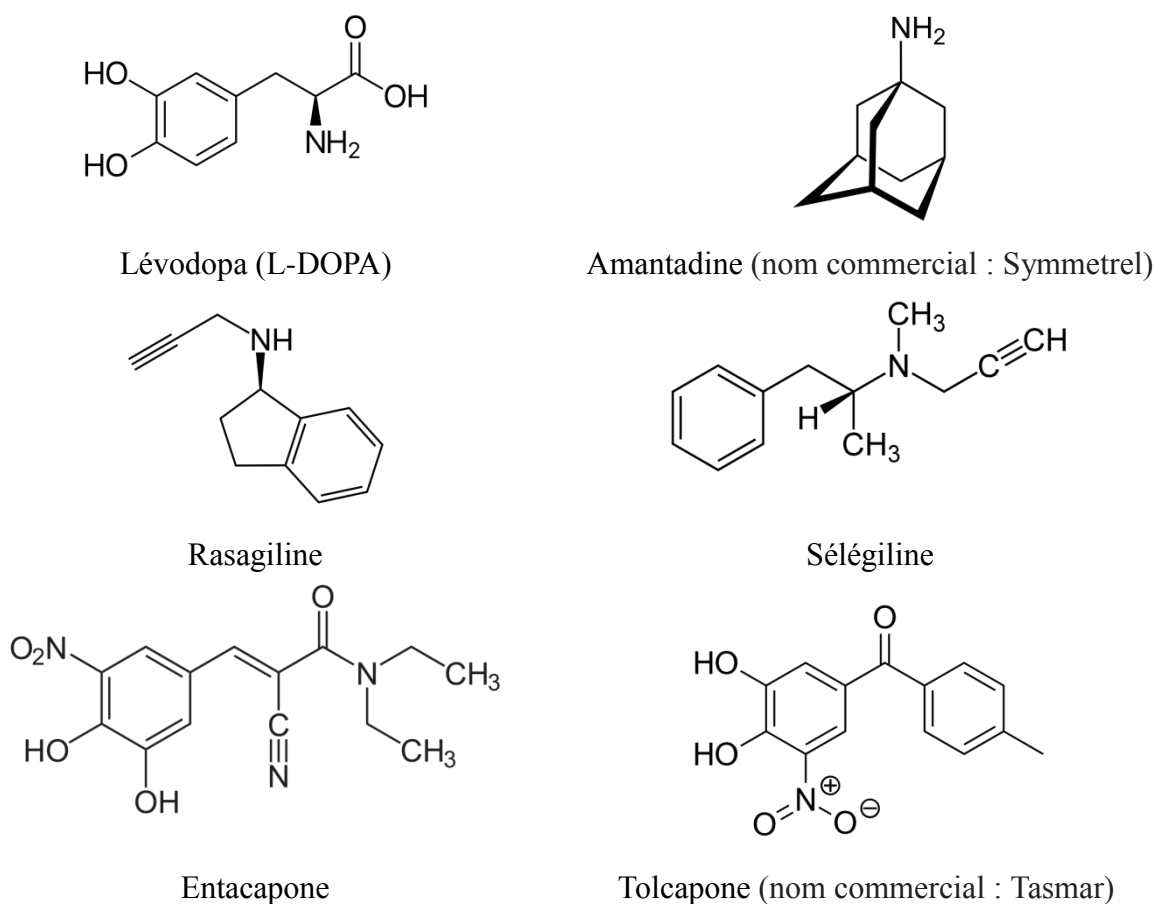


Figure VI-1: Médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

Cependant, malgré les avancées dans les traitements symptomatiques, aucun traitement curatif n'est actuellement disponible pour la MP (Wu et al., 2020b). Les médicaments existants, bien que bénéfiques pour soulager certains symptômes, sont souvent associés à des effets secondaires indésirables et à une efficacité limitée à long terme (Abdul-Latif et al., 2021 ; Bhadauriya et al., 2023). De plus, le fardeau financier lié à la gestion de la maladie peut être considérable, en raison des coûts élevés des médicaments et des interventions médicales.

Dans ce contexte, la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques est essentielle pour répondre aux besoins non satisfaits des patients atteints de MP. Des efforts considérables sont déployés pour identifier de nouveaux candidats thérapeutiques avec des profils pharmacologiques améliorés, visant à réduire les effets secondaires et à offrir un soulagement symptomatique plus durable (Lawal et al., 2023). En outre, il est nécessaire de développer des approches de soins intégrées, axées sur la personnalisation du traitement en fonction des besoins spécifiques de chaque patient, et tenant compte des aspects psychosociaux de la maladie pour améliorer leur qualité de vie à long terme.

VI.2.5. Potentiel des produits naturels dans le traitement de la MP

Récemment, une gamme diversifiée de substances naturelles a été proposée comme méthode prometteuse pour le traitement alternatif ou complémentaire de la MP. Ces composés attirent l'attention en raison de leur diversité structurelle, de leur disponibilité étendue, de leur efficacité, de leur rentabilité et de leur sécurité (Yu et al., 2021). Plusieurs plantes médicinales, telles que *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* et *Curcuma longa*, contiennent des groupes phytochimiques clés, notamment des composés phénoliques, des triterpènes, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des lignanes, etc., connus pour leurs propriétés neuroprotectrices (Okon, 2023).

G. biloba, la plus ancienne plante de la famille des Ginkgoaceae, renommée mondialement pour sa valeur ornementale et médicinale (Akaberi et al., 2023), en particulier dans la pharmacopée chinoise, possède des bienfaits thérapeutiques pour la santé humaine (Liu et al., 2022). Celles-ci incluent l'élimination des radicaux libres, la réduction du stress oxydatif, des dommages au système nerveux et de l'agrégation plaquettaire.

G. biloba présente également des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses, antidépressives, anti-âge et antidémence (Noor-E-Tabassum et al., 2022 ; Biernacka et al., 2023). Notamment, les polyphénols, une classe d'antioxydants présents dans *G. biloba*, offrent divers avantages pour la santé grâce à des interactions avec des complexes métalliques, l'élimination des radicaux libres, la modulation de l'activité enzymatique, des impacts sur les voies de signalisation intracellulaire et la régulation de l'expression génique (Mittal et al., 2023). Les molécules spécifiques responsables de ces activités demeurent inconnues (Tatlı Çankaya et al., 2023).

Les flavonoïdes et les glycosides de *G. biloba*, des composants majeurs dotés d'une activité biologique multifacette, y compris des propriétés anticancéreuses, antibactériennes, antivirales et anti-inflammatoires, sont largement reconnus pour leur forte activité antioxydante et leurs effets bénéfiques dans le traitement des troubles neurologiques (Tatlı Çankaya et al., 2023).

VI.2.6. Exploration des interactions des polyphénols de *G. biloba* avec les enzymes liées à la MP

Cette étude se focalise sur la recherche de nouveaux polyphénols naturels extraits des feuilles de *G. biloba*, ayant la capacité d'interagir avec des cibles spécifiques associées à la MP. Quatre enzymes potentiellement impliquées dans la MP ont été investiguées : l'acide aminé aromatique décarboxylase (AADC), la protéine kinase C (PKC), la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase B (MAO-B). Les techniques *in silico* sont devenues indispensables dans la recherche de nouveaux médicaments, offrant une compréhension moléculaire des maladies. Le docking moléculaire a été employé. La prédiction d'affinité, les poses des ligands et les profils énergétiques du complexe ont été déterminés, révélant des interactions telles que les liaisons hydrogène, les contacts de Van der Waals, les interactions électrostatiques, etc., à l'aide du logiciel MOE (Chemical Computing Group Inc.). Cette recherche vise à identifier quelles molécules polyphénoliques sont les plus efficaces pour prévenir le développement de cette pathologie.

VI.3. Cibles thérapeutiques dans la MP : Étude structurale des enzymes clés

VI.3.1. Sélection & préparation des molécules polyphénoliques (ligands)

Dans le cadre d'une vaste recherche documentaire, une compilation de plus d'une centaine de molécules polyphénoliques, désignées par les codes L1 à L135 (cf. Annexe-Structure des Ligands), a été entreprise se concentrant principalement sur les flavonoïdes extraits des feuilles de *G. biloba* (Liu et al., 2021). Ces composés, présents sous forme d'aglycones ou de glycosides, ont vu leurs structures tridimensionnelles obtenues à partir de la base de données PubChem (Bolton et al., 2008) et de la base de données ChemSpider (<http://www.chemspider.com/>). Pour les molécules polyphénoliques (ligands) dépourvues de structures tridimensionnelles dans les bases de données, le logiciel ChemDraw a été utilisé pour les générer. Les ligands destinés au docking moléculaire ont été stockés dans un format 3D (pdb, mol, ou SDF). L'utilisation de structures 3D permet de prédire la conformation et l'affinité des ligands en fonction de leur forme et de leur orientation dans le site de liaison cible. Cela aide à modéliser les interactions moléculaires et à affiner la précision des résultats de docking (Meng et al., 2011 ; Torres et al., 2019). Par la suite, les ligands choisis ont subi une minimisation d'énergie (135 ligands) en utilisant le Package Orbitale Moléculaire (MOPAC) (Stewart, 1990) et le Champ de Force Moléculaire Merck (MMFF94x) (Halgren, 1996), tel qu'implémenté dans MOE, garantissant l'obtention des conformères les plus stables (énergie la plus basse).

VI.3.2. Sélection des cibles pour la MP

Plusieurs enzymes ont été impliquées comme cibles thérapeutiques potentielles pour la prévention de la MP. Dans cette étude, l'accent a été mis sur quatre enzymes pertinentes pour la MP. Il s'agit des structures réceptrices de l'acide aminé aromatique décarboxylase (AADC) (ID PDB 1JS3, résolution 2,25 Å), responsable de la conversion de la L-dopa en dopamine (Malaquias et al., 2022) - un neurotransmetteur déficient chez les patients atteints de MP (Burkhard et al., 2001 ; Wang et al., 2020) ; la protéine kinase C (PKC) (ID PDB 4RA4, résolution 2,63 Å), une kinase sérine/thréonine présente de manière ubiquitaire avec une influence significative sur diverses voies de signalisation (Alshehri et al., 2023; Mansour et al., 2023) ; la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (ID PDB 3A7E, résolution 2,8 Å), une

enzyme responsable de l'O-méthylation des molécules à base de catéchol biologiquement actives et considérée comme une cible thérapeutique pour les troubles du système nerveux central, principalement dans le traitement de la MP (Greenwood et al., 2021; Cruz-Vicente et al., 2022) ; et la monoamine oxydase B (MAO-B) (ID PDB 2V5Z, résolution 1,60 Å), l'une des enzymes responsables de l'oxydation du neurotransmetteur dopamine, métabolisant divers amines biogènes exogènes et endogènes et considérée comme la principale cible pharmacologique pour freiner la progression de la MP (Binda et al., 2007; Özdemir et al., 2021).

Les critères de sélection des codes enzymatiques impliqués dans la maladie englobaient des considérations sur l'origine, la composition et l'utilisation des enzymes. Ces enzymes ont été obtenues à partir de la Banque de Données sur les Protéines RCSB (<https://www.rcsb.org/search>). La décision d'inclure ces protéines a été guidée par les validations des protéines rapportées dans des articles scientifiques, en particulier ceux se concentrant sur des études avec une activité anti-Parkinson.

En utilisant le logiciel MOE, l'identification et l'isolement du site actif le plus important de chaque enzyme ont été réalisés, où des substrats spécifiques peuvent se lier, en employant l'approche "site finder" démontrée par Soga et al. (2007). Pour valider le processus de docking, le ligand de référence a été redocké, garantissant le succès de l'opération. La méthode est considérée comme valide si la déviation quadratique moyenne (RMSD) entre la pose originale et la nouvelle pose (après redocking) est au maximum de 2 Å. Les récepteurs choisis ont présenté des valeurs RMSD de 0,79 Å pour AADC (Figure VI-2A), 1,37 Å pour PKC (Figure VI-2B), 0,72 Å pour COMT (Figure VI-2C), et 1,02 Å pour MAO-B (Figure VI-2D).

l'IUPAC pour ces ligands, ainsi que leurs scores respectifs, sont détaillés dans les [Tableaux VI-A1-A4](#) (cf. Annexes-MP). De plus, les propriétés physico-chimiques des 135 molécules examinées peuvent être trouvées dans la [Tableau VI-B](#) (cf. Annexes-MP).

Une analyse comparative a été menée entre les valeurs d'énergie des ligands connus pour leur efficacité et leur affinité spécifique aux récepteurs et celles des inhibiteurs. Des ligands de référence, identifiés comme Ref1 (ligand co-cristallisé PLP) (Montioli et Borri Voltattorni, 2021; Himmelreich et al., 2022), Ref2 (ligand co-cristallisé 3KZ) (George et al., 2015), Ref3 (ligand co-cristallisé SAM) (Silva et al., 2020; Wang et al., 2021), Ref4 (ligand co-cristallisé FAD) (Murugan et al., 2020; Tomy et Mohan, 2023), ont été inclus dans l'étude des modes de liaison. Cependant, les simulations moléculaires adoptent diverses méthodes pour explorer les interactions pharmacologiques à travers des liaisons complémentaires.

Les forces contribuant à la formation du complexe peuvent être électroniques, stériques ou mixtes, englobant diverses liaisons non covalentes telles que les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals et les interactions électrostatiques. Les trois meilleurs scores de docking des polyphénols avec les récepteurs choisis sont présentés dans le [Tableau VI-1](#), juxtaposés aux ligands de référence associés à chaque enzyme. Pour évaluer le potentiel de ces ligands pour le développement de médicaments par voie orale, les ligands avec les scores les plus élevés ont été examinés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques conformément aux règles de Lipinski et à leurs extensions. Les résultats sont présentés dans le [Tableau VI-2](#). Néanmoins, des méthodes d'administration alternatives et des exceptions peuvent être envisagées si les critères d'administration de médicaments par voie orale ne sont pas respectés (Ivanović et al., 2020).

Tableau VI-1: Scores de docking des ligands polyphénoliques et des composés de référence avec les 4 enzymes impliquées dans la MP.

AADC (1JS3)		PKC (4RA4)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref1	-6,34765339	Ref2	-7,43722725
L16	-8,06857872	L17	-8,92879486
L15	-7,99428034	L19	-8,79580402
L55	-7,86229992	L15	-8,67897224
COMT (3A7E)		MAO-B (2V5Z)	
Code du ligand	Score (kcal/mol)	Code du ligand	Score (kcal/mol)
Ref3	-9,56874657	Ref4	-14,8642263
L18	-8,968606	L36	-12,7087097
L34	-8,56582928	L29	-11,7769785
L15	-7,92389107	L57	-11,1411266

Tableau VI-2: Propriétés physico-chimiques des ligands clés sélectionnés suite au docking moléculaire.

Code du ligand	Toxicité	PM (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75

PM : Poids moléculaire (g/mol) ; TPSA : Surface topologique polaire (Å²) ; logP : Coefficient de partage octanol-eau ; logS : Solubilité dans l'eau.

VI.4.2. Interactions des polyphénols avec AADC (ID PDB 1JS3)

L'enzyme acide aminé aromatique décarboxylase (AADC) joue un rôle crucial dans la production de deux neurotransmetteurs fondamentaux : la dopamine et la sérotonine. La L-Dopa (Lévodopa) est un médicament qui compense simplement la perte de dopamine dans la MP et ne peut donc pas éliminer complètement ses symptômes ou sa progression (Poetini et al., 2022). Les résultats d'affinité les plus prometteurs des ligands pour les sites actifs des

enzymes étudiées sont résumés dans le [Tableau VI-1](#). L'analyse des ligands polyphénoliques ancrés dans le site actif du récepteur AADC révèle que les trois meilleurs ligands (L16, L15 et L55) ([Figure VI-3](#)) présentent des scores nettement plus élevés par rapport au ligand de référence (Ref1) (cf. [Tableau VI-A1](#), Annexes-MP) ; avec des valeurs de -8,06857872 kcal/mol, -7,99428034 kcal/mol et -7,86229992 kcal/mol, respectivement.

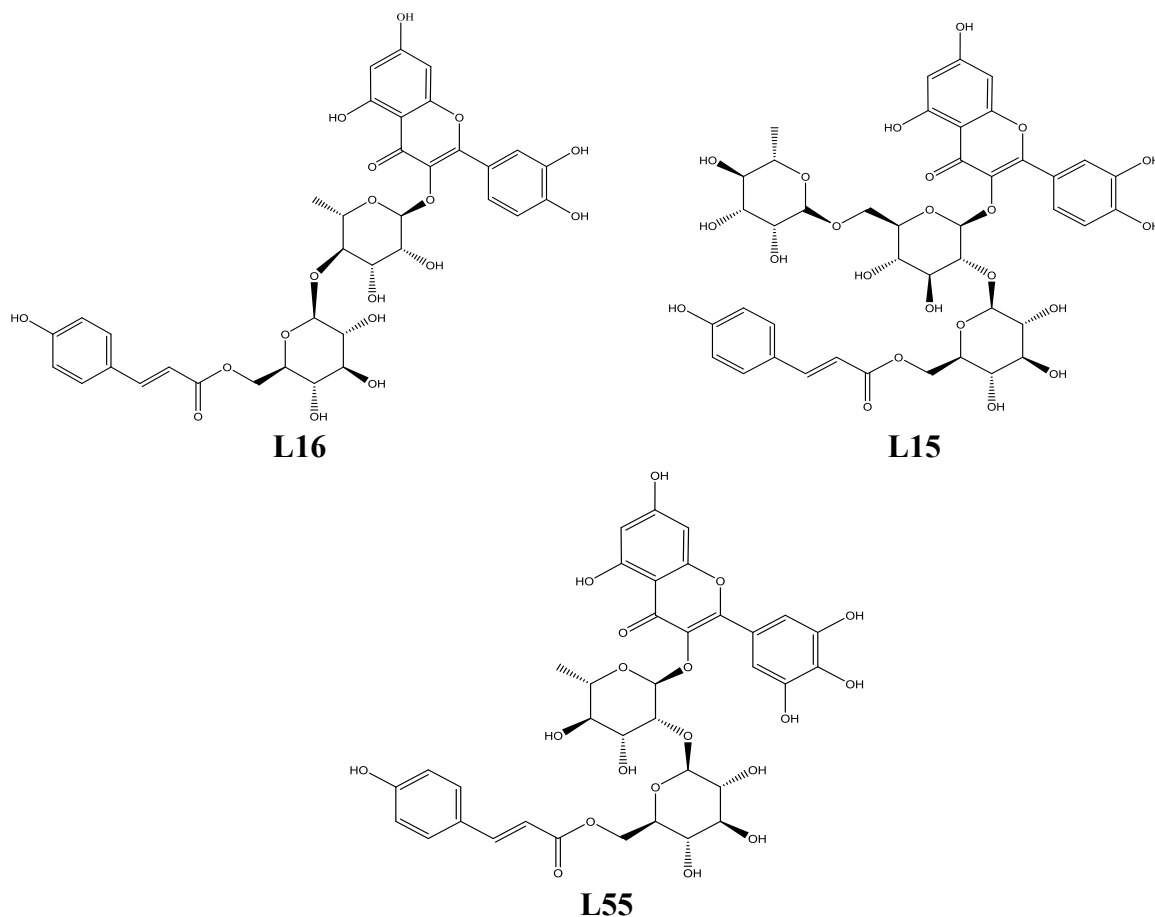


Figure VI-3: Structures des meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur AADC.

En respectant au moins une des règles de Lipinski pour chaque ligand ([Tableau VI-2](#)), cela suggère un potentiel pour diverses voies de développement, impliquant des méthodes d'administration alternatives (Ivanović et al., 2020). Les interactions de ces ligands, ainsi que leurs diagrammes 3D(A) et 2D(B), sont présentées dans le [Tableau VI-3](#) et les [Figures VI-4](#) à [VI-6](#), respectivement. Dans la [Figure VI-4](#), la Quercétine-3-O-4''-(6'''-trans-p-coumaroyl)glucosyl-rhamnoside (L16), qui présente le score le plus élevé, forme trois interactions de différents types : une interaction donneur H avec la sérine (SER 193) à une distance de 3,03 Å, une interaction accepteur H avec la thréonine (THR 82) à une distance de 2,94 Å, et une interaction pi-pi avec l'histidine (HIS 192) à une distance de 3,51 Å.

Tableau VI-3: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur AADC (ID PDB 1JS3).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L16	-8,06857872	O 11	OG	SER 193	H-donneur	3,03	-1,7
		O 54	OG1	THR 82	H-accepteur	2,94	-1,3
		6-cycle	5-cycle	HIS 192	pi-pi	3,51	-0,0
L15	-7,99428034	O 17	NZ	LYS 303	H-accepteur	3,05	-2,3
		O 18	OD2	ASP 271	H-accepteur	2,97	-1,5
		C 28	6-cycle	PHE 309	H-pi	3,99	-0,7
		6-cycle	5-cycle	HIS 192	pi-pi	3,48	-0,0
L55	-7,86229992	O 12	N	SER 149	H-accepteur	3,07	-2,7
		O 12	OG	SER 149	H-accepteur	2,68	-1,1
		O 6	6-cycle	PHE 309	H-pi	3,68	-2,4
		6-cycle	NE2	HIS 192	pi-H	3,86	-0,6
		6-cycle	5-cycle	HIS 192	pi-pi	3,44	-0,0

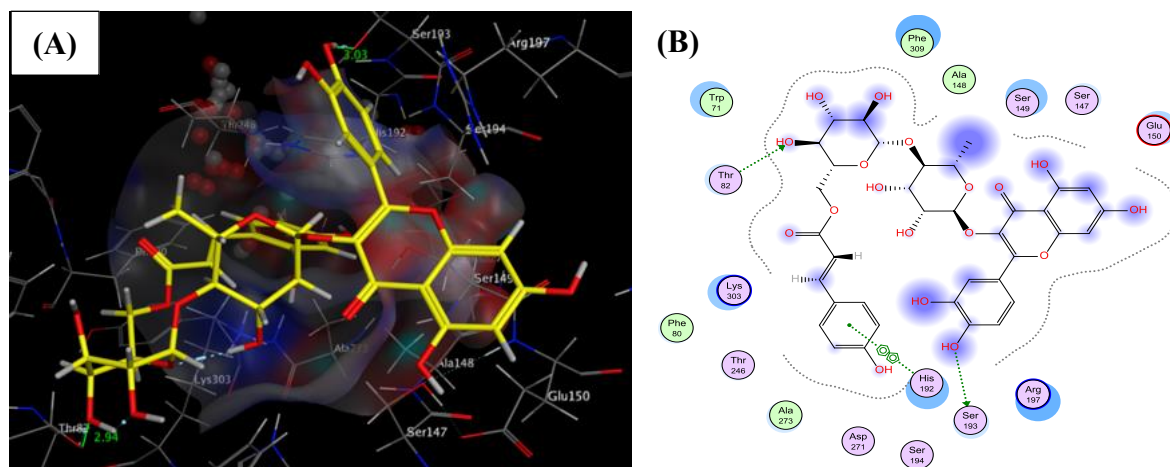


Figure VI-4: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-4''-(6'''-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L16) et AADC.

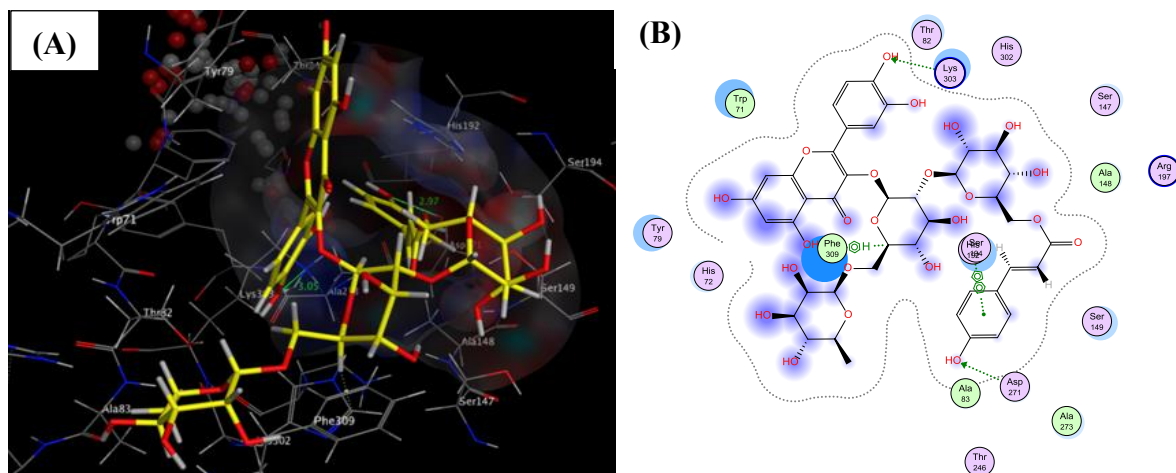


Figure VI-5: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-6''-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) et AADC.

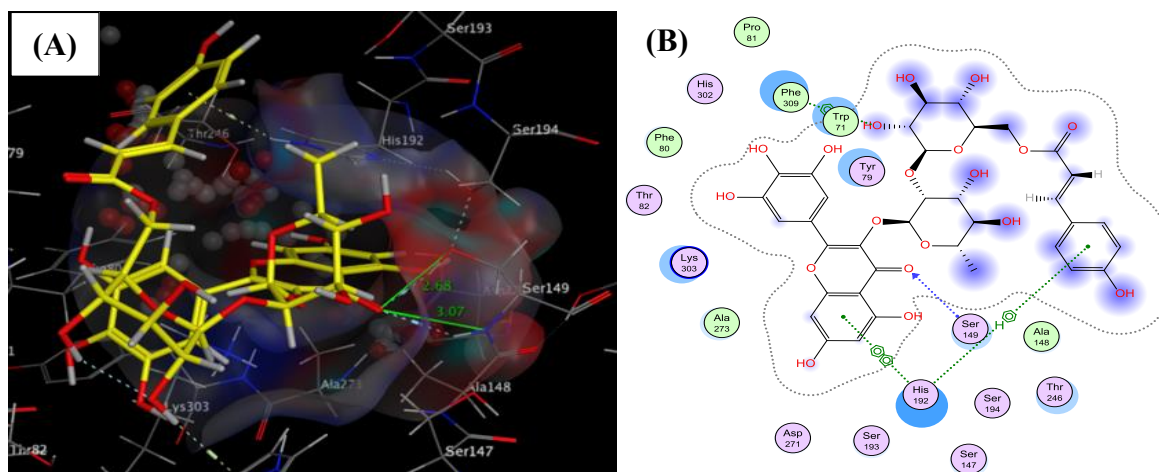


Figure VI-6: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Myricétine-3-O-(6'''-trans-coumaryl)-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-alpha-L-rhamnopyranoside (L55) et AADC.

VI.4.3 Interactions des polyphénols avec PKC (ID PDB 4RA4)

La protéine kinase C (PKC) peut influencer la libération de neurotransmetteurs, y compris la dopamine, et jouer un rôle dans la régulation de la plasticité synaptique et diverses fonctions biologiques telles que l'apoptose, la régulation transcriptionnelle, la prolifération cellulaire, les réponses immunitaires, et la mort cellulaire apoptotique dans les modèles de la MP (Das et al., 2016). La modulation pharmacologique de la PKC peut offrir des effets neuroprotecteurs et proposer une nouvelle stratégie thérapeutique pour traiter la MP (Do Van et al., 2016). Les résultats de docking indiquent que parmi les 135 polyphénols ancrés (cf. [Tableau VI-A2](#), Annexes-MP), seuls 27 ligands polyphénoliques présentent des scores

prometteurs par rapport aux ligands de référence (Ref2). Les ligands L17, L19 et L15 (Figure VI-7) ont donné des scores respectifs de -8,92879486 kcal/mol, -8,79580402 kcal/mol et -8,67897224 kcal/mol, dépassant ainsi le score du ligand de référence (Ref2), comme résumé dans le Tableau VI-4 et visualisé dans les diagrammes d'interactions 3D(A) et 2D(B) des Figures VI-8, VI-9 et VI-10.

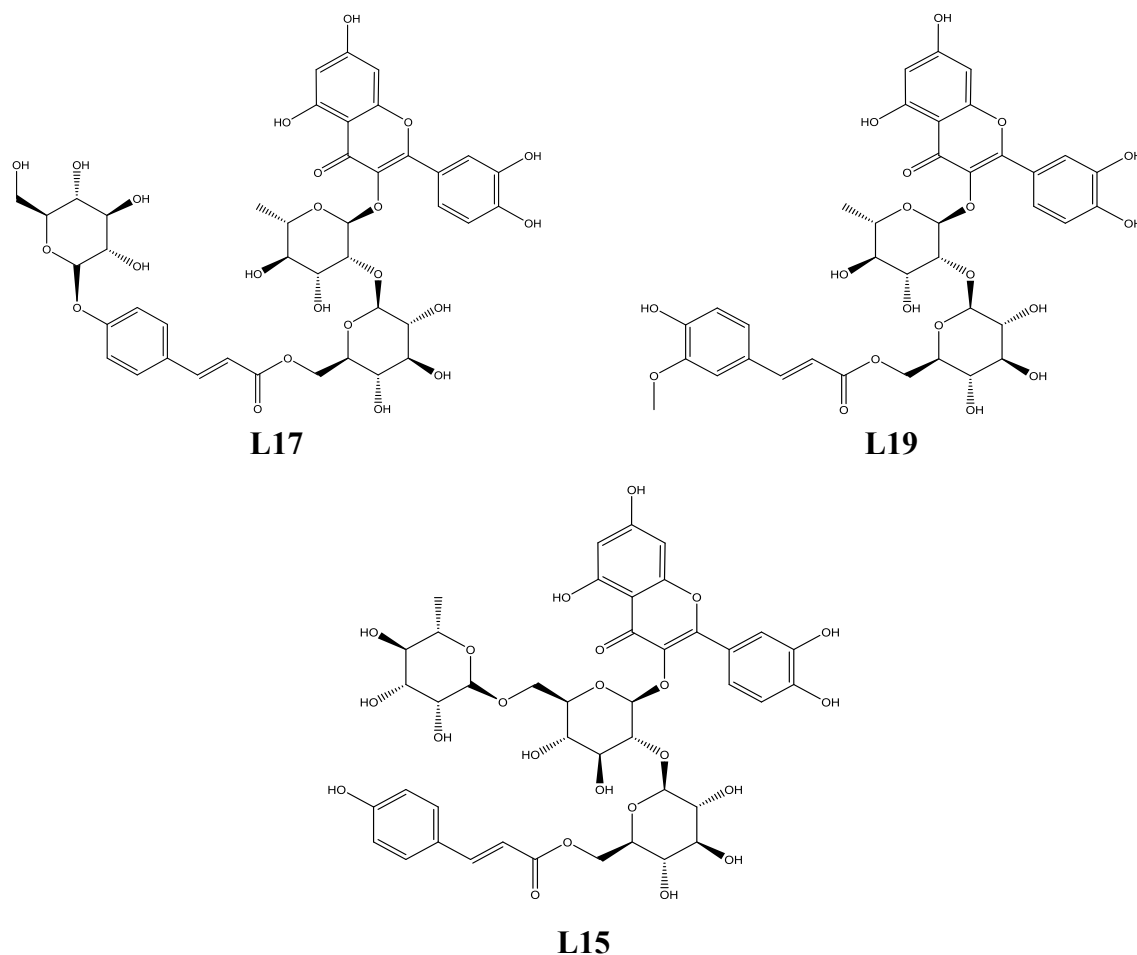


Figure VI-7: Structures des ligands les plus efficaces liés au site actif du récepteur PKC.

Remarquablement, la Quercétine-3-O-[2"-{6'''-(7''''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}-glucosyl]-rhamnoside (L17), qui a obtenu le score le plus élevé, établit de multiples interactions de deux types : donneur H et accepteur H. Elle forme 3 interactions donneur H, une avec l'acide aspartique (ASP 481) à une distance de 3,27 Å, et les deux autres impliquant l'acide aspartique (ASP 424) à des distances de 2,86 Å et 3,09 Å, respectivement. Ce ligand forme également trois interactions accepteur H avec la lysine (LYS 368), la valine (VAL 420) et l'acide aspartique (424) à des distances de 2,96 Å, 2,96 Å et 3,26 Å, respectivement, comme illustré dans la Figure VI-8.

Tableau VI-4: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur PKC (ID PDB 4RA4).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L17	-8,92879486	O 6	OD2	ASP 481	H-donneur	3,27	-0,7
		O 16	OD2	ASP 424	H-donneur	2,86	-4,1
		O 100	OD2	ASP 424	H-donneur	3,09	-0,8
		O 6	NZ	LYS 368	H-accepteur	2,96	-2,9
		O 13	N	VAL 420	H-accepteur	2,96	-3,7
		O 100	N	ASP 424	H-accepteur	3,26	-1,2
L19	-8,79580402	O 4	O	ASP 467	H-donneur	3,22	-0,9
		O 6	SD	MET 470	H-donneur	3,40	-2,0
		O 8	OD1	ASN 468	H-donneur	2,97	-1,6
		O 15	OE1	GLN 430	H-donneur	3,12	-1,7
		C 31	OD2	ASP 481	H-donneur	3,61	-0,6
L15	-8,67897224	O 6	OD1	ASP 467	H-donneur	2,74	-2,6
		O 16	O	VAL 420	H-donneur	2,86	-2,8
		C 92	6-cycle	TYR 427	H-pi	3,96	-1,0
		6-cycle	CE	MET 470	pi-H	3,98	-0,6

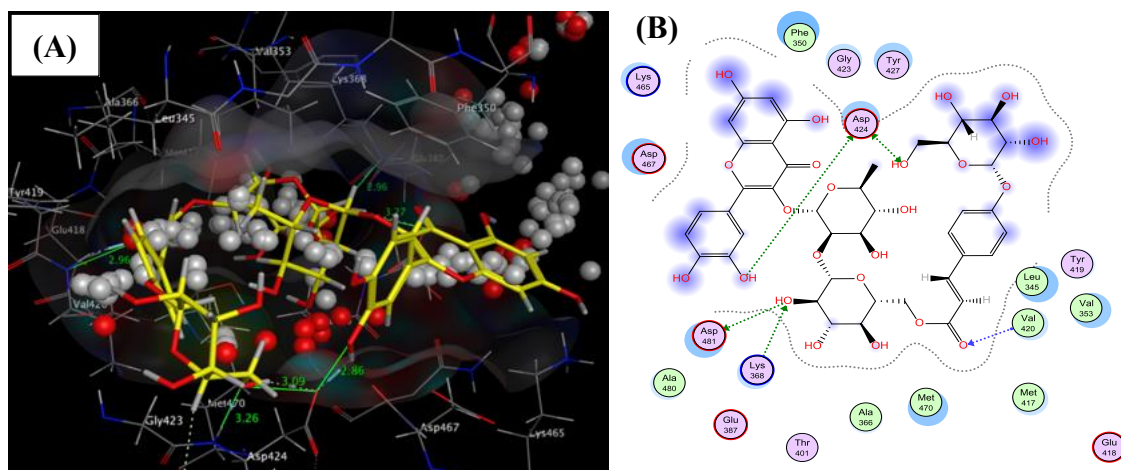


Figure VI-8: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-[2''-{6'''-(7''''-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}]-glucosyl]-rhamnoside (L17) et PKC.

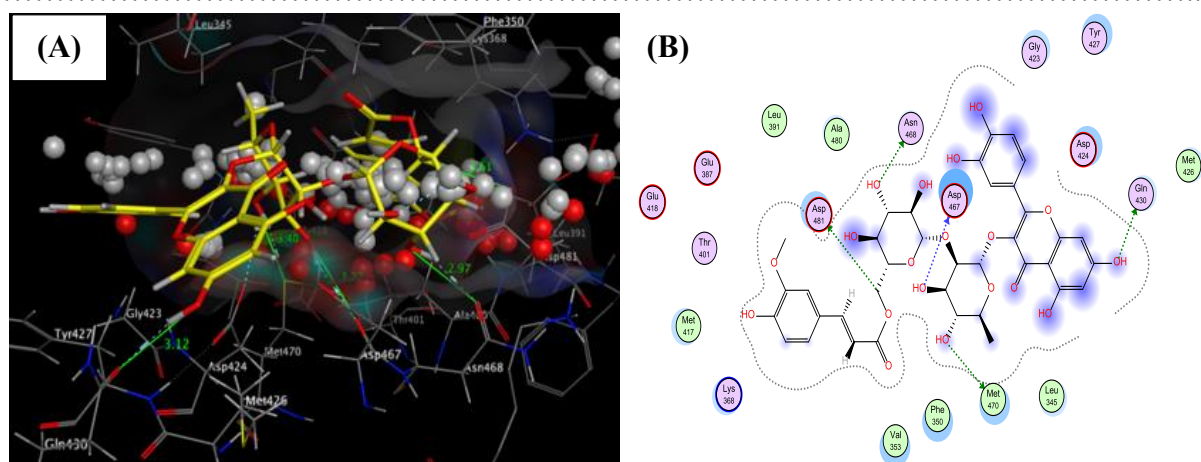


Figure VI-9: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-2''-O-(6'''-O-E-feruloyl)-bêta-D-glucopyranosyl-alpha-L-rhamnoside (L19) et PKC.

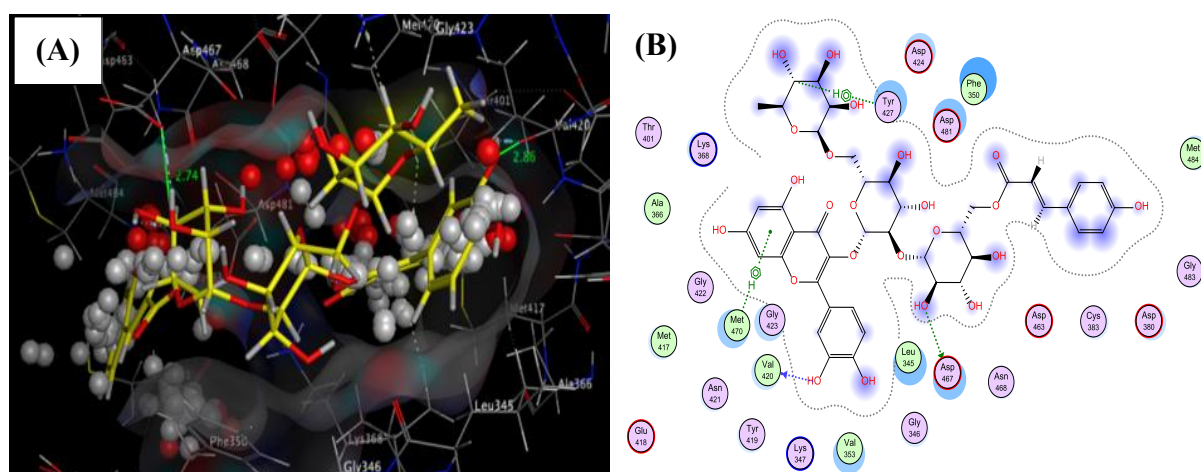


Figure VI-10: Interactions 3D(A) et 2D(B) entre la Quercétine-3-O-6''-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) et PKC.

VI.4.4. Interactions des polyphénols avec COMT (ID PDB 3A7E)

L'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT) joue un rôle crucial dans diverses fonctions biologiques, englobant la biochimie, les mécanismes génétiques et la pharmacologie (Monteiro et al., 2018). Principalement en raison de son implication dans le métabolisme de la dopamine et de la L-DOPA, la COMT est de plus en plus liée à la pathogenèse de la MP. Malgré les améliorations apportées par les inhibiteurs déjà connus, les chercheurs continuent de se concentrer sur le développement d'inhibiteurs de la COMT plus efficaces et plus sûrs pour améliorer le traitement de la MP (Cruz-Vicente et al., 2021). Sur la base des données présentées dans le [Tableau VI-A3](#) (cf. Annexes-MP), les résultats de docking des molécules étudiées ancrées dans le site actif de l'enzyme COMT montrent des scores proches de ceux du

ligand de référence (Ref3). L18, L34 et L15 (Figure VI-11) affichent des valeurs favorables de -8,968606 kcal/mol, -8,56582928 kcal/mol et -7,92389107 kcal/mol, respectivement.

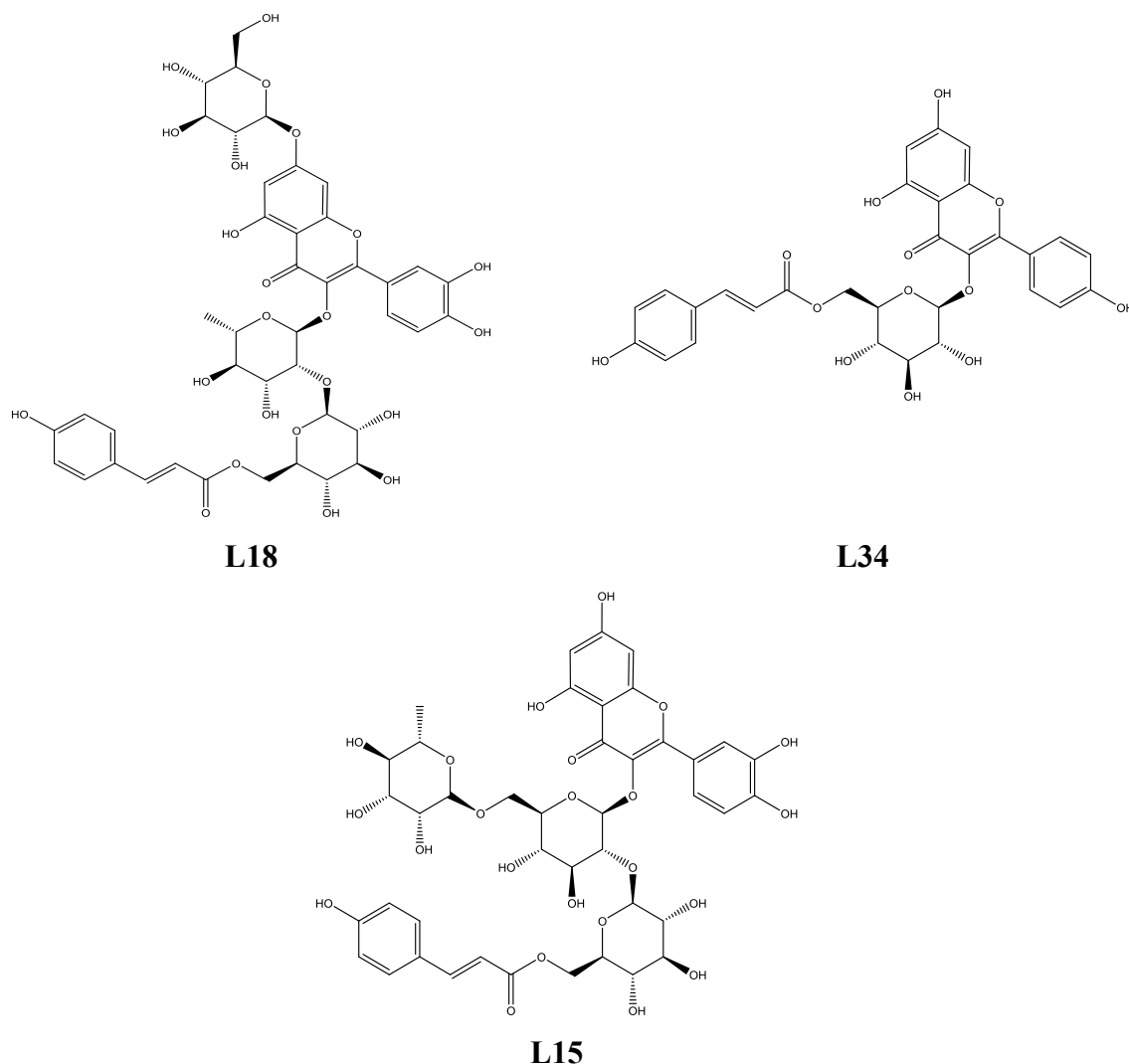


Figure VI-11: Structures des ligands les plus performants associés au site actif du récepteur COMT.

Les interactions et les scores de ces ligands sont résumés dans le [Tableau VI-5](#). Parmi eux, L18, identifié comme la Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside, établit deux interactions donneur H avec la méthionine (MET 40) à des distances de 3,74 Å et 3,80 Å, ainsi qu'une interaction similaire avec l'acide aspartique (ASP 141) à une distance de 2,95 Å. Il forme également une interaction accepteur H avec l'asparagine (ASN 92) à une distance de 2,91 Å, comme illustré dans la [Figure VI-12](#). Les représentations 3D(A) et 2D(B) des deux autres ligands sont illustrées dans les [Figures VI-13](#) et [VI-14](#), respectivement.

Tableau VI-5: Scores de docking et types d'interactions des 3 meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur COMT (ID PDB 3A7E).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L18	-8,968606	O 17	SD	MET 40	H-donneur	3,74	-0,8
		O 17	O	ASP 141	H-donneur	2,95	-1,4
		C 39	SD	MET 40	H-donneur	3,80	-0,8
		O 20	ND2	ASN 92	H-accepteur	2,91	-2,9
L34	-8,56582928	C 16	SD	MET 40	H-donneur	3,68	-1,0
		6-cycle	6-cycle	TRP 143	pi-pi	3,95	-0,0
		6-cycle	5-cycle	TRP 143	pi-pi	3,92	-0,0
L15	-7,92389107	C 27	SD	MET 40	H-donneur	3,77	-0,9
		O 7	N	LYS 144	H-accepteur	3,07	-2,1

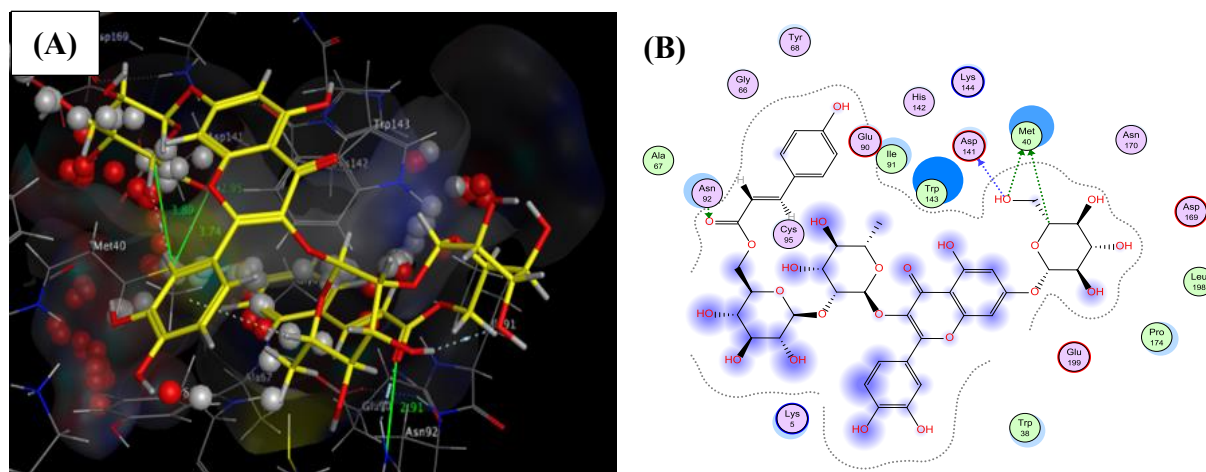


Figure VI-12: Interactions 3D(A) et 2D(B) impliquant la Quercétine-3-O-alpha-L-[6'''-p-coumaroyl-bêta-D-glucopyranosyl-(1→2)-rhamnopyranoside]-7-O-bêta-D-glucopyranoside (L18) avec la COMT.

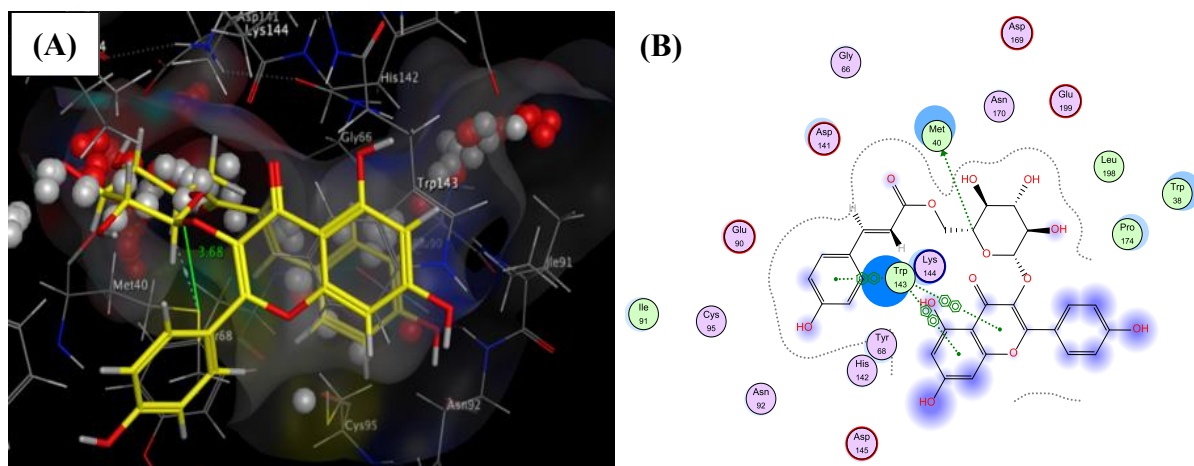


Figure VI-13: Interactions 3D(A) et 2D(B) mettant en avant le Kaempférol-3-O-(6'-O-P-Coumaroyl)-glucoside (Tiliroside) (L34) avec la COMT.

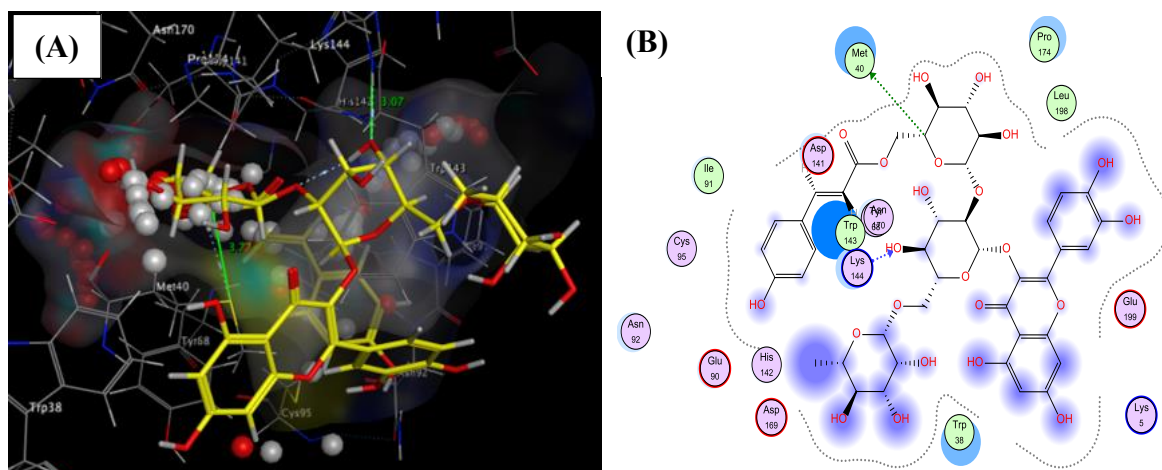


Figure VI-14: Interactions 3D(A) et 2D(B) illustrant la Quercétine-3-O-6''-rhamnosyl-2''-(6'''-p-coumaroylglucosyl)glucoside (L15) avec la COMT.

VI.4.5. Interactions des polyphénols avec la MAO-B (PDB ID 2V5Z)

La monoamine oxydase (MAO) est une enzyme métabolique cruciale exprimée sous deux formes distinctes chez l'homme, à savoir la MAO-A et la MAO-B (Abdelgawad et al., 2022). Cependant, l'inhibition de la MAO-B permet une biodisponibilité accrue de la dopamine et stoppe la formation de ROS. Malgré le soulagement symptomatique fourni par les inhibiteurs existants, le développement de médicaments pour la MP continue de se concentrer sur la découverte d'inhibiteurs de la MAO-B plus efficaces capables de ralentir la réduction de la dopamine pour retarder la progression de la MP (Anastassova et al., 2022).

L'évaluation, présentée dans le [Tableau VI-A4](#) (cf. Annexes-MP), met en avant les performances exceptionnelles des 135 ligands polyphénoliques en termes de scores de docking.

Dans le contexte de la MAO-B, les ligands L36, L29 et L57 ([Figure VI-15](#)) démontrent des scores de docking étroitement alignés sur le ligand de référence (Ref4), enregistrant respectivement des valeurs de -12.7087097 kcal/mol, -11.7769785 kcal/mol et -11.1411266 kcal/mol. Les scores de docking sont résumés dans le [Tableau VI-6](#), et les diagrammes d'interaction en 3D(A) et 2D(B) sont présentés sous forme graphique dans les [Figures VI-16](#), [VI-17](#) et [VI-18](#).

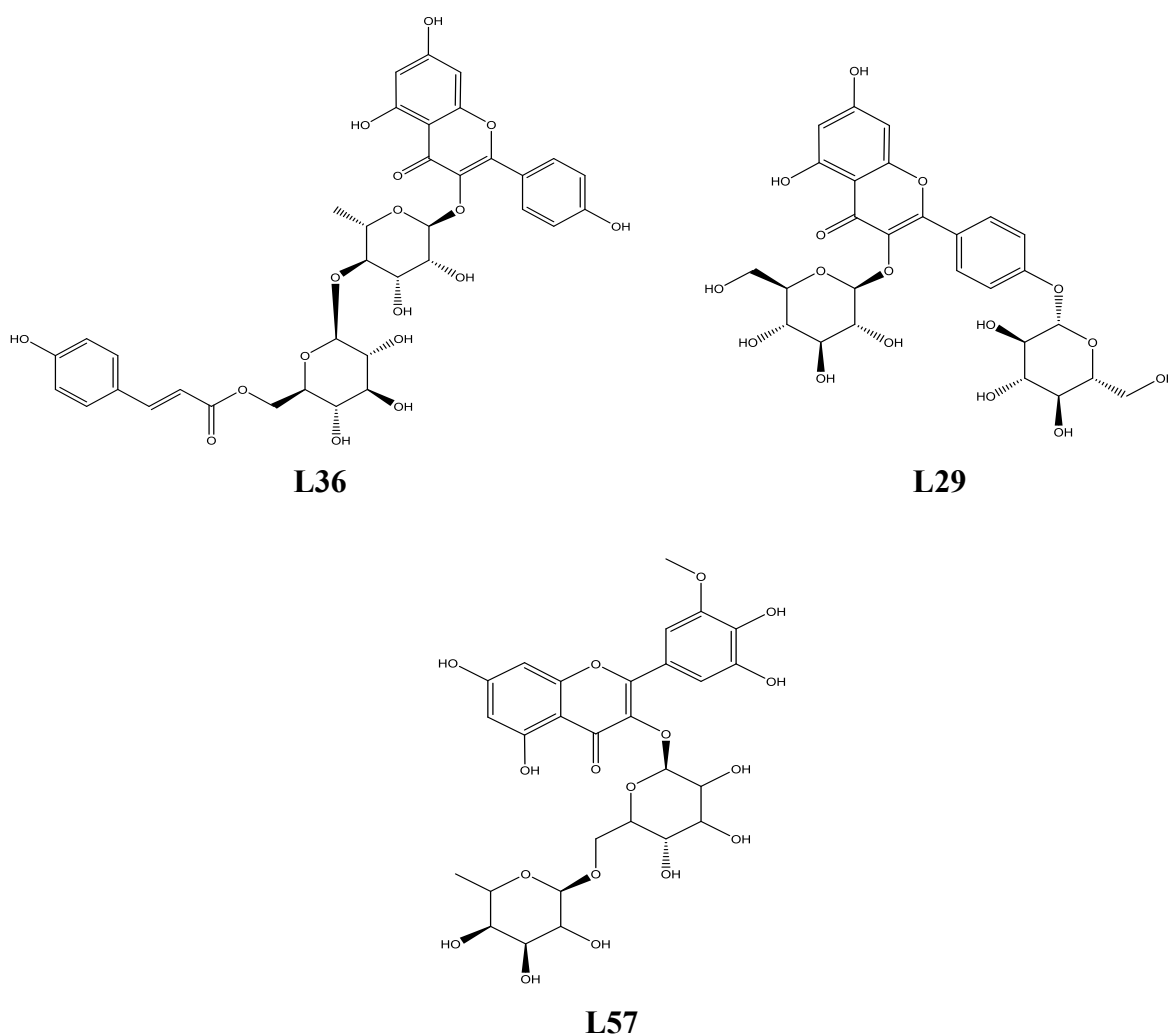


Figure VI-15: Structures des ligands les plus efficaces en interaction avec le site actif du récepteur MAO-B.

Tableau VI-6: Scores de docking et types d'interaction des trois meilleurs ligands ancrés dans le site actif du récepteur de la MAO-B (PDB ID 2V5Z).

Code du ligand	Score (kcal/mol)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
		Atomes du composé	Atomes du récepteur impliqués	Résidus du récepteur impliqués	Type de liaison d'interaction	Distances (Å)	Énergie (kcal/mol)
L36	-12,7087097	O 1	O	GLY 434	H-donneur	2,71	-2,6
		O 3	O	GLY 434	H-donneur	2,90	-1,0
		O 10	O	TYR 60	H-donneur	2,77	-1,1
		O 52	O	ALA 263	H-donneur	2,81	-3,1
		O 7	CB	ARG 42	H-accepteur	3,14	-0,9
		O 49	NE	ARG 42	H-accepteur	2,71	-3,1
		O 50	N	SER 15	H-accepteur	3,16	-1,5
		O 51	NH2	ARG 42	H-accepteur	2,69	-1,0
		O 8	5-cycle	TRP 388	H-pi	3,67	-0,7
	6-cycle	CA	GLY 58	pi-H	3,24	-0,7	
L29	-11,7769785	O 7	O	TYR 60	H-donneur	3,47	-0,6
		O 8	O	ALA 263	H-donneur	2,66	-1,8
		O 9	O	ALA 263	H-donneur	2,87	-2,4
		O 16	SG	CYS 397	H-donneur	3,99	-0,9
		O 2	NE	ARG 42	H-accepteur	2,68	-2,2
		O 4	N	TYR 60	H-accepteur	2,71	-1,4
		O 7	N	MET 436	H-accepteur	3,35	-0,9
	6-cycle	CB	TYR 398	pi-H	4,12	-0,6	
L57	-11,1411266	O 5	O	GLY 434	H-donneur	2,83	-0,9
		O 7	O	TYR 398	H-donneur	2,93	-2,6
		O 16	O	ARG 42	H-donneur	2,41	1,8
		O 17	SG	CYS 397	H-donneur	3,82	-1,0
		O 3	N	ARG 42	H-accepteur	3,17	-1,9
		O 8	N	SER 15	H-accepteur	3,09	-2,1
		O 10	NH2	ARG 42	H-accepteur	2,87	-3,7
O 12	N	MET 436	H-accepteur	3,05	-3,3		

Le Kaempférol-3-O-4''-(6'''-trans-p-coumaroyl)glucosyl-rhamnoside (L36), le plus prometteur parmi les trois ligands, forme de multiples interactions de quatre types différents : H-donneur, H-accepteur, H-pi et pi-H. Il établit quatre interactions H-donneur, dont deux avec la glycine (GLY 434) à des distances de 2,71 Å et 2,90 Å et deux avec la tyrosine (TYR 60) et l'alanine (ALA 263) à des distances de 2,77 Å et 2,81 Å, respectivement. Le ligand L36 participe également à quatre interactions H-accepteur, comprenant trois interactions par

liaison hydrogène avec l'arginine (ARG 42) à des distances de 3,14 Å, 2,71 Å et 2,69 Å, et une autre interaction avec la sérine (SER 15) à une distance de 3,16 Å. De plus, il établit une interaction H-pi avec le tryptophane (TRP 388) à une distance de 3,67 Å, ainsi qu'une interaction pi-H avec la glycine (GLY 58) à une distance de 3,24 Å ; comme illustré dans la Figure VI-16.

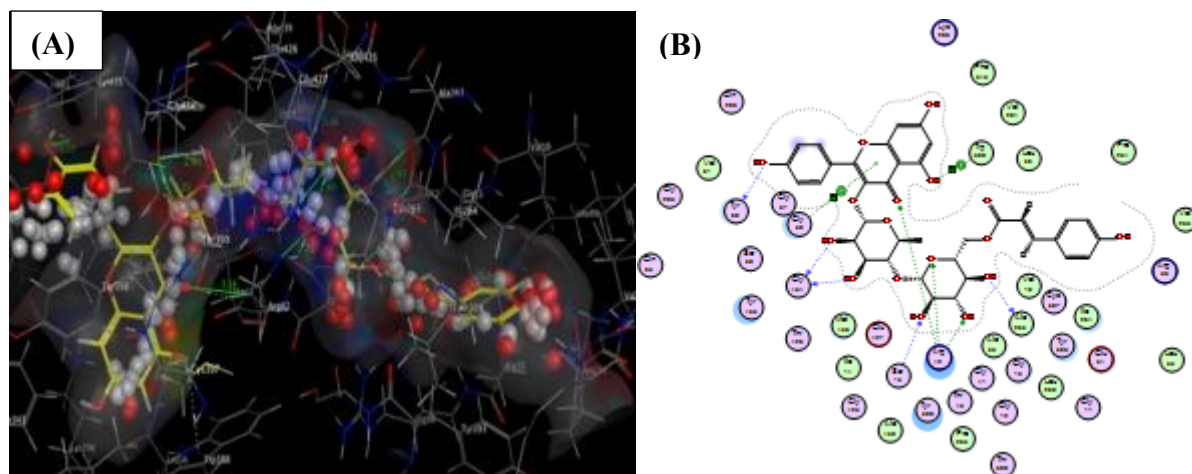


Figure VI-16: Interactions en 3D(A) et 2D(B) du Kaempférol-3-O-4''-(6'''-trans-p-coumaroyl) glucosyl-rhamnoside (L36) avec la MAO-B.

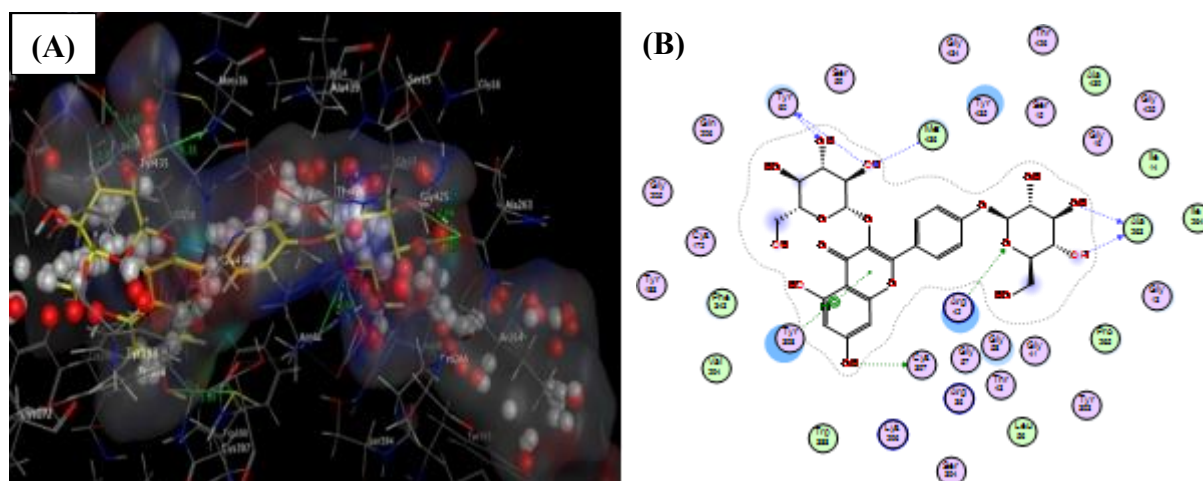


Figure VI-17: Interactions en 3D(A) et 2D(B) du Kaempferol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside (L29) avec la MAO-B.

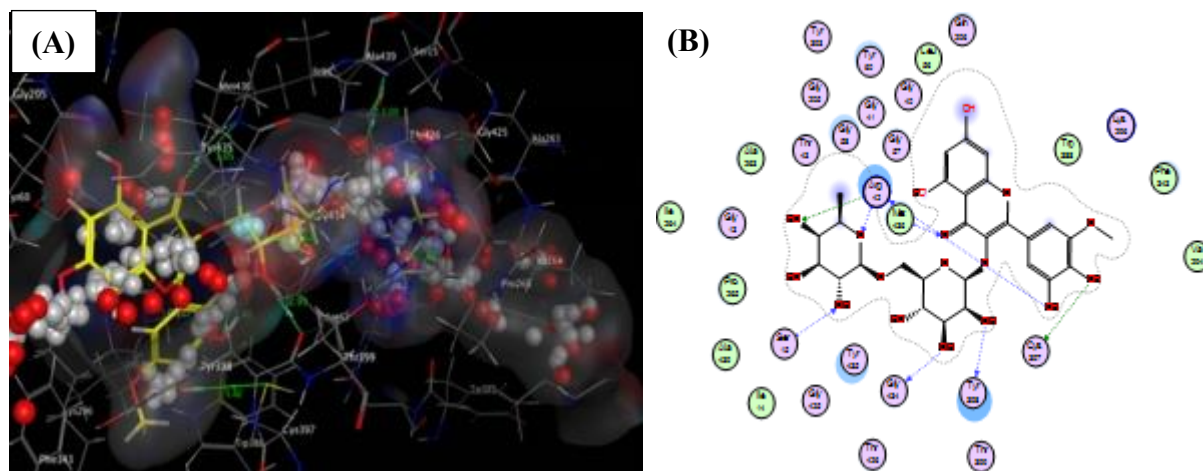


Figure VI-18: Interactions en 3D(A) et 2D(B) du Laricitrine-3-rutinoside (L57) avec la MAO-B.

Une analyse plus détaillée des résultats révèle que les ligands L29 et L57 satisfont à deux des critères de la règle de Lipinski, ce qui en fait des candidats appropriés pour le développement de médicaments administrés par voie orale pour traiter la maladie de Parkinson. Le composé L36, identifié comme un glycoside de Kaempférol, possède une configuration distincte de fragments qui pourrait avoir un impact substantiel sur ses propriétés et sa capacité à moduler les activités biologiques.

Des recherches récentes portant sur les aspects pharmacologiques de composés naturels spécifiques ont mis en évidence leurs multiples potentiels à travers des analyses de docking moléculaire computationnelles, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses dans le domaine de la MP (Cruz-Vicente et al., 2021). Cette étude met en avant la performance exceptionnelle du composé polyphénolique L15, qui a démontré des interactions significatives et une forte affinité avec trois enzymes impliquées dans la dynamique de la maladie. Cette découverte remarquable souligne la capacité du composé à cibler plusieurs enzymes. En tant qu'inhibiteur puissant, L15 a montré une efficacité simultanée contre l'AADC, la PKC et la COMT. Par conséquent, cette molécule polyphénolique, en adoptant une approche multi-cibles stratégique, se positionne comme un candidat prometteur pour une intervention thérapeutique visant à ralentir la progression de la MP. Explorer davantage le domaine des ligands multi-cibles révèle de nouvelles voies thérapeutiques, non seulement pour la MP, mais également pour un large éventail de pathologies. Le potentiel de ces composés à améliorer les efficacités globales des traitements justifie une exploration et une évaluation supplémentaires.

VI.5. Conclusion

Cette étude s'est concentrée sur l'évaluation du potentiel thérapeutique des polyphénols extraits des feuilles de *G. biloba* dans le traitement de la MP. Les résultats des analyses de docking moléculaire ont révélé des affinités de liaison significatives de ces polyphénols avec des enzymes cruciales associées à la MP. Notamment, le Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside a montré un potentiel de ciblage multiple. Deux composés, le Kaempférol-3,4'-di-O-bêta-D-glucoside et le Laricitrine-3-rutinoside, se conforment aux règles de Lipinski, en faisant ainsi des candidats solides pour un médicament oral contre la MP. Des études in vitro et in vivo approfondies sont nécessaires pour valider ces prédictions, explorer la pharmacocinétique et évaluer les synergies potentielles. En outre, il est important d'évaluer les profils de toxicité pour progresser vers des applications thérapeutiques pratiques dans le traitement de la MP.

Conclusion Générale & Perspectives

Conclusion Générale & Perspectives

Les travaux entrepris dans le cadre de cette thèse ont représenté une avancée significative dans le domaine de la pharmacologie, en se concentrant sur l'évaluation de l'activité thérapeutique de 135 molécules polyphénoliques identifiées dans les feuilles du *G. biloba*. Ces molécules ont été soumises à une analyse approfondie à l'aide de la méthode de docking moléculaire, utilisant le logiciel MOE, afin d'évaluer leur affinité avec des enzymes impliquées dans plusieurs pathologies, notamment la variole, le CCR, et les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Pour la variole, les résultats ont démontré que plusieurs molécules, notamment la Liquiritine, l'Olivil et les acides ginkgoliques, ont présenté des affinités remarquables avec les enzymes *Var*TMPK et *Hss*TMPK, suggérant ainsi leur potentiel en tant qu'agents antiviraux prometteurs. De plus, ces molécules ont été évaluées selon les règles de Lipinski pour déterminer leur aptitude à une administration par voie orale, confirmant ainsi leur valeur potentielle pour le développement de médicaments efficaces contre la variole.

Dans le cas du CCR, des molécules telles que le Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"" p-coumaroylglucosyl)glucoside, le Quercétine-3-O-[2-{6'-(7""-O-glucosyl)-trans-p-coumaroyl}]-glucosyl]-rhamnoside et l'Isorhamnétin-3-O-alpha-L-rhamnosyl-2"-(6""-p coumaroyl)-bêta-D-glucoside ont manifesté des interactions significatives avec BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA et DCC, biomarqueurs clés du CCR et qui sont cruciaux dans le développement de cette maladie. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées contre le CCR, avec des molécules dérivées du *G. biloba* comme candidats potentiels en tant qu'agents anticancéreux prometteurs.

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, l'analyse a révélé que certains composés polyphénoliques du *G. biloba*, tels que le Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside, le Laricitrine-3-rutinoside et le Patulétine-3-O-néohespéridoside, ont la capacité d'inhiber plusieurs enzymes simultanément associées à la pathogenèse de cette maladie neurodégénérative, ce qui représente un résultat intéressant en termes de multi-ciblage. Parmi ces enzymes, se trouvent l'AChe, la BuChE, la BACE1, la GSK-3 β , la COX-2, la MAO-B, la CDK5p25 et la SIRT2. Ces résultats suggèrent que les composés dérivés du *G. biloba* pourraient agir de manière multifactorielle pour moduler la progression de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients atteints d'Alzheimer.

Quant à la maladie de Parkinson, les investigations ont révélé que le composé Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-(6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside a démontré la capacité d'agir sur plusieurs cibles protéiques simultanément, notamment l'AADC, la PKC, la COMT et la MAO-B, dans la maladie de Parkinson, présentant un fort potentiel anti-parkinsonien. De plus, le Kaempférol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside et le Laricitrine-3-rutinoside ont affiché des propriétés physico-chimiques conformes aux critères de Lipinski, les rendant des candidats prometteurs pour le développement de médicaments administrés par voie orale. Cette capacité à cibler différentes enzymes associées à la maladie de Parkinson suggère un fort potentiel des composés dérivés du *G. biloba* pour traiter cette maladie de manière efficace et multifactorielle.

Concernant les perspectives de cette recherche, plusieurs axes de développement peuvent être envisagés :

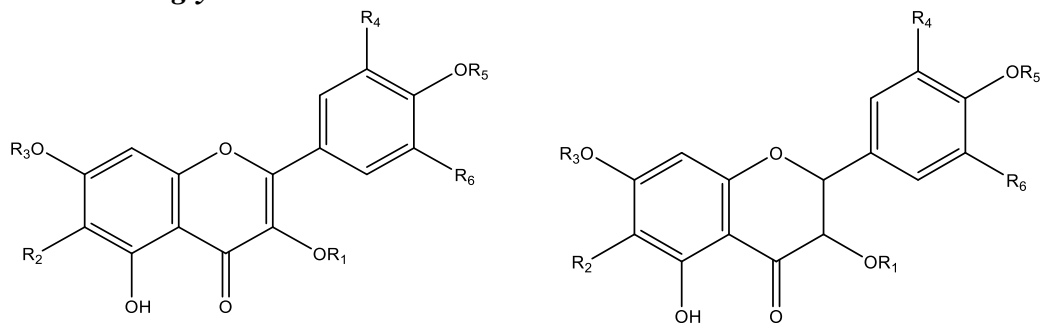
- Approfondissement des études précliniques pour valider les résultats obtenus in vitro, en utilisant des modèles animaux pertinents pour chaque pathologie étudiée.
- Réalisation d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité des composés identifiés chez les patients atteints de ces maladies.
- Étude approfondie des mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des composés identifiés, afin de comprendre leur biodisponibilité, leur distribution et leur métabolisme dans l'organisme.
- Optimisation de la formulation et de la voie d'administration des composés identifiés pour assurer une efficacité maximale et une réduction des effets indésirables.
- Exploration des synergies potentielles entre les composés identifiés et d'autres agents thérapeutiques déjà utilisés dans le traitement de ces maladies, afin de développer des approches thérapeutiques combinées plus efficaces.
- Étude approfondie des mécanismes de résistance éventuelle aux composés identifiés, ainsi que de leur toxicité à long terme et de leurs interactions avec d'autres médicaments.

En résumé, les résultats de cette thèse offrent des perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles thérapies dans le traitement de la variole, du CCR, de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson. Cependant, des recherches complémentaires et une collaboration interdisciplinaire seront nécessaires pour transformer ces découvertes prometteuses en solutions cliniques tangibles, répondant ainsi à des besoins médicaux non satisfaits et améliorant la qualité de vie des patients.

Annexe

- Annexes -

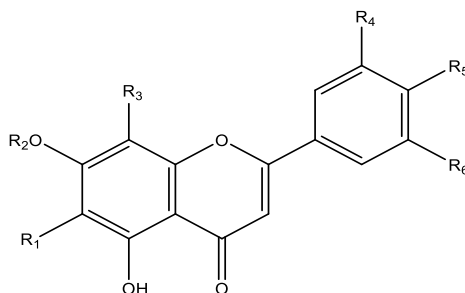
Annexe-Structure des Ligands_Données supplémentaires
Phytochimie du *Ginkgo biloba* : Classes et Analogues Structuraux

Flavonoïdes✓ *Flavonols et ses glycosides*

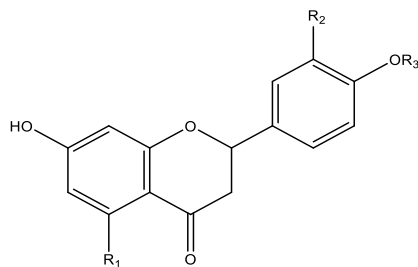
(L8 & L54)

Code du ligand	R1	R2	R3	R4	R5	R6
L1	H	H	H	OH	H	H
L2	Glc	H	H	OH	H	H
L3	Rha	H	H	OH	H	H
L4	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OH	H	H
L5	Gal	H	H	OH	H	H
L6	Glc-(1→2)-Rha	H	H	OH	H	H
L7	Glc	H	H	OH	Glc	H
L8	H	H	H	OH	H	H
L9	Ara	H	H	OH	H	H
L10	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OH	H	H
L11	(2'',6''-di-rha)-Glc	H	H	OH	H	H
L12	Rha-(1→4)-Rha(1→2)-Glc	H	H	OH	H	H
L13	Rha-(1→2)-Glc	H	Rha	OH	H	H
L14	(6'''-trans-p-coumaroyl-(1→2)-Glc)-Rha	H	H	OH	H	H
L15	6''-rha-(1→2)-(6'''-p-coumaroyl-Glc)-Glc	H	H	OH	H	H
L16	4-(6-trans-p-coumaroyl)-Glc-Rha	H	H	OH	H	H
L17	[2''-(6'''-(7''''-Glc)-trans-p-coumaroyl)-Glc]-Rha	H	H	OH	H	H
L18	[6'''-p-coumaroyl-Glc-(1-2)-rha]-7-O-Glc	H	H	OH	H	H
L19	[2-O-(6-O-E-feruloyl)-Glc]-Rha	H	H	OH	H	H
L20	H	H	H	H	H	H
L21	Glc	H	H	H	H	H
L22	H	H	Glc	H	H	H
L23	Rha	H	H	H	H	H
L24	Rha-(1→6)-Glc	H	H	H	H	H
L25	Rha-(1→2)-Glc	H	H	H	H	H
L26	Glc	H	Glc	H	H	H
L27	Glc-(1→2)-Rha	H	H	H	H	H
L28	Glc	H	Rha	H	H	H
L29	Glc	H	H	H	Glc	H
L30	2''-Glc-(6''-Rha-Glc)	H	H	H	H	H
L31	(2'',6''-di-Rha)-Glc	H	H	H	H	H
L32	Rha-(1→4)-Rha(1→6)-Glc	H	H	H	H	H
L33	Rha-(1→2)-Glc	H	Rha	H	H	H
L34	(6'-p-coumaroyl)-Glc	H	H	H	H	H
L35	(6'''-trans-p-coumaroyl-2''-Glc)-Rha	H	H	H	H	H
L36	4-(6-trans-p-coumaroyl)-Glc-Rha	H	H	H	H	H

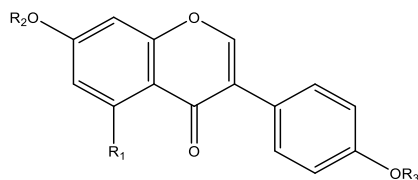
L37	[2''-(6'''-(7''''-Glc)-trans-p-coumaroyl)-Glc]-Rha	H	H	H	H	H
L38	[6'''-p-coumaroyl-Glc-(1-2)-Rha]-7-O-Glc	H	H	H	H	H
L39	(6-trans-caffeoyl)-Glc-(1-2)-Rha	H	H	H	H	H
L40	H	H	H	OCH ₃	H	H
L41	Glc	H	H	OCH ₃	H	H
L42	H	H	Glc	OCH ₃	H	H
L43	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OCH ₃	H	H
L44	Rha-(1→2)-Glc	H	H	OCH ₃	H	H
L45	Glc-(1→2)-Rha	H	H	OCH ₃	H	H
L46	(2'',6''-di-Rha)-Glc	H	H	OCH ₃	H	H
L47	Rha-2''-(6'''-p-coumaroyl)-Glc	H	H	OCH ₃	H	H
L48	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃
L49	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃
L50	Rha-(1→2)-Glc	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃
L51	H	H	H	OH	H	OH
L52	Glc	H	H	OH	H	OH
L53	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OH	H	OH
L54	H	H	H	OH	H	OH
L55	(6-trans-coumaryl)-Glc-(1-2)-Rha	H	H	OH	H	OH
L56	H	H	H	OCH ₃	H	H
L57	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OCH ₃	H	H
L58	Rha-(1→6)-Glc	OCH ₃	H	OH	H	H
L59	Rha-(1→2)-Glc	OCH ₃	H	OH	H	H
L60	H	H	H	OH	CH ₃	H
L61	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H

✓ *Flavones et ses glycosides*

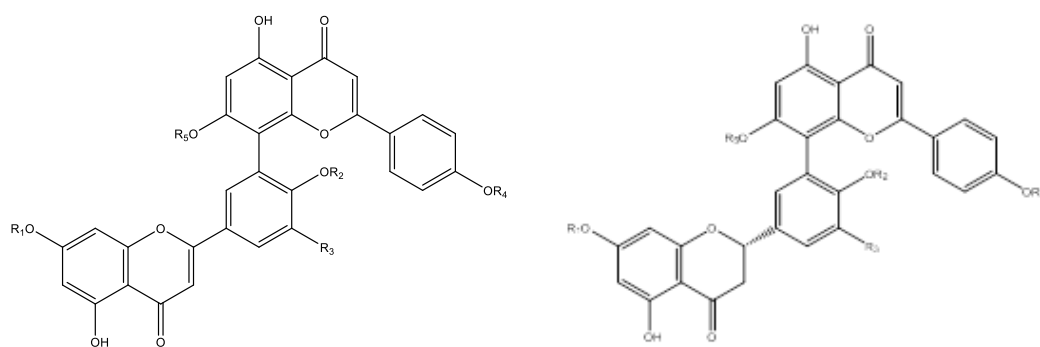
Code du ligand	R1	R2	R3	R4	R5	R6
L62	H	H	H	H	OH	H
L63	H	H	H	H	OCH ₃	H
L64	H	Glc	H	H	OH	H
L65	H	H	H	H	O-Glc	H
L66	H	H	Glc	H	OH	H
L67	H	Api-(1→2)-Glc	H	H	OH	H
L68	H	Rha-(1→2)-Glc	H	H	OH	H
L69	H	Rha-(1→6)-Glc	H	H	OH	H
L70	H	H	H	OH	OH	H
L71	H	H	H	OH	O-Glc	H
L72	H	Glc	H	OH	OH	H
L73	H	H	H	O-Glc	OH	H
L74	H	H	Glc	OH	OH	H
L75	Glc	H	H	OH	OH	H
L76	H	Glc	H	H	OH	OCH ₃
L77	H	Glc	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
L78	H	H	H	OH	OCH ₃	O-Glc
L79	OH	H	H	H	H	H
L80	H	CH ₃	H	H	OH	H

✓ *Flavanones et ses glycosides*

Code du ligand	R1	R2	R3
L81	OH	H	H
L82	OH	OH	H
L83	H	H	Glc

✓ *Isoflavones et ses glycosides*

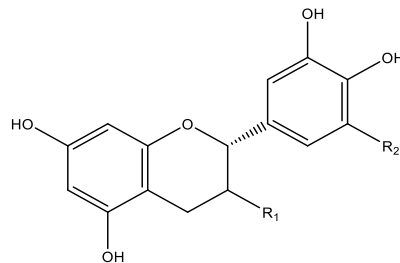
Code du ligand	R1	R2	R3
L84	OH	H	H
L85	H	H	CH ₃
L86	OH	Glc	H

✓ *Biflavones (Biflavonoïdes)*

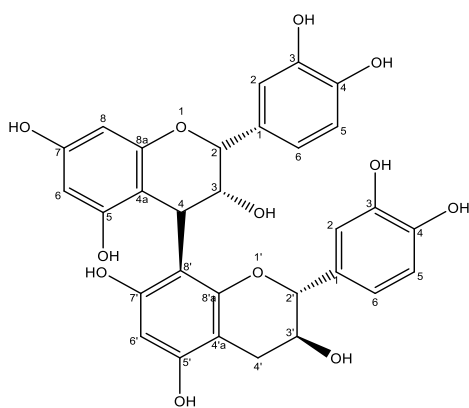
(L89 & L90)

Code du ligand	R1	R2	R3	R4	R5
L87	CH ₃	CH ₃	H	H	H
L88	H	CH ₃	H	CH ₃	H
L89	H	CH ₃	H	CH ₃	H
L90	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
L91	H	H	H	H	H
L92	H	CH ₃	H	H	H
L93	CH ₃	H	H	H	H
L94	H	H	H	CH ₃	H
L95	CH ₃	CH ₃	H	H	H

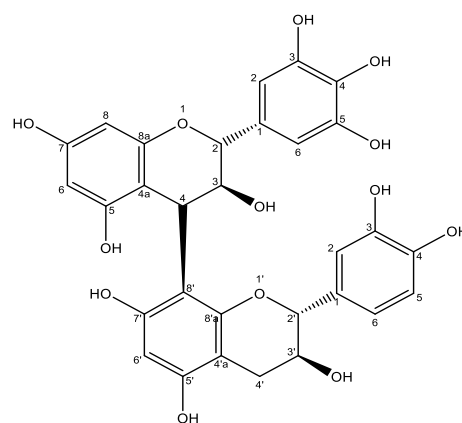
L96	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
L97	CH ₃	H	H	H	H
L98	CH ₃	CH ₃	H	H	Glc
L99	H	CH ₃	H	CH ₃	Glc

✓ *Flavan-3ol*

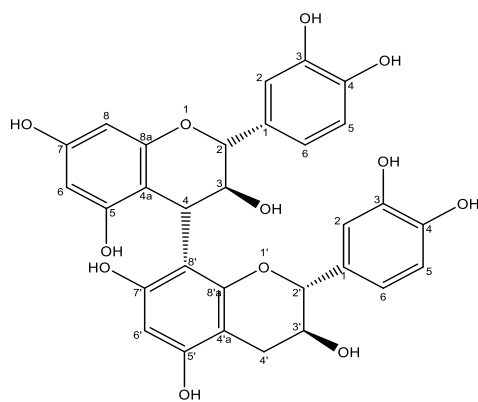
Code du ligand	R1	R2
L100	β-OH	H
L101	α-OH	H
L102	α-OH	OH
L103	β-OH	OH

✓ *Proanthocyanidines*

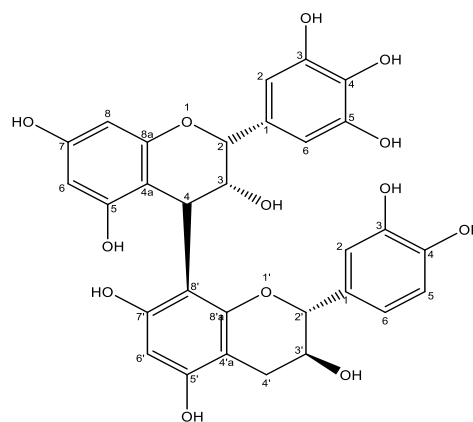
L104



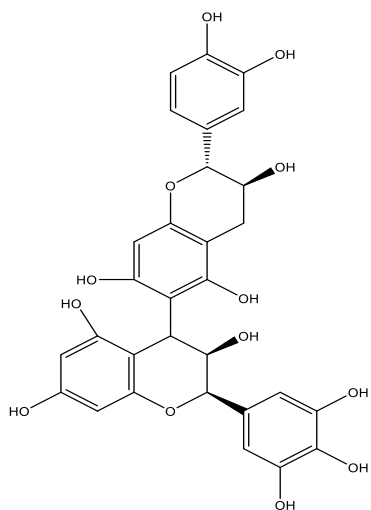
L105



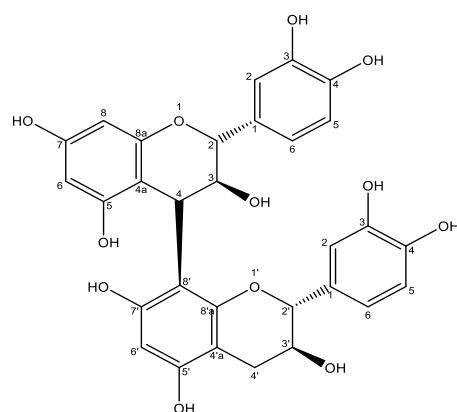
L106



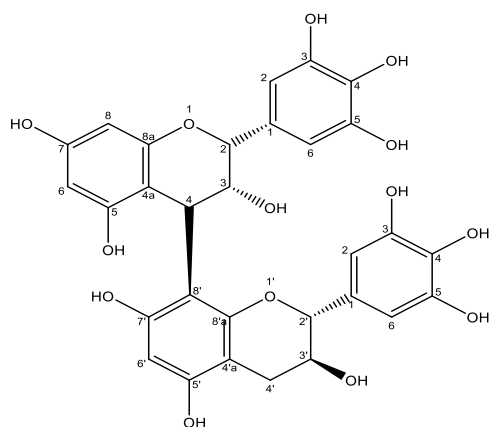
L107



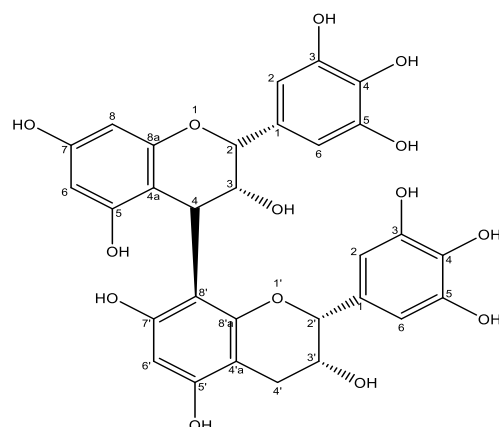
L108



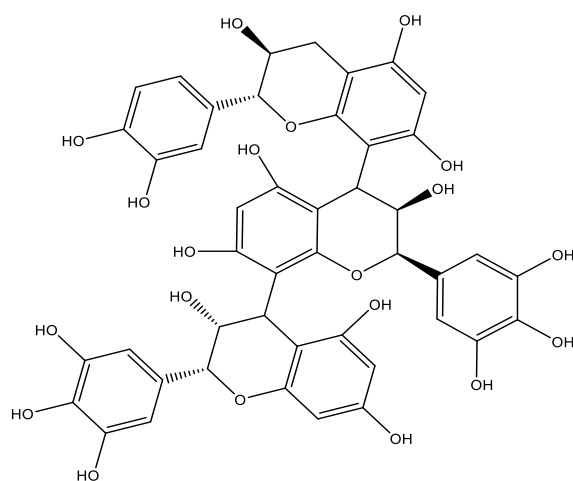
L109



L110



L111

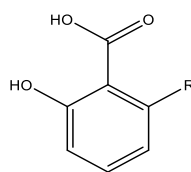


L112

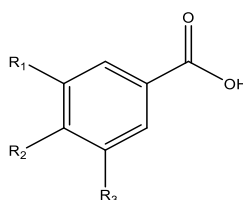
.....

Non-flavonoïdes

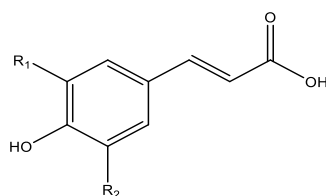
✓ Les acides phénoliques



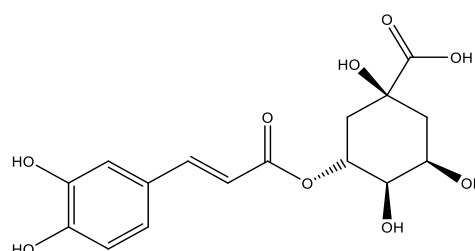
Code du ligand	R
L113	C ₁₃ H ₂₇
L114	C ₁₅ H ₃₁
L115	C ₁₅ H ₂₉
L116	C ₁₇ H ₃₁



Code du ligand	R1	R2	R3
L117	OH	OH	H
L118	OCH ₃	OH	H
L119	H	OH	H
L120	OH	OCH ₃	OH
L121	OH	OH	OH

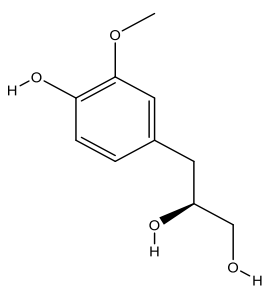


Code du ligand	R1	R2
L122	H	H
L123	OH	H
L124	OCH ₃	H
L125	OCH ₃	OCH ₃

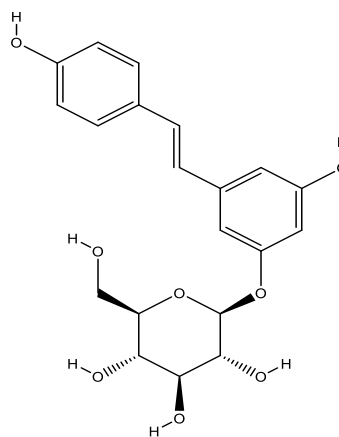


L126

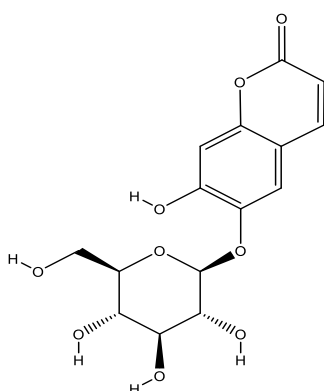
✓ *Composés phénoliques*



L127

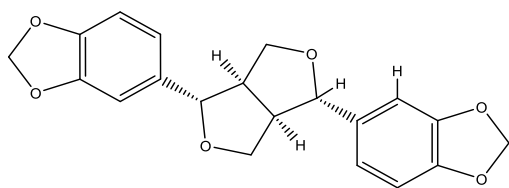


L128

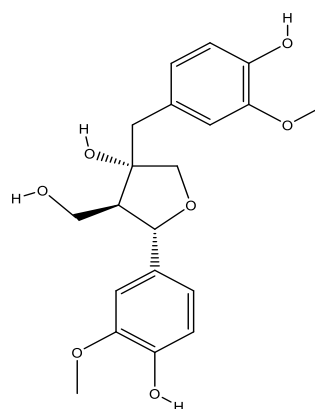


L129

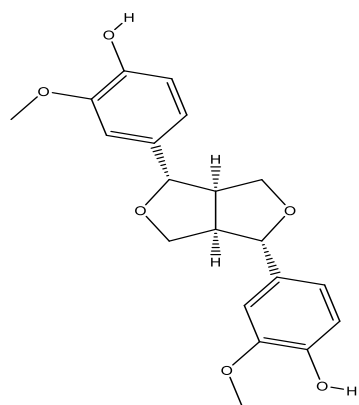
✓ *Lignanes*



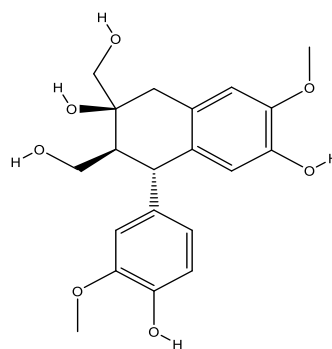
L130



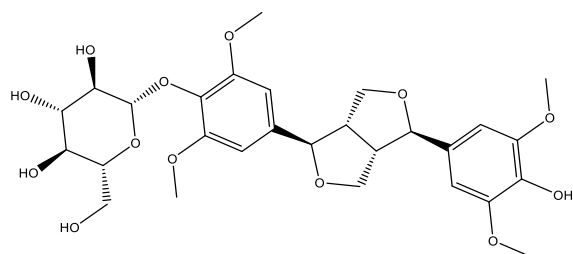
L131



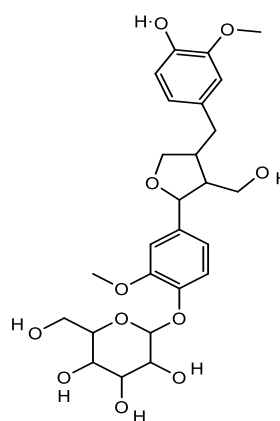
L132



L133



L134



L135

Annexe-Variolo_Données supplémentaires

Tableau III-A1 : Résultats d'amarrage (docking) des ligands de référence et des 135 polyphénols avec VarTMPK (PDB ID 2V54).

Code du ligand	Composés (Nomenclature IUPAC)	CID	Score (kcal/mol)	Violation de Lipinski
Ref1	<i>N</i> -[[1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i>]-3,5-dioxo-4-azatetracyclo[5.3.2.0 ^{2,6} .0 ^{8,10}]dodec-11-en-4-yl]-4-(trifluorométhyl)benzamide (Tecovirimat)	16124688	-5,67081356	0
Ref2	[(2 <i>S</i>)-1-(4-amino-2-oxopyrimidin-1-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]oxyméthylphosphonic acid (Cidofovir)	60613	-4,58323431	0
Ref3	[(2 <i>S</i>)-1-(4-amino-2-oxopyrimidin-1-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]oxyméthyl-(3-hexadécyloxypropoxy)phosphinic acid (Brincidofovir)	483477	-8,59574413	2
Ref4	1-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)oxolan-2-yl]-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Ribavirin)	37542	-5,43155813	0
L46	3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4,5-dihydroxy-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)méthyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-4H-chromén-4-one	-	-9,46784306	3
L11	3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4,5-dihydroxy-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)méthyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4H-chromén-4-one	-	-9,31497383	3
L19	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-((2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)acrylate	-	-9,27572155	4
L18	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-((2-(3,4-dihydroxyphényl)-5-hydroxy-4-oxo-7-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)acrylate	-	-8,93659019	4
L17	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-((2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-(((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phényl)acrylate	-	-8,91013622	4
L16	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-((2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-méthyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)acrylate	-	-8,88232803	4
L31	3-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-dihydroxy-3-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxy]-6-[[[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxyméthyl]oxan-2-yl]oxy]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)chromén-4-one	-	-8,56972694	3
L98	5-hydroxy-8-(5-(5-hydroxy-7-méthoxy-4-oxo-4H-chromén-2-yl)-2-méthoxyphényl)-2-(4-hydroxyphényl)-7-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromén-4-one	-	-8,51786327	4
L14	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-[2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxochromén-3-yl]oxy)-4,5-dihydroxy-6-méthylloxan-3-yl]oxy]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)prop-2-énoate	-	-8,50422764	4
L44	3-[4,5-dihydroxy-6-(hydroxyméthyl)-3-(3,4,5-trihydroxy-6-méthylloxan-2-yl)oxy]oxan-2-yl]oxy]-5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)chromén-4-one	24204448	-8,36246586	3
L38	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-dihydroxy-2-[5-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4-oxo-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxy]chromén-3-yl]oxy]-6-méthylloxan-3-yl]oxy]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)prop-2-énoate	10975022	-8,32629776	4
L69	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxy]oxochromén-4-one	9851181	-8,26879787	3
L29	Kaempferol-3,4'-Di-O-beta-D-glucoside	14730437	-8,17517567	3
L108	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-6-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphényl)-3,4-dihydro-2H-chromén-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromén-3,5,7-triol	72193637	-8,14767838	3
L15	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-((2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)méthyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)acrylate	-	-8,05856323	4
L36	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4-oxo-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-méthyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)acrylate	-	-8,04763222	4
L32	3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4-dihydroxy-6-méthyl-5-(((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(hydroperoxyméthyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4H-chromén-4-one	-	-8,03676033	3
L87	5,7-dihydroxy-8-[5-(5-hydroxy-7-méthoxy-4-oxochromén-2-yl)-2-méthoxyphényl]-2-(4-hydroxyphényl)chromén-4-one	5271805	-7,96913242	3
L92	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromén-2-yl)-2-méthoxyphényl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)chromén-4-one	5315459	-7,82977581	3
L55	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-((5,7-dihydroxy-4-oxo-2-(3,4,5-trihydroxyphényl)-4H-chromén-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl(E)-3-(4-hydroxyphényl)acrylate	-	-7,82260609	4
L59	3-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyméthyl)-3-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-6-méthoxy-4H-chromén-4-one	-	-7,784863	3

L39	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylate	-	-7,75160551	4
L42	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	6455477	-7,75134182	2
L93	5,7-dihydroxy-8-[2-hydroxy-5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-yl)phenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5484010	-7,73158836	3
L89	8-[5-((2S)-5,7-dihydroxy-4-oxo-2,3-dihydrochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-6-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	16723322	-7,68543482	3
L114	2-hydroxy-6-pentadecylbenzoic acid	167551	-7,64507914	2
L67	7-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3-[(2S,3R,4R)-3,4-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy]-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280746	-7,63796806	3
L111	(2R,2'R,3R,3'R,4R)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5',7,7'-hexaol	-	-7,592659	3
L95	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2,3-dimethoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5319411	-7,59260321	3
L76	5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	11294177	-7,58282042	1
L30	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,56945038	3
L33	3-[(2S,5S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[[2S,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylloxan-2-yl]oxychromen-4-one	44258837	-7,55173397	3
L37	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl(E)-3-(4-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)acrylate	-	-7,53006601	4
L7	5,7-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5320835	-7,51824045	3
L34	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	5320686	-7,49809265	4
L91	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-hydroxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5281600	-7,47642136	3
L110	(2R,2'R,3R,3'S,4R)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5',7,7'-hexaol	-	-7,4693079	3
L71	5,7-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	12304738	-7,45252657	1
L45	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one	5318646	-7,44411373	3
L47	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(E)-4-(4-hydroxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,43271685	4
L57	2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259476	-7,43021727	3
L68	7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methylloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5282150	-7,41387987	3
L95	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2,3-dimethoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5319411	-7,39075518	3
L83	(2S)-7-hydroxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]-2,3-dihydrochromen-4-one	503737	-7,3898859	0
L116	2-[(8E,11E)-heptadeca-8,11-dienyl]-6-hydroxybenzoic acid	101926662	-7,36821318	2
L58	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-methoxy-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259784	-7,34637022	3
L65	5,7-dihydroxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	5491384	-7,3363781	1
L135	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((2R,3S,4R)-4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2-methoxyphenoxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	45027869	-7,29334736	3
L112	(2R,2'R,2''R,3R,3'R,3''S,4R,4'S)-2''-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8':4',8''-terchromane]-3,3',3'',5',5'',7,7',7''-nonaol	-	-7,29137611	4
L53	5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259428	-7,24997187	3
L107	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromen-3,5,7-triol	13831061	-7,24226236	3
L88	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5318569	-7,23228979	3
L35	[[2R,3S,4S,5R,6S)-6-[(2S,3R,4R,5R,6S)-2-[5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromen-3-yl]oxy-4,5-dihydroxy-6-methylloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl(E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	11664897	-7,22798395	4
L12	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4-dihydroxy-6-methyl-5-(((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(hydroperoxymethyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one	-	-7,22752905	3
L97	5,7-dihydroxy-8-(2-hydroxy-5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,19705582	3
L10	3-(((2R,3S,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-	-	-7,18220282	3

	(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one			
L50	3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,09986925	3
L131	(3S,4R,5S)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-4-(hydroxymethyl)oxolan-3-ol	5273570	-7,03807688	0
L22	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	10095180	-7,03185272	1
L90	5,7-dihydroxy-8-[5-[(2S)-5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-2,3-dihydrochromen-2-yl]-2-methoxyphenyl]-2-(4-methoxyphenyl) chromen-4-one	91886695	-7,01861048	3
L72	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	13093777	-7,0132513	1
L99	8-(5-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	-	-6,99674892	4
L94	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-hydroxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5320644	-6,98386478	3
L115	2-hydroxy-6-[(Z)-pentadec-8-enyl]benzoic acid	5281858	-6,96176291	2
L13	3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	-	-6,95095921	3
L52	4-[5,7-dihydroxy-4-oxo-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-2-yl]-2,6-dihydroxy phenolate	138911134	-6,85969734	2
L4	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280805	-6,85530329	3
L75	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	114776	-6,8235836	1
L104	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3R,4R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	11250133	-6,79015446	3
L128	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-hydroxy-5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]phenoxy]-6-(hydroxylmethyl)oxane-3,4,5-triol	5281718	-6,77968693	1
L129	4-[(3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[3,4-c]furan-3-yl]-2-methoxyphenol	73399	-6,77680779	0
L106	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3S,4S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	146798	-6,77494431	3
L78	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxy-5-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-4H-chromen-4-one	-	-6,76914978	2
L126	(1S,3R,4R,5R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid	1794427	-6,68530893	1
L49	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	102402404	-6,64483976	3
L77	5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-7-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	13984470	-6,64351988	2
L25	3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5318761	-6,62068415	/
L113	2-hydroxy-6-tridecylbenzoic acid	161306	-6,61794424	/
L105	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3S,4R)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72193645	-6,60103035	/
L73	5,7-dihydroxy-2-[4-hydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	12309350	-6,55426884	/
L64	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280704	-6,4863081	/
L26	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3,7-bis[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxy]chromen-4-one	6325460	-6,45556974	/
L43	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5481663	-6,44579077	/
L6	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	10167806	-6,34835482	/
L109	(2R,2'R,3S,3'S,4R)-2,2'-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol	-	-6,23624182	/
L130	(2S,3S,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-bis(hydroxylmethyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalene-2,6-diol	5316262	-6,18709517	/
L8	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-2,3-dihydro chromen-4-one	439533	-6,18468189	/
L3	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280459	-6,16075325	/
L5	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5281643	-6,13508701	/
L27	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5489470	-6,1233592	/
L134	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-((1R,3aS,4R,6aS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-yl)-2,6-dimethoxyphenoxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	445586343	-6,07688379	/
L2	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280804	-6,07071638	/
L133	5-[(3S,3aR,6S,6aR)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[3,4-c]furan-6-yl]-1,3-benzodioxole	72307	-6,06304359	/

L24	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-[[<i>(</i> 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>) <i>-</i> 3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5318767	-5,96958637	/
L132	7-hydroxy-6-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-2-one	5281417	-5,96539354	/
L51	3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromen-4-one	5281672	-5,94156647	/
L70	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	5280445	-5,9322052	/
L86	5-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5281377	-5,87600708	/
L21	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5282102	-5,87012339	/
L28	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>) <i>-</i> 3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	21606527	-5,84423542	/
L48	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)chromen-4-one	5281953	-5,83573198	/
L103	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromene-3,5,7-triol	65084	-5,75587797	/
L80	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxychromen-4-one	5281617	-5,72701406	/
L100	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromene-3,5,7-triol	9064	-5,70558786	/
L101	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromene-3,5,7-triol	72276	-5,70241737	/
L81	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	932	-5,66519165	/
L56	2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	5282154	-5,6513052	/
L41	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5318645	-5,63689232	/
L74	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	5281675	-5,6245985	/
L63	5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5280442	-5,62181282	/
L82	(2 <i>S</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	440735	-5,60235977	/
L66	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	5280441	-5,57439375	/
L60	3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281699	-5,52981329	/
L62	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280443	-5,51788759	/
L61	5,7-dihydroxy-3-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5352001	-5,47947407	/
L85	7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5280378	-5,40782642	/
L23	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>) <i>-</i> 3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	5316673	-5,39336824	/
L40	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281654	-5,32935858	/
L84	5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280961	-5,31820393	/
L122	(<i>E</i>)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoic acid	637542	-5,23576689	/
L20	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280863	-5,20679569	/
L79	5,6,7-trihydroxy-2-phenylchromen-4-one	5281605	-5,13639927	/
L8	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	439533	-5,10627127	/
L54	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	161557	-5,07309341	/
L1	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	5280343	-4,85957479	/
L127	(2 <i>S</i>)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propane-1,2-diol	10750461	-4,79224825	/
L125	(<i>E</i>)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-enoic acid	637775	-4,78708887	/
L102	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromene-3,5,7-triol	72277	-4,73867559	/
L124	(<i>E</i>)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enoic acid	445858	-4,51910019	/
L123	(<i>E</i>)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoic acid	689043	-4,28495216	/
L120	3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid	12575	-4,20114756	/
L118	4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid	8468	-3,97605681	/
L117	3,4-dihydroxybenzoic acid	72	-3,74452186	/
L119	4-hydroxybenzoic acid	135	-3,69603157	/
L121	3,4,5-trihydroxybenzoic acid	370	-3,65875769	/

Annexe-Variolo_Données supplémentaires

Tableau III-B1 : Résultats d'amarrage (docking) des ligands de référence et des 135 polyphénols avec *Hss*TMPK (PDB 1E2G).

Code du ligand	Composés (Nomenclature IUPAC)	CID	Score (kcal/mol)	Violation de Lipinski
Ref1	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)-3,5-dioxo-4-azatetracyclo[5.3.2.0 ^{2,6} .0 ^{8,10}]dodec-11-en-4-yl]-4-(trifluoromethyl) benzamide (Tecovirimat)	16124688	-4,89381599	0
Ref2	[(2 <i>S</i>)-1-(4-amino-2-oxopyrimidin-1-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]oxymethylphosphonic acid (Cidofovir)	60613	-4,56366825	0
Ref3	[(2 <i>S</i>)-1-(4-amino-2-oxopyrimidin-1-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]oxymethyl-(3-hexadecoxypropoxy)phosphinic acid (Brincidofovir)	483477	-6,63373852	2
Ref4	1-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Ribavirin)	37542	-4,8330617	0
L18	/	-	-8,59033108	4
L38	/	10975022	-8,56305218	4
L16	/	-	-8,38829517	4
L17	/	-	-8,19237614	4
L97	/	-	-7,76289701	3
L59	/	-	-7,68738461	3
L30	/	-	-7,67143154	3
L39	/	-	-7,67032909	4
L107	/	13831061	-7,62959909	3
L99	/	-	-7,60387993	4
L46	/	-	-7,48736715	3
L11	/	-	-7,46214628	3
L95	/	5319411	-7,45269394	3
L98	/	-	-7,44538021	4
L96	/	5281696	-7,42435265	3
L7	/	5320835	-7,41937304	3
L67	/	5280746	-7,4169178	3
L87	/	5271805	-7,4141407	3
L36	/	-	-7,32425451	4
L93	/	5484010	-7,31919527	3
L55	/	-	-7,309762	4
L89	/	16723322	-7,29613256	3
L92	/	5315459	-7,28373289	3
L106	/	146798	-7,25606203	3
L91	/	5281600	-7,23866081	3
L50	/	-	-7,21833801	3
L53	/	44259428	-7,21523333	3
L94	/	5320644	-7,21356487	3
L13	/	-	-7,18372059	3
L33	/	44258837	-7,18002129	3
L15	/	-	-7,14870024	4
L10	/	-	-7,11074352	3
L69	/	9851181	-7,10439062	3
L29	/	14730437	-7,10335207	3
L19	/	-	-7,10067368	4
L90	/	91886695	-7,0892477	3
L26	/	6325460	-7,04792643	3
L47	/	-	-6,99072218	4

L114	/	167551	-6,97769976	2
L73	/	12309350	-6,96422577	1
L115	/	5281858	-6,96090031	2
L108	/	72193637	-6,90822029	3
L88	/	5318569	-6,90418816	3
L71	/	12304738	-6,88991737	1
L42	/	6455477	-6,887393	2
L34	/	5320686	-6,87296772	4
L109	/	-	-6,81544447	3
L129	/	73399	-6,80386543	0
L14	/	-	-6,78481483	4
L78	/	-	-6,76274872	2
L57	/	44259476	-6,74985218	3
L135	/	45027869	-6,72874403	3
L131	/	5281718	-6,69017029	1
L52	/	138911134	-6,67304087	2
L43	/	5481663	-6,65551662	3
L77	/	13984470	-6,60574865	2
L4	/	5280805	-6,59391689	3
L68	/	5282150	-6,56955767	3
L116	/	101926662	-6,56217098	2
L37	/	-	-6,54737091	4
L112	/	-	-6,54332924	4
L32	/	-	-6,54500103	3
L25	/	5318761	-6,49553919	3
L65	/	5491384	-6,48046112	1
L58	/	44259784	-6,47973776	3
L76	/	11294177	-6,45972538	1
L83	/	503737	-6,44550657	0
L24	/	5318767	-6,44017887	3
L31	/	-	-6,42141342	3
L35	/	11664897	-6,36272097	4
L28	/	21606527	-6,36046314	3
L12	/	-	-6,34306765	3
L64	/	5280704	-6,31514549	1
L45	/	5318646	-6,29396152	3
L134	/	445586343	-6,29199362	2
L3	/	5280459	-6,26232719	1
L49	/	102402404	-6,25202274	-
L110	/	-	-6,21539879	-
L2	/	5280804	-6,2197113	-
L105	/	72193645	-6,18311167	-
L86	/	5281377	-6,17236948	-
L5	/	5281643	-6,12001705	-
L104	/	11250133	-6,11242676	-
L6	/	10167806	-6,10063505	-
L44	/	24204448	-6,07494497	-
L72	/	13093777	-6,0148778	-
L41	/	5318645	-5,98508787	-
L127	/	72307	-5,98223782	-
L128	/	5273570	-5,96431971	-
L22	/	10095180	-5,95612669	-
L113	/	161306	-5,93798685	-
L75	/	114776	-5,92820454	-
L66	/	5280441	-5,82001257	-
L60	/	5281699	-5,77635145	-
L9	/	5490064	-5,75996351	-
L27	/	5489470	-5,74888659	-

L130	/	5316262	-5,7481575	-
L21	/	5282102	-5,72442675	-
L48	/	5281953	-5,71358156	-
L103	/	65084	-5,57550907	-
L40	/	5281654	-5,55212116	-
L56	/	5282154	-5,55130768	-
L54	/	161557	-5,51922655	-
L126	/	1794427	-5,51829433	-
L74	/	5281675	-5,46576452	-
L8	/	439533	-5,45935488	-
L111	/	-	-5,44019413	-
L85	/	5280378	-5,41728973	-
L101	/	72276	-5,36911821	-
L82	/	440735	-5,36298466	-
L100	/	9064	-5,3442359	-
L63	/	5280442	-5,32108307	-
L1	/	5280343	-5,3185153	-
L51	/	5281672	-5,31812811	-
L23	/	5316673	-5,25902748	-
L20	/	5280863	-5,23190117	-
L132	/	5281417	-5,2262907	-
L70	/	5280445	-5,19546795	-
L61	/	5352001	-5,18352032	-
L81	/	932	-5,18268585	-
L102	/	72277	-5,13532734	-
L84	/	5280961	-5,04323626	-
L62	/	5280443	-4,98872662	-
L79	/	5281605	-4,95893002	-
L125	/	637775	-4,91800356	-
L80	/	5281617	-4,91372919	-
L124	/	445858	-4,78331852	-
L122	/	637542	-4,67361975	-
L133	/	10750461	-4,64518595	-
L123	/	689043	-4,52880239	-
L120	/	12575	-4,32492781	-
L121	/	370	-4,27526665	-
L119	/	135	-4,19515419	-
L117	/	72	-4,19159126	-
L118	/	8468	-4,12885094	-

Annexe-CCR (Cancer Colorectal) Données supplémentaires

Tableau IV-A1: Résultats de docking des ligands de référence et des polyphénols avec les biomarqueurs du cancer colorectal issus de 5 codons.

Code du ligand	Composés (Nomenclature IUPAC)	CID	Score BRAF-V600E (PDB ID 4R5Y) (kcal/mol)	Score KRAS-G12D (PDB ID 5U54) (kcal/mol)	Score NRAS-Q61K (PDB ID 2RGB) (kcal/mol)	Score PIK3CA-E545K (PDB ID 8GUD) (kcal/mol)	Score DCC-T315I (PDB ID 3QRJ) (kcal/mol)
Ref1	5-((1R,1aS,6bR)-1-[5-(trifluorométhyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1a,6b-dihydro-1H-cyclopropa[b][1]benzofuran-5-yl)oxy)-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-one. (3K3)	/	-9,89756584	/	/	/	/
Ref2	Guanosine-5'-diphosphate. (GDP)	/	/	-8,76872444	/	/	/
Ref3	Phosphoaminophosphonic acid-Guanylate ester. (GNP)	/	/	/	-10,7470617	/	/
Ref4	(2S)-N~1~-{4-méthyl-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-méthylpropan-2-yl)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl}pyrrolidine-1,2-dicarboxamide. (LLT)	/	/	/	/	-6,87398672	/
Ref5	4-[4-({[3-tert-butyl-1-(quinolin-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-méthylpyridine-2-carboxamide.(919)	/	/	/	/	/	-11,7703533
L1	2-(3,4-dihydroxyphényl)-3,5,7-trihydroxychromén-4-one	5280343	-7,27523422	-5,41315413	-6,30035686	-5,34684515	-5,12166882
L2	2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxychromén-4-one	5280804	-7,15125418	-6,65269995	-7,62409878	-7,21478319	-5,92359257
L3	2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxychromén-4-one	5280459	-6,89203358	-6,55145884	-7,13780308	-7,15052652	-5,7392602
L4	2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxyméthyl]oxan-2-yl]oxychromén-4-one	5280805	-7,38734293	-7,41291094	-7,00073099	-7,76859713	-6,77987957
L5	2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxychromén-4-one	5281643	-6,31808853	-6,44195843	-6,89912462	-6,38289452	-6,70448303
L6	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-méthyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxychromén-4-one	10167806	-7,32082653	-6,4741621	-7,39837265	-8,48349953	-8,25684452
L7	5,7-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl méthyl)oxan-2-yl]oxyphényl]-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl méthyl)oxan-2-yl]oxychromén-4-one	5320835	-8,49043941	-8,09433842	-6,1091876	-7,25275898	-7,41221952
L8	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-3,5,7-trihydroxy-2,3-dihydrochromén-4-one	439533	-6,76469994	-6,22579813	-6,47947311	-5,6765008	-5,12507582
L9	3-[(2S,3R,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)oxolan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxychromén-4-one	5490064	-6,4564333	-6,46072292	-4,24498653	-6,34942627	-6,25762796
L10	3-(((2R,3S,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyméthyl)-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)oxy)oxy)oxy)oxy)oxy)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4H-chromén-4-one	-	-6,74593544	-6,36358595	-6,89631033	-9,11666489	-6,85594416
L11	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)méthyl)oxy)oxy)oxy)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4H-chromén-4-one	-	-7,75915623	-7,20297003	-8,25810909	-8,5982275	-7,71587467
L12	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4-dihydroxy-6-méthyl-5-(((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)oxy)oxy)oxy)oxy)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4H-chromén-4-one	-	-6,57504797	-6,62246418	-5,59577417	-8,94499874	-7,73190117

Annexe

L13	3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	-	-7,82788706	-6,20637989	-7,30741453	-8,28977394	-8,10312748
L14	[(2R,3S,4S,5R,6S)-6-[(2S,3R,4R,5R,6S)-2-[(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxochromen-3-yl]oxy-4,5-dihydroxy-6-methyloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxy oxan-2-yl]methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	10169367	-7,24913788	-6,94355297	-6,69104719	-8,9601469	-9,10843468
L15	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy) methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxy phenyl)acrylate	-	-9,67522621	-7,33508682	-7,00834942	-9,93335533	-8,74485493
L16	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4S,5R,6S)-6-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-7,79443073	-7,43360472	-7,3589654	-8,94549847	-7,93037176
L17	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-(((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)acrylate	-	-9,36398029	-7,49643612	-6,85625076	-8,99247837	-9,50224495
L18	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-4-oxo-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	10191345	-8,47534275	-7,36594152	-8,4896574	-8,59978294	-9,29626369
L19	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl (E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate	-	-8,2743988	-7,53560781	-7,61046314	-8,89242077	-8,24464321
L20	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280863	-6,50178909	-5,80847454	-5,76714134	-5,30577517	-4,85769844
L21	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5282102	-7,18516159	-6,44188452	-6,8152895	-6,80615234	-6,3959651
L22	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	10095180	-7,79217339	-6,86443186	-6,55811691	-7,02735472	-6,93291664
L23	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	5316673	-6,60424519	-6,41372013	-4,09728909	-6,28076077	-6,25611019
L24	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5318767	-7,86943388	-6,34063864	-6,92110348	-7,78393602	-7,68937016
L25	3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5318761	-7,24773026	-7,03550243	-7,23195553	-7,67436361	-6,64576292
L26	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3,7-bis[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxy]chromen-4-one	6325460	-8,24101734	-7,03102541	-7,52944231	-7,52835274	-7,37404537
L27	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5489470	-6,67107201	-6,49713087	-6,74707031	-7,87965965	-7,03553104
L28	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	21606527	-7,68104887	-7,22063446	-5,67439747	-8,1309967	-7,12396574
L29	5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-	14730437	-7,15392685	-7,76478529	-7,24534798	-7,16910028	-7,11386728

Annexe

	6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one						
L30	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-6,08893633	-6,5512166	-5,46022892	-9,88699722	-7,48388815
L31	3-(((3S,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-3-(((3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy)-6-(((2S,3S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)oxan-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	-	-7,33415699	-7,70376396	-8,41797733	-8,51532078	-7,65948915
L32	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4-dihydroxy-6-methyl-5-(((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(hydroperoxymethyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-5,86094618	-7,10089445	-7,30624247	-8,31120491	-8,25099945
L33	3-((2S,5S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-((2S,3S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxyoxan-2-yl)oxy)-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-((2S,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxychromen-4-one	44258837	-7,25237417	-7,18151665	-6,89964008	-8,48329544	-8,65848351
L34	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	5320686	-8,1514225	-6,90108204	-7,91339111	-7,93502569	-7,26434994
L35	[(2R,3S,4S,5R,6S)-6-((2S,3R,4R,5R,6S)-2-[5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromen-3-yl]oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	11664897	-7,76388979	-6,84474039	-7,49687052	-9,00460339	-8,56195831
L36	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4S,5R,6S)-6-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-8,83221054	-8,19355202	-7,23552036	-8,05414772	-7,98508501
L37	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-(((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)acrylate	-	-5,9294095	-7,13253164	-7,95238256	-8,36951637	-8,46927452
L38	[(2R,3S,4S,5R,6S)-6-((2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-2-[5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-7-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxy)oxochromen-3-yl]oxy)-6-methyloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	10975022	-8,29137897	-7,63818884	-7,1221509	-8,54087162	-8,73195839
L39	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylate	-	-7,73744392	-7,09919167	-6,62857294	-9,21005249	-8,6380024
L40	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281654	-6,94468546	-6,52797365	-6,91407585	-5,79822922	-6,29862976
L41	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5318645	-6,70028591	-7,36477518	-4,63760805	-7,37483549	-6,33608866
L42	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	6455477	-7,980021	-7,00888014	-5,66587305	-7,13838625	-6,70878601
L43	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[[2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5481663	-8,61702824	-7,47116375	-7,94553614	-8,12184715	-7,37862921
L44	3-[4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chromen-4-one	24204448	-7,34128666	-6,26966572	-6,66145277	-7,96251965	-7,351861
L45	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-	5318646	-8,67194748	-6,51462936	-8,19616508	-8,48106766	-7,56510687

Annexe

	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one						
L46	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,33609533	-7,85622835	-8,6382246	-8,97947121	-7,22664785
L47	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(E)-4-(4-hydroxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-6,3169446	-8,54082775	-7,0162549	-10,0770941	-8,71181107
L48	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)chromen-4-one	5281953	-7,10139322	-6,64207602	-7,3380003	-6,3040204	-6,73636103
L49	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	102402404	-8,31581783	-6,54868793	-6,31881094	-8,8487711	-7,36086702
L50	3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,82167578	-6,690907	-7,47018194	-7,70621014	-6,79614544
L51	3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromen-4-one	5281672	-7,46574736	-5,4402976	-6,55110407	-5,50728035	-5,8909483
L52	4-[5,7-dihydroxy-4-oxo-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-2-yl]-2,6-dihydroxyphenolate	138911134	-6,39110327	-5,82791281	-4,97307825	-6,91240501	-5,52762413
L53	5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259428	-7,39460039	-7,02507305	-6,54680157	-8,47715569	-7,83957195
L54	(2R,3R)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	161557	-7,07348299	-6,17355204	-6,7394042	-5,93211269	-5,21771193
L55	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-(5,7-dihydroxy-4-oxo-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-6,93143463	-8,34138775	-7,34656572	-9,84284592	-7,96613216
L56	2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	5282154	-7,0497942	-5,66300869	-7,16697884	-5,98522377	-6,36526632
L57	2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259476	-7,82289171	-6,3489089	-7,91436911	-8,59553909	-7,30177689
L58	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-methoxy-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259784	-7,79361153	-6,75247526	-6,76315975	-7,68486691	-8,10918808
L59	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-methoxy-4H-chromen-4-one	-	-7,10063887	-6,97183514	-6,56088829	-8,70160007	-7,54990101
L60	3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281699	-7,72363949	-6,02293253	-6,83509064	-5,61458874	-5,92255497
L61	5,7-dihydroxy-3-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5352001	-5,66599798	-6,49333858	-6,58600903	-5,88488245	-5,67481184
L62	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280443	-6,72906876	-5,55400705	-5,97350931	-5,49444246	-5,60698032
L63	5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5280442	-6,49258089	-6,27230835	-6,51635313	-5,52227211	-5,29660463
L64	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280704	-8,51901531	-6,72903156	-5,7209506	-7,12975025	-6,36069202
L65	5,7-dihydroxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	5491384	-7,39927816	-7,25822306	-6,99713278	-6,1497426	-6,26614428
L66	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	5280441	-6,98508263	-6,34188366	-7,09175396	-6,86797428	-5,3348155

Annexe

L67	7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3-[(2S,3R,4R)-3,4-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280746	-8,52507591	-7,2536602	-6,38753223	-7,64529657	-7,24163961
L68	7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5282150	-8,11717319	-7,00327158	-6,8374691	-7,55552149	-7,03429508
L69	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	9851181	-8,30459023	-6,84460163	-7,59313583	-7,61562586	-7,74319029
L70	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	5280445	-6,54610252	-5,84788895	-5,7947073	-6,20183039	-5,73289299
L71	5,7-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	12304738	-7,68583775	-7,12962008	-7,09390163	-6,66904879	-6,37981558
L72	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	13093777	-7,09431314	-7,56075096	-6,76939535	-7,06221581	-6,38763332
L73	5,7-dihydroxy-2-[4-hydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	12309350	-7,33765078	-6,5339818	-7,05645466	-6,55204487	-6,77087498
L74	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	5281675	-6,7318306	-7,23432636	-7,30732393	-7,07680655	-6,16062927
L75	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	114776	-7,52909136	-6,6164155	-6,54940367	-7,0150466	-5,78441238
L76	5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	11294177	-8,81091881	-7,07591009	-6,99973917	-7,26985168	-7,15932512
L77	5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-7-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	13984470	-9,15793896	-6,56658077	-7,0653739	-7,56760931	-6,37017632
L78	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxy-5-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-4H-chromen-4-one	-	-8,05452728	-6,28120375	-6,95081758	-7,16535187	-7,04449177
L79	5,6,7-trihydroxy-2-phenylchromen-4-one	5281605	-6,03182507	-5,76530933	-5,41584206	-5,30204248	-5,17195559
L80	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxychromen-4-one	5281617	-6,91660547	-5,60481405	-6,70992184	-5,67417812	-5,80818319
L81	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	932	-6,70220566	-5,33029652	-4,74415636	-5,28395796	-5,57799673
L82	(2S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	440735	-6,67414284	-5,85348558	-6,42126131	-5,62988997	-5,72643518
L83	(2S)-7-hydroxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]-2,3-dihydrochromen-4-one	503737	-7,34316301	-7,02447224	-6,8223815	-6,41912365	-6,26358557
L84	5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280961	-6,43919468	-5,55117559	-5,71753597	-5,31200838	-5,41288042
L85	7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5280378	-6,94870758	-5,57018423	-6,40781927	-5,36204386	-5,27738428
L86	5-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5281377	-7,62868023	-6,51157761	-6,58162594	-6,96029377	-6,64542723
L87	5,7-dihydroxy-8-[5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5271805	-6,91664076	-8,0048914	-8,39306927	-7,90288877	-7,93283319
L88	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5318569	-7,62593508	-6,88519096	-7,94404268	-7,83057451	-7,85397005
L89	8-[5-[(2S)-5,7-dihydroxy-4-oxo-2,3-dihydrochromen-2-yl]-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	16723322	-7,30909872	-6,8400383	-8,49510384	-7,6261611	-6,42136621
L90	5,7-dihydroxy-8-[5-[(2S)-5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-2,3-dihydrochromen-2-yl]-2-methoxyphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	91886695	-6,58290768	-6,42779636	-8,94333172	-7,93870735	-7,1151967
L91	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-hydroxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5281600	-6,76716566	-7,48896313	-7,60868216	-7,3349576	-7,46186352
L92	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5315459	-6,46227741	-6,70903158	-7,77407932	-6,88392448	-7,18978691
L93	5,7-dihydroxy-8-[2-hydroxy-5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-	5484010	-6,53102255	-7,83855343	-7,89280128	-7,50012636	-7,42685366

Annexe

L94	ylphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one 8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-hydroxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5320644	-6,39011335	-7,43981552	-7,86880636	-7,85730553	-7,63051128
L95	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2,3-dimethoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5319411	-8,19852352	-6,11862755	-7,83007288	-7,45267248	-7,34473658
L96	5,7-dihydroxy-8-[5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281696	-7,28050566	-7,68955469	-8,34054565	-7,19048214	-7,73355961
L97	5,7-dihydroxy-8-(2-hydroxy-5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-8,57062435	-7,88061142	-8,06498909	-7,25767851	-6,9482789
L98	5-hydroxy-8-(5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-methoxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	-	-8,22089958	-8,32394028	-8,18205452	-8,72046852	-7,96973848
L99	8-(5-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	-	-8,58618355	-8,06126499	-8,23796082	-8,69841194	-7,63794518
L100	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	9064	-6,69665098	-5,53606701	-6,41495895	-6,11794758	-5,50895834
L101	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72276	-6,06912994	-5,76199389	-6,5049572	-5,85726643	-5,61412525
L102	(2R,3R)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72277	-6,9022274	-5,85426569	-6,72063303	-5,58772087	-5,7555356
L103	(2R,3S)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	65084	-6,71430206	-6,10123682	-6,67314577	-6,522686	-5,53089237
L104	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3R,4R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	11250133	-7,05695248	-6,81414509	-8,34068775	-8,01229477	-7,10070705
L105	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3S,4R)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72193645	-6,86685371	-6,30902481	-8,38689995	-7,28632545	-7,19349003
L106	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3S,4S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	146798	-8,13728523	-8,01114368	-7,80837059	-6,911901	-7,21344519
L107	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	13831061	-6,57186317	-6,63391018	-7,94308901	-7,69824982	-7,28621101
L108	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-6-[(2R,3R,4S)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72193637	-4,82994699	-7,32052898	-8,81506538	-7,58634615	-6,87469149
L109	(2R,2'R,3S,3'S,4R)-2,2'-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol	-	-7,44279766	-7,70443726	-6,83771896	-7,30039835	-6,42244005
L110	(2R,2'R,3R,3'R,4R)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol	-	-6,84653425	-7,7408762	-7,95743752	-6,91848946	-7,11259079
L111	(2R,2'R,3R,3'R,4R)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol	-	-7,22535515	-7,41140795	-7,02232885	-7,4710927	-6,71031952
L112	(2R,2'R,2''R,3R,3'R,3''S,4R,4'S)-2''-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8':4',8''-terchromane]-3,3',3'',5,5',5'',7,7',7''-nonaol	-	-7,80075645	-7,79294538	-7,02366543	-8,31960583	-7,676085
L113	2-hydroxy-6-tridecylbenzoic acid	161306	-7,5534749	-5,37132359	-7,31566286	-6,52765274	-6,69640017
L114	2-hydroxy-6-pentadecylbenzoic acid	167551	-7,11999512	-5,81437778	-7,5650363	-6,73564434	-6,79840755
L115	2-hydroxy-6-[(Z)-pentadec-8-enyl]benzoic acid	5281858	-8,46645832	-6,00190496	-7,25187635	-6,84802103	-6,14033747
L116	2-[(8E,11E)-heptadeca-8,11-dienyl]-6-hydroxybenzoic acid	101926662	-8,63903999	-5,52562761	-6,58188152	-7,18781567	-6,83692551
L117	3,4-dihydroxybenzoic acid	72	-4,62650967	-4,15058661	-4,87570524	-3,94238138	-4,04844904
L118	4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid	8468	-4,83637142	-4,70559359	-5,25961494	-4,29015446	-4,64923
L119	4-hydroxybenzoic acid	135	-4,56913948	-4,42174053	-4,62507915	-4,29292488	-4,12927914

Annexe

L120	3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid	12575	-4,91943741	-4,51987791	-5,23306704	-4,72798681	-4,30766821
L121	3,4,5-trihydroxybenzoic acid	370	-4,74702358	-4,37599993	-4,84916449	-4,2812233	-4,45077467
L122	(E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoic acid	637542	-5,31789398	-4,83776426	-5,313766	-4,77734232	-5,02114725
L123	(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoic acid	689043	-5,70005369	-4,83647537	-5,34500551	-4,98331833	-4,26605606
L124	(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enoic acid	445858	-5,53910208	-4,98347139	-5,73124981	-5,22901964	-6,29177332
L125	(E)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-enoic acid	637775	-5,35225916	-4,87093592	-6,43252945	-5,54425049	-5,01596165
L126	(1S,3R,4R,5R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid	1794427	-6,84433556	-6,52193308	-6,35385847	-5,54575586	-6,07438564
L127	(2S)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propane-1,2-diol	10750461	-5,71691132	-5,2326827	-6,17122936	-5,28791761	-4,98403549
L128	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-hydroxy-5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]phenoxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	5281718	-8,42051125	-6,43521595	-6,27041245	-7,14639616	-6,04869461
L129	7-hydroxy-6-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxochromen-2-one	5281417	-6,30926275	-5,08648729	-6,18021011	-6,21896219	-5,94523954
L130	5-[(3S,3aR,6S,6aR)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[3,4-c]furan-6-yl]-1,3-benzodioxole	72307	-6,59966278	-7,04542971	-7,44766521	-5,8274889	-5,52050734
L131	(3S,4R,5S)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-4-(hydroxymethyl)oxolan-3-ol	5273570	-7,15963602	-7,13722515	-8,02698898	-6,84885836	-6,22826099
L132	4-[(3S,3aR,6S,6aR)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[3,4-c]furan-3-yl]-2-methoxyphenol	73399	-6,9210968	-6,49932051	-7,49622393	-6,52857971	-6,01443672
L133	(2S,3S,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-bis(hydroxymethyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalene-2,6-diol	5316262	-5,70437002	-6,20784092	-3,98100996	-6,11815882	-6,18889809
L134	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-((1R,3aS,4R,6aS)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-yl))-2,6-dimethoxyphenoxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	445586343	-6,6598835	-7,70913076	-7,49796295	-7,83944321	-7,80337763
L135	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((2R,3S,4R)-4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl))-2-methoxyphenoxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	45027869	-7,57032347	-6,70859575	-7,45880079	-7,40113926	-7,37744141

Annexe-CCR (Cancer Colorectal) Données supplémentaires

Tableau IV-B1: Propriétés physicochimiques de 135 ligands.

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3

L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3

L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0

L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0

L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3

Poids : Poids moléculaire (g/mol) ; TPSA : Surface topologique polaire (Å²) ; logP : Coefficient de partage octanol-eau ; logS : Solubilité dans l'eau.

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-A : Résultats de docking des ligands de référence et des polyphénols avec les huit enzymes impliquées dans les maladies d'Alzheimer.

Code du ligand	Composés (Nomenclature IUPAC)	CID	Score AChE (PDB ID 4EY7) (kcal/mol)	Score BuChE (PDB ID 5K5E) (kcal/mol)	Score BACE1 (PDB ID 6EQM) (kcal/mol)	Score GSK-3β (PDB ID 4PTC)(kcal/mol)	Score COX-2 (PDB ID 5IKR)(kcal/mol)	Score MAO-B (PDB ID 2V5Z)(kcal/mol)	Score CDK5p25 (PDB ID 1UNL)(kcal/mol)	Score SIRT2 (PDB ID 4RMG)(kcal/mol)
Ref1	(2R)-2-[(1-benzylpipéridin-4-yl) méthyl]-5,6-diméthoxy-2,3-dihydroindène-1-one	1150567	/	/	/	/	/	/	/	/
Ref2	[(2 R)-oxolan-2-yl]méthyl (4 S)-4-(9-éthylcarbazol-3-yl)-2-méthyl-5-oxo-4 a ,6,7,8-tétrahydro-4 H-quinoléine-3-carboxylate	7566159	/	-9,51199627	/	/	/	/	/	/
Ref3	N-[6-[(3R,6R)-5-amino-3,6-diméthyl-6-(trifluorométhyl)-2H-1,4-oxazin-3-yl]-5-fluoropyridin-2-yl]-3-chloro-5-(trifluoro méthyl)pyridine-2-carboxamide	88602735	/	/	-7,62645435	/	/	/	/	/
Ref4	2-[2-(cyclopropanecarbonylamino) pyridin-4-yl]-4-oxo-1,3-thiazole-5-carboxamide	91667412	/	/	/	-7,39012718	/	/	/	/

Annexe

Ref5	Acide 3-[18-(2-carboxyéthyl)-8,13-bis(éthényl)-3,7,12,17-tétraméthyl porphyrine-21,24-diid-2-yl]propanoïque; cobalt(2+)	3000479	/	/	/	/	-8,84288216	/	/	/
Ref6	[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-aminopurin-9-yl)-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]méthoxyhydroxyphosphoryl[(2R,3S,4R,5R)-5-(7,8-diméthyl-2,4-dioxobenzol-g]ptéridine-10-yl)-2,3,4-trihydroxypentyl]	643975	/	/	/	/	/	-14,8642263	/	/
Ref7	(2R)-2-[[6-(benzylamino)-9-propan-2-ylpurin-2-yl]amino]butan-1-ol	160355	/	/	/	/	/	/	-7,54353333	/
Ref8	2-(4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)sulfanyl-N-[5-(naphtalén-1-ylméthyl)-1,3-thiazol-2-yl]acétamide	1096292	/	/	/	/	/	/	/	-9,24227238
L1	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	5280343	-6,5152936	-6,49948406	-5,20938921	-5,56537056	-6,73527336	-5,99404907	-6,42557049	-7,4140029
L2	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)-2-yl]oxychromen-4-one	5280804	-7,54174566	-7,39021254	-5,83252335	-6,92421341	-6,96431828	-8,59000206	-7,73808336	-8,50178242
L3	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280459	-6,63611507	-7,34454966	-6,09340525	-6,61956739	-6,45318985	-7,03584003	-6,65705156	-8,09424496
L4	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyméthyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280805	-7,66063738	-8,65218544	-7,10018396	-8,00489521	-8,38421631	-9,26924229	-7,60980654	-9,82466602
L5	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5281643	-6,99324036	-7,59777498	-6,21605587	-6,9591074	-7,34324265	-8,87094498	-7,32937813	-8,45543861
L6	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-méthyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxylmethyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	10167806	-6,90062523	-9,50777149	-6,86123228	-7,66751003	-8,64691067	-6,56648064	-7,62118673	-9,25796318
L7	5,7-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5320835	-9,26093197	-8,46383953	-6,97685766	-6,93596745	-8,44581032	-10,7506218	-8,19470119	-8,24066639
L8	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	439533	-6,86526442	-6,09507942	-4,85576487	-6,40657902	-6,69721508	-6,13943291	-6,39833355	-7,53319073
L9	3-[(2S,3R,4R,5S)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxylmethyl)oxolan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	5490064	-6,91000509	-7,89786959	-6,07774019	-7,05019331	-6,69908571	-7,41971636	-7,37714481	-6,71846533
L10	3-(((2R,3S,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxylmethyl)-3-(((2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-méthyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-	-	-6,87052536	-9,53388405	-7,4204216	-7,32266951	-7,36019325	-1,77886391	-7,0647788	-9,68964386

Annexe

	dihydroxy-4H-chromen-4-one									
L11	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-(((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one	-	-7,67808294	-10,0536575	-7,88329411	-7,5334959	-8,71173191	1,37305367	-8,54324532	-8,30536079
L12	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4-dihydroxy-6-methyl-5-(((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(hydroperoxymethyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one		-8,14722347	-9,25434875	-8,12095451	-7,31278467	-6,41423368	-3,36728406	-7,31123447	-10,4920607
L13	3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyl methyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	-	-9,04006863	-9,72569275	-8,24120426	-7,56261826	-7,33157492	-6,05944538	-7,86850786	-8,91625786
L14	[(2R,3S,4S,5R,6S)-6-[(2S,3R,4R,5R,6S)-2-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxochromen-3-yl]oxy-4,5-dihydroxy-6-methyloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	10169367	-8,53728199	-9,14761829	-7,8216691	-8,92790413	-9,68869495	-8,38164997	-7,14236164	-9,57939625
L15	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4S,5S,6R)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-9,34661293	-9,14368916	-8,52943134	-8,62118244	-8,93697071	-3,80880737	-7,19414234	-11,04111
L16	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4S,5R,6S)-6-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-7,65978861	-10,2528067	-8,73071575	-7,87755299	-8,16342068	-11,0015764	-7,65070009	-10,5302143
L17	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-(((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-	-	-9,97566986	-9,81770611	-8,76403046	-9,10338783	-8,87928772	3,17836213	-8,28987217	-10,2403221

Annexe

L18	yloxy)phenyl)acrylate ((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-4-oxo-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxy tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	10191345	-10,9209795	-10,8858213	-8,81511974	-8,68887901	-8,52416229	5,28489542	-9,29339981	-10,5340004
L19	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate	-	-8,604599	-10,1529341	-8,54299641	-8,20400715	-9,97781849	-3,2821703	-7,27611732	-9,46712112
L20	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280863	-6,40491724	-6,43932152	-5,0143733	-5,86620855	-6,47739983	-5,61182976	-5,95887899	-6,92804241
L21	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5282102	-6,30494118	-7,48137999	-6,02557898	-6,97167206	-7,06879187	-9,00321674	-6,91404009	-6,62373304
L22	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	10095180	-7,64678669	-8,04506493	-5,79400778	-7,16364813	-8,11065578	-8,11065578	-6,62320137	-7,0140934
L23	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	5316673	-6,06399059	-7,08288002	-6,14857149	-6,66623259	-6,54638863	-6,38096046	-7,11573792	-7,2193346
L24	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5318767	-8,39394951	-8,59753418	-6,84770536	-9,58604622	-7,8830142	-9,45964336	-8,37220573	-7,41488075
L25	3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyl methyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5318761	-6,0881629	-8,60716534	-7,06306648	-7,26015663	-7,540205	-2,93907547	-7,0648942	-7,9271698
L26	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3,7-bis[[[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy]chromen-4-one	6325460	-9,33627129	-8,15811253	-7,65772343	-7,439744	-8,0430994	-8,43237019	-8,16298199	-8,31157875
L27	3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5489470	-7,49119139	-8,60859299	-7,19959021	-7,67542362	-8,29359436	-5,49620676	-8,10430813	-7,09664917
L28	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	21606527	-9,27580833	-8,09361839	-7,12818146	-7,37082577	-7,60304499	-7,05672026	-8,28061104	-7,68060875
L29	5,7-dihydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-	14730437	-8,72998238	-8,16405678	-7,22888803	-7,36485624	-9,06866455	-11,7722168	-9,14626217	-9,27456093

Annexe

	trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one										
L30	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-6-(((2R,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-8,96153831	-9,23588943	-8,76756859	-7,89710999	-8,40003681	-6,27792454	-8,00915527	-9,74211502	
L31	3-[(3S,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-3-[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-6-[[[(2S,3S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	-	-6,81815195	-10,1181288	-7,68102312	-6,44400883	-8,38552094	-2,1512897	-7,84363794	-7,82523298	
L32	3-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3-(((2R,3R,4S,5R,6S)-3,4-dihydroxy-6-methyl-5-(((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(hydroperoxymethyl)-4,5-dihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,63065958	-9,30265808	-8,71583652	-8,52652836	-7,8536787	-1,95411718	-7,5186882	-10,0013475	
L33	3-[(2S,5S)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyl methyl)-3-[(2S,3S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxychromen-4-one	44258837	-8,86544323	-9,17017078	-7,70036554	-7,41377687	-7,93075705	-1,17420828	-7,76925468	-9,18791962	
L34	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-((5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	5320686	-8,6143198	-8,60980225	-7,9390626	-7,59227562	-8,90073776	-7,80526447	-8,09940434	-8,83125687	
L35	[(2R,3S,4S,5R,6S)-6-[(2S,3R,4R,5R,6S)-2-[5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxochromen-3-yl]oxy-4,5-dihydroxy-6-methyloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	11664897	-9,44836521	-10,4180603	-7,74186516	-8,21347141	-9,02063847	-2,50173926	-7,03918743	-10,038271	
L36	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4S,5R,6S)-6-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-7,36297131	-9,57556343	-8,30622578	-8,45154762	-9,29564476	-12,7098436	-7,55337143	-10,7313137	
L37	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-(((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-	-	-9,91877842	-11,0960655	-8,6187191	-7,20337152	-8,52892971	11,3675604	-7,79844236	-9,04504967	

Annexe

	(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)acrylate									
L38	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-dihydroxy-2-[5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-3-yl]oxy-6-methyloxan-3-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate	10975022	-9,94745445	-9,61629868	-8,85867882	-8,12937069	-9,0806942	5,56749392	-7,92141533	-9,33753777
L39	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-((5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylate	-	-8,0160656	-10,4700003	-8,92845726	-8,37765503	-9,55673504	-4,38027716	-8,57546043	-9,4949131
L40	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281654	-6,88277245	-7,23206854	-5,49971294	-6,22936106	-6,60617638	-6,22817278	-6,69408512	-7,43347979
L41	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5318645	-8,31136894	-7,6525054	-6,92176056	-7,24185181	-8,20370865	-7,77897692	-7,77897692	-8,52126789
L42	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	6455477	-8,73086834	-7,26194096	-7,01453352	-7,21659231	-8,15373325	-6,32860994	-7,27957916	-7,45002413
L43	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5481663	-8,91112614	-9,09610558	-6,57990885	-7,81997061	-8,30628681	-8,30628681	-8,30628681	-9,42014027
L44	3-[4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chromen-4-one	24204448	-6,73313808	-9,05420017	-7,31933832	-7,99528122	-7,64359999	-4,41613102	-7,48803234	-8,03692627
L45	3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one	5318646	-6,94448519	-9,19970417	-7,63007545	-7,75318861	-8,72206211	-8,19362164	-7,14604712	-9,01049423
L46	3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4,5-dihydroxy-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-6-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-7,80362988	-9,65551662	-7,66482687	-8,96992779	-8,35290337	-0,9650653	-8,29959679	-8,65622139
L47	3-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyl methyl)-3-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-((E)-4-(4-hydroxyphenyl)-2-oxobut-3-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-	-	-8,48886299	-10,7679653	-8,11585331	-7,73584652	-9,19283772	-6,48351145	-7,27492619	-9,29777908

Annexe

	pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one									
L48	3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)chromen-4-one	5281953	-7,3220582	-7,27875662	-5,37666273	-6,40427923	-6,38587618	-6,46013975	-6,47859526	-6,88446188
L49	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	102402404	-7,76795483	-8,81531048	-8,29627895	-7,28247547	-8,41077518	-6,6844244	-8,55740452	-9,43210316
L50	3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-methyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4H-chromen-4-one		-6,79336119	-10,3865156	-7,52512312	-7,55130816	-8,10697651	-2,77581882	-7,45933533	-8,36876965
L51	3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)chromen-4-one	5281672	-7,04198885	-6,62108755	-5,19684505	-6,28550959	-7,03938389	-6,11161661	-6,08881378	-7,51836157
L52	4-[5,7-dihydroxy-4-oxo-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-2-yl]-2,6-dihydroxyphenolate	138911134	-7,29748297	-7,59462023	-5,84416819	-7,0776763	-7,69964504	-8,57910824	-7,55402803	-8,73674297
L53	5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259428	-7,9463439	-9,07543468	-7,5217433	-7,01561213	-9,21459484	-10,6797581	-7,87302971	-9,93841648
L54	(2R,3R)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	161557	-6,41719246	-6,77316761	-5,18001461	-6,4672761	-6,74517822	-6,33722687	-6,55494308	-7,81838989
L55	((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(((2S,3R,4R,5R,6S)-2-((5,7-dihydroxy-4-oxo-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-3-yl)oxy)-4,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl-(E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylate	-	-9,0024538	-10,101697	-8,86948013	-9,00925827	-8,2852459	-6,81219816	-7,75983047	-9,87648392
L56	2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	5282154	-6,75762987	-6,70715761	-5,61388493	-6,57366371	-6,78311634	-6,47271872	-5,90682554	-7,61917591
L57	2-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259476	-8,05962753	-10,3684616	-7,65197992	-7,71297264	-8,85972881	-11,0446882	-7,99841452	-9,41930103
L58	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-methoxy-3-[(2S,5S)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	44259784	-8,39544392	-8,9979248	-7,05650711	-7,42708492	-8,69518948	-9,40584469	-8,27757359	-10,4357805
L59	3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyl methyl)-3-(((2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-methoxy-4H-chromen-4-one	-	-7,37913847	-8,50412083	-6,70263433	-9,16961384	-8,8716526	-3,63144517	-7,61198282	-8,18391037
L60	3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281699	-6,58707809	-6,43472147	-5,54912472	-5,8987546	-7,17494965	-6,73580599	-6,25153923	-7,71250486

Annexe

L61	5,7-dihydroxy-3-methoxy-2-(4-methoxy phenyl)chromen-4-one	5352001	-6,77426958	-6,0618329	-5,60532951	-5,9541893	-6,42068768	-6,77432299	-6,49887228	-7,80105448
L62	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280443	-6,47265816	-6,155159	-5,00768614	-5,99619198	-6,12489796	-6,85686779	-6,44505405	-6,68505859
L63	5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5280442	-6,474576	-5,87166595	-5,50615883	-5,37671947	-5,93998528	-6,96625566	-6,57794237	-7,29023838
L64	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5280704	-7,81656361	-8,11591339	-5,50615883	-6,53576756	-7,48197889	-8,09558868	-6,33235788	-7,41992569
L65	5,7-dihydroxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	5491384	-8,54615688	-6,95543098	-5,50615883	-6,47540808	-7,80950308	-9,36877632	-7,06011677	-7,73210621
L66	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	5280441	-7,75678015	-7,59563684	-6,01769495	-7,15326357	-6,67529678	-8,19879818	-7,01632833	-7,39285564
L67	7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3-[(2S,3R,4R)-3,4-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280746	-8,30947399	-8,37421227	-6,6711092	-7,1752944	-7,84456444	-4,70950556	-7,98559761	-7,90827608
L68	7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxyl methyl)-3-[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methylxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5282150	-8,03897667	-8,41278934	-7,69074392	-7,74264336	-8,27816105	-7,02283955	-7,44384909	-8,22761154
L69	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-methylxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxychromen-4-one	9851181	-8,36029816	-7,87318707	-7,11910105	-6,84036255	-7,57716036	-8,92333031	-7,25313711	-8,71646118
L70	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	5280445	-6,22738504	-6,21912336	-5,07995272	-6,23233843	-6,30272913	-6,69318295	-6,25123167	-7,11058998
L71	5,7-dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	12304738	-8,01599884	-6,7300992	-6,12468719	-6,06257248	-7,03571272	-8,72387218	-7,40471649	-8,43556595
L72	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-[(2S,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	13093777	-7,56443596	-7,64699268	-6,24070883	-6,87573814	-8,18842411	-7,6824398	-7,1005435	-6,94084311
L73	5,7-dihydroxy-2-[4-hydroxy-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]chromen-4-one	12309350	-7,80182266	-7,11247349	-6,15345621	-6,48468018	-7,19911289	-8,41806126	-7,31940365	-7,72634888
L74	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	5281675	-8,13159275	-7,9869833	-6,17772579	-6,75443983	-7,82675457	-7,35481882	-7,12915611	-6,98806572
L75	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]chromen-4-one	114776	-8,23929977	-6,53172159	-6,06469059	-6,20831108	-7,76793385	-8,31353569	-6,35166073	-6,5327363
L76	5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	11294177	-8,04458904	-8,01929951	-6,48906708	-7,34424448	-7,9921217	-8,63586903	-6,83117962	-8,01281166

Annexe

L77	5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-7-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	13984470	-9,42556858	-8,03093815	-6,41848946	-7,78973913	-8,03172779	-8,0682373	-6,90266895	-8,06237125
L78	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxy-5-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)-4H-chromen-4-one	-	-8,06729698	-7,41209936	-6,18360424	-6,68990612	-8,06873798	-7,70028734	-7,11088943	-7,88306522
L79	5,6,7-trihydroxy-2-phenylchromen-4-one	5281605	-6,24478579	-6,67547178	-4,65600729	-5,63979816	-6,51889086	-6,79696846	-6,53537083	-6,78368616
L80	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-methoxychromen-4-one	5281617	-5,97953272	-6,25860596	-5,38982439	-6,01567221	-6,74170208	-6,69227409	-6,31072998	-7,43964863
L81	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	932	-6,35449123	-6,29484797	-4,92024994	-6,011374	-6,7409358	-6,20695925	-5,23899078	-6,81347752
L82	(2S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	440735	-6,78315783	-6,18963337	-5,41202116	-6,2591362	-6,74109316	-6,39457369	-5,94209337	-7,26164389
L83	(2S)-7-hydroxy-2-[4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]-2,3-dihydrochromen-4-one	503737	-7,64174271	-6,58535767	-6,68602276	-6,39352131	-7,25629139	-9,54597473	-6,79467154	-7,31561232
L84	5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5280961	-6,07257509	-5,44991255	-4,98893452	-5,74687767	-6,20743513	-6,73289871	-6,44722223	-6,53483963
L85	7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5280378	-6,42259693	-6,05443668	-5,35922098	-5,66451073	-6,23897696	-7,00249863	-6,25418282	-6,44735432
L86	5-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyl methyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	5281377	-7,75662708	-6,50352383	-6,35812569	-6,41747713	-7,16033316	-8,71815968	-7,6325202	-7,39235973
L87	5,7-dihydroxy-8-[5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5271805	-9,53656673	-9,63923454	-7,24015427	-7,1886549	-7,64176989	-6,41474819	-6,96861982	-9,17171097
L88	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5318569	-9,04556656	-8,92650986	-7,43647623	-6,87162495	-7,97364187	-5,30311537	-8,03446674	-7,73278093
L89	8-[5-[(2S)-5,7-dihydroxy-4-oxo-2,3-dihydrochromen-2-yl]-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	16723322	-8,35331917	-9,12784386	-7,33046341	-6,64293718	-7,9022727	-6,32553434	-7,72852039	-8,98926067
L90	5,7-dihydroxy-8-[5-[(2S)-5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-2,3-dihydrochromen-2-yl]-2-methoxyphenyl]-2-(4-methoxyphenyl) chromen-4-one	91886695	-6,65853357	-8,3966341	-7,75817347	-7,12338591	-8,39872265	-2,99604177	-7,63104439	-8,68827248
L91	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-hydroxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5281600	-9,46629333	-8,69202232	-6,68924618	-6,9111948	-7,44934654	-5,86123514	-7,62803507	-8,93968201
L92	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5315459	-8,13555908	-8,59413052	-6,88264561	-6,66539383	-8,07506275	-5,92289972	-7,62006855	-8,58397388
L93	5,7-dihydroxy-8-[2-hydroxy-5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-yl)phenyl]-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5484010	-9,7091713	-8,16664124	-6,98916578	-6,97928762	-7,27972651	-6,35763311	-7,4818759	-9,10487556
L94	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2-hydroxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-	5320644	-8,03699112	-7,83991909	-7,08735991	-7,10955524	-7,53825855	-5,58506489	-8,27911282	-8,35124969

Annexe

	methoxyphenyl)chromen-4-one									
L95	8-[5-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-2-yl)-2,3-dimethoxyphenyl]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one	5319411	-8,88494968	-9,00179291	-7,51312828	-6,86288977	-8,62906933	-5,0258956	-6,59798765	-8,07990837
L96	5,7-dihydroxy-8-[5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxochromen-2-yl)-2-methoxyphenyl]-2-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one	5281696	-9,28895187	-10,0304289	-7,65321445	-7,13762569	-7,75864649	-5,91822815	-8,18557549	-7,24670601
L97	5,7-dihydroxy-8-(2-hydroxy-5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	-	-8,86086369	-8,60853863	-7,00855494	-7,51970148	-8,1052351	-4,82974005	-7,46238518	-9,04835892
L98	5-hydroxy-8-(5-(5-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-methoxyphenyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	-	-7,93867826	-10,2117243	-8,30753994	-7,26857805	-8,26330662	15,5421801	-9,12610817	-8,18265343
L99	8-(5-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-methoxyphenyl)-5-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	-	-7,76577425	-8,52816963	-7,57367182	-7,32246542	-8,60747719	-0,41051459	-8,78473854	-8,00465012
L100	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	9064	-6,61485577	-6,4727807	-4,83765793	-6,40442228	-6,77220869	-6,91348076	-6,16735029	-7,39800978
L101	(2R,3R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72276	-6,86612988	-6,40673494	-5,4081769	-6,15128088	-5,81149149	-6,46677637	-5,7156496	-7,00009441
L102	(2R,3R)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72277	-6,45738173	-6,27327776	-4,37151337	-6,2084322	-5,88292789	-6,35634089	-5,90402555	-7,21236563
L103	(2R,3S)-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	65084	-6,45118475	-6,65722322	-5,07121992	-6,36159754	-6,16878414	-6,12832642	-6,50691795	-7,63232803
L104	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3R,4R)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	11250133	-6,98340559	-8,09790897	-6,94384003	-6,75868607	-7,36747885	-9,00204468	-6,4549036	-8,24608612
L105	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3S,4R)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72193645	-6,76746225	-9,79925632	-7,36781788	-7,71123314	-7,71123314	-6,01845503	-6,73159981	-8,95223808
L106	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[(2R,3S,4S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	146798	-7,19171286	-9,56173897	-7,00946236	-6,55607653	-7,28715134	-5,39903021	-6,31345987	-8,27388096
L107	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-8-[3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	13831061	-7,22408056	-8,2436676	-7,16860104	-6,88933611	-7,13386345	-2,99520779	-7,00270653	-8,08044624
L108	(2R,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-6-[(2R,3R,4S)-3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol	72193637	-8,20099163	-8,43917942	-6,71643972	-6,91103888	-8,63991356	-0,27931082	-7,80571508	-7,87775517

Annexe

L109	(2R,2'R,3S,3'S,4R)-2,2'-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol		-6,76571608	-8,72144222	-6,76189137	-7,52732229	-7,88059711	-1,8929224	-6,63533592	-7,68199062
L110	(2R,2'R,3R,3'S,4R)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol		-6,71295023	-8,97513962	-7,3195796	-6,38237238	-8,21927834	-3,42987585	-6,30437899	-7,72567558
L111	(2R,2'R,3R,3'R,4R)-2,2'-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8'-bichromane]-3,3',5,5',7,7'-hexaol	-	-7,41758919	-8,59341717	-7,22150183	-6,93492603	-8,09645844	-2,99782944	-6,79814672	-8,06344128
L112	(2R,2'R,2''R,3R,3'R,3''S,4R,4'S)-2''-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,2''-bis(3,4,5-trihydroxyphenyl)-[4,8':4',8''-terchromane]-3,3',3'',5,5',5'',7,7',7''-nonaol	-	-7,9490037	-10,5815916	-9,17479801	-8,33555126	-9,11936569	21,4109154	-7,78855801	-9,7501936
L113	2-hydroxy-6-tridecylbenzoic acid	161306	-7,703969	-7,28794575	-6,38916302	-6,70085478	-6,70685291	-8,90465164	-6,79472399	-7,59221745
L114	2-hydroxy-6-pentadecylbenzoic acid	167551	-7,20779467	-7,2117238	-6,83656883	-6,61017895	-8,67044735	-10,8562508	-6,52947378	-8,5314455
L115	2-hydroxy-6-[(Z)-pentadec-8-enyl]benzoic acid	5281858	-8,31314468	-6,90372849	-6,52337027	-7,00241041	-6,62173891	-9,73805428	-6,81528044	-7,50443888
L116	2-[(8E,11E)-heptadeca-8,11-dienyl]-6-hydroxybenzoic acid	101926662	-8,48431587	-7,85435534	-7,33461618	-7,81519985	-7,03031015	-10,9166241	-8,22852325	-8,22852325
L117	3,4-dihydroxybenzoic acid	72	-4,69350576	-4,54371023	-4,18784904	-4,33792448	-4,40323067	-5,40970182	-4,69473171	-4,95464087
L118	4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid	8468	-5,24767065	-4,86578989	-4,38805914	-4,69724035	-5,24041653	-5,54293108	-5,06770802	-5,23572969
L119	4-hydroxybenzoic acid	135	-4,70886183	-4,65052128	-3,91786075	-4,16905832	-4,14402866	-5,07200098	-4,57673693	-4,76311064
L120	3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid	12575	-5,14855433	-4,82888651	-4,45069313	-4,76817322	-4,64817619	-5,5016942	-5,22183228	-5,33377409
L121	3,4,5-trihydroxybenzoic acid	370	-4,94575596	-4,6635437	-3,9525001	-4,32996511	-4,3726368	-5,66546011	-4,8060832	-5,1251502
L122	(E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoic acid	637542	-5,05585241	-4,86971807	-4,62959909	-5,23092079	-5,3920331	-5,34248209	-4,8907485	-5,42101765
L123	(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoic acid	689043	-5,17928553	-5,08866978	-4,45497704	-5,24277353	-5,12857914	-5,77781725	-5,11017561	-5,39258003
L124	(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enoic acid	445858	-5,66127014	-5,39118147	-4,83784008	-4,91813803	-5,82237196	-6,1978178	-5,02154207	-5,9150095
L125	(E)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-enoic acid	637775	-5,98381901	-5,39131689	-4,97634745	-5,11498928	-5,61343002	-6,33599567	-5,62107944	-6,30758762
L126	(1S,3R,4R,5R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylic acid	1794427	-6,68717432	-6,87178755	-5,54884911	-5,62493753	-7,01367807	-8,00874805	-6,56104088	-7,39664221
L127	(2S)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propane-1,2-diol	10750461	-5,61054087	-5,11855078	-4,28967619	-4,7787323	-5,36530209	-6,56270599	-5,96385288	-5,93304539
L128	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-hydroxy-5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]phenoxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol	5281718	-7,99991989	-8,22827339	-5,90303755	-6,58849859	-7,83310461	-8,96306324	-6,71966076	-7,44442892
L129	7-hydroxy-6-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-2-one	5281417	-6,67053461	-7,28199482	-5,59323883	-6,43804693	-6,82249212	-7,99764538	-6,74104691	-6,72674894
L130	5-[(3S,3aR,6S,6aR)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[3,4-c]furan-6-yl]-1,3-benzodioxole	72307	-7,6932888	-6,25526333	-5,86566544	-5,65168238	-5,87302637	-8,78032398	-5,69137239	-7,61545324
L131	(3S,4R,5S)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-4-(hydroxymethyl)oxolan-3-ol	5273570	-8,21944523	-6,81921816	-5,41462898	-6,26921463	-6,35517597	-7,73594427	-6,3708806	-7,08971548

Annexe

L132	4-[(3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-6-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3,3 <i>a</i> ,4,6,6 <i>a</i> -hexahydrofuro[3,4- <i>c</i>]furan-3-yl]-2-methoxyphenol	73399	-6,63237	-7,14698172	-5,91928577	-6,62101412	-7,32981586	-8,2430954	-6,91533232	-7,19887304
L133	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-bis(hydroxymethyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -naphthalene-2,6-diol	5316262	-6,53244972	-7,07673979	-5,42564917	-6,81164169	-6,27116585	-1,74770474	-6,39460135	-5,65761757
L134	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-4-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)tetrahydro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -furo[3,4- <i>c</i>]furan-1-yl)-2,6-dimethoxyphenoxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3,4,5-triol	445586343	-9,08514786	-8,16384888	-7,69383144	-5,13005638	-7,22458601	-3,92133093	-7,80402279	-8,54234314
L135	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-(4-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-3-(hydroxyl methyl)tetrahydrofuran-2-yl)-2-methoxyphenoxy)-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-3,4,5-triol	45027869	-8,73312664	-7,43012953	-7,29159784	-7,56642437	-7,70120955	-8,39604282	-6,96046734	-8,29925346

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-A1 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec
l'acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID 4EY7).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref1	1150567	-9,05864429	L68	5282150	-8,03897667	L109	-	-6,76571608
L18	10191345	-10,9209795	L94	5320644	-8,03699112	L56	5282154	-6,75762987
L17	-	-9,97566986	L39	-	-8,0160656	L44	24204448	-6,73313808
L37	-	-9,91877842	L71	12304738	-8,01599884	L110	-	-6,71295023
L93	5484010	-9,7091713	L128	5281718	-7,99991989	L126	1794427	-6,68717432
L38	10975022	-9,94745445	L112	-	-7,9490037	L129	5281417	-6,67053461
L87	5271805	-9,53656673	L53	44259428	-7,9463439	L90	91886695	-6,65853357
L91	5281600	-9,46629333	L98	-	-7,93867826	L3	5280459	-6,63611507
L35	11664897	-9,44836521	L64	5280704	-7,81656361	L132	73399	-6,63237
L77	13984470	-9,42556858	L46	-	-7,80362988	L100	9064	-6,61485577
L15	-	-9,34661293	L73	12309350	-7,80182266	L60	5281699	-6,58707809
L26	6325460	-9,33627129	L49	102402404	-7,76795483	L133	5316262	-6,53244972
L96	5281696	-9,28895187	L99	-	-7,76577425	L1	5280343	-6,5152936
L28	21606527	-9,27580833	L66	5280441	-7,75678015	L63	5280442	-6,474576
L7	5320835	-9,26093197	L86	5281377	-7,75662708	L62	5280443	-6,47265816
L134	445586343	-9,08514786	L113	161306	-7,703969	L102	72277	-6,45738173
L88	5318569	-9,04556656	L130	72307	-7,6932888	L103	65084	-6,45118475
L13	-	-9,04006863	L11	-	-7,67808294	L85	5280378	-6,42259693
L55	-	-9,0024538	L4	5280805	-7,66063738	L54	161557	-6,41719246
L30	-	-8,96153831	L16	-	-7,65978861	L20	5280863	-6,40491724
L43	5481663	-8,91112614	L22	10095180	-7,64678669	L81	932	-6,35449123
L95	5319411	-8,88494968	L83	503737	-7,64174271	L21	5282102	-6,30494118
L33	44258837	-8,86544323	L32	-	-7,63065958	L79	5281605	-6,24478579
L97	-	-8,86086369	L72	13093777	-7,56443596	L70	5280445	-6,22738504
L135	45027869	-8,73312664	L2	5280804	-7,54174566	L25	5318761	-6,0881629
L42	6455477	-8,73086834	L27	5489470	-7,49119139	L84	5280961	-6,07257509
L29	14730437	-8,72998238	L111	-	-7,41758919	L23	5316673	-6,06399059
L34	5320686	-8,6143198	L59	-	-7,37913847	L125	637775	-5,98381901
L19	-	-8,604599	L36	-	-7,36297131	L80	5281617	-5,97953272
L65	5491384	-8,54615688	L48	5281953	-7,3220582	L124	445858	-5,66127014
L14	10169367	-8,53728199	L52	138911134	-7,29748297	L127	10750461	-5,61054087
L47	-	-8,48886299	L107	13831061	-7,22408056	L118	8468	-5,24767065
L116	101926662	-8,48431587	L114	167551	-7,20779467	L123	689043	-5,17928553
L58	44259784	-8,39544392	L106	146798	-7,19171286	L120	12575	-5,14855433
L24	5318767	-8,39394951	L51	5281672	-7,04198885	L122	637542	-5,05585241
L69	9851181	-8,36029816	L5	5281643	-6,99324036	L121	370	-4,94575596
L89	16723322	-8,35331917	L104	11250133	-6,98340559	L119	135	-4,70886183
L115	5281858	-8,31314468	L45	5318646	-6,94448519	L117	72	-4,69350576
L41	5318645	-8,31136894	L9	5490064	-6,91000509			
L67	5280746	-8,30947399	L6	10167806	-6,90062523			
L75	114776	-8,23929977	L40	5281654	-6,88277245			
L131	5273570	-8,21944523	L10	-	-6,87052536			
L108	72193637	-8,20099163	L101	72276	-6,86612988			
L12	-	-8,14722347	L8	439533	-6,86526442			
L92	5315459	-8,13555908	L31	-	-6,81815195			
L74	5281675	-8,13159275	L50	-	-6,79336119			
L78	-	-8,06729698	L82	440735	-6,78315783			
L57	44259476	-8,05962753	L61	5352001	-6,77426958			
L76	11294177	-8,04458904	L105	72193645	-6,76746225			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-A2 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la
butyrylcholinestérase (BuChE) (PDB ID 5K5E).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref2	7566159	-9,51199627	L24	5318767	-8,59753418	L126	1794427	-6,87178755
L37	-	-11,0960655	L111	-	-8,59341717	L131	5273570	-6,81921816
L18	10191345	-10,8858213	L92	5315459	-8,59413052	L54	161557	-6,77316761
L47	-	-10,7679653	L99	-	-8,52816963	L71	12304738	-6,7300992
L112	-	-10,5815916	L59	-	-8,50412083	L56	5282154	-6,70715761
L39	-	-10,4700003	L7	5320835	-8,46383953	L79	5281605	-6,67547178
L35	11664897	-10,4180603	L108	72193637	-8,43917942	L103	65084	-6,65722322
L50	-	-10,3865156	L68	5282150	-8,41278934	L51	5281672	-6,62108755
L57	44259476	-10,3684616	L90	91886695	-8,3966341	L83	503737	-6,58535767
L16	-	-10,2528067	L67	5280746	-8,37421227	L75	114776	-6,53172159
L98	-	-10,2117243	L107	13831061	-8,2436676	L86	5281377	-6,50352383
L19	-	-10,1529341	L128	5281718	-8,22827339	L1	5280343	-6,49948406
L31	-	-10,1181288	L93	5484010	-8,16664124	L100	9064	-6,4727807
L55	-	-10,101697	L29	14730437	-8,16405678	L20	5280863	-6,43932152
L11	-	-10,0536575	L134	445586343	-8,16384888	L60	5281699	-6,43472147
L96	5281696	-10,0304289	L26	6325460	-8,15811253	L101	72276	-6,40673494
L17	-	-9,81770611	L64	5280704	-8,11591339	L81	932	-6,29484797
L105	72193645	-9,79925632	L104	11250133	-8,09790897	L102	72277	-6,27327776
L13	-	-9,72569275	L28	21606527	-8,09361839	L80	5281617	-6,25860596
L46	-	-9,65551662	L22	10095180	-8,04506493	L130	72307	-6,25526333
L87	5271805	-9,63923454	L77	13984470	-8,03093815	L70	-	-6,21912336
L38	10975022	-9,61629868	L76	11294177	-8,01929951	L82	440735	-6,18963337
L36	-	-9,57556343	L74	5281675	-7,9869833	L62	5280443	-6,155159
L106	146798	-9,56173897	L9	5490064	-7,89786959	L8	439533	-6,09507942
L10	-	-9,53388405	L69	9851181	-7,87318707	L61	5352001	-6,0618329
L6	10167806	-9,50777149	L116	101926662	-7,85435534	L85	5280378	-6,05443668
L32	-	-9,30265808	L94	5320644	-7,83991909	L63	5280442	-5,87166595
L12	-	-9,25434875	L41	5318645	-7,6525054	L84	5280961	-5,44991255
L30	-	-9,23588943	L72	13093777	-7,64699268	L125	637775	-5,39131689
L45	5318646	-9,19970417	L5	5281643	-7,59777498	L124	445858	-5,39118147
L33	44258837	-9,17017078	L66	5280441	-7,59563684	L127	10750461	-5,11855078
L89	16723322	-9,12784386	L52	138911134	-7,59462023	L123	689043	-5,08866978
L14	10169367	-9,14761829	L21	5282102	-7,48137999	L122	637542	-4,86971807
L15	-	-9,14368916	L135	45027869	-7,43012953	L118	8468	-4,86578989
L43	5481663	-9,09610558	L78	-	-7,41209936	L120	12575	-4,82888651
L53	44259428	-9,07543468	L2	5280804	-7,39021254	L121	370	-4,6635437
L44	24204448	-9,05420017	L3	5280459	-7,34454966	L119	135	-4,65052128
L95	5319411	-9,00179291	L113	161306	-7,28794575	L117	72	-4,54371023
L58	44259784	-8,9979248	L129	5281417	-7,28199482			
L110	-	-8,97513962	L48	5281953	-7,27875662			
L88	5318569	-8,92650986	L42	6455477	-7,26194096			
L49	102402404	-8,81531048	L40	5281654	-7,23206854			
L109	-	-8,72144222	L114	167551	-7,2117238			
L91	5281600	-8,69202232	L132	73399	-7,14698172			
L4	5280805	-8,65218544	L73	12309350	-7,11247349			
L34	5320686	-8,60980225	L23	5316673	-7,08288002			
L27	5489470	-8,60859299	L133	5316262	-7,07673979			
L97	-	-8,60853863	L65	5491384	-6,95543098			
L25	5318761	-8,60716534	L115	5281858	-6,90372849			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-A3 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la β -sécrétase 1 (BACE1) (PDB ID 6EQM).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref3	88602735	-7,62645435	L107	13831061	-7,16860104	L56	5282154	-5,61388493
L112	-	-9,17479801	L28	21606527	-7,12818146	L61	5352001	-5,60532951
L39	-	-8,92845726	L69	9851181	-7,11910105	L129	5281417	-5,59323883
L55	-	-8,86948013	L4	5280805	-7,10018396	L60	5281699	-5,54912472
L38	10975022	-8,85867882	L94	5320644	-7,08735991	L126	1794427	-5,54884911
L18	10191345	-8,81511974	L25	5318761	-7,06306648	L63	5280442	-5,50615883
L30	-	-8,76756859	L58	44259784	-7,05650711	L40	5281654	-5,49971294
L17	-	-8,76403046	L42	6455477	-7,01453352	L65	5491384	-5,48646832
L16	-	-8,73071575	L106	146798	-7,00946236	L133	5316262	-5,42564917
L32	-	-8,71583652	L97	-	-7,00855494	L131	5273570	-5,41462898
L37	-	-8,6187191	L93	5484010	-6,98916578	L82	440735	-5,41202116
L19	-	-8,54299641	L7	5320835	-6,97685766	L101	72276	-5,4081769
L15	-	-8,52943134	L104	11250133	-6,94384003	L80	5281617	-5,38982439
L98	-	-8,30753994	L41	5318645	-6,92176056	L48	5281953	-5,37666273
L36	-	-8,30622578	L92	5315459	-6,88264561	L85	5280378	-5,35922098
L49	102402404	-8,29627895	L6	10167806	-6,86123228	L1	5280343	-5,20938921
L13	-	-8,24120426	L24	5318767	-6,84770536	L51	5281672	-5,19684505
L12	-	-8,12095451	L114	167551	-6,83656883	L54	161557	-5,18001461
L47	-	-8,11585331	L109	-	-6,76189137	L70	5280445	-5,07995272
L34	5320686	-7,9390626	L108	72193637	-6,71643972	L103	65084	-5,07121992
L11	-	-7,88329411	L59	-	-6,70263433	L20	5280863	-5,0143733
L14	10169367	-7,8216691	L91	5281600	-6,68924618	L62	5280443	-5,00768614
L90	91886695	-7,75817347	L83	503737	-6,68602276	L84	5280961	-4,98893452
L35	11664897	-7,74186516	L67	5280746	-6,6711092	L125	637775	-4,97634745
L33	44258837	-7,70036554	L43	5481663	-6,57990885	L81	932	-4,92024994
L134	445586343	-7,69383144	L115	5281858	-6,52337027	L8	439533	-4,85576487
L68	5282150	-7,69074392	L76	11294177	-6,48906708	L124	445858	-4,83784008
L31	-	-7,68102312	L77	13984470	-6,41848946	L100	9064	-4,83765793
L46	-	-7,66482687	L113	161306	-6,38916302	L79	5281605	-4,65600729
L26	6325460	-7,65772343	L86	5281377	-6,35812569	L122	637542	-4,62959909
L96	5281696	-7,65321445	L72	13093777	-6,24070883	L123	689043	-4,45497704
L57	44259476	-7,65197992	L5	5281643	-6,21605587	L120	12575	-4,45069313
L45	5318646	-7,63007545	L78	-	-6,18360424	L118	8468	-4,38805914
L99	-	-7,57367182	L74	5281675	-6,17772579	L102	72277	-4,37151337
L50	-	-7,52512312	L73	12309350	-6,15345621	L127	10750461	-4,28967619
L53	44259428	-7,5217433	L23	5316673	-6,14857149	L117	72	-4,18784904
L95	5319411	-7,51312828	L71	12304738	-6,12468719	L121	370	-3,9525001
L88	5318569	-7,43647623	L64	5280704	-6,12646914	L119	135	-3,91786075
L10	-	-7,4204216	L3	5280459	-6,09340525			
L105	72193645	-7,36781788	L9	5490064	-6,07774019			
L116	101926662	-7,33461618	L75	114776	-6,06469059			
L89	16723322	-7,33046341	L21	5282102	-6,02557898			
L110	-	-7,3195796	L66	5280441	-6,01769495			
L44	24204448	-7,31933832	L132	73399	-5,91928577			
L135	45027869	-7,29159784	L128	5281718	-5,90303755			
L87	5271805	-7,24015427	L130	72307	-5,86566544			
L29	14730437	-7,22888803	L52	138911134	-5,84416819			
L111	-	-7,22150183	L2	5280804	-5,83252335			
L27	5489470	-7,19959021	L22	10095180	-5,79400778			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-A4 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK-3 β) (PDB ID 4PTC).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref4	91667412	-7,39012718	L41	5318645	-7,24185181	L100	9064	-6,40442228
L59	-	-9,16961384	L42	6455477	-7,21659231	L48	5281953	-6,40427923
L17	-	-9,10338783	L37	-	-7,20337152	L83	503737	-6,39352131
L55	-	-9,00925827	L87	5271805	-7,1886549	L110	-	-6,38237238
L46	-	-8,96992779	L67	5280746	-7,1752944	L103	65084	-6,36159754
L14	10169367	-8,92790413	L22	10095180	-7,16364813	L51	5281672	-6,28550959
L18	10191345	-8,68887901	L66	5280441	-7,15326357	L131	5273570	-6,26921463
L15	-	-8,62118244	L96	5281696	-7,13762569	L82	440735	-6,2591362
L32	-	-8,52652836	L90	91886695	-7,12338591	L70	5280445	-6,23233843
L36	-	-8,45154762	L94	5320644	-7,10955524	L40	5281654	-6,22936106
L39	-	-8,37765503	L52	138911134	-7,0776763	L102	72277	-6,2084322
L112	-	-8,33555126	L9	5490064	-7,05019331	L75	114776	-6,20831108
L35	11664897	-8,21347141	L53	44259428	-7,01561213	L101	72276	-6,15128088
L19	-	-8,20400715	L115	5281858	-7,00241041	L71	12304738	-6,06257248
L38	10975022	-8,12937069	L93	5484010	-6,97928762	L80	5281617	-6,01567221
L4	5280805	-8,00489521	L21	5282102	-6,97167206	L81	932	-6,011374
L44	24204448	-7,99528122	L5	5281643	-6,9591074	L62	5280443	-5,99619198
L30	-	-7,89710999	L7	5320835	-6,93596745	L61	5352001	-5,9541893
L16	-	-7,87755299	L111	-	-6,93492603	L60	5281699	-5,8987546
L43	5481663	-7,81997061	L2	5280804	-6,92421341	L20	5280863	-5,86620855
L116	101926662	-7,81519985	L91	5281600	-6,9111948	L84	5280961	-5,74687767
L77	13984470	-7,78973913	L108	72193637	-6,91103888	L85	5280378	-5,66451073
L45	5318646	-7,75318861	L107	13831061	-6,88933611	L130	72307	-5,65168238
L68	5282150	-7,74264336	L72	13093777	-6,87573814	L79	5281605	-5,63979816
L47	-	-7,73584652	L88	5318569	-6,87162495	L126	1794427	-5,62493753
L57	44259476	-7,71297264	L95	5319411	-6,86288977	L1	5280343	-5,56537056
L105	72193645	-7,71123314	L69	9851181	-6,84036255	L63	5280442	-5,37671947
L27	5489470	-7,67542362	L133	5316262	-6,81164169	L123	689043	-5,24277353
L6	10167806	-7,66751003	L104	11250133	-6,75868607	L122	637542	-5,23092079
L34	5320686	-7,59227562	L74	5281675	-6,75443983	L134	445586343	-5,13005638
L135	45027869	-7,56642437	L113	161306	-6,70085478	L125	637775	-5,11498928
L13	-	-7,56261826	L78	-	-6,68990612	L124	445858	-4,91813803
L50	-	-7,55130816	L23	5316673	-6,66623259	L127	10750461	-4,7787323
L11	-	-7,5334959	L92	5315459	-6,66539383	L120	12575	-4,76817322
L109	-	-7,52732229	L89	16723322	-6,64293718	L118	8468	-4,69724035
L97	-	-7,51970148	L132	73399	-6,62101412	L117	72	-4,33792448
L26	6325460	-7,439744	L3	5280459	-6,61956739	L121	370	-4,32996511
L58	44259784	-7,42708492	L114	167551	-6,61017895	L119	135	-4,16905832
L24	5318767	-7,41488075	L128	5281718	-6,58849859			
L33	44258837	-7,41377687	L56	5282154	-6,57366371			
L28	21606527	-7,37082577	L106	146798	-6,55607653			
L29	14730437	-7,36485624	L64	5280704	-6,53576756			
L76	11294177	-7,34424448	L73	12309350	-6,48468018			
L10	-	-7,32266951	L65	5491384	-6,47540808			
L99	-	-7,32246542	L54	161557	-6,4672761			
L12	-	-7,31278467	L31	-	-6,44400883			
L49	102402404	-7,28247547	L129	5281417	-6,43804693			
L98	-	-7,26857805	L86	5281377	-6,41747713			
L25	5318761	-7,26015663	L8	439533	-6,40657902			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-A5 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la
Cyclooxygénase-2 (COX-2) (PDB ID 5IKR).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref5	3000479	-8,84288216	L77	13984470	-8,03172779	L80	5281617	-6,74170208
L19	-	-9,97781849	L76	11294177	-7,9921217	L82	440735	-6,74109316
L14	10169367	-9,68869495	L88	5318569	-7,97364187	L81	932	-6,7409358
L39	-	-9,55673504	L43	5481663	-7,94257212	L1	5280343	-6,73527336
L36	-	-9,29564476	L33	44258837	-7,93075705	L113	161306	-6,70685291
L53	44259428	-9,21459484	L89	16723322	-7,9022727	L9	5490064	-6,69908571
L47	-	-9,19283772	L109	-	-7,88059711	L8	439533	-6,69721508
L112	-	-9,11936569	L32	-	-7,8536787	L66	5280441	-6,67529678
L38	10975022	-9,0806942	L22	10095180	-7,84506655	L115	5281858	-6,62173891
L29	14730437	-9,06866455	L67	5280746	-7,84456444	L40	5281654	-6,60617638
L35	11664897	-9,02063847	L128	5281718	-7,83310461	L23	5316673	-6,54638863
L15	-	-8,93697071	L74	5281675	-7,82675457	L79	5281605	-6,51889086
L34	5320686	-8,90073776	L65	5491384	-7,80950308	L20	5280863	-6,47739983
L17	-	-8,87928772	L75	114776	-7,76793385	L3	5280459	-6,45318985
L59	-	-8,8716526	L96	5281696	-7,75864649	L61	5352001	-6,42068768
L57	44259476	-8,85972881	L135	45027869	-7,70120955	L12	-	-6,41423368
L45	5318646	-8,72206211	L52	138911134	-7,69964504	L48	5281953	-6,38587618
L11	-	-8,71173191	L44	24204448	-7,64359999	L131	5273570	-6,35517597
L58	44259784	-8,69518948	L87	5271805	-7,64176989	L70	5280445	-6,30272913
L114	167551	-8,67044735	L28	21606527	-7,60304499	L133	5316262	-6,27116585
L6	10167806	-8,64691067	L69	9851181	-7,57716036	L85	5280378	-6,23897696
L108	72193637	-8,63991356	L25	5318761	-7,540205	L84	5280961	-6,20743513
L95	5319411	-8,62906933	L94	5320644	-7,53825855	L103	65084	-6,16878414
L99	-	-8,60747719	L64	5280704	-7,48197889	L62	5280443	-6,12489796
L37	-	-8,52892971	L91	5281600	-7,44934654	L63	5280442	-5,93998528
L18	10191345	-8,52416229	L105	72193645	-7,43435097	L102	72277	-5,88292789
L7	5320835	-8,44581032	L104	11250133	-7,36747885	L130	72307	-5,87302637
L49	102402404	-8,41077518	L10	-	-7,36019325	L124	445858	-5,82237196
L30	-	-8,40003681	L5	5281643	-7,34324265	L101	72276	-5,81149149
L90	91886695	-8,39872265	L13	-	-7,33157492	L125	637775	-5,61343002
L31	-	-8,38552094	L132	73399	-7,32981586	L122	637542	-5,3920331
L4	5280805	-8,38421631	L106	146798	-7,28715134	L127	10750461	-5,36530209
L24	5318767	-8,37220573	L93	5484010	-7,27972651	L118	8468	-5,24041653
L46	-	-8,35290337	L83	503737	-7,25629139	L123	689043	-5,12857914
L27	5489470	-8,29359436	L134	445586343	-7,22458601	L120	12575	-4,64817619
L55	-	-8,2852459	L73	12309350	-7,19911289	L117	72	-4,40323067
L68	5282150	-8,27816105	L60	5281699	-7,17494965	L121	370	-4,3726368
L98	-	-8,26330662	L86	5281377	-7,16033316	L119	135	-4,14402866
L110	-	-8,21927834	L107	13831061	-7,13386345			
L41	5318645	-8,20370865	L21	5282102	-7,06879187			
L72	13093777	-8,18842411	L51	5281672	-7,03938389			
L16	-	-8,16342068	L71	12304738	-7,03571272			
L42	6455477	-8,15373325	L116	101926662	-7,03031015			
L50	-	-8,10697651	L126	1794427	-7,01367807			
L97	-	-8,1052351	L2	5280804	-6,96431828			
L111	-	-8,09645844	L129	5281417	-6,82249212			
L92	5315459	-8,07506275	L56	5282154	-6,78311634			
L78	-	-8,06873798	L100	9064	-6,77220869			
L26	6325460	-8,0430994	L54	161557	-6,74517822			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-A6 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la
Monoamine Oxidase B (MAO-B) (PDB ID 2V5Z).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref6	643975	-14,8642263	L3	5280459	-7,03584003	L117	72	-5,40970182
L36	-	-12,7098436	L68	5282150	-7,02283955	L106	146798	-5,39903021
L29	14730437	-11,7722168	L85	5280378	-7,00249863	L122	637542	-5,34248209
L57	44259476	-11,0446882	L63	5280442	-6,96625566	L88	5318569	-5,30311537
L16	-	-11,0015764	L100	9064	-6,91348076	L119	135	-5,07200098
L116	101926662	-10,9166241	L62	5280443	-6,85686779	L95	5319411	-5,0258956
L114	167551	-10,8562508	L55	-	-6,81219816	L97	-	-4,82974005
L7	5320835	-10,7506218	L79	5281605	-6,79696846	L67	5280746	-4,70950556
L53	44259428	-10,6797581	L61	5352001	-6,77432299	L44	24204448	-4,41613102
L43	5481663	-10,2256336	L60	5281699	-6,73580599	L39	-	-4,38027716
L115	5281858	-9,73805428	L84	5280961	-6,73289871	L134	445586343	-3,92133093
L83	503737	-9,54597473	L70	5280445	-6,69318295	L15	-	-3,80880737
L24	5318767	-9,45964336	L80	5281617	-6,69227409	L59	-	-3,63144517
L58	44259784	-9,40584469	L49	102402404	-6,6844244	L110	-	-3,42987585
L65	5491384	-9,36877632	L6	10167806	-6,56648064	L12	-	-3,36728406
L4	5280805	-9,26924229	L127	10750461	-6,56270599	L19	-	-3,2821703
L41	5318645	-9,1535387	L47	-	-6,48351145	L111	-	-2,99782944
L21	5282102	-9,00321674	L56	5282154	-6,47271872	L90	91886695	-2,99604177
L104	11250133	-9,00204468	L101	72276	-6,46677637	L107	13831061	-2,99520779
L128	5281718	-8,96306324	L48	5281953	-6,46013975	L25	5318761	-2,93907547
L69	9851181	-8,92333031	L87	5271805	-6,41474819	L50	-	-2,77581882
L113	161306	-8,90465164	L82	440735	-6,39457369	L35	11664897	-2,50173926
L5	5281643	-8,87094498	L23	5316673	-6,38096046	L31	-	-2,1512897
L130	72307	-8,78032398	L93	5484010	-6,35763311	L32	-	-1,95411718
L71	12304738	-8,72387218	L102	72277	-6,35634089	L109	-	-1,8929224
L86	5281377	-8,71815968	L54	161557	-6,33722687	L10	-	-1,77886391
L76	11294177	-8,63586903	L125	637775	-6,33599567	L133	5316262	-1,74770474
L2	5280804	-8,59000206	L42	6455477	-6,32860994	L11	-	1,37305367
L52	138911134	-8,57910824	L89	16723322	-6,32553434	L33	44258837	-1,17420828
L26	6325460	-8,43237019	L30	-	-6,27792454	L46	-	-0,9650653
L73	12309350	-8,41806126	L40	5281654	-6,22817278	L99	-	-0,41051459
L135	45027869	-8,39604282	L81	932	-6,20695925	L108	72193637	-0,27931082
L14	10169367	-8,38164997	L124	445858	-6,1978178	L17	-	3,17836213
L75	114776	-8,31353569	L8	439533	-6,13943291	L18	10191345	5,28489542
L132	73399	-8,2430954	L103	65084	-6,12832642	L38	10975022	5,56749392
L66	5280441	-8,19879818	L51	5281672	-6,11161661	L37	-	11,3675604
L45	5318646	-8,19362164	L13	-	-6,05944538	L98	-	15,5421801
L22	10095180	-8,11065578	L105	72193645	-6,01845503	L112	-	21,4109154
L64	5280704	-8,09558868	L1	5280343	-5,99404907			
L77	13984470	-8,0682373	L92	5315459	-5,92289972			
L126	1794427	-8,00874805	L96	5281696	-5,91822815			
L129	5281417	-7,99764538	L91	5281600	-5,86123514			
L34	5320686	-7,80526447	L123	689043	-5,77781725			
L131	5273570	-7,73594427	L121	370	-5,66546011			
L78	-	-7,70028734	L20	5280863	-5,61182976			
L72	13093777	-7,6824398	L94	5320644	-5,58506489			
L9	5490064	-7,41971636	L118	8468	-5,54293108			
L74	5281675	-7,35481882	L120	12575	-5,5016942			
L28	21606527	-7,05672026	L27	5489470	-5,49620676			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-A7 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la Cyclin-Dependent Kinase 5/p25 (CDK5/p25) (PDB ID 1UNL).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref7	160355	-7,54353333	L44	24204448	-7,48803234	L114	167551	-6,52947378
L18	10191345	-9,29339981	L93	5484010	-7,4818759	L103	65084	-6,50691795
L29	14730437	-9,14626217	L97	-	-7,46238518	L61	5352001	-6,49887228
L98	-	-9,12610817	L50	-	-7,45933533	L48	5281953	-6,47859526
L99	-	-8,78473854	L68	5282150	-7,44384909	L104	11250133	-6,4549036
L39	-	-8,57546043	L71	12304738	-7,40471649	L84	5280961	-6,44722223
L49	102402404	-8,55740452	L9	5490064	-7,37714481	L62	5280443	-6,44505405
L11	-	-8,54324532	L5	5281643	-7,32937813	L1	5280343	-6,42557049
L43	5481663	-8,30628681	L73	12309350	-7,31940365	L8	439533	-6,39833355
L46	-	-8,29959679	L12	-	-7,31123447	L133	5316262	-6,39460135
L17	-	-8,28987217	L42	6455477	-7,27957916	L131	5273570	-6,3708806
L28	21606527	-8,28061104	L19	-	-7,27611732	L75	114776	-6,35166073
L94	5320644	-8,27911282	L47	-	-7,27492619	L64	5280704	-6,33235788
L58	44259784	-8,27757359	L69	9851181	-7,25313711	L106	146798	-6,31345987
L7	5320835	-8,19470119	L15	-	-7,19414234	L80	5281617	-6,31072998
L96	5281696	-8,18557549	L45	5318646	-7,14604712	L110	-	-6,30437899
L26	6325460	-8,16298199	L14	10169367	-7,14236164	L85	5280378	-6,25418282
L27	5489470	-8,10430813	L74	5281675	-7,12915611	L60	5281699	-6,25153923
L34	5320686	-8,09940434	L23	5316673	-7,11573792	L70	5280445	-6,25123167
L88	5318569	-8,03446674	L78	-	-7,11088943	L100	9064	-6,16735029
L30	-	-8,00915527	L72	13093777	-7,1005435	L51	5281672	-6,08881378
L57	44259476	-7,99841452	L25	5318761	-7,0648942	L127	10750461	-5,96385288
L67	5280746	-7,98559761	L10	-	-7,0647788	L20	5280863	-5,95887899
L38	10975022	-7,92141533	L65	5491384	-7,06011677	L82	440735	-5,94209337
L24	5318767	-7,8830142	L35	11664897	-7,03918743	L56	5282154	-5,90682554
L53	44259428	-7,87302971	L66	5280441	-7,01632833	L102	72277	-5,90402555
L13	-	-7,86850786	L107	13831061	-7,00270653	L101	72276	-5,7156496
L31	-	-7,84363794	L87	5271805	-6,96861982	L130	72307	-5,69137239
L108	72193637	-7,80571508	L135	45027869	-6,96046734	L125	637775	-5,62107944
L134	445586343	-7,80402279	L132	73399	-6,91533232	L81	932	-5,23899078
L37	-	-7,79844236	L21	5282102	-6,91404009	L120	12575	-5,22183228
L112	-	-7,78855801	L77	13984470	-6,90266895	L123	689043	-5,11017561
L41	5318645	-7,77897692	L76	11294177	-6,83117962	L118	8468	-5,06770802
L33	44258837	-7,76925468	L115	5281858	-6,81528044	L124	445858	-5,02154207
L55	-	-7,75983047	L113	161306	-6,79472399	L122	637542	-4,8907485
L2	5280804	-7,73808336	L111	-	-6,79814672	L121	370	-4,8060832
L89	16723322	-7,72852039	L83	503737	-6,79467154	L117	72	-4,69473171
L16	-	-7,65070009	L129	5281417	-6,74104691	L119	135	-4,57673693
L86	5281377	-7,6325202	L105	72193645	-6,73159981			
L90	91886695	-7,63104439	L128	5281718	-6,71966076			
L91	5281600	-7,62803507	L40	5281654	-6,69408512			
L6	10167806	-7,62118673	L3	5280459	-6,65705156			
L92	5315459	-7,62006855	L109	-	-6,63533592			
L59	-	-7,61198282	L22	10095180	-6,62320137			
L4	5280805	-7,60980654	L95	5319411	-6,59798765			
L116	101926662	-7,56538057	L63	5280442	-6,57794237			
L52	138911134	-7,55402803	L126	1794427	-6,56104088			
L36	-	-7,55337143	L54	161557	-6,55494308			
L32	-	-7,5186882	L79	5281605	-6,53537083			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-A8 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la Sirtuin 2 (SIRT2) (PDB ID 4RMG).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref8	1096292	-9,24227238	L50	-	-8,36876965	L66	5280441	-7,39285564
L15	-	-11,04111	L94	5320644	-8,35124969	L86	5281377	-7,39235973
L36	-	-10,7313137	L26	6325460	-8,31157875	L83	503737	-7,31561232
L18	10191345	-10,5340004	L11	-	-8,30536079	L63	5280442	-7,29023838
L16	-	-10,5302143	L135	45027869	-8,29925346	L82	440735	-7,26164389
L12	-	-10,4920607	L106	146798	-8,27388096	L96	5281696	-7,24670601
L58	44259784	-10,4357805	L104	11250133	-8,24608612	L23	5316673	-7,2193346
L17	-	-10,2403221	L7	5320835	-8,24066639	L102	72277	-7,21236563
L35	11664897	-10,038271	L116	101926662	-8,22852325	L132	73399	-7,19887304
L32	-	-10,0013475	L68	5282150	-8,22761154	L70	5280445	-7,11058998
L53	44259428	-9,93841648	L59	-	-8,18391037	L27	5489470	-7,09664917
L55	-	-9,87648392	L98	-	-8,18265343	L131	5273570	-7,08971548
L4	5280805	-9,82466602	L3	5280459	-8,09424496	L22	10095180	-7,0140934
L112	-	-9,7501936	L107	13831061	-8,08044624	L101	72276	-7,00009441
L30	-	-9,74211502	L95	5319411	-8,07990837	L74	5281675	-6,98806572
L10	-	-9,68964386	L111	-	-8,06344128	L72	13093777	-6,94084311
L24	5318767	-9,58604622	L77	13984470	-8,06237125	L20	5280863	-6,92804241
L14	10169367	-9,57939625	L44	24204448	-8,03692627	L48	5281953	-6,88446188
L39	-	-9,4949131	L76	11294177	-8,01281166	L81	932	-6,81347752
L19	-	-9,46712112	L99	-	-8,00465012	L79	5281605	-6,78368616
L49	102402404	-9,43210316	L25	5318761	-7,9271698	L129	5281417	-6,72674894
L43	5481663	-9,42014027	L67	5280746	-7,90827608	L9	5490064	-6,71846533
L57	44259476	-9,41930103	L78	-	-7,88306522	L62	5280443	-6,68505859
L38	10975022	-9,33753777	L108	72193637	-7,87775517	L21	5282102	-6,62373304
L47	-	-9,29777908	L31	-	-7,82523298	L84	5280961	-6,53483963
L29	14730437	-9,27456093	L54	161557	-7,81838989	L75	114776	-6,5327363
L6	10167806	-9,25796318	L61	5352001	-7,80105448	L85	5280378	-6,44735432
L33	44258837	-9,18791962	L88	5318569	-7,73278093	L125	637775	-6,30758762
L87	5271805	-9,17171097	L65	5491384	-7,73210621	L127	10750461	-5,93304539
L93	5484010	-9,10487556	L73	12309350	-7,72634888	L124	445858	-5,9150095
L37	-	-9,04504967	L110	-	-7,72567558	L133	5316262	-5,65761757
L97	-	-9,04835892	L60	5281699	-7,71250486	L122	637542	-5,42101765
L45	5318646	-9,01049423	L109	-	-7,68199062	L123	689043	-5,39258003
L89	16723322	-8,98926067	L28	21606527	-7,68060875	L120	12575	-5,33377409
L105	72193645	-8,95223808	L103	65084	-7,63232803	L118	8468	-5,23572969
L91	5281600	-8,93968201	L56	5282154	-7,61917591	L121	370	-5,1251502
L13	-	-8,91625786	L130	72307	-7,61545324	L117	72	-4,95464087
L34	5320686	-8,83125687	L113	161306	-7,59221745	L119	135	-4,76311064
L52	138911134	-8,73674297	L8	439533	-7,53319073			
L69	9851181	-8,71646118	L51	5281672	-7,51836157			
L90	91886695	-8,68827248	L115	5281858	-7,50443888			
L46	-	-8,65622139	L42	6455477	-7,45002413			
L92	5315459	-8,58397388	L128	5281718	-7,44442892			
L134	445586343	-8,54234314	L80	5281617	-7,43964863			
L114	167551	-8,5314455	L40	5281654	-7,43347979			
L41	5318645	-8,52126789	L64	5280704	-7,41992569			
L2	5280804	-8,50178242	L1	5280343	-7,4140029			
L5	5281643	-8,45543861	L100	9064	-7,39800978			
L71	12304738	-8,43556595	L126	1794427	-7,39664221			

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-B : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés après le docking.

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref1	NO	380,51	3,21	-4,20	1	3	39,97	1
Ref2	YES	484,60	5,77	-6,29	1	3	69,56	2
Ref3	NO	513,80	5,09	-5,92	2	5	102,49	3
Ref 4	NO	304,33	1,36	-2,86	3	5	118,20	0
Ref5	NO	618,58	1,25	-5,77	0	4	98,06	2
Ref6	YES	783,54	-5,09	-4,72	7	19	350,10	4
Ref7	NO	354,46	2,09	-3,96	3	4	84,61	0
Ref8	NO	420,56	5,02	-7,84	1	4	67,77	2
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3

L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2

L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B1 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec l'acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID 4EY7).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref1	NO	380,51	3,21	-4,20	1	3	39,97	1
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4

L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0

L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires
Tableau V-B2 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la
butyrylcholinestérase (BuChE) (PDB ID 5K5E).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref2	YES	484,60	5,77	-6,29	1	3	69,56	2
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4

L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1

L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B3 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la β -sécrétase 1 (BACE1) (PDB ID 6EQM).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref3	NO	513,80	5,09	-5,92	2	5	102,49	3
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3

L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0

L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B4 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK-3 β) (PDB ID 4PTC).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref 4	NO	304,33	1,36	-2,86	3	5	118,20	0
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3

L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3

L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B5 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la cyclooxygénase-2 (COX-2) (PDB ID 5IKR).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref5	NO	618,58	1,25	-5,77	0	4	98,06	2
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2

L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2

L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B6 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la Monoamine Oxydase B (MAO-B) (PDB ID 2V5Z).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref6	YES	783,54	-5,09	-4,72	7	19	350,10	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4

L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4

L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B7 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la Cyclin-Dependent Kinase 5/p25 (CDK5/p25) (PDB ID 1UNL).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref7	NO	354,46	2,09	-3,96	3	4	84,61	0
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4

L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0

L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0

Annexe-MA (Maladie d'Alzheimer)_Données supplémentaires

Tableau V-B8 : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés avec la Sirtuine 2 (SIRT2) (PDB ID 4RMG).

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref8	NO	420,56	5,02	-7,84	1	4	67,77	2
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4

L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3

Annexe

L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0

Annexe-MP (Maladie de Parkinson)_Données supplémentaires

Tableau VI-A1 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la décarboxylase d'acides aminés aromatiques (AADC) (ID PDB 1JS3).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref1	1051	-6,34765339	L2	5280804	-6,5484066	L80	5281617	-5,62325096
L16	-	-8,06857872	L10	-	-6,54792595	L60	5281699	-5,61101961
L15	-	-7,99428034	L41	5318645	-6,46904325	L130	72307	-5,61085081
L55	-	-7,86229992	L76	11294177	-6,46658802	L75	114776	-5,58518791
L112	-	-7,74111986	L17	-	-6,40630627	L101	72276	-5,56110096
L134	445586343	-7,68651009	L9	5490064	-6,36725569	L23	5316673	-5,54211807
L98	-	-7,65061378	L7	5320835	-6,36623144	L72	13093777	-5,52318144
L34	5320686	-7,62327099	L27	5489470	-6,34588003	L12	-	-5,49466896
L39	-	-7,55016184	L43	5481663	-6,32653093	L135	45027869	-5,49009132
L19	-	-7,44342136	L66	5280441	-6,31380224	L103	65084	-5,47839355
L38	10975022	-7,42948627	L21	5282102	-6,30934	L128	5281718	-5,4507947
L36	-	-7,37244368	L48	5281953	-6,29372692	L40	5281654	-5,3879137
L105	72193645	-7,33774614	L91	5281600	-6,25663757	L62	5280443	-5,37509727
L18	10191345	-7,30723	L42	6455477	-6,235394	L126	1794427	-5,35048056
L104	11250133	-7,2884655	L102	72277	-6,23047495	L56	5282154	-5,31813002
L44	24204448	-7,23556948	L52	138911134	-6,22533798	L61	5352001	-5,31190586
L106	146798	-7,17340136	L74	5281675	-6,19070339	L71	12304738	-5,29040384
L89	16723322	-7,17289209	L133	5316262	-6,1742959	L124	445858	-5,19516373
L90	91886695	-7,16308641	L69	9851181	-6,14060783	L82	440735	-5,15143442
L26	6325460	-7,15302134	L37	-	-6,11320877	L70	5280445	-5,06357193
L47	-	-7,13131094	L6	10167806	-6,10246372	L65	5491384	-5,05462933
L25	5318761	-7,11416149	L114	167551	-6,06110811	L85	5280378	-5,05186844
L30	-	-7,09327698	L68	5282150	-6,04878664	L20	5280863	-5,02685261
L99	-	-7,09089088	L108	72193637	-6,04681873	L100	9064	-5,02653885
L96	5281696	-7,09037638	L73	12309350	-6,04266548	L1	5280343	-5,01037979
L94	5320644	-7,02869463	L24	5318767	-6,03891802	L118	8468	-4,95541716
L88	5318569	-7,01090288	L86	5281377	-6,02399826	L120	12575	-4,8484931
L59	-	-6,99612141	L53	44259428	-6,02327681	L8	439533	-4,88010693
L29	14730437	-6,98740673	L116	101926662	-6,00692606	L127	10750461	-4,79011345
L11	-	-6,97609949	L57	44259476	-6,00599861	L123	689043	-4,7579546
L5	5281643	-6,96847343	L132	73399	-6,00123978	L81	932	-4,72044325
L58	44259784	-6,96268892	L4	5280805	-5,99394751	L84	5280961	-4,71642828
L111	-	-6,95250034	L46	-	-5,95050573	L121	370	-4,67762518
L131	5273570	-6,9274292	L115	5281858	-5,95303631	L122	637542	-4,51111221
L14	10169367	-6,92368221	L95	5319411	-5,93977356	L117	72	-4,41065502
L93	5484010	-6,9066391	L67	5280746	-5,93559361	L28	21606527	-4,36896276
L109	-	-6,8912611	L113	161306	-5,91586876	L119	135	-4,14384604
L49	102402404	-6,87265778	L22	10095180	-5,9095273	L33	44258837	-4,04783487
L31	-	-6,86194658	L54	161557	-5,90190649			
L35	11664897	-6,84208584	L78	-	-5,89060402			
L50	-	-6,8408308	L92	5315459	-5,88204241			
L97	-	-6,77591085	L83	503737	-5,82376671			
L107	13831061	-6,76028585	L63	5280442	-5,77633429			
L45	5318646	-6,7592802	L3	5280459	-5,7656579			
L87	5271805	-6,72329235	L129	5281417	-5,74650431			
L77	13984470	-6,70705032	L51	5281672	-5,72261143			
L110	-	-6,6845212	L64	5280704	-5,70525694			
L32	-	-6,67373276	L79	5281605	-5,65707207			
L13	-	-6,64931679	L125	637775	-5,65674591			

Annexe-MP (Maladie de Parkinson)_Données supplémentaires

Tableau VI-A2 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la protéine kinase C (PKC) (ID PDB 4RA4).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref2	86727584	-7,43722725	L69	9851181	-6,97922039	L48	5281953	-5,86849499
L17	-	-8,92879486	L109	-	-6,92274666	L129	5281417	-5,85990191
L19	-	-8,79580402	L45	5318646	-6,91690445	L113	161306	-5,84900761
L15	-	-8,67897224	L135	45027869	-6,88088799	L86	5281377	-5,78881598
L11	-	-8,48094368	L93	5484010	-6,8745532	L127	10750461	-5,78145027
L16	-	-8,41943073	L52	138911134	-6,81708813	L56	5282154	-5,76584101
L14	10169367	-8,347229	L91	5281600	-6,81113148	L40	5281654	-5,74758863
L39	-	-8,29510784	L25	5318761	-6,79196787	L130	72307	-5,73597145
L35	11664897	-8,24154854	L3	5280459	-6,7694006	L133	5316262	-5,71176767
L18	10191345	-8,1458931	L50	-	-6,76572752	L131	5273570	-5,66892242
L38	10975022	-8,01530838	L108	72193637	-6,76179552	L20	5280863	-5,66318417
L13	-	-7,96412277	L2	5280804	-6,73557043	L51	5281672	-5,54617739
L55	-	-7,95005131	L92	5315459	-6,73182774	L63	5280442	-5,53636217
L44	24204448	-7,92130423	L106	146798	-6,71009111	L1	5280343	-5,49851084
L36	-	-7,90686798	L88	5318569	-6,69319963	L103	65084	-5,48061895
L46	-	-7,84606791	L110	-	-6,68795586	L104	11250133	-5,40680885
L30	-	-7,8205986	L94	5320644	-6,68300724	L100	9064	-5,36546946
L4	5280805	-7,8009181	L24	5318767	-6,67069292	L80	5281617	-5,25994539
L37	-	-7,75870085	L23	5316673	-6,62855864	L125	637775	-5,23105526
L47	-	-7,70921612	L74	5281675	-6,60379791	L102	72277	-5,21685171
L33	44258837	-7,6041503	L111	-	-6,5990839	L70	5280445	-5,20839691
L99	-	-7,60163307	L116	101926662	-6,59622335	L79	5281605	-5,17913151
L134	445586343	-7,5597744	L107	13831061	-6,52848196	L85	5280378	-5,17715073
L7	5320835	-7,54500818	L42	6455477	-6,52742481	L124	445858	-5,14367533
L43	5481663	-7,52716446	L41	5318645	-6,49959421	L54	161557	-5,13768864
L10	-	-7,52206945	L77	13984470	-6,46214247	L8	439533	-5,1286459
L53	44259428	-7,48555231	L66	5280441	-6,45466232	L82	440735	-5,10801029
L12	-	-7,4619441	L9	5490064	-6,44847441	L62	5280443	-5,08384895
L90	91886695	-7,41425753	L22	10095180	-6,44576979	L101	72276	-5,03701305
L112	-	-7,39158106	L105	72193645	-6,44053793	L122	637542	-4,98771
L49	102402404	-7,35610056	L87	5271805	-6,42342424	L81	932	-4,89893293
L58	44259784	-7,34423733	L5	5281643	-6,39770031	L84	5280961	-4,88057232
L32	-	-7,30046082	L78	-	-6,37255955	L118	8468	-4,87194872
L59	-	-7,28211737	L72	13093777	-6,36974859	L123	689043	-4,79558802
L34	5320686	-7,24080944	L128	5281718	-6,34856176	L119	135	-4,40517759
L98	-	-7,23572302	L83	503737	-6,32800913	L120	12575	-4,30924416
L89	16723322	-7,21487522	L73	12309350	-6,32014751	L121	370	-4,26821423
L67	5280746	-7,17222548	L65	5491384	-6,29011202	L117	72	-4,26263952
L29	14730437	-7,16728687	L115	5281858	-6,27645731			
L57	44259476	-7,15115356	L76	11294177	-6,22097349			
L96	5281696	-7,14480639	L75	114776	-6,19611216			
L28	21606527	-7,11110163	L126	1794427	-6,17327452			
L27	5489470	-7,10048532	L61	5352001	-6,15229845			
L6	10167806	-7,09538889	L71	12304738	-6,14076853			
L95	5319411	-7,07304144	L21	5282102	-6,08293486			
L97	-	-7,05572033	L114	167551	-6,05180073			
L68	5282150	-7,05140638	L60	5281699	-5,98267078			
L31	-	-7,02756882	L64	5280704	-5,96075249			
L26	6325460	-6,98076868	L132	73399	-5,95584869			

Annexe-MP (Maladie de Parkinson)_Données supplémentaires

Tableau VI-A3 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (ID PDB 37AE).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref3	34755	-9,56874657	L56	5282154	-6,34281158	L104	11250133	-5,30420589
L18	10191345	-8,968606	L6	10167806	-6,3022933	L79	5281605	-5,29666662
L34	5320686	-8,56582928	L83	503737	-6,29839325	L85	5280378	-5,29594564
L15	-	-7,92389107	L112	-	-6,29337549	L32	-	-5,29156399
L55	-	-7,88027573	L135	45027869	-6,28455782	L123	689043	-5,28340816
L36	-	-7,75652218	L35	11664897	-6,27932167	L28	21606527	-5,27403593
L49	102402404	-7,74001551	L48	5281953	-6,27719212	L53	44259428	-5,19530678
L16	-	-7,71262836	L40	5281654	-6,26861811	L1	5280343	-5,15647554
L17	-	-7,67509317	L62	5280443	-6,26667929	L124	445858	-5,14648581
L4	5280805	-7,63644123	L126	1794427	-6,23792315	L93	5484010	-5,0790453
L47	-	-7,44322014	L67	5280746	-6,15336514	L5	5281643	-5,06234694
L75	114776	-7,35682964	L102	72277	-6,13843775	L103	65084	-5,05633211
L24	5318767	-7,34708548	L60	5281699	-6,10197115	L111	-	-5,04896975
L68	5282150	-7,3228941	L113	161306	-6,08798742	L74	5281675	-5,01045132
L14	10169367	-7,30981302	L20	5280863	-6,01918554	L51	5281672	-4,9911375
L7	5320835	-7,2963047	L65	5491384	-6,01357746	L91	5281600	-4,99101543
L98	-	-7,28459024	L131	5273570	-5,99487686	L10	-	-4,85294104
L99	-	-7,24566126	L70	5280445	-5,98891068	L118	8468	-4,82853794
L37	-	-7,15860081	L45	5318646	-5,9752121	L63	5280442	-4,81450176
L95	5319411	-7,04428339	L110	-	-5,95283937	L120	12575	-4,79995489
L38	10975022	-7,03672314	L3	5280459	-5,89211464	L119	135	-4,65422249
L30	-	-7,01961613	L97	-	-5,89032698	L121	370	-4,50867224
L42	6455477	-7,00185156	L69	9851181	-5,84461403	L107	13831061	-4,46972132
L43	5481663	-6,99475098	L115	5281858	-5,8326869	L33	44258837	-4,44903946
L39	-	-6,96652555	L27	5489470	-5,82105017	L76	11294177	-4,43049908
L19	-	-6,94475269	L9	5490064	-5,81770754	L117	72	-4,41059971
L134	445586343	-6,89834118	L78	-	-5,81442595	L64	5280704	-4,20219707
L114	167551	-6,87210369	L13	-	-5,77571964	L86	5281377	-4,14303064
L57	44259476	-6,83415222	L12	-	-5,75389719	L130	72307	-4,09959888
L88	5318569	-6,78101254	L109	-	-5,73177576	L29	14730437	-3,41215849
L96	5281696	-6,74103451	L22	10095180	-5,70780802	L23	5316673	-3,28032279
L89	16723322	-6,73044872	L21	5282102	-5,70002604	L105	72193645	-3,16379118
L82	440735	-6,64708138	L125	637775	-5,67971754	L26	6325460	-2,98297262
L101	72276	-6,58596706	L90	91886695	-5,67764759	L58	44259784	-2,97507071
L2	5280804	-6,57459068	L132	73399	-5,66936779	L133	5316262	-2,30770016
L81	932	-6,55791235	L44	24204448	-5,63909721	L92	5315459	-1,53546059
L116	101926662	-6,54969835	L59	-	-5,61437464	L106	146798	0,814117372
L41	5318645	-6,54409409	L84	5280961	-5,58319378	L108	72193637	0,04892205
L71	12304738	-6,51909924	L66	5280441	-5,57111692			
L87	5271805	-6,50679016	L31	-	-5,55769682			
L46	-	-6,47402	L77	13984470	-5,50349045			
L100	9064	-6,46113062	L127	10750461	-5,43853807			
L11	-	-6,44571924	L94	5320644	-5,40672445			
L73	12309350	-6,4398675	L61	5352001	-5,40157366			
L8	439533	-6,42623615	L25	5318761	-5,38079548			
L128	5281718	-6,4234252	L129	5281417	-5,37923574			
L50	-	-6,3851037	L52	138911134	-5,36557674			
L80	5281617	-6,38486576	L122	637542	-5,33696508			
L72	13093777	-6,34404469	L54	161557	-5,31945848			

Annexe-MP (Maladie de Parkinson)_Données supplémentaires

Tableau VI-A4 : Résultats de docking du ligand de référence et de 135 polyphénols avec la monoamine oxydase B (MAO-B) (ID PDB 2V5Z).

Code du ligand	CID	Score (kcal/mol)	(Suite)			(Suite)		
Ref4	643975	-14,8642263	L6	10167806	-7,03088427	L117	72	-5,40982008
L36	-	-12,7087097	L68	5282150	-7,02362061	L122	637542	-5,3293004
L29	14730437	-11,7769785	L85	5280378	-6,99707031	L88	5318569	-5,28933525
L57	44259476	-11,1411266	L63	5280442	-6,97437334	L106	146798	-5,23382282
L16	-	-11,0041389	L100	9064	-6,90951872	L119	135	-5,07047987
L114	167551	-10,8535891	L62	5280443	-6,85637379	L95	5319411	-5,02713776
L7	5320835	-10,7585192	L55	-	-6,80634499	L97	-	-4,83022928
L53	44259428	-10,6784334	L79	5281605	-6,79656601	L39	-	-4,39385033
L116	101926662	-10,450264	L61	5352001	-6,77379274	L44	24204448	-4,24536276
L43	5481663	-10,2292871	L45	5318646	-6,73308563	L32	-	-3,91957211
L115	5281858	-9,74219036	L60	5281699	-6,72765827	L134	445586343	-3,91527867
L83	503737	-9,54602909	L84	5280961	-6,72325611	L15	-	-3,80639195
L4	5280805	-9,45994663	L80	5281617	-6,68846703	L33	44258837	-3,71773791
L24	5318767	-9,45734882	L70	5280445	-6,68245363	L67	5280746	-3,63421679
L58	44259784	-9,34437561	L22	10095180	-6,60007095	L59	-	-3,63203001
L41	5318645	-9,15676403	L127	10750461	-6,55924559	L110	-	-3,42583179
L21	5282102	-9,00819302	L101	72276	-6,50678492	L12	-	-3,36627769
L104	11250133	-9,00572872	L87	5271805	-6,49916267	L50	-	-3,24890327
L128	5281718	-8,96338558	L47	-	-6,48584318	L90	91886695	-2,99744511
L69	9851181	-8,91852951	L56	5282154	-6,47275066	L111	-	-2,99404955
L5	5281643	-8,88715839	L8	439533	-6,47153616	L107	13831061	-2,99270892
L113	161306	-8,87443733	L48	5281953	-6,46035051	L25	5318761	-2,94123101
L130	72307	-8,79542923	L82	440735	-6,3980031	L35	11664897	-2,50106597
L71	12304738	-8,71570873	L91	5281600	-6,38003349	L31	-	-2,15006423
L86	5281377	-8,71211433	L102	72277	-6,35808802	L109	-	-1,89155889
L65	5491384	-8,63925171	L93	5484010	-6,3487668	L10	-	-1,78578722
L76	11294177	-8,6355257	L54	161557	-6,33776045	L133	5316262	-1,75442886
L2	5280804	-8,59064388	L125	637775	-6,33616781	L11	-	-1,37077963
L23	5316673	-8,52997017	L89	16723322	-6,33068037	L46	-	-0,95721089
L26	6325460	-8,42616367	L30	-	-6,27511311	L99	-	-0,42720800
L73	12309350	-8,42125702	L49	102402404	-6,25517464	L108	72193637	-0,28999301
L135	45027869	-8,39873791	L42	6455477	-6,24322128	L19	-	1,18206143
L52	138911134	-8,39125347	L40	5281654	-6,2248106	L38	10975022	2,91120887
L75	114776	-8,31371593	L81	932	-6,20683336	L17	-	5,28772545
L132	73399	-8,24284077	L124	445858	-6,1965785	L18	10191345	5,53153944
L66	5280441	-8,19977474	L103	65084	-6,12762928	L37	-	11,3763199
L77	13984470	-8,09899712	L51	5281672	-6,10770464	L98	-	15,5441532
L64	5280704	-8,09602642	L13	-	-6,05264044	L112	-	19,6776657
L126	1794427	-8,00724506	L105	72193645	-6,01461983			
L129	5281417	-7,99657679	L1	5280343	-5,99502707			
L14	10169367	-7,90307617	L92	5315459	-5,97170067			
L34	5320686	-7,79187775	L96	5281696	-5,91798639			
L131	5273570	-7,7439189	L123	689043	-5,77558041			
L78	-	-7,69602013	L121	370	-5,66012669			
L72	13093777	-7,66991806	L20	5280863	-5,61194801			
L9	5490064	-7,41331053	L94	5320644	-5,57792234			
L74	5281675	-7,35793161	L118	8468	-5,54293537			
L28	21606527	-7,0696516	L120	12575	-5,50154972			
L3	5280459	-7,03641272	L27	5489470	-5,48507118			

Annexe-MP (Maladie de Parkinson)_Données supplémentaires
Tableau VI-B : Propriétés physico-chimiques des ligands sélectionnés après le docking.

Code du Ligand	Toxicité	Poids moléculaire (g/mol)	LogP	LogS	H-donneur	H-accepteur	TPSA (Å ²)	Violation de Lipinski
Ref1	NO	231,14	-1,05	0,06	1	6	93,56	0
Ref2	NO	423,51	2,16	-5,79	2	3	58,37	1
Ref3	Yes	399,45	-3,88	-2,15	4	8	187,08	0
Ref4	Yes	783,54	-5,09	-4,72	7	19	350,10	4
L1	NO	302,24	2,01	-2,77	5	6	127,45	0
L2	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L3	NO	448,38	0,30	-3,08	7	10	186,37	1
L4	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L5	NO	464,38	-0,73	-2,55	8	11	206,60	2
L6	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L7	NO	626,52	-3,26	-2,32	11	16	285,75	3
L8	NO	304,25	1,28	-2,01	5	7	127,45	0
L9	NO	434,35	-0,09	-2,75	7	10	186,37	1
L10	NO	610,52	-1,88	-2,79	10	15	265,52	3
L11	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L12	NO	756,66	-3,03	-3,02	12	19	324,44	3
L13	NO	756,66	-3,38	-3,09	12	19	324,44	3
L14	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L15	NO	918,81	-2,08	-5,02	13	21	370,97	4
L16	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L17	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L18	NO	918,81	-2,44	-5,08	13	21	370,97	4
L19	NO	786,69	0,10	-5,36	10	17	301,05	4
L20	NO	286,24	2,31	-3,14	4	5	107,22	0
L21	NO	448,38	-0,44	-2,91	7	10	186,37	1
L22	NO	448,38	-0,22	-2,91	7	10	186,37	1
L23	NO	432,38	0,59	-3,44	6	9	166,14	1
L24	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L25	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L26	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L27	NO	594,52	-1,58	-3,15	9	14	245,29	3
L28	NO	594,52	-1,94	-3,22	9	14	245,29	3
L29	NO	610,52	-2,96	-2,69	10	15	265,52	3
L30	NO	756,66	-3,76	-2,86	12	19	324,44	3
L31	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L32	NO	740,66	-2,73	-3,39	11	18	304,21	3
L33	NO	740,66	-3,08	-3,45	11	18	304,21	3
L34	NO	594,52	1,53	-5,43	7	11	212,67	4
L35	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L36	NO	740,67	0,39	-5,67	9	15	271,59	4
L37	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L38	NO	902,81	-2,14	-5,44	12	20	350,74	4
L39	NO	756,67	0,09	-5,31	10	16	291,82	4
L40	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L41	NO	478,41	-0,43	-2,96	7	11	195,60	2
L42	NO	478,41	-0,21	-2,96	7	11	195,60	2
L43	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L44	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L45	NO	624,55	-1,58	-3,20	9	15	254,52	3
L46	NO	770,69	-2,72	-3,44	11	19	313,44	3
L47	NO	770,69	0,39	-5,72	9	16	280,82	4
L48	NO	346,29	2,32	-3,24	4	7	125,68	0
L49	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L50	NO	654,57	-1,57	-3,25	9	16	263,75	3
L51	NO	318,24	1,72	-2,41	6	7	147,68	1
L52	NO	479,37	-0,59	-2,45	8	12	229,66	2
L53	NO	626,52	-2,17	-2,42	11	16	285,75	3

L54	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L55	NO	772,66	-0,20	-4,95	11	17	312,05	4
L56	NO	320,25	0,99	-1,64	6	8	147,68	1
L57	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L58	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L59	NO	640,55	-1,87	-2,84	10	16	274,75	3
L60	NO	316,26	2,31	-3,19	4	6	116,45	0
L61	NO	314,29	2,70	-3,96	2	5	85,22	0
L62	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L63	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L64	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L65	NO	432,38	-0,11	-3,24	6	9	166,14	1
L66	NO	432,38	0,03	-2,92	7	9	177,14	1
L67	NO	564,50	-1,64	-3,15	8	13	225,06	3
L68	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L69	NO	578,52	-1,26	-3,47	8	13	225,06	3
L70	NO	286,24	2,13	-3,10	4	5	107,22	0
L71	NO	448,37	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L72	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L73	NO	448,38	-0,40	-2,88	7	10	186,37	1
L74	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L75	NO	448,38	-0,26	-2,56	8	10	197,37	1
L76	NO	462,41	-0,10	-3,29	6	10	175,37	1
L77	NO	492,43	-0,09	-3,34	6	11	184,60	2
L78	NO	478,41	-0,39	-2,93	7	11	195,60	2
L79	NO	270,24	2,42	-3,46	3	4	86,99	0
L80	NO	284,27	2,72	-3,87	2	4	75,99	0
L81	NO	272,26	2,61	-2,45	3	5	86,99	0
L82	NO	288,25	2,31	-2,09	4	6	107,22	0
L83	NO	418,40	0,37	-2,59	5	9	145,91	0
L84	NO	270,24	2,42	-3,17	3	4	86,99	0
L85	NO	268,27	3,02	-3,95	1	3	55,76	0
L86	NO	432,38	-0,11	-2,95	6	9	166,14	1
L87	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L88	NO	566,52	5,43	-8,79	4	8	151,98	3
L89	NO	568,53	5,61	-7,78	4	9	151,98	3
L90	NO	582,56	5,91	-8,19	3	9	140,98	3
L91	NO	538,46	4,82	-7,97	6	8	173,98	3
L92	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L93	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L94	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L95	NO	582,52	5,13	-8,43	5	9	172,21	3
L96	NO	580,54	5,73	-9,20	3	8	140,98	3
L97	NO	552,49	5,12	-8,38	5	8	162,98	3
L98	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L99	NO	728,66	2,90	-8,57	7	13	231,13	4
L100	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L101	NO	290,27	1,64	-1,74	5	6	110,38	0
L102	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L103	NO	306,27	1,35	-1,37	6	7	130,61	1
L104	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L105	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L106	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L107	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L108	NO	594,52	2,89	-3,37	11	13	240,99	3
L109	NO	578,53	3,19	-3,73	10	12	220,76	3
L110	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L111	NO	610,52	2,60	-3,01	12	14	261,22	3
L112	NO	898,78	4,14	-5,00	17	20	371,60	4
L113	NO	320,47	5,94	-7,65	2	3	57,53	2
L114	NO	348,53	6,72	-8,68	2	3	57,53	2
L115	NO	346,51	6,50	-8,14	2	3	57,53	2
L116	NO	372,55	7,06	-8,95	2	3	57,53	2
L117	NO	154,12	0,80	-0,63	3	4	77,76	0

Annexe

.....

L118	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L119	NO	138,12	1,09	-0,99	2	3	57,53	0
L120	NO	168,15	1,10	-1,04	2	4	66,76	0
L121	NO	170,12	0,50	-0,27	4	5	97,99	0
L122	NO	164,16	1,49	-1,50	2	3	57,53	0
L123	NO	180,16	1,20	-1,14	3	4	77,76	0
L124	NO	194,19	1,50	-1,55	2	4	66,76	0
L125	NO	224,21	1,51	-1,60	2	5	75,99	0
L126	NO	354,31	-0,65	-1,49	6	8	164,75	1
L127	NO	198,22	0,30	-0,70	3	4	69,92	0
L128	NO	390,39	0,45	-2,95	6	8	139,84	1
L129	NO	340,28	-1,50	-1,82	5	8	145,91	0
L130	NO	354,36	3,41	-3,77	0	6	55,38	0
L131	NO	376,40	1,86	-2,53	4	7	108,61	0
L132	NO	358,39	3,38	-3,24	2	6	77,38	0
L133	NO	376,40	1,13	-2,09	5	7	119,61	0
L134	NO	580,58	0,87	-3,11	5	13	174,99	2
L135	NO	522,55	0,22	-2,58	6	11	167,53	3

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Aali, Y., Ebrahimi, S., Shiraseb, F., & Mirzaei, K. (2022). The association between dietary polyphenol intake and cardiometabolic factors in overweight and obese women: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00974-8>
- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Chaudhuri, K. R., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Aatif, M. (2023). Current Understanding of Polyphenols to Enhance Bioavailability for Better Therapies. *Biomedicines*, 11(7), 2078. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11072078>
- Abbas, M., Saeed, F., Anjum, F. M., Afzaal, M., Tufail, T., Bashir, M. S., Ishtiaq, A., Hussain, S., & Suleria, H. A. R. (2017). Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*, 20(7), 1689–1699. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1182296>
- Abdelgawad, M. A., Sayed, A. R., Abdelgawad, M. A., Morsy, M. A., Azzam, R. A., & Abdel-Sattar, E. A. (2022). Development of bromo- and fluoro-based α , β -unsaturated ketones as highly potent MAO-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Molecular Structure*, 1266, 133545. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133545>
- Abdul-Latif, R., Stupans, I., Allahham, A., Adhikari, B., & Thrimawithana, T. (2021). Natural antioxidants in the management of Parkinson's disease: Review of evidence from cell line and animal models. *Journal of Integrative Medicine*, 19(4), 300-310. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2021.03.007>
- Abu-Melha, A., Edrees, M. M., Riyadh, S. M., Abdelaziz, M. R., Elfiky, A. A., & Gomha, S. M. (2020). Clean grinding technique: A facile synthesis and in silico antiviral activity of hydrazones, pyrazoles, and pyrazines bearing thiazole moiety against SARS-CoV-2 main protease (Mpro). *Molecules*, 25(19), 4565. <https://doi.org/10.3390/molecules25194565>
- Adcock, S. A., & McCammon, J. A. (2006). Molecular dynamics: Survey of methods for simulating the activity of proteins. *Chemical Reviews*, 106(5), 1589–1615. <https://doi.org/10.1021/cr040426m>
- Adekeye, A. O., Olajide, O. J., Olopade, J. O., Fasina, O. B., Akinmolayan, J. D., Fadaka, A. O.,... Oboh, G. (2023). Flavonoid glycoside fraction of Ginkgo biloba extract modulates antioxidants imbalance in vanadium-induced brain damage. *AIMS Neuroscience*, 10(2), 178-189. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2023015>
- Adelusi, T. I., Oyedele, A.-Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Ukachi, C. D., Idris, M. O., et al. (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked*, 29, 100880. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100880>
- Ahmed, H.H., Shousha, W.G., El-Mezayen, H.A., El-Toumy, S.A., Sayed, A.H., & Ramadan, A.R. (2017). Biochemical and molecular evidences for the antitumor potential of *Ginkgo biloba* leaves extract in rodents. *Acta Biochimica Polonica*, 64, 25–33.
- Ahmed, M. H., Karkush, S. I., Ali, S. A., & Mohammed, A. A. (2024). Phytochemicals: A New Arsenal in Drug Discovery. *International Journal of Medical Science and Dental Health*, 10(01), 29–44. <https://doi.org/10.55640/ijmsdh-10-01-03>
- Akaberi, M., Baharara, H., Amiri, M. S., Moghadam, A. T., Sahebkar, A., & Emami, S. A. (2023). Ginkgo biloba: An updated review on pharmacological, ethnobotanical, and phytochemical studies. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 9, 100331. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2023.100331>

- Akhlaghi, M., Ghobadi, S., Hosseini, M. M., Gholami, Z., & Mohammadian, F. (2018). Flavanols are potential anti-obesity agents, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(7), 675–690. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.009>
- Akhtar, A., Gupta, S. M., Dwivedi, S., Kumar, D., Shaikh, M. F., & Negi, A. (2022). Preclinical models for Alzheimer's disease: Past, present, and future approaches. *ACS Omega*, 7(51), 47504–47517. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05609>
- Akomeng, N., & Adusei, S. (2021). Organic solvent extraction and spectrophotometric quantification of total phenolic content of soil. *Heliyon*, 7, e08388. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08388>
- Alaklabi, S., Roy, A. M., Attwood, K., George, A., O'Connor, T., Early, A., Levine, E. G., & Gandhi, S. (2022, October 20). Real-world outcomes with alpelisib in metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A single institution experience. *Frontiers in Oncology*, 12, 1012391. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1012391>
- Albuquerque, B. R., Heleno, S. A., Oliveira, M. B. P. P., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2020). Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges. *Food Function*, 12, 14–29. <https://doi.org/10.1039/C9FO01606G>
- Aljarba, N. H., Hasnain, M. S., Bin-Meferij, M. M., & Alkahtani, S. (2022). An in-silico investigation of potential natural polyphenols for the targeting of COVID main protease inhibitor. *Journal of King Saud University - Science*, 34(7), 102214. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102214>
- Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Kaushik, A., Kujawska, M., & Batiha, G.E.-S. (2022). Ginkgo biloba in the management of the COVID-19 severity. *Archives of Pharmacal Research*, 355, e2200188. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200188>
- Allinger, N. L. (1977). Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Journal of the American Chemical Society*, 99(25), 8127–8134. <https://doi.org/10.1021/ja00467a001>
- Allnutt, A. B., Waters, A. K., Kesari, S., & Yenugonda, V. M. (2020). Physiological and pathological roles of Cdk5: Potential directions for therapeutic targeting in neurodegenerative disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(9), 1218–1230. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00096>
- Almehmadi, M., Allahyani, M., Alsaiari, A.A., Alshammari, M.K., Alharbi, A.S., Hussain, K.H., ... Imran, M. (2022). A Glance at the Development and Patent Literature of Tecovirimat: The First-in-Class Therapy for Emerging Monkeypox Outbreak. *Viruses*, 14, 1870. <https://doi.org/10.3390/v14091870>
- Alshehri, S. A., Wahab, S., & Almoyad, M. A. A. (2023). In silico identification of potential protein kinase C alpha inhibitors from phytochemicals from IMPPAT database for anticancer therapeutics: a virtual screening approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2252086>
- Alzain, A. A., Elbadwi, F. A., & Alsamani, F. O. (2022). Discovery of novel TMPRSS2 inhibitors for COVID-19 using in silico fragment-based drug design, molecular docking, molecular dynamics, and quantum mechanics studies. *Informatics in Medicine Unlocked*, 29, 100870. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100870>
- Amiot, M. J., Riva, C., & Vinet, A. (2016). Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: A systematic review. *Obesity Reviews*, 17(6), 573–586. <https://doi.org/10.1111/obr.12409>
- Anastassova, N., Genova, P., Kostadinova, A., Evstatieva, L., Atanasova, M., Todorova, M., & Philipov, S. (2022). Study on the Neuroprotective, Radical-Scavenging and MAO-B Inhibiting Properties of New Benzimidazole Arylhydrazones as Potential Multi-Target Drugs for the Treatment of Parkinson's Disease. *Antioxidants*, 11(5), Article 884. <https://doi.org/10.3390/antiox11050884>

Andreyev, H. J., Norman, A. R., Cunningham, D., Oates, J. R., Clarke, P. A. (2001). Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *British Journal of Cancer*, 85(5), 692–696. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1964>

Andrews, D. H. (1930). The relation between the Raman spectra and the structure of organic molecules. *Physical Review*, 36(3), 544–554. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.544>

Annunziata, G., Capó, X., Quetglas-Llabrés, M., Monserrat-Mesquida, M., Tejada, S., Tur, J., Ciampaglia, R., Guerra, F., Maisto, M., Tenore, G., et al. (2021). Ex vivo study on the antioxidant activity of a winemaking by-product polyphenolic extract (Taurisolo) on human neutrophils. *Antioxidants*, 10(7), 1009. <https://doi.org/10.3390/antiox10071009>

Arab, L., Khan, F., & Lam, H. (2013). Tea consumption and cardiovascular disease risk. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(6), 1651S–1659S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058313>

Arbo, B. D., André-Miral, C., Nasre-Nasser, R. G., Schimith, L. E., Santos, M. G., Costa-Silva, D., Muccillo-Baisch, A.L., Hort, M. A. (2020). Resveratrol derivatives as potential treatments for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 103. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00103>

Arciniegas Ruiz, S. M., & Eldar-Finkelman, H. (2022). Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitors: Preclinical and Clinical Focus on CNS-A Decade Onward. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14, 792364. doi:10.3389/fnmol.2021.792364

Askarova, S., Umbayev, B., Masoud, A.-R., Kaiyrylkyzy, A., Safarova, Y., Tsoy, A., Olzhayev, F., & Kushugulova, A. (2020). The links between the gut microbiome, aging, modern lifestyle and Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00104>

Aslam, B., Basit, M., Nisar, M. A., Khurshid, M., & Rasool, M. H. (2017). Proteomics: Technologies and their applications. *Journal of Chromatographic Science*, 55(3), 182–196. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw172>

Atreya, C. E., Van Cutsem, E., Bendell, J. C., André, T., Schellens, J. H., Gordon, M. S., ... & Stenzinger, A. (2019). Molecular determinants of response to BRAF inhibition in BRAF-mutant colorectal cancer. *Gastroenterology*, 156(3), 704-717. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.016

Aziz, T.A., Hussain, S.A., Mahwi, T.O., Ahmed, Z.A., Rahman, H.S., & Rasedee, A. (2018). The efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract as an adjuvant in type 2 diabetes mellitus patients ineffectively managed with metformin: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 735–742. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S157936>

B

Babkin, I.V., & Babkina, I.N. (2015). The origin of the variola virus. *Viruses*, 7, 1100-1112. <https://doi.org/10.3390/v7031100>

Bagayoko, D. (2014). Understanding density functional theory (DFT) and completing it in practice. *AIP Advances*, 4(12), 127`04. <https://doi.org/10.1063/1.4903408>

Bahadoran, Z., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2013). Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: A review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 43. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-43>

Bálint, D., & Jäntschi, L. (2021). Comparison of molecular geometry optimization methods based on molecular descriptors. *Mathematics*, 9(22), 2855. <https://doi.org/10.3390/math9222855>

Banin, R.M., Machado, M.M.F., de Andrade, I.S., Carvalho, L.O.T., Hirata, B.K.S., de Andrade, H.M., Júlio, V.d.S., de Souza Figueiredo Borges Ribeiro, J., Cerutti, S.M., Oyama, L.M., et al. (2021). *Ginkgo biloba* extract (GbE) attenuates obesity and anxious/depressive like behaviours induced by ovariectomy. *Scientific Reports*, 11, 44. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80338-3>

- Barbalho, S.M., Direito, R., Laurindo, L.F., Marton, L.T., Guiguer, E.L., Goulart, R.d.A., Tofano, R.J., Carvalho, A.C.A., Flato, U.A.P., Capelluppi Tofano, V.A., et al. (2022). *Ginkgo biloba* in the aging process: A narrative review. *Antioxidants*, 11, 525. <https://doi.org/10.3390/antiox11040525>
- Bassani, D., Pavan, M., Bolcato, G., Sturlese, M., & Moro, S. (2022). Re-exploring the ability of common docking programs to correctly reproduce the binding modes of non-covalent inhibitors of SARS-CoV-2 protease Mpro. *Pharmaceuticals*, 15, 180. <https://doi.org/10.3390/ph15020180>
- Bazzari, F. H., & Bazzari, A. H. (2022). BACE1 Inhibitors for Alzheimer's disease: The past, present, and any future? *Molecules*, 27(24), 8823. <https://doi.org/10.3390/molecules27248823>
- Behl, T., Kaur, D., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Zengin, G., et al. (2021). Role of monoamine oxidase activity in Alzheimer's disease: An insight into the therapeutic potential of inhibitors. *Molecules*, 26(12), 3724. <https://doi.org/10.3390/molecules26123724>
- Belščak-Cvitanović, A., Durgo, K., Huđek, A., Bačun-Družina, V., & Komes, D. (2018). Overview of polyphenols and their properties. In C. M. Galanakis (Ed.), *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications* (pp. 3–44). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100735-5.00001-0>
- Belwal, T., Giri, L., Bahukhandi, A., Tariq, M., Kewlani, P., Bhatt, I. D., et al. (2019). "*Ginkgo biloba*." In *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements* (pp. 241-250). San Diego, California, United States: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00021-4>
- Benbouguerra, N., Hornedo-Ortega, R., Garcia, F., El Khawand, T., Saucier, C., & Richard, T. (2021). Stilbenes in grape berries and wine and their potential role as anti-obesity agents: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 362–381. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.01.018>
- Bertrand, J. A., Thieffine, S., Vulpetti, A., et al. (2003). Structural characterization of the GSK-3 β active site using selective and non-selective ATP-mimetic inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 333(2), 393-407. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.08.031>
- Besednova, N., Andryukov, B., Zaporozhets, T., Kryzhanovsky, S., Kuznetsova, T., Fedyanina, L., ... Zvyagintseva, T. (2020). Algae polyphenolic compounds and modern antibacterial strategies: Current achievements and immediate prospects. *Biomedicines*, 8(10), 342. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100342>
- Beusen, D. D., Shands, E. F. B., Karasek, S. F., Marshall, G. R., & Dammkoehler, R. A. (1996). Systematic search in conformational analysis. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, Conformational Analysis*, 370(2), 157–171. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(96\)04565-4](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(96)04565-4)
- Bezuneh, T. T., & Kebede, E. M. (2015). UV—Visible spectrophotometric quantification of total polyphenol in selected fruits. *International Journal of Nutrition & Food Sciences*, 4, 397. <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20150405.15>
- Bhadauriya, P., Varshney, V., & Goyal, A. (2023). Molecular Docking-Based Identification of Potential Natural Neuroprotective Molecules for Parkinson's Disease. *Chemistry & Biodiversity*, 20(10), e202300979. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300979>
- Bhidayasiri, R., Fahn, S., Weiner, W. J., Gronseth, G. S., Sullivan, K. L., & Zesiewicz, T. A.; American Academy of Neurology. (2013). Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 81(5), 463-469. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d86b6>
- Biernacka, P., Adamska, I., & Felisiak, K. (2023). The Potential of *Ginkgo biloba* as a Source of Biologically Active Compounds—A Review of the Recent Literature and Patents. *Molecules*, 28(14), 3993. <https://doi.org/10.3390/molecules28103993>
- Binda, C., Li, M., Hubalek, F., Restelli, N., Edmondson, D. E., & Mattevi, A. (2007). Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(23), 5848-5852. <https://doi.org/10.1021/jm070677y>
- Birsan, R. I., Wilde, P., Waldron, K. W., & Rai, D. K. (2019). Recovery of polyphenols from brewer's spent grains. *Antioxidants*, 8(9), 380. <https://doi.org/10.3390/antiox8090380>

- Bisht, S., Ahmad, F., Sawaimoon, S., Bhatia, S., & Das, B. R. (2014). Molecular spectrum of KRAS, BRAF, and PIK3CA gene mutation: determination of frequency, distribution pattern in Indian colorectal carcinoma. *Medical Oncology*, 31, 124. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0124-3>
- Bitencourt-Ferreira, G., & Azevedo, W. F. de. (2019). Molegro Virtual Docker for docking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2053, 149–167. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10
- Bittner, L. K., Schonbichler, S. A., Bonn, G. K., & Huck, C. (2013). Near infrared spectroscopy (NIRS) as a tool to analyze phenolic compounds in plants. *Current Analytical Chemistry*, 9(3), 417–423. <https://doi.org/10.2174/15734110113099990037>
- Blaive, B., Legsaï, G., & Laï, R. (1995). Title of the article. *Journal of Molecular Structure*, 354, 245–250. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)08409-5](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)08409-5)
- Bo, Z. (2023). Reinvestigation of Heisenberg's Uncertainty Principle and a New Deduction of Schrodinger Equation - Spinvector Motion II. *International Journal of Physics*, 11, 81–87. <https://doi.org/10.12691/ijp-11-2-4>
- Boateng, I. D., & Yang, X.-M. (2021). Effect of different drying methods on product quality, bioactive and toxic components of *Ginkgo biloba* L. seed. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101, 3290–3297. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11359>
- Boateng, I. D. (2022). A critical review of ginkgolic acids in *Ginkgo biloba* leaf extract (EGb): Toxicity and technologies to remove ginkgolic acids and their promising bioactivities. *Food & Function*, 13(18), 9226–9242. <https://doi.org/10.1039/d2fo01322d>
- Boccaccino, A., Borelli, B., Intini, R., Antista, M., Bensi, M., Rossini, D., et al. (2022, June). Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: real-life data from an Italian multicenter experience. *ESMO Open*, 7(3), 100506. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100506>
- Boccellino, M., & D'Angelo, S. (2020). Anti-Obesity Effects of Polyphenol Intake: Current Status and Future Possibilities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5642. <https://doi.org/10.3390/ijms21155642>
- Bogacz, A., Karasiewicz, M., Dziekan, K., Procyk, D., Górská-Paukszta, M., Kowalska, A., Mikołajczyk, P.L., Ożarowski, M., & Czerny, B. (2016). Impact of Panax ginseng and *Ginkgo biloba* extracts on expression level of transcriptional factors and xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *Herba Polonica*, 61, 42–54.
- Bolton, E. E., Wang, Y., Thiessen, P. A., & Bryant, S. H. (2008). PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. *Chemical Reviews*, 4, 217–241. [https://doi.org/10.1016/S1574-1400\(08\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S1574-1400(08)00012-1)
- Borenstein, R., Hanson, B.A., Markosyan, R.M., Gallo, E.S., Narasipura, S.D., Bhutta, M., Shechter, O., Lurain, N.S., Cohen, F.S., Al-Harhi, L., et al. (2020). Ginkgolic acid inhibits fusion of enveloped viruses. *Scientific Reports*, 10, 4746. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61671-5>
- Born, M., & Oppenheimer, R. (1927). Zur Quantentheorie Der Molekeln. *Annalen Der Physik*, 389(20), 457–484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>
- Bosman, F. T. (2009). Les biomarqueurs prédictifs dans le cancer colorectal. *Revue Médicale Suisse*, 211, 1513–1518.
- Bouraoui, A., Fath Allah, M., Blaive, B., & Gallo, R. (1990). Title of the article. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (6), 1211–1214. <https://doi.org/10.1039/P29900001211>
- Braun, L., & Cohen, M. (2017). *Essential Herbs & Natural Supplements*. Chatswood, Australia: Elsevier.
- Brejyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2021). Enzyme models—From catalysis to prodrugs. *Molecules*, 26(11), 3248. <https://doi.org/10.3390/molecules26113248>
- Briguglio, G., Costa, C., Pollicino, M., Giambò, F., Catania, S., & Fenga, C. (2020). Polyphenols in cancer prevention: New insights. *International Journal of Functional Nutrition*, 1, 9. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91812>
- Brooijmans, N. (2008). 27 Docking methods, ligand design, and validating data sets in the structural genomics ERA Natasja.
- Brooijmans, N. (2009). Docking methods, ligand design, and validating data sets in the structural genomics era. In G. Jenny & E. Philip (Eds.), *Structural Bioinformatics* (pp. 635-663). John Wiley and Sons.
- Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S., & Karplus, M. (1983). CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 4(2), 187-217. <https://doi.org/10.1002/jcc.540040211>
- Brotelle, T., & Bay, J.-O. (2016). PI3K-AKT-mTOR pathway: Description, therapeutic development, resistance, predictive/prognostic biomarkers and therapeutic applications for cancer. *Bulletin du Cancer*, 103(1), 18-29. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.09.011>
- BROUTIER, L., & CASTETS, M. (2012, May). DCC, comeback of a suppressor gene in colorectal cancer. *Med Sci (Paris)*, 28(5), 465-468. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012285007>
- Buhrman, G., Wink, G., & Mattos, C. (2007). Transformation efficiency of RasQ61 mutants linked to structural features of the switch regions in the presence of Raf. *Structure*, 15(12), 1618-1629. <https://doi.org/10.1016/j.str.2007.10.011>
- Burkhard, P., Dominici, P., Borri-Voltattorni, C., Jansonius, J. N., & Malashkevich, V. N. (2001). Structural insight into Parkinson's disease treatment from drug-inhibited DOPA decarboxylase. *Nature Structural Biology*, 8(11), 963-967. <https://doi.org/10.1038/nsb1101-963>

C

- Cai, Z. Y., Zhang, B., Xu, W. P., Zhang, Y. M., Qiao, Y. J., & Huang, W. (2017). Ginkgo biloba extract in vascular protection: Molecular mechanisms and clinical applications. *Current Vascular Pharmacology*, 15(6), 532–548. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170801151019>
- Campos, F., Peixoto, A. F., Fernandes, P. A. R., Coimbra, M. A., Mateus, N., de Freitas, V., Fernandes, I., & Fernandes, A. (2021). The antidiabetic effect of grape pomace polysaccharide-polyphenol complexes. *Nutrients*, 13(12), 4495. <https://doi.org/10.3390/nu13124495>
- Cao, J., Wang, H., Zhang, W., Cao, F., Ma, G., & Su, E. (2018). Tailor-Made Deep Eutectic Solvents for Simultaneous Extraction of Five Aromatic Acids from *Ginkgo biloba* Leaves. *Molecules*, 23(12), 3214. <https://doi.org/10.3390/molecules23123214>
- Car, I., Dittmann, A., Klobučar, M., Grbčić, P., Kraljević Pavelić, S., & Sedić, M. (2023). Secretome screening of BRAFV600E-mutated colon cancer cells resistant to Vemurafenib. *Biology*, 12(4), 608. <https://doi.org/10.3390/biology12040608>
- Carreras, C. W., & Santi, D. V. (1999). The catalytic mechanism and structure of thymidylate kinase. *Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) Journal*, 13(10), 1865–1874. <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.10.1865>
- Case, D. A., Cheatham III, T. E., Darden, T., Gohlke, H., Luo, R., Merz Jr, K. M., ... & Kollman, P. A. (2005). The Amber biomolecular simulation programs. *Journal of computational chemistry*, 26(16), 1668-1688. <https://doi.org/10.1002/jcc.20290>
- Cattivelli, A., Conte, A., Martini, S., & Tagliazucchi, D. (2022). Cooking and in vitro digestion modulate the anti-diabetic properties of red-skinned onion and dark purple eggplant phenolic compounds. *Foods*, 11(3), 689. <https://doi.org/10.3390/foods11030689>

- Cha, H.-R., Lee, M.-R., & Cho, H.-J. (2023). Natural Products as Potential Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *Biomedical Science Letters*, 29(3), 121–129. <https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.3.121>
- Chakraborty, C., Bhattacharya, M., Sharma, A.R., Dhama, K. (2022). Evolution, epidemiology, geographical distribution, and mutational landscape of newly emerging monkeypox virus. *Geroscience*, 44, 2895–2911. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00659-4>
- Chan, W. W., Wise, S. C., Kaufman, M. D., Ahn, Y. M., Ensinger, C. L., Haack, T., et al. (2011). Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell*, 19(4), 556–568. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.03.003>
- Chandrasekara, A., & Shahidi, F. (2012). Bioaccessibility and antioxidant potential of millet grain phenolics as affected by simulated in vitro digestion and microbial fermentation. *Journal of Functional Foods*, 4(1), 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.11.008>
- Chang, T.-T., Chen, Y.-A., Li, S.-Y., & Chen, J.-W. (2021). Nrf-2 mediated heme oxygenase-1 activation contributes to the anti-inflammatory and renal protective effects of *Ginkgo biloba* extract in diabetic nephropathy. *Journal of Ethnopharmacology*, 266, 113474. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113474>
- Chang, Y., Hawkins, B. A., Du, J. J., Groundwater, P. W., Hibbs, D. E., & Lai, F. (2023). A guide to in silico drug design. *Pharmaceutics*, 15(1), 49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>
- Chan-Tack, K.M., Harrington, P.R., Choi, S.-Y., Myers, L., O'Rear, J., Seo, S., ... Sherwat, A.I. (2019). Assessing a drug for an eradicated human disease: US Food and Drug Administration review of tecovirimat for the treatment of smallpox. *The Lancet Infectious Diseases*, 19, e221–e224. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30788-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30788-6)
- Chemical Computing Group Inc. (2014). Molecular Operating Environment (MOE).
- ChemSpider. (n.d.). Search and share chemistry. Retrieved from <http://www.chemspider.com/>
- Chen, I.-J., & Foloppe, N. (2008). Conformational sampling of druglike molecules with MOE and Catalyst: Implications for pharmacophore modeling and virtual screening. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48(9), 1773–1791. <https://doi.org/10.1021/ci800130k>
- Chen, D., Sun, S., Cai, D., & Kong, G. (2017). Induction of mitochondrial-dependent apoptosis in T24 cells by a selenium (Se)-containing polysaccharide from *Ginkgo biloba* L. leaves. *International Journal of Biological Macromolecules*, 101, 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.050>
- Chen, Y., Fu, C., Wu, Z., Xu, H., Liu, H., Schneider, H., & Lin, J. (2021). *Ginkgo biloba*. *Trends in Genetics*, 37(6), 488–489. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.03.008>
- Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., et al. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(22), 10282–10286. <https://doi.org/10.1021/jm300871x>
- Choudhari, A. S., Mandave, P. C., Deshpande, M., Ranjekar, P., & Prakash, O. (2019). Phytochemicals in Cancer Treatment: From Preclinical Studies to Clinical Practice. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1614. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01614>
- Cirillo, G., Curcio, M., Vittorio, O., Iemma, F., Restuccia, D., Spizzirri, U.G., Puoci, F., & Picci, N. (2013). Polyphenol Conjugates and Human Health: A Perspective Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(3), 326–337. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.752289>
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2007). The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Molecular Neurodegeneration*, 2, 22. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-2-22>
- Colizzi, C. (2018). The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 5, 184–196. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.01.003>

- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *Journal of the American Medical Association*, 311(16), 1670–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Corbeil, C. R., & Moitessier, N. (2009). Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 3. Impact of input ligand conformation, protein flexibility, and water molecules on the accuracy of docking programs. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(4), 997–1009. <https://doi.org/10.1021/ci8004176>
- Corcoran, R. B., Ebi, H., Turke, A. B., Coffee, E. M., Nishino, M., Cogdill, A. P., ... & Shapiro, G. I. (2012). BRAF gene amplification can promote acquired resistance to MEK inhibitors in cancer cells harboring the BRAF V600E mutation. *Science Signaling*, 5(246), ra84. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2003112>
- Corcoran, R. B., André, T., Atreya, C. E., Schellens, J. H., Yoshino, T., Bendell, J. C., ... & Van Cutsem, E. (2018). Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*, 8(4), 428–443. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1226>
- Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., & Mattei, J. (2018). The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Frontiers in Nutrition*, 5, 87. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087>
- Costa, M., Sezgin-Bayindir, Z., Losada-Barreiro, S., Paiva-Martins, F., Saso, L., & Bravo-Díaz, C. (2021). Polyphenols as antioxidants for extending food shelf-life and in the prevention of health diseases: Encapsulation and interfacial phenomena. *Biomedicines*, 9(12), 1909. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121909>
- Cox, H., Melgaard, M., & Syrjanen, V. J. J. (2021a). Maximum ionization in restricted and unrestricted Hartree-Fock theory. *Atoms*, 9(1), 13. <https://doi.org/10.3390/atoms9010013>
- Cox, H., Melgaard, M., & Syrjanen, V. J. J. (2021b). Maximum ionization in restricted and unrestricted Hartree-Fock theory. *Atoms*, 9(1), 13. <https://doi.org/10.3390/atoms9010013>
- Crozier, A., Del Rio, D., & Clifford, M. N. (2010). Bioavailability of dietary flavonoids and phenolic compounds. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 446–467. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.007>
- Cruz, A. R., & Ermler, W. C. (2023). Algorithmic design of geometric data for molecular potential energy surfaces. *Algorithms*, 16(1), 6. <https://doi.org/10.3390/a16010006>
- Cruz-Vicente, P., Passarinha, L. A., Silvestre, S., & Gallardo, E. (2021). Recent developments in new therapeutic agents against Alzheimer and Parkinson diseases: In-Silico approaches. *Molecules*, 26(8), 2193. <https://doi.org/10.3390/molecules26082193>
- Cruz-Vicente, P., Passarinha, L. A., Silvestre, S., & Gallardo, E. (2022). Unveiling the biopathway for the design of novel COMT inhibitors. *Drug Discovery Today*, 27(10), 103328. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.07.013>
- Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
- Cutrim, C. S., & Cortez, M. A. S. (2018). A review on polyphenols: Classification, beneficial effects and their application in dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 71(3), 564–578. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12490>
- Cvejić, J., Atanacković Krstonošić, M., Mikulić, M., & Miljić, U. (2022). Chapter 7—Polyphenols. In C. M. Galanakis (Ed.), *Nutraceutical and Functional Food Components* (2nd ed., pp. 243–312). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85052-0.00007-0>

D

- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08289-y>
- D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 43(4), 348–361.
- Das, J., Ramani, R., & Suraju, M. O. (2016). Polyphenol compounds and PKC signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1860(10), 2107–2121. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.06.022>
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., ... Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
- Debelo, H., Li, M., & Ferruzzi, M. G. (2020). Processing influences on food polyphenol profiles and biological activity. *Current Opinion in Food Science*, 32, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.05.004>
- DeFeudis, F. V., Ginkgo Biloba Research Group. (2003). The safety of Ginkgo biloba in humans. *Phytotherapy Research*, 17(5), 540–544. <https://doi.org/10.1002/ptr.1157>
- Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P. E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2012). Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(14), 1818–1892. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>
- de Oliveira, W. P., Biasoto, A. C. T., Marques, V. F., dos Santos, I. M., Magalhães, K., Correa, L. C., Negro-Dellacqua, M., Miranda, M. S., de Camargo, A. C., & Shahidi, F. (2017). Phenolics from winemaking by-products better decrease VLDL-cholesterol and triacylglycerol levels than those of red wine in Wistar rats. *Journal of Food Science*, 82(10), 2432–2437. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13900>
- De Rijke, E., Out, P., Niessen, W. M. A., Ariese, F., Gooijer, C., & Brinkman, U. A. T. (2006). Analytical separation and detection methods for flavonoids. *Journal of Chromatography A*, 1112(1-2), 31–63. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.01.106>
- de Souza, G.A., de Marqui, S.V., Matias, J.N., Guiguer, E.L., & Barbalho, S.M. (2020). Effects of *Ginkgo biloba* on Diseases Related to Oxidative Stress. *Planta Medica*, 86(6), 376–386. <https://doi.org/10.1055/a-1177-0390>
- de Sousa, N. F., Scotti, L., de Moura, É. P., et al. (2022). Computer aided drug design methodologies with natural products in the drug research against Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 20(5), 857–885. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666211005145952>
- DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., & Stewart, J. J. P. (1985). Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general-purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, 107, 3902–3909. <https://doi.org/10.1021/ja00299a024>
- Dias, M.A., Sampaio, A.L.L., Venosa, A.R., de Alencar Meneses, E., & Oliveira, C.A.C.P. (2015). The chemopreventive effect of *Ginkgo biloba* extract 761 against cisplatin ototoxicity: A pilot study. *International Tinnitus Journal*, 9, 12–19.
- Dighe, S. N., Deora, G. S., De la Mora, E., et al. (2016). Discovery and structure-activity relationships of a highly selective butyrylcholinesterase inhibitor by structure-based virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(16), 7683–7689. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00356>

Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, 13(1), 273. <https://doi.org/10.3390/nu13010273>

Dini, I., & Grumetto, L. (2022). Recent Advances in Natural Polyphenol Research. *Molecules*, 27(24), 8777. <https://doi.org/10.3390/molecules27248777>

Directeur général de l'OMS. (2022). Urgence de santé publique d'intérêt international relative à la monkeypox. Organisation mondiale de la santé. <https://www.who.int/news/item/23-07-2022-emergency> (consulté le 28 février 2023).

Ditchfield, R., Hehre, W. J., & Pople, J. A. (1971). Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 54(2), 724–728. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>

Dnyandev, K. M., Babasaheb, G. V., Chandrashekhar, K. V., Chandrakant, M. A., & Vasant, O. K. (2021). A Review on molecular docking. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, 22(3), 60–68. <https://doi.org/10.9734/irjpac/2021/v22i330396>

Domingo, L. R. (2016). Molecular electron density theory: A modern view of reactivity in organic chemistry. *Molecules*, 21(10), 1319. <https://doi.org/10.3390/molecules21101319>

Domínguez Avila, J. A., Rodrigo García, J., González Aguilar, G. A., & De La Rosa, L. A. (2017). The antidiabetic mechanisms of polyphenols related to increased glucagon-like peptide-1 (GLP1) and insulin signaling. *Molecules*, 22(6), 903. <https://doi.org/10.3390/molecules22060903>

Dong, K.-L., Lin, S., Wu, Q.-L., Su, R.-X., Wu, Z.-L., Dong, H.-Y., Li, H.-L., & Zhang, W.-D. (2020). A new bilobalide isomer and two cis-coumaroylated flavonol glycosides from *Ginkgo biloba* leaves. *Fitoterapia*, 142, 104516. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104516>

Do Van, B., Zulkipli, I. N., Lin, H. C., Aluwi, M. F., Shaari, K., Lajis, N. H., Rullah, K., Ali, A. M., & Ahmad, S. (2016). Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiology of Disease*, 94, 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.011>

Doroszkiewicz, J., & Mroczo, B. (2022). New Possibilities in the Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 8902. <https://doi.org/10.3390/ijms23168902>

Duda-Chodak, A., & Tarko, T. (2023). Possible Side Effects of Polyphenols and Their Interactions with Medicines. *Molecules*, 28(6), 2536. <https://doi.org/10.3390/molecules28062536>

Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazza, E., Izzo, A. A., Novellino, E., & Santini, A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221–2243. <https://doi.org/10.1002/ptr.6412>

E

El Gharras, H. (2009). Polyphenols: Food sources, properties and applications—A review. *International Journal of Food Science & Technology*, 44(12), 2512–2518

Espay, A. J. (2022). Movement disorders research in 2021: Cracking the paradigm. *The Lancet Neurology*, 21, 10–11. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00413-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00413-0)

Ewing, T. J., Makino, S., Skillman, A. G., & Kuntz, I. D. (2001). DOCK 4.0: Search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 15(5), 411–428. <https://doi.org/10.1023/a:1011115820450>

F

Fadlan, A., & Nusantoro, Y. R. (2021). The Effect of Energy Minimization on The Molecular Docking of Acetone-Based Oxindole Derivatives. *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*, 6(1), 69–77. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v6i1.45467>

Fakhri, S., Abbaszadeh, F., Moradi, S. Z., Cao, H., Khan, H., & Xiao, J. (2022). Effects of Polyphenols on Oxidative Stress, Inflammation, and Interconnected Pathways during Spinal Cord

- Injury. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 8100195. <https://doi.org/10.1155/2022/8100195>
- Fan, Y., Jin, X., Man, C., & Gong, D. (2018). Does adjuvant treatment with *Ginkgo biloba* to statins have additional benefits in patients with dyslipidemia? *Frontiers in Pharmacology*, 9, 659. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00659>
- Fang, J., Wang, Z., Wang, P., & Wang, M. (2020). Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from *Ginkgo biloba*: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 1897–1905. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.100>
- Faris, A., Ibrahim, I. M., Al kamaly, O., Saleh, A., & Elhallaoui, M. (2023). Computer-aided drug design of novel derivatives of 2-amino-7,9-dihydro-8H-purin-8-one as potent Pan-Janus JAK3 inhibitors. *Molecules*, 28(15), 5914. <https://doi.org/10.3390/molecules28155914>
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759–767. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-I](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-I)
- Fearon, E. R., Cho, K. R., Nigro, J. M., Kern, S. E., Simons, J. W., Ruppert, J. M., ... Vogelstein, B. (1990). Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*, 247(4938), 49–56. <https://doi.org/10.1126/science.2294599>
- Fearnhead, N. S., Britton, M. P., & Bodmer, W. F. (2001). The ABC of APC. *Human Molecular Genetics*, 10(7), 721–733. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.721>
- Fedorova, Y., Tomova, T., Minchev, D., Turiyski, V., Draganov, M., & Argirova, M. (2020). Cytotoxic effect of *Ginkgo biloba* kernel extract on HCT116 and A2058 cancer cell lines. *Heliyon*, 6, e04941. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04941>
- Fedotov, A., Vakhrushev, A., Severyukhina, O., Sidorenko, A., Savva, Y., Klenov, N., & Soloviev, I. (2021). Theoretical basis of quantum-mechanical modeling of functional nanostructures. *Symmetry*, 13(5), 883. <https://doi.org/10.3390/sym13050883>
- Feng, Z., Yang, X., Zhang, L., Ansari, I. A., Khan, M. S., Han, S., & Feng, Y. (2018). Ginkgolide B ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction via modulating Lectin-like ox-LDL-receptor-1 and NADPH oxidase 4 expression and inflammatory cascades. *Phytotherapy Research*, 32(12), 2417–2427. <https://doi.org/10.1002/ptr.6186>
- Fenner, F., Henderson, D. A., Arita, I., et al. (1988). Smallpox and Its Eradication. *World Health Organization*, 3, 210–221. <https://doi.org/10.1093/ije/dym144>
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., & Parkin, D. M. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- Fermi, E. (1927). Zur Wellenmechanik des Stoßvorganges. *Zeitschrift für Physik*, 40(5), 399–402. <https://doi.org/10.1007/BF01486084>
- Ferrazzano, G. F., Amato, I., Ingenito, A., De Natale, A., & Pollio, A. (2009). Anti-cariogenic effects of polyphenols from plant stimulant beverages (cocoa, coffee, tea). *Fitoterapia*, 80(5), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.04.005>
- Fini, E. H., Ayat, S., & Pahlavan, F. (2022). Phenolic Compounds in the Built Environment. In M. Fiorino (Ed.), *Phenolic Compounds - Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99113>
- Fock, V. (1930). Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, 61(1), 126–148. <https://doi.org/10.1007/BF01340294>
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*, 10, 514–528. <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>
- Fuchs, C. S., Doi, T., Jang, R. W., Muro, K., Satoh, T., Machado, M., ... van Cutsem, E. (2018). Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and

gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncology*, 4(5), e180013. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0049>

Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., et al. (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739–1749. <https://doi.org/10.1021/jm0306430>

G

Gabriela, M. I., & Girish, G. (2017). Fruit processing by-products: A rich source for bioactive compounds and value-added products. In A. M. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.), *Food Processing By-Products and Their Utilization* (pp. 11–26). John Wiley & Sons.

Gandini, A., Puglisi, S., Pirrone, C., Martelli, V., Catalano, F., Nardin, S., et al. (2023, May 3). The role of immunotherapy in microsatellites stable metastatic colorectal cancer: State of the art and future perspectives. *Frontiers in Oncology*, 13, Article 1161048. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1161048>

Gao, H., Chen, X., Li, Y., Gao, X., Wang, J., Qian, M., et al. (2023). Quality evaluation of *Ginkgo biloba* leaves based on non-targeted metabolomics and representative ingredient quantification. *Journal of Chromatography B*, 1214, Article 123549. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123549>

Garbe, C., Abusaif, S., & Eigentler, T. K. (2014). Vemurafenib. In U. Martens (Ed.), *Small molecules in oncology. Recent results in cancer research* (Vol. 201, pp. 215–225). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54490-3_13

García, M. A., Gil, J., Ventoso, I., Guerra, S., Domingo, E., Rivas, C., & Esteban, M. (2006). Impact of protein kinase PKR in cell biology: From antiviral to antiproliferative action. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70(4), 1032–1060. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00027-06>

Garcia, D. R., de Souza, F. R., Guimarães, A. P., Valis, M., Pavelek, Z., Kuca, K., et al. (2019). Design of inhibitors of thymidylate kinase from Variola virus as new selective drugs against smallpox: Part II. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37(15), 4569–4579. <https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1554510>

Garcia, D. R., de Souza, F. R., Guimarães, A. P., Valis, M., Pavelek, Z., Kuca, K., et al. (2021). In Silico Studies of Potential Selective Inhibitors of Thymidylate Kinase from Variola virus. *Pharmaceuticals* (Basel), 14, Article 1027. <https://doi.org/10.3390/ph14101027>

García-Alfonso, P., Lièvre, A., Loupakis, F., Tadmouri, A., Khan, S., Barcena, L., et al. (2022, May). Systematic review of randomised clinical trials and observational studies for patients with RAS wild-type or BRAFV600E-mutant metastatic and/or unresectable colorectal cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 173, Article 103646. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103646>

Gargouri, B., Carstensen, J., Bhatia, H.S., Huell, M., Dietz, G.P.H., & Fiebich, B.L. (2018). Anti-neuroinflammatory effects of *Ginkgo biloba* extract EGb761 in LPS-activated primary microglial cell. *Phytomedicine*, 44, 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.062>

Gasmi, A., Mujawdiya, P. K., Noor, S., Lysiuk, R., Darmohray, R., Piscopo, S., Lenchyk, L., Antonyak, H., Dehtiarova, K., Shanaida, M., et al. (2022). Polyphenols in Metabolic Diseases. *Molecules*, 27(21), 6280. <https://doi.org/10.3390/molecules27216280>

Geerlings, P., & De Proft, F. (2002). Chemical reactivity as described by quantum chemical methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 3(4), 276–309. <https://doi.org/10.3390/i3040276>

George, D. M., Breckenridge, D. G., Welch, T. R., Tague, C. N., Lin, R., Yuan, J., et al. (2015). Optimized protein kinase C θ (PKC θ) inhibitors reveal only modest anti-inflammatory efficacy in a rodent model of arthritis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(1), 333–346. <https://doi.org/10.1021/jm5013006>

Gercek, Z., Jumamyrdova, S., Senturk, A. M. (2022). The Synthesis and Docking Study of Novel Compounds for Variola Virus. *European Journal of Advanced Chemistry Research*, 3, 1–7. <https://doi.org/10.24018/ejchem.2022.3.2.96>

- Gertz, H. J., & Kiefer, M. (2004). Review about *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 (*Ginkgo*). *Current Pharmaceutical Design*, 10(3), 261–264. <https://doi.org/10.2174/1381612043386437>
- Ghosh, D., & Scheepens, A. (2009). Vascular action of polyphenols. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(3), 322–331. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800218>
- Giri, K., Shrestha, B. K., Shakya, J., Sah, S. N., & Khanal, H. (2020). Antibacterial effect of green tea extract against multi drug resistant *Escherichia coli* isolated from urine sample of patients visiting tertiary care hospital of Eastern Nepal. *International Journal of Applied Sciences and Biotechnology*, 8(1), 45–51. <https://doi.org/10.3126/ijasbt.v8i1.27429>
- Glen, R. C., & Allen, S. C. (2003). Ligand-protein docking: Cancer research at the interface between biology and chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, 10(8), 763–767. <https://doi.org/10.2174/0929867033456479>
- Glimelius, B., Sorbye, H., Balteskard, L., Böhm, B., Choi, C. K., Croxford, M., et al. (2010). A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with the Nordic bolus 5-FU and folinic acid regimen or the bolus/infused de Gramont regimen (Lv5FU2) in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 21(suppl_8), viii215–viii215. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq202>
- Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R. K., Williamson, S. K., et al. (2004). A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(1), 23–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.046>
- Gómez, J., Simirgiotis, M., Manrique, S., Piñeiro, M., Lima, B., Bórquez, J., Feresin, G., & Tapia, A. (2021). UHPLC-ESI-OT-MS phenolics profiling, free radical scavenging, antibacterial and nematocidal activities of “yellow-brown resins” from *Larrea* spp. *Antioxidants*, 10(2), 185. <https://doi.org/10.3390/antiox10020185>
- Gong, C. X., Dai, C. L., Liu, F., & Iqbal, K. (2022). Multi-targets: An unconventional drug development strategy for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, Article 837649. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.837649>
- Gopal, J., Muthu, M., Paul, D., Kim, D.-H., & Chun, S. (2016). Bactericidal activity of green tea extracts: The importance of catechin containing nano particles. *Scientific Reports*, 6, 19710. <https://doi.org/10.1038/srep19710>
- Gouda, M. A., & Subbiah, V. (2023, April). Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: From melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open*, 8(2), Article 100788. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100788>
- Goufo, P., Singh, R. K., & Cortez, I. (2020). A reference list of phenolic compounds (including stilbenes) in grapevine (*Vitis vinifera* L.) roots, woods, canes, stems, and leaves. *Antioxidants*, 9(5), 398. <https://doi.org/10.3390/antiox9050398>
- Granato, D., Mocan, A., & Câmara, J. S. (2020). Is a higher ingestion of phenolic compounds the best dietary strategy? A scientific opinion on the deleterious effects of polyphenols in vivo. *Trends in Food Science & Technology*, 98, 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.017>
- Greenwood, J., Pham, H., & Rey, J. (2021). Opicapone: A third generation COMT inhibitor. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 4, Article 100083. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2020.100083>
- Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. *Nucleic Acids Research*, 39(Web Server issue), W270–W277. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr366>
- Grothey, A., Hubbard, J. M., Schmoll, H. J., Sobrero, A. F., Tabernero, J., Tu, D., et al. (2020). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 385(9983), 2020–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61900-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61900-8)

Guimarães, A. P., Ramalho, T. C., & França, T. C. C. (2014). Preventing the return of smallpox: Molecular modeling studies on thymidylate kinase from Variola virus. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 32, 1601–1612. <https://doi.org/10.1080/07391102.2013.830578>

Guimarães, A. P., de Souza, F. R., Oliveira, A. A., Gonçalves, A. S., de Alencastro, R. B., Ramalho, T. C., et al. (2015). Design of inhibitors of thymidylate kinase from Variola virus as new selective drugs against smallpox. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 91, 72–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.099>

H

Haelle, T. (2023, March 16). Colon cancer is rising among young adults. Here are signs to watch for. *National Geographic magazine. Science*. <https://www.nationalgeographic.com/science/article/colon-cancer-increasing-young-adults-symptoms>

Halgren, T. A. (1996). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5/6), 490–519. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6)

Halgren, T. A., Murphy, R. B., Friesner, R. A., Beard, H. S., Frye, L. L., Pollard, W. T., et al. (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1750–1759. <https://doi.org/10.1021/jm030644s>

Hamber, H. W., & Yu, L. H. S. (2021). Dyson's equations for quantum gravity in the Hartree–Fock approximation. *Symmetry*, 13(1), 120. <https://doi.org/10.3390/sym13010120>

Hamfjord, J., et al. (2012). Differential expression of miRNAs in colorectal cancer: comparison of paired tumor tissue and adjacent normal mucosa using high-throughput sequencing. *PLoS One*, 7(4), e34150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034150>

Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., et al. (2021). The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 26, 5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>

Han, S., Chio, C., Ma, T., Kognou, A. L. M., Shrestha, S., Chen, F., & Qin, W. (2021). Extracting flavonoid from *Ginkgo biloba* using lignocellulolytic bacteria *Paenarthrobacter* sp. and optimized via response surface methodology. *Biotechnology and Applied Microbiology*, 15(6), 867–878. <https://doi.org/10.1002/btpr.750>

Hansten, P.D., & Horn, J.R. (2017). *Top 100 Drug Interactions 2017*. Freeland, WA, USA: H&H Publications.

Hart, T. N., & Read, R. J. (1992). A multiple-start Monte Carlo docking method. *Proteins*, 13(3), 206–222. <https://doi.org/10.1002/prot.340130304>

He, X., Bernart, M.W., Nolan, G.S., Lin, L., & Lindenmaier, M.P. (2000). High-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry study of ginkgolic acid in the leaves and fruits of the ginkgo tree (*Ginkgo biloba*). *Journal of Chromatographic Science*, 38, 169–173.

Hedrén, E., Diaz, V., & Svanberg, U. (2002). Estimation of carotenoid accessibility from carrots determined by an in vitro digestion method. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(5), 425–430. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601330>

Heinzerling, L., Eigentler, T. K., Fluck, M., Hassel, J. C., Heller-Schenck, D., Leipe, J., et al. (2019, May 23). Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*, 4(3), e000491. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000491>

Himmelreich, N., Shen, N., Okur, V., Kim, D. R., Lakhani, S., Naveed, M., Prasov, L., Lee, J. H., Tan, W. H., & Wong, L. C. (2022). Spectrum of DDC variants causing aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and pathogenicity interpretation using ACMG-AMP/ACGS recommendations. *Molecular Genetics and Metabolism*, 137(4), 359–381. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.11.003>

- Hirata, B.K.S., Cruz, M.M., de Sá, R.D.C.C., Farias, T.S.M., Machado, M.M.F., Bueno, A.A., Alonso-Vale, M.I.C., & Telles, M.M. (2019). Potential anti-obesogenic effects of *Ginkgo biloba* observed in epididymal white adipose tissue of obese rats. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 284. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00284>
- Hoffmann, R. (1963). Extended Hückel Theory. *The Journal of Chemical Physics*, 39(6), 1397-1412. <https://doi.org/10.1063/1.1734452>
- Hogervorst Cvejić, J., Atanacković Krstonošić, M., Bursać, M., & Miljić, U. (2017). Polyphenols. In C. M. Galanakis (Ed.), *Nutraceutical and functional food components* (pp. 203–258). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805257-0.00007-7>
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, 136(3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- Hollman, P., & Katan, M. (1997). Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 51, 305–310. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(97\)89392-3](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(97)89392-3)
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Harris, C. C. (1991). p53 mutations in human cancers. *Science*, 253(5015), 49-53. DOI: 10.1126/science.1905840
- Hosoda, S., Kawazoe, Y., Shiba, T., Numazawa, S., & Manabe, A. (2020). Anti-Obesity Effect of Ginkgo Vinegar, a Fermented Product of Ginkgo Seed Coat, in Mice Fed a High-Fat Diet and 3T3-L1 Preadipocyte Cells. *Nutrients*, 12, 230. <https://doi.org/10.3390/nu12010230>
- Hossain, M. S., Karuniawati, H., Jairoun, A. A., Urbi, Z., Ooi, D. J., John, A., Lim, Y. C., et al. (2022). Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers*, 14(7), 1732. <https://doi.org/10.3390/cancers14071732>
- Hu, W., Sarengaowa, Guan, Y., & Feng, K. (2022). Biosynthesis of phenolic compounds and antioxidant activity in fresh-cut fruits and vegetables. *Frontiers in Microbiology*, 13, 906069. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.906069>
- Hu, Z., & Martí, J. (2022). Discovering and targeting dynamic drugging pockets of the oncogene KRAS-G12D. *Cancer Biology*. <https://doi.org/10.1101/2022.07.01.498403>
- Hua, Z., Wu, C., Fan, G., Tang, Z., & Cao, F. (2017). The antibacterial activity and mechanism of ginkgolide C15:1. *BMC Biotechnology*, 17, 5. <https://doi.org/10.1186/s12896-016-0337-7>
- Huang, W.-C., Chen, Y.-L., Liu, H.-C., Wu, S.-J., & Liou, C.-J. (2018). Ginkgolide C reduced oleic acid-induced lipid accumulation in HepG2 cells. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26, 1178–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.005>
- Huijberts, S. C. F. A., Boelens, M. C., Bernards, R., & Opdam, F. L. (2021). Mutational profiles associated with resistance in patients with BRAFV600E mutant colorectal cancer treated with Cetuximab and Encorafenib +/- Binimetinib or Alpelisib. *British Journal of Cancer*, 124, 176–182. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01147-2>
- Husch, T., Vaucher, A. C., & Reiher, M. (2018). Semiempirical molecular orbital models based on the neglect of diatomic differential overlap approximation. *International Journal of Quantum Chemistry*, 118, e25799. <https://doi.org/10.1002/qua.25799>
- Husch, T., & Reiher, M. (2018). Comprehensive analysis of the neglect of diatomic differential overlap approximation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 14, 5169-5179. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b00601>
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>

Hussein, A.A., Assad, H.C., & Rabeea, I.S. (2017). Antihyperlipidemic, Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Ginkgo biloba* in High Cholesterol Fed Rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9, 2163–2167.

I

Ibrahim, M.A., Ramadan, H.H., & Mohammed, R.N. (2021). Evidence that *Ginkgo biloba* could use in the influenza and coronavirus COVID-19 infections. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 32, 131-143. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0310>

Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Chemia Naissensis*, 3(1), 171-181. <https://doi.org/10.46793/ChemN3.1.171I>

J

Jain, A. N. (2003). Surflex: Fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(4), 499-511. <https://doi.org/10.1021/jm020406h>

Janku, F., Wheler, J. J., Hong, D. S., & Kurzrock, R. (2013). Bevacizumab-based treatment in colorectal cancer with a NRAS Q61K mutation. *Targeted Oncology*, 8(3), 183-188. <https://doi.org/10.1007/s11523-013-0266-9>

Ježek, Z., Szczeniowski, M. V., Miler, M. J., et al. (1987). The pathogenesis of human monkeypox: I. Clinical studies. *Infection, Disease, Epidemiology*, 5(5), 203-211. <https://doi.org/10.1159/000268811>

Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., et al. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>

Jia, L., Huang, S., Yin, X., Zan, Y., Guo, Y., Han, L., ... & Chen, G. (2009). A potential anti-tumor herbal medicine, Corilagin, inhibits ovarian cancer cell growth through blocking the TGF- β signaling pathways. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 9(1), 1-9. DOI: 10.1186/1472-6882-9-1

Jiang, W., & Hu, M. (2012). Mutual interactions between flavonoids and enzymatic and transporter elements responsible for flavonoid disposition via phase II metabolic pathways. *RSC Advances*, 2(17), 7948–7963. <https://doi.org/10.1039/C2RA20920K>

Jiang, B., Chen, H., Zhao, H., Wu, W., & Jin, Y. (2020). Structural features and antioxidant behavior of lignins successively extracted from ginkgo shells (*Ginkgo biloba* L). *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.164>

Jing, F.-Y., Zhou, Y.-Z., Wang, H.-Y., Yin, X.-L., & Zhang, Y.-Q. (2021). Enhancing antioxidant and anti-hyperglycaemic functions of *Ginkgo biloba* L. seeds using thermal detoxification. *Journal of Functional Foods*, 87, 104819. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104819>

Jorgensen, W. L., & Rives, J. T. (1988). Monte Carlo simulations of the hydrations of alkali and halide ions. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6), 1657-1666. <https://doi.org/10.1021/ja00213a001>

Juric, D., Castel, P., Griffith, M., Griffith, O. L., Won, H. H., Ellis, H., ... & Shapiro, G. I. (2019). Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI(3)K α inhibitor. *Nature*, 518(7538), 240-244. DOI: 10.1038/nature13948.

K

Kalita, D., Holm, D. G., LaBarbera, D. V., Petrash, J. M., & Jayanty, S. S. (2018). Inhibition of α -glucosidase, α -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds. *PLoS ONE*, 13(1), e0191025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191025>

Kandiah, N., Pai, M.-C., Senanarong, V., Looi, I., Ampil, E., Park, K. W., Karanam, A. K., & Christopher, S. (2017). Rivastigmine: The advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 697–707. <https://doi.org/10.2147/CIA.S129145>

- Karakaya, F., Şahin, B., Bülbül, A.S., Ceylan, Y., Kurt, E., & Tarakçı, M.F. (2020). Investigation of antimicrobial and antibiofilm effects of *Ginkgo biloba* L. *Research Journal of Biological Sciences*, 13, 28–36. <https://doi.org/10.3923/rjbsci.2020.28.36>
- Kawabata, K., Yoshioka, Y., & Terao, J. (2019). Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. *Molecules*, 24(20), 370. <https://doi.org/10.3390/molecules2420370>
- Kędzia, B., & Alkiewicz, J. (2006). Interakcje pomiędzy lekami roślinnymi stosowanymi w inhalacjach a lekami syntetycznymi stosowanymi doustnie*. *Postępy Fitoterapii*, 2, 105.
- Kelly, N., Kelly, A., & O'Mahony, J. (2019). Strategies for enrichment and purification of polyphenols from fruit-based materials. *Trends in Food Science & Technology*, 83, 248–258. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.10.007>
- Kesavan, P., Banerjee, A., Banerjee, A., Murugesan, R., Marotta, F., & Pathak, S. (2018). Chapter 17—An overview of dietary polyphenols and their therapeutic effects. In R. R. Watson, V. R. Preedy, & S. Zibadi (Eds.), *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (2nd ed., pp. 221–235). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00017-2>
- Khan, J., Deb, P., Priya, S., Medina, K., Devi, R., Walode, S., & Rudrapal, M. (2021). Dietary flavonoids: Cardioprotective potential with antioxidant effects and their pharmacokinetic, toxicological and therapeutic concerns. *Molecules*, 26(13), 4021. <https://doi.org/10.3390/molecules26134021>
- Khoddami, A., Wilkes, M. A., & Roberts, T. H. (2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18(2), 2328–2375. <https://doi.org/10.3390/molecules18022328>
- Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., & Lim, S. M. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & Nutrition Research*, 61(1), 1361779. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>
- Kim, Y., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2016). Polyphenols and glycemic control. *Nutrients*, 8(1), 17. <https://doi.org/10.3390/nu8010017>
- Kim, A., & Cohen, M. S. (2016, September). The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11(9), 907-916. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1201057>
- Kim, H., Seo, K.-H., & Yokoyama, W. (2020). Chemistry of pterostilbene and its metabolic effects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(43), 12836–12841. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04889>
- Kinzler, K. W., Nilbert, M. C., Su, L. K., & Vogelstein, B. (1991). Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*, 253(5020), 661-665. DOI: 10.1126/science.1651562
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935-949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Klute, K. A., Rothe, M., Garrett-Mayer, E., Mangat, P. K., Nazemzadeh, R., Yost, K. J., et al. (2022, November). Cobimetinib Plus Vemurafenib in patients with colorectal cancer with BRAF mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. *JCO Precision Oncology*, 6, e2200191. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00191>
- Kobayashi, S., Shinohara, M., Nagai, T., & Konishi, Y. (2013). Transport Mechanisms for Soy Isoflavones and Microbial Metabolites Dihydrogenistein and Dihydrodaidzein Across Monolayers and Membranes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 77(11), 2210–2217. <https://doi.org/10.1271/bbb.130373>
- Kobus, J., Flaczyk, E., Siger, A., Nogala-Kalucka, M., Korczak, J., & Pegg, R. B. (2009). Phenolic compounds and antioxidant activity of extracts of *Ginkgo* leaves. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 111, 1150-1160. <https://doi.org/10.1002/ejlt.200800299>

Koczor, C. A., Torres, R. A., & Lewis, W. (2013). Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 575-608. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-13>

Kohanoff, J. (2006). *Electronic structure calculations for solids and molecules: Theory and computational methods*. Cambridge University Press.

Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>

Kollman, P. A., Massova, I., Reyes, C., Kuhn, B., Huo, S., Chong, L., ... & Cheatham III, T. E. (2000). Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models. *Accounts of Chemical Research*, 33(12), 889-897. <https://doi.org/10.1021/ar000033j>

Kontogianni, V. G. (2014). Novel Techniques Towards the Identification of Different Classes of Polyphenols. In R. R. Watson (Ed.), *Polyphenols in Plants* (pp. 159–185). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397934-6.00008-5>

Kopetz, S., Hubbard, J. M., Schmoll, H. J., Sobrero, A. F., Tabernero, J., Tu, D., ... & Buyse, M. (2015). PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(15_suppl), 103.

Koszła, O., Stępnicki, P., Zięba, A., Grudzińska, A., Matosiuk, D., & Kaczor, A. A. (2021). Current Approaches and Tools Used in Drug Development against Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 11(6), 897. <https://doi.org/10.3390/biom11060897>

Kramer, B., Rarey, M., & Lengauer, T. (1999). Evaluation of the FLEXX incremental construction algorithm for protein-ligand docking. *Proteins*, 37(2), 228–241. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0134\(19991101\)37:2<228::aid-prot8>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0134(19991101)37:2<228::aid-prot8>3.0.co;2-8)

Krasteva, N., & Georgieva, M. (2022). Promising Therapeutic Strategies for Colorectal Cancer Treatment Based on Nanomaterials. *Pharmaceutics*, 14(6), 1213. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061213>

Kuhn, N., Klinger, B., Uhlitz, F., Sieber, A., Rivera, M., Klotz-Noack, K., et al. (2021). Mutation-specific effects of NRAS oncogenes in colorectal cancer cells. *Advances in Biological Regulation*, 79, 100778. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100778>

Kuipers, E., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., et al. (2015). Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15065, 1-25. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>

Kulić, Ž., Ritter, T., Röck, B., Elsäßer, J., Schneider, H., & Germen, S. (2022). A detailed view on the proanthocyanidins in Ginkgo extract EGb 761. *Natural Product Chemistry and Analysis*, 88, 398–404.

Kumar, M., Dahuja, A., Tiwari, S., Punia, S., Tak, Y., Amarowicz, R., Bhoite, A. G., Singh, S., Joshi, S., Panesar, P. S., et al. (2021). Recent trends in extraction of plant bioactives using green technologies: A review. *Food Chemistry*, 353, 129431. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129431>

Kumari, N., Anand, S., Shah, K., Chauhan, N. S., Sethiya, N. K., & Singhal, M. (2023). Emerging role of plant-based bioactive compounds as therapeutics in Parkinson's disease. *Molecules*, 28(22), 5588. <https://doi.org/10.3390/molecules28225588>

L

Lafarga, T., Villaró, S., Bobo, G., Simó, J., & Aguiló-Aguayo, I. (2019). Bioaccessibility and antioxidant activity of phenolic compounds in cooked pulses. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(7), 1816–1823. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14093>

- Lattanzio, V., Kroon, P. A., Quideau, S., & Treutter, D. (2008). Plant phenolics—secondary metabolites with diverse functions. In *Recent Advances in Polyphenol Research* (pp. 1–35). Wiley-Blackwell.
- Lauretti, E., Dincer, O., & Praticò, D. (2020). Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1867(5), 118664. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118664>
- Lawal, B. A., Ayipo, Y. O., Adekunle, A. O., Amali, M. O., Badeggi, U. M., Alananzeh, W. A., & Mordi, M. N. (2023). Phytoconstituents of *Datura metel* extract improved motor coordination in haloperidol-induced cataleptic mice: Dual-target molecular docking and behavioural studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 300, 115753. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115753>
- Lee, C. B., & Lawless, H. T. (1991). Time-course of astringent sensations. *Chemical Senses*, 16(3), 225–238. <https://doi.org/10.1093/chemse/16.3.225>
- Levine, A. J. (1997). p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88(3), 323-331. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81871-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81871-1)
- Li, A.-N., Li, S., Zhang, Y.-J., Xu, X.-R., Chen, Y.-M., & Li, H.-B. (2014). Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*, 6(12), 6020–6047. <https://doi.org/10.3390/nu6126020>
- Li, M., Li, B., Xia, Z.-M., Tian, Y., Zhang, D., Rui, W.-J., Dong, J.-X., & Xiao, F.-J. (2019). Anticancer Effects of Five Biflavonoids from *Ginkgo biloba* L. Male Flowers In Vitro. *Molecules*, 24, 1496. <https://doi.org/10.3390/molecules24081496>
- Li, C., Liu, K., Liu, S., Aerqin, Q., & Wu, X. (2020). Role of Ginkgolides in the Inflammatory Immune Response of Neurological Diseases: A Review of Current Literatures. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14, 45. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00045>
- Li, Y., Sheng, Y., Liu, J., Xu, G., Yu, W., Cui, Q., ... An, L. (2022). Hair-growth promoting effect and anti-inflammatory mechanism of *Ginkgo biloba* polysaccharides. *Carbohydrate Polymers*, 278, 118811. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118811>
- Li, Y., Xiao, J., Zhang, T., Zheng, Y., & Jin, H. (2022). Analysis of KRAS, NRAS, and BRAF mutations, microsatellite instability, and relevant prognosis effects in patients with early colorectal cancer: A cohort study in East Asia. *Frontiers in Oncology*, 12, 897548. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.897548>
- Lièvre, A., de la Fouchardière, C., Samalin, E., Benoist, S., Phelip, J. M., André, T., et al. (2020). BRAF V600E-mutant colorectal cancers: Where are we?. *Bulletin du Cancer*, 107(9), 881-895. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.017>
- Ligresti, G., Militello, L., Steelman, L. S., Cavallaro, A., Basile, F., Nicoletti, F., et al. (2009). PIK3CA mutations in human solid tumors: role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle*, 8(9), 1352–1358. <https://doi.org/10.4161/cc.8.9.8255>
- Ligresti, A., Moriello, A. S., Starowicz, K., Matias, I., Pisanti, S., De Petrocellis, L., ... & Di Marzo, V. (2019). Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 318(3), 1375-1387.
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., et al. (2016). An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of Type 2 diabetes. *Molecules*, 21(10), 1374. [doi:10.3390/molecules21101374](https://doi.org/10.3390/molecules21101374)
- Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A Review on applications of computational methods in drug screening and design. *Molecules*, 25(6), 1375. <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>
- Lin, X.-M., Li, S., Wang, J., Hu, Z., Jiang, H., & Yang, G. (2023). Membrane phospholipid peroxidation promotes loss of dopaminergic neurons in psychological stress-induced Parkinson's disease susceptibility. *Aging Cell*, 22(10), e13970. <https://doi.org/10.1111/accel.13970>

- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Lipinski, C.A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Lipkowitz, K. B., & Boyd, D. B. (Eds.). (1996). *Reviews in Computational Chemistry* (Vol. 8). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470125854>
- Lit, J.Z., & Shear, N.H. (2017). *Drug Eruption & Reaction Manual*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.
- Liu, P., & Pan, S. (2012). [Advance in study of ginkgolic acid contained in Ginkgo biloba preparations]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 37, 274-277.
- Liu, M., Bian, C., Zhang, J., et al. (2014). Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 4, 4383. <https://doi.org/10.1038/srep04383>
- Liu, J.-B., Munir, M., Yousaf, A., Naseem, A., & Ayub, K. (2019). Distance and adjacency energies of multi-level wheel networks. *Mathematics*, 7(1), 43. <https://doi.org/10.3390/math7010043>
- Liu, Y., Grimm, M., Dai, W.-T., Hou, M.-C., Xiao, Z.-X., & Cao, Y. (2020a). CB-Dock: A web server for cavity detection-guided protein-ligand blind docking. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(1), 138–144. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0228-6>
- Liu, H., Ye, M., & Guo, H. (2020b). An Updated Review of Randomized Clinical Trials Testing the Improvement of Cognitive Function of *Ginkgo biloba* Extract in Healthy People and Alzheimer's Patients. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1688. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01688>
- Liu, L., Wang, Y., Zhang, J., & Wang, S. (2021). Advances in the chemical constituents and chemical analysis of *Ginkgo biloba* leaf, extract, and phytopharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193, 113704. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113704>
- Liu, L. L., Ke, Z., Xu, W., Sun, L., & Ma, A.-C. (2022a). A strategy for quality control of *Ginkgo biloba* preparations based on UPLC fingerprint analysis and multi-component separation combined with quantitative analysis. *Chinese Medicine*, 17, 72. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00568-7>
- Liu, Q., Chen, L., Yin, W., Nie, Y., Zeng, P., & Yang, X. (2022b). Anti-tumor effect of ginkgetin on human hepatocellular carcinoma cell lines by inducing cell cycle arrest and promoting cell apoptosis. *Cell Cycle*, 21, 74–85. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1992399>
- Liu, X. G., Lu, X., Gao, W., Li, P., & Yang, H. (2022c). Structure, synthesis, biosynthesis, and activity of the characteristic compounds from *Ginkgo biloba* L. *Natural Product Reports*, 39(3), 474-511. <https://doi.org/10.1039/D1NP00091K>
- Liu, X., Zhou, Q., Hart, J. R., Xu, Y., Yang, S., Yang, D., et al. (2022d). Cryo-EM structures of cancer-specific helical and kinase domain mutations of PI3K α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(46), e2215621119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2215621119>
- Liu, W., Liu, X., Liu, W., et al. (2022e). Discovery of novel β -carboline derivatives as selective AChE inhibitors with GSK-3 β inhibitory property for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114095. [doi:10.1016/j.ejmech.2021.114095](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114095)
- Long, G. V., Menzies, A. M., Nagrial, A. M., Haydu, L. E., Hamilton, A. L., Mann, G. J., ... & Kefford, R. F. (2011). Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1239–1246. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.4327>
- López-Fernández, O., Domínguez, R., Pateiro, M., Munekata, P. E., Rocchetti, G., & Lorenzo, J. M. (2020). Determination of polyphenols using liquid chromatography–tandem mass spectrometry technique (LC–MS/MS): A review. *Antioxidants*, 9(6), 479. <https://doi.org/10.3390/antiox9060479>

López-Yerena, A., Domínguez-López, I., Vallverdú-Queralt, A., Pérez, M., Jáuregui, O., Escribano-Ferrer, E., & Lamuela-Raventós, R. (2021). Metabolomics technologies for the identification and quantification of dietary phenolic compound metabolites: An overview. *Antioxidants*, 10(5), 846. <https://doi.org/10.3390/antiox10060846>

Luca, S.V., Macovei, I., Bujor, A., Miron, A., Skalicka-Woźniak, K., Aprotosoai, A.C., & Trifan, A. (2020). Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60, 626-659. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>

Luo, L., Li, Y., Wang, D., Zhao, Y., Wang, Y., Li, F., Fang, J., Chen, H., Fan, S., & Huang, C. (2017). Ginkgolide B lowers body weight and ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet-induced obese mice correlated with pregnane X receptor activation. *RSC Advances*, 7, 37858–37866. <https://doi.org/10.1039/C7RA06300A>

M

Ma, W., Guo, A., Zhang, Y., Wang, H., Liu, Y., & Li, H. (2014). A review on astringency and bitterness perception of tannins in wine. *Trends in Food Science & Technology*, 40, 6–19. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.08.004>

Maes-Carballo, M., García-García, M., Martín-Díaz, M., Estrada-López, C. R., Iglesias-Álvarez, A., Filigrana-Valle, C. M., et al. (2023, April). A comprehensive systematic review of colorectal cancer screening clinical practices guidelines and consensus statements. *British Journal of Cancer*, 128(6), 946-957. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02070-4>

Mahadevan S, Park Y. (2008). Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *Journal of Food Science*, 73(1), R14-R19. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2007.00597.x

Maia, M. A., & Sousa, E. (2019). BACE-1 and γ -Secretase as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*, 12(1), 41. <https://doi.org/10.3390/ph12010041>

Malaquias, M. J., Magrinelli, F., & Bhatia, K. P. (2022). Breakthrough News in Adenoviral Vector-Mediated AADC Gene Therapy: Lessons from the Success in AADC Deficiency and Possible Future Applications. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(6), 737-738. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13503>

Malar, D. S., Prasanth, M. I., Brimson, J. M., Sharika, R., Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., & Tencomnao, T. (2020). Neuroprotective properties of green tea (*Camellia sinensis*) in Parkinson's disease: A review. *Molecules*, 25(17), 3926. <https://doi.org/10.3390/molecules25173926>

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans: I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 230S–242S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>

Manglik, A., Lin, H., Aryal, D. K., McCorvy, J. D., Dengler, D., Corder, G., Levit, A., et al. (2016). Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*, 537(7619), 185–190. <https://doi.org/10.1038/nature19112>

Mannino, G., Gentile, C., Ertani, A., Serio, G., & Berteà, C. (2021). Anthocyanins: Biosynthesis, distribution, ecological role, and use of biostimulants to increase their content in plant foods—A review. *Agriculture*, 11(3), 212. <https://doi.org/10.3390/agriculture11030212>

Manoharan, A., Rajamanickam, V., Mathivanan, N., Perumal, P. T., Arumugam, N., Periyasamy, L.,... Rajagopal, K. (2023). Assembling a Cinnamyl Pharmacophore in the C3-Position of Substituted Isatins via Microwave-Assisted Synthesis: Development of a New Class of Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease. *Molecules*, 28(16), 6167. <https://doi.org/10.3390/molecules28166167>

Mansour, H. M., Mohamed, A. F., Khatib, M. M., & El-Khatib, A. S. (2023). Pazopanib ameliorates rotenone-induced Parkinsonism in rats by suppressing multiple regulated cell death mechanisms. *Food and Chemical Toxicology*, 181, 114069. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114069>

- Mapelli, M., Massimiliano, L., Crovace, C., et al. (2005). Mechanism of CDK5/p25 binding by CDK inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(3), 671-679. doi:10.1021/jm049323m
- Maradesha, T., Patil, S. M., Al-Mutairi, K. A., Ramu, R., Madhunapantula, S. V., & Alqadi, T. (2022). Inhibitory effect of polyphenols from the whole green jackfruit flour against α -glucosidase, α -amylase, aldose reductase and glycation at multiple stages and their interaction: Inhibition kinetics and molecular simulations. *Molecules*, 27(6), 1888. https://doi.org/10.3390/molecules27061888
- Margină, D., Ungurianu, A., Purdel, C., & Nitulescu, G. M. (2022). Natural Remedies for a Healthy Heart: The Evidence-Based Beneficial Effects of Polyphenols. In *Plant Secondary Metabolites: Physico-Chemical Properties and Therapeutic Applications* (pp. 141–190). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-4779-6_6
- Marín, L., Miguélez, E. M., Villar, C. J., & Lombó, F. (2015). Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties. *BioMed Research International*, 2015, 905215. https://doi.org/10.1155/2015/905215
- Markovic, M., Ben-Shabat, S., & Dahan, A. (2020). Computational simulations to guide enzyme-mediated prodrug activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3621. https://doi.org/10.3390/ijms21103621
- Martin, E. J., & Critchlow, R. E. (1999). Beyond mere diversity: Tailoring combinatorial libraries for drug discovery. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 32–45. https://doi.org/10.1021/cc9800024
- Martín-Delgado, M. C., Martín Sánchez, F. J., Martínez-Sellés, M., Molero García, J. M., Moreno Guillén, S., Rodríguez-Artalejo, F., Ruiz-Galiana, J., et al. (2022). Monkeypox in humans: a new outbreak. *Revista Española de Quimioterapia*, 35(6), 509–518. https://doi.org/10.37201/req/059.2022
- Martins, N., Barros, L., & Ferreira, I. C. (2016). In vivo antioxidant activity of phenolic compounds: Facts and gaps. *Trends in Food Science & Technology*, 48, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.12.002
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352
- Matos, I., Elez, E., Capdevila, J., & Tabernero, J. (2016). Emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 21(3), 267-282. https://doi.org/10.1080/14728214.2016.1220535
- Mattioli, R., Francioso, A., Mosca, L., & Silva, P. (2020). Anthocyanins: A comprehensive review of their chemical properties and health effects on cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Molecules*, 25(17), 3809. https://doi.org/10.3390/molecules25173809
- Mauri, G., Bonazzina, E., Amatu, A., Tosi, F., Bencardino, K., Gori, V., et al. (2021). The evolutionary landscape of treatment for BRAFV600E mutant metastatic colorectal cancer. *Cancers*, 13(1), 137. https://doi.org/10.3390/cancers13010137
- McNamara, J. P., & Hillier, I. H. (2007). Semi-empirical molecular orbital methods including dispersion corrections for the accurate prediction of the full range of intermolecular interactions in biomolecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 9(19), 2362-2370. https://doi.org/10.1039/B701890H
- Meccariello, R., & D'Angelo, S. (2021). Impact of Polyphenolic-Food on Longevity: An Overview. *Antioxidants*, 10, 507. https://doi.org/10.3390/antiox10040507
- Medina-Franco, J. L., & Saldívar-González, F. I. (2020). Cheminformatics to characterize pharmacologically active natural products. *Biomolecules*, 10(11), 1566. https://doi.org/10.3390/biom10111566
- Mehlen, P., & Fearon, E. R. (2004, August 15). Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, 22(16), 3420-3428. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.019

- Mehlen, P., & Goldschneider, D. (2005). Les récepteurs à dépendance DCC et UNC5H: rôle de l'apoptose dans le contrôle de la tumorigenèse. *Journal de la Société de Biologie*, 199, 211–218. <https://doi.org/10.1051/jbio:2005022>
- Mendonca, P., Taka, E., & Soliman, K. F. A. (2019). Proteomic analysis of the effect of the polyphenol pentagalloyl glucose on proteins involved in neurodegenerative diseases in activated BV-2 microglial cells. *Molecular Medicine Reports*, 20(2), 1736–1746. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10435>
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146-157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Meng, M., Zhong, K., Jiang, T., Liu, Z., Kwan, H. Y., & Su, T. (2021). The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111717. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111717>
- Mennen, L.I., Walker, R., Bennetau-Pelissero, C., & Scalbert, A. (2005). Risks and safety of polyphenol consumption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 326S–329S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.326S>
- Merchlinsky, M., Albright, A., Olson, V., Schiltz, H., Merkeley, T., Hughes, C., Petersen, B., Challberg, M. (2019). The development and approval of tecoviromat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antiviral Research*, 168, 168-174. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.06.005>
- Miguel-Chávez, R. S. (2017). Phenolic antioxidant capacity: A review of the state of the art. *Phenolic Compounds—Biological Activity*, 8, 59–74.
- Mir, M. A., & Albaradie, R. S. (2015). Immunomodulation of inflammatory markers in activated macrophages by leaf extracts of *Ginkgo biloba*. *Advances in Neuroimmune Biology*, 6, 9–17. <https://doi.org/10.3233/NIB-150102>
- Mirzapoor Abbasabadi, Z., Hamed Asl, D., Rahmani, B., Shahbadori, R., Karami, S., Peymani, A., et al. (2023). KRAS, NRAS, BRAF, and PIK3CA mutation rates, clinicopathological association, and their prognostic value in Iranian colorectal cancer patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 37, e24868. <https://doi.org/10.1002/jcla.24868>
- Mitra, S., Tareq, A.M., Das, R., Bin Emran, T., Nainu, F., Chakraborty, A.J., Ahmad, I., Tallei, T.E., Idris, A.M., & Simal-Gandara, J. (2022). Polyphenols: A first evidence in the synergism and bioactivities. *Food Reviews International*, 1–23. <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2034896>
- Mittal, P., Nair, M., Mahajan, U. B., Singh, S. K., Chellappan, D. K., & Sachidanandan, M. (2023). A Review on Natural Antioxidants for Their Role in the Treatment of Parkinson's Disease. *Pharmaceuticals*, 16(7), 908. <https://doi.org/10.3390/ph16070908>
- Mochly-Rosen, D., Das, K., & Grimes, K. V. (2012). Targeting PKC: A novel approach to treat various diseases. *Pharmacological Research*, 65(6), 590-594. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.03.007
- Mohammad, T., Mathur, Y., & Hassan, M. (2020). InstaDock: A single-click graphical user interface for molecular docking-based virtual high-throughput screening. *Briefings in Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa279>
- Mohapatra, R.K., Mishra, S., Rabaan, A.A., Mohanty, A., Padhi, B.K., Sah, R. (2023). Monkeypox breakthrough infections and side-effects: Clarion call for next-gen novel vaccine. *New Microbes and New Infections*, 52, 101084. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101084>
- Moniot, S., Schutkowski, M., & Steegborn, C. (2013). Crystal structure analysis of human Sirt2 and its ADP-ribose complex. *Journal of Structural Biology*, 182(2), 136-143. doi:10.1016/j.jsb.2013.02.012
- Monteiro, A. F. M., Rostagno, M. A., & Sato, D. N. (2018). Computational Studies Applied to Flavonoids against Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, e7912765. <https://doi.org/10.1155/2018/7912765>

Montioli, R., & Borri Voltattorni, C. (2021). Aromatic Amino Acid Decarboxylase Deficiency: The Added Value of Biochemistry. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), Article 3146. <https://doi.org/10.3390/ijms22063146>

Morris, G. M., Huey, R., & Olson, A. J. (2008). Using AutoDock for ligand-receptor docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 24(1), 8.14.1-8.14.40. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>

Moussa, N., & Dayoub, N. (2023). Exploring the role of COX-2 in Alzheimer's disease: Potential therapeutic implications of COX-2 inhibitors. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(9), 101729. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101729>

Mrduljaš, N., Krešić, G., & Bilušić, T. (2017). Polyphenols: Food sources and health benefits. In M. C. Hueda (Ed.), *Functional Food* (pp. 23–41). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70409>

Mundlia, J., Ahuja, M., & Kumar, P. (2020). Enhanced biological activity of polyphenols on conjugation with gellan gum. *International Journal of Polymer Materials and Polymer Biomaterials*, 70(8), 712–729. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1755504>

Munin, A., & Edwards-Lévy, F. (2011). Encapsulation of natural polyphenolic compounds: A review. *Pharmaceutics*, 3(4), 793–829. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3040793>

Murkovic, M. (2003). Phenolic compounds. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (pp. 4507–4514). Elsevier.

Murugan, N. A., Muvva, C., Jeyarajpandian, C., Jeyakanthan, J., & Subramanian, V. (2020). Performance of Force-Field- and Machine Learning-Based Scoring Functions in Ranking MAO-B Protein–Inhibitor Complexes in Relevance to Developing Parkinson's Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), Article 7648. <https://doi.org/10.3390/ijms21207648>

Musa-Booth, T.O., Medugu, N., Adegboro, B. (2023). A review of the epidemiology, diagnosis, treatment, vaccines, and economic impact of human monkeypox (Mpox) outbreaks. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 24, 1-8.

Mutha, R. E., Tatiya, A. U., & Surana, S. J. (2021). Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: An overview. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 25. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00239-8>

N

Najmi, A., Javed, S. A., Al Bratty, M., & Alhazmi, H. A. (2022). Modern Approaches in the Discovery and Development of Plant-Based Natural Products and Their Analogues as Potential Therapeutic Agents. *Molecules*, 27(2), 349. <https://doi.org/10.3390/molecules27020349>

Nazzaro, F., Fratianni, F., de Feo, V., Battistelli, A., da Cruz, A. G., & Coppola, R. (2020). Polyphenols, the New Frontiers of Prebiotics. In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 94, pp. 35–89). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2020.08.002>

Neumann, U., Ufer, M., Jacobson, L. H., et al. (2018). The BACE-1 inhibitor CNP520 for prevention trials in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 10(11), e9316. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809316>

Neves, M. A. C., Totrov, M., & Abagyan, R. (2012). Docking and scoring with ICM: The benchmarking results and strategies for improvement. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 26(6), 675–686. <https://doi.org/10.1007/s10822-012-9547-0>

Newton, A. C. (2018). Protein kinase C: perfectly balanced. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 53(2), 208-230. <https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1450721>

Niedzwiecki, A., Roomi, M. W., Kalinovsky, T., & Rath, M. (2016). Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*, 8(9), 552. <https://doi.org/10.3390/nu8090552>

Nijveldt, R. J., van Nood, E., van Hoorn, D. E. C., Boelens, P. G., van Norren, K., & van Leeuwen, P. A. M. (2001). Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(4), 418–425. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.418>

Noor-E-Tabassum, Das, R., Lami, M. S., Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Idroes, R., Mohamed, A. A., Hossain, M. J., Dhama, K., Mostafa-Hedeab, G., & Emran, T. B. (2022, 28 février). *Ginkgo biloba*: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 8288818. <https://doi.org/10.1155/2022/8288818>

Nordberg, A., Ballard, C., Bullock, R., Darreh-Shori, T., & Somogyi, M. (2013). A review of butyrylcholinesterase as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 15(2), PCC.12r01412. <https://doi.org/10.4088/PCC.12r01412>

Novikov, A. S. (2020). Symmetry in quantum and computational chemistry. *Symmetry*, 12(12), 2028. <https://doi.org/10.3390/sym12122028>

Nwabufo, C. K., & Aigbogun, O. P. (2022). Diagnostic and therapeutic agents that target alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 269(11), 5762-5786. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11267-9>

Nowak, A., Kojder, K., Zielonka-Brzezicka, J., Wróbel, J., Bosiacki, M., Fabiańska, M., Wróbel, M., Sołek-Pastuszka, J., & Klimowicz, A. (2021). The use of *Ginkgo biloba* L. as a neuroprotective agent in the Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 1, 775034. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.775034>

Nwosu, O., Okaka, A. N. C., & Ubaoji, K. I. (2018). Evaluation of nutritional and anti-nutritional compositions of leaves of (maiden hair) tree found in Nigeria. *Journal of Experimental Research*, 6, 66–72. <https://doi.org/10.33945/SAMI/JER.2018.3.13>

O

Obrenovich, M., Li, Y., Tayahi, M., & Reddy, V. P. (2022). Polyphenols and Small Phenolic Acids as Cellular Metabolic Regulators. *Current Issues in Molecular Biology*, 44, 4152–4166. <https://doi.org/10.1177/09636897221002818>

Ogino, S., Noshio, K., Kirkner, G. J., Shima, K., Irahara, N., Kure, S., ... & Fuchs, C. S. (2009). PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(9), 1477–1484. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6544>

Ogunwobi, O. O., Mahmood, F., & Akingboye, A. (2020). Biomarkers in colorectal cancer: Current research and future prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 5311. <https://doi.org/10.3390/ijms21155311>

O'Hare, T., Eide, C. A., & Deininger, M. W. (2008). New Bcr-Abl inhibitors in chronic myeloid leukemia: keeping resistance in check. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 17(6), 865-878. <https://doi.org/10.1517/13543784.17.6.865>

Okhti, Z. A., Abdalah, M. E., & Hanna, D. B. (2021). Phytochemical structure and biological effect of *Ginkgo biloba* leaves: A review. *International Journal of Pharmacology Research*, 13(2).

Okon, O. G. (2023). Metabolites and Phytochemicals in Medicinal Plants Used in the Management and Treatment of Neurological Diseases. In S. C. Izah, M. C. Ogwu, & M. Akram (Eds.), *Herbal Medicine Phytochemistry: Applications and Trends* (pp. 1-23). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-21973-3_22-1

Oprea, T. I. (2008). Property-based drug design: evidence for specificity in ligand binding. *Drug Discovery Today*, 13(23-24), 1046-1051. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.10.008>

Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone. *Journal of Biological Chemistry*, 291(29), 15069-15081. doi:10.1074/jbc.M116.725713

Ortiz-Saavedra, B., León-Figueroa, D. A., Montes-Madariaga, E. S., Ricardo-Martínez, A., Alva, N., Cabanillas-Ramírez, C., Barboza, J. J., et al. (2022). Antiviral Treatment against Monkeypox: A Scoping Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(11), 369. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7110369>

Osawa, E. (1978). Recent developments in application of force field calculations to organic conformational analysis. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 36(10), 812-822. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.36.812>

Özdemir, Z., Alagöz, A. M., Bahçecioğlu, F. Ö., & Gök, S. (2021). Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Current Medicinal Chemistry*, 28(29). <https://dx.doi.org/10.2174/0929867328666210203204710>

P

Pan, Y., Shen, X., Yao, L., Bentalib, A., & Peng, Z. (2018). Active sites in heterogeneous catalytic reaction on metal and metal oxide: Theory and practice. *Catalysts*, 8(10), 478. <https://doi.org/10.3390/catal8100478>

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Papuc, C., Goran, G. V., Predescu, C. N., Nicorescu, V., & Stefan, G. (2017). Plant Polyphenols as Antioxidant and Antibacterial Agents for Shelf-Life Extension of Meat and Meat Products: Classification, Structures, Sources, and Action Mechanisms. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(6), 1243–1268. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12332>

Park, C., & Lins, B. (2007). The poxvirus A46 protein possesses two kinase inhibitor-like domains, is structurally unstructured, and is folded into an active, protease-resistant form. *Protein Science*, 16(7), 1492-1499. <https://doi.org/10.1110/ps.072818507>

Park, Y.J., Ahn, H.Y., Kim, H.R., Chung, K.H., & Oh, S.M. (2016). *Ginkgo biloba* extract EGb 761-mediated inhibition of aromatase for the treatment of hormone-dependent breast cancer. *Food and Chemical Toxicology*, 87, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.013>

Parvez, A. K., Saha, K., Rahman, J., Munmun, R. A., Rahman, A., Dey, S. K., Rahman, S., Islam, S., & Shariare, M. H. (2019). Antibacterial activities of green tea crude extracts and synergistic effects of epigallocatechingallate (EGCG) with gentamicin against MDR pathogens. *Heliyon*, 5(5), e02126. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02126>

Pence, H.E., Williams, A. (2010). ChemSpider: An Online Chemical Information Resource. *Journal of Chemical Education*, 87, 1123-1124. <https://doi.org/10.1021/ed100697w>

Pereira, E., Barros, L., & Ferreira, I. C. F. R. (2013). Chemical characterization of *Ginkgo biloba* L. and antioxidant properties of its extracts and dietary supplements. *Industrial Crops and Products*, 51, 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.09.023>

Pérez-Chabela, M.L., & Hernández-Alcántara, A.M. (2018). Chapter 8—Agroindustrial Coproducts as Sources of Novel Functional Ingredients. In A.M. Grumezescu & A.M. Holban (Eds.), *Food Processing for Increased Quality and Consumption* (pp. 219–250). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811447-6.00008-7>

Perron, N. R., & Brumaghim, J. L. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 53(2), 75–100. <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x>

Peters, U., Poole, C., & Arab, L. (2001). Does Tea Affect Cardiovascular Disease? A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 154(5), 495–503. <https://doi.org/10.1093/aje/154.5.495>

Petersen, E., Kantele, A., Koopmans, M., Asogun, D., Yinka-Ogunleye, A., Ihekweazu, C., & Zumla, A. (2019). Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33, 1027-1043. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>

Pidoux, M.-S., Chambord, J., Le Joncour, S., Toulouse, C., & Xuereb, F. (2022). Encorafenib dans le cancer colorectal métastatique: cas d'une interaction avec des inducteurs enzymatiques puissants. *Le Pharmacien Clinicien*, 57, e91–e92. <https://doi.org/10.1016/j.phacli.2022.10.529>

Pinto, T., & Vilela, A. (2021). Healthy drinks with lovely colors: Phenolic compounds as constituents of functional beverages. *Beverages*, 7(1), 12. <https://doi.org/10.3390/beverages7010012>

Piringer, G., Decker, J., Trommet, V., Kühr, T., Heibl, S., Dörfler, K., et al. (2023). Ongoing complete response after treatment cessation with dabrafenib, trametinib, and cetuximab as third-line treatment in a patient with advanced BRAFV600E mutated, microsatellite-stable colon cancer: A case report and literature review. *Frontiers in Oncology*, 13, 1166545. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1166545>

Platteau, P.-L., Kartheuser, A., & Léonard, D. (2020). Résultats oncologiques des cancers colorectaux réséqués par voie de laparoscopie à trocart unique comparé à la laparoscopie classique. *Faculté de médecine et médecine dentaire, Université catholique de Louvain*. <http://hdl.handle.net/2078.1/thesis:23674>

Poetini, M. R., Musachio, E. A. S., Araujo, S. M., Bortolotto, V. C., Meichtry, L. B., Silva, N. C., Janner, D. E., Novo, D. L. R., Mesko, M. F., Roehrs, R., Ramborger, B. P., & Prigol, M. (2022). Improvement of non-motor and motor behavioral alterations associated with Parkinson-like disease in *Drosophila melanogaster*: Comparative effects of treatments with hesperidin and L-dopa. *NeuroToxicology*, 89, 174-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.02.004>

Polia, F., Pastor-Belda, M., Martínez-Blázquez, A., Horcajada, M. N., Tomás-Barberán, F. A., & García-Villalba, R. (2022). Technological and Biotechnological Processes To Enhance the Bioavailability of Dietary (Poly)phenols in Humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(7), 2092–2107. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06161>

Politzer, P., & Murray, J. S. (2021). The neglected nuclei. *Molecules*, 26(10), 2982. <https://doi.org/10.3390/molecules26102982>

Potì, F., Santi, D., Spaggiari, G., Zimetti, F., & Zanotti, I. (2019). Polyphenol Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders: A Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 351. <https://doi.org/10.3390/ijms2014351>

Przybylska, A., Gackowski, M., & Koba, M. (2021). Application of capillary electrophoresis to the analysis of bioactive compounds in herbal raw materials. *Molecules*, 26(7), 2135. <https://doi.org/10.3390/molecules26072135>

PubChem. (n.d.). PubChem Compound Database. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Purushothaman, B., Suganthi, N., Jothi, A., & Shanmugam, K. (2019). Molecular docking studies of potential anticancer agents from *Ocimum basilicum* L. against human colorectal cancer regulating genes: An in silico approach. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(7), 3423-3427. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00579.1>

Q

Qaâdan, F., Nahrstedt, A., Schmidt, M., & Mansoor, K. (2010). Polyphenols from *Ginkgo biloba*. *Scientia Pharmaceutica*, 78(4), 897-907. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1003-19>

Qin, J., Chen, J., Peng, F., Sun, C., Lei, Y., Chen, G., Li, G., Yin, Y., Lin, Z., Wu, L., Li, J., Liu, W., Peng, C., & Xie, X. (2022). Pharmacological activities and pharmacokinetics of liquiritin: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 293, 113557. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.113557>

Quideau, S., Deffieux, D., Douat-Casassus, C., & Pouységu, L. (2011). Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(3), 586–621. <https://doi.org/10.1002/anie.201000044>

R

Rabiei, Z., Solati, K., & Amini-Khoei, H. (2019). Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: A review. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 355-362. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1618344>

- Radan, M., Bošković, J., Dobričić, V., Čudina, O., & Nikolic, K. (2021). Current computer-aided drug design methodologies in discovery of novel drug candidates for neuropsychiatric and inflammatory diseases. *Arhiv za farmaciju*, 71(Janvier), 225–256. <https://doi.org/10.5937/arhfarm71-32523>
- Rahman, M. M., Rahaman, M. S., Islam, M. R., Rahman, F., Mithi, F. M., Alqahtani, T., Almikhlaifi, M. A., Alghamdi, S. Q., Alruwaili, A. S., Hossain, M. S., Ahmed, M., Das, R., Emran, T. B., & Uddin, M. S. (2021). Role of phenolic compounds in human disease: Current knowledge and future prospects. *Molecules*, 27(1), 233. <https://doi.org/10.3390/molecules27010233>
- Rajmohan, R., & Reddy, P. H. (2017). Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), 975–999. <https://doi.org/10.3233/JAD-160612>
- Ramalingam, P. S., Balakrishnan, P., Rajendran, S., Jothi, A., Ramalingam, R., & Arumugam, S. (2023). Identification of dietary bioflavonoids as potential inhibitors against KRAS G12D mutant-novel insights from computer-aided drug discovery. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(3), 2136–2156. <https://doi.org/10.3390/cimb45030137>
- Ramata-Stunda, A., Petrina, Z., Valkovska, V., Boroduškis, M., Gibnere, L., Gurkovska, E., & Nikolajeva, V. (2022). Synergistic Effect of Polyphenol-Rich Complex of Plant and Green Propolis Extracts with Antibiotics against Respiratory Infections Causing Bacteria. *Antibiotics*, 11(2), 160. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020160>
- Randic, T., Kozar, I., Margue, C., Utikal, J., & Kreis, S. (2021). NRAS mutant melanoma: Towards better therapies. *Cancer Treatment Reviews*, 99, 102238. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102238>
- Ranjbar, R., Mohammadpour, S., Torshizi Esfahani, A., Namazian, S., Yaghob-Taleghani, M., Baghaei, K., et al. (2019). Prevalence and prognostic role of PIK3CA E545K mutation in Iranian colorectal cancer patients. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 12(Suppl1), S22–S29.
- Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard, W. A., III, Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, 114(25), 10024–10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
- Rasouli, H., Farzaei, M. H., & Khodarahmi, R. (2017). Polyphenols and Their Benefits: A Review. *International Journal of Food Properties*, 20(8), 1700–1741. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1271949>
- Rastogi, H., & Jana, S. (2014). Evaluation of physicochemical properties and intestinal permeability of six dietary polyphenols in human intestinal colon adenocarcinoma Caco-2 cells. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 41(1), 33–43. <https://doi.org/10.1007/s13318-014-0171-y>
- Rauf, A., Imran, M., Abu-Izneid, T., Iahtisham-Ul-Haq, Patel, S., Pan, X., Naz, S., Sanches Silva, A., Saeed, F., & Rasul Suleria, H. A. (2019). Proanthocyanidins: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 116, 108999. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108999>
- Ray, S. K., & Mukherjee, S. (2021). Evolving Interplay Between Dietary Polyphenols and Gut Microbiota—An Emerging Importance in Healthcare. *Frontiers in Nutrition*, 8, 634944. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.634944>
- RCSB Protein Data (n.d.). RCSB Protein Data Bank. Retrieved from <https://www.rcsb.org/search>.
- RCSB PDB. (n.d.). Crystal structure of vaccinia virus thymidylate kinase bound to TDP. <https://www.rcsb.org/structure/2V54> (accessed March 10, 2023).
- RCSB PDB. (n.d.). Human thymidylate kinase complexed with ADP, TDP and a magnesium-ion. <https://www.rcsb.org/structure/1E2G> (accessed March 10, 2023).
- Reddy, V. P., Aryal, P., Robinson, S., Rafiu, R., Obrenovich, M., & Perry, G. (2020). Polyphenols in Alzheimer's disease and in the gut–brain axis. *Microorganisms*, 8(2), 199. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020199>

- Ren, Q., Chen, J., Ding, Y., Cheng, J., Yang, S., Ding, Z., Dai, Q., & Ding, Z. (2018). In vitro antioxidant and immunostimulating activities of polysaccharides from *Ginkgo biloba* leaves. *International Journal of Biological Macromolecules*, 124, 972–980. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.182>
- Ritchie, T. J., & MacDonald, G. J. (2006). How drug-like are ‘ugly’ drugs: do drug-likeness metrics predict ADME behaviour in humans? *Drug Discovery Today*, 11(17-18), 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.06.015>
- Rizk, J.G., Lippi, G., Henry, B.M., Forthal, D.N., Rizk, Y. (2022). Prevention and Treatment of Monkeypox. *Drugs*, 82(9), 957-963. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01742-y>.
- Rojas, C., Rojas-Castañeda, J., Ruiz-Sánchez, E., Montes, P., & Rojas, P. (2015). Antioxidant properties of a *Ginkgo biloba* leaf extract (EGb 761) in animal models of Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 13, 105–120.
- Rojo, M., Garrosa, M., Jiménez, P., Girbés, T., Garcia-Recio, V., Cordoba-Diaz, M., & Cordoba-Diaz, D. (2020). Unexpected toxicity of green tea polyphenols in combination with the Sambucus RIL ebulin. *Toxins*, 12(9), 542. <https://doi.org/10.3390/toxins12090542>
- Rondanelli, M., Riva, A., Petrangolini, G., Allegrini, P., Perna, S., Faliva, M., Peroni, G., Naso, M., Nichetti, M., Perdoni, F., et al. (2021). Effect of Acute and Chronic Dietary Supplementation with Green Tea Catechins on Resting Metabolic Rate, Energy Expenditure and Respiratory Quotient: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(2), 644. <https://doi.org/10.3390/nu13020644>
- Rosen, L. S., LoRusso, P., Ma, W. W., Goldman, J. W., Weise, A., Colevas, A. D., et al. (2016, October). A first-in-human phase I study to evaluate the MEK1/2 inhibitor, cobimetinib, administered daily in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*, 34(5), 604-613. <https://doi.org/10.1007/s10637-016-0374-3>
- Rosita, A. S., & Begum, T. N. (2020, May 31). Molecular docking analysis of the TNIK receptor protein with a potential inhibitor from the NPACT database. *Bioinformatics*, 16(5), 387-392. <https://doi.org/10.6026/97320630016387>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., et al. (2020). Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Roviello, G., D’Angelo, A., Petrioli, R., Roviello, F., Cianchi, F., Nobili, S., et al. (2020, September). Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *Translational Oncology*, 13(9), 100795. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100795>
- Rudrapal, M., Khairnar, S. J., Khan, J., Dukhyil, A. B., Ansari, M. A., Alomary, M. N., Alshabrmi, F. M., Palai, S., Deb, P. K., & Devi, R. (2022). Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 806470. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470>
- Ruskovska, T., Maksimova, V., & Milenkovic, D. (2020). Polyphenols in human nutrition: From the in vitro antioxidant capacity to the beneficial effects on cardiometabolic health and related inter-individual variability—An overview and perspective. *British Journal of Nutrition*, 123(3), 241–254. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002690>
- Russo, A.T., Berhanu, A., Bigger, C.B., Prigge, J., Silvera, P.M., Grosenbach, D.W., ... Hruby, D. (2020). Co-administration of tecovirimat and ACAM2000TM in non-human primates: Effect of tecovirimat treatment on ACAM2000 immunogenicity and efficacy versus lethal monkeypox virus challenge. *Vaccine*, 38, 644-654. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.049>

S

- Sabaner, M.C., Dogan, M., Altin, S.S., Balaman, C., Yilmaz, C., Omur, A., & Zeybek, I. (2021). *Ginkgo biloba* affects microvascular morphology: A prospective optical coherence tomography angiography pilot study. *International Ophthalmology*, 41, 1053–1061. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01587-3>
- Saffarionpour, S., & Ottens, M. (2017). Recent advances in techniques for flavor recovery in liquid food processing. *Food Engineering Reviews*, 10, 81–94. <https://doi.org/10.1007/s12393-016-9157-2>
- Sah, R., Paul, D., Mohanty, A., Shah, A., Mohanasundaram, A.S., Padhi, B.K. (2023). Monkeypox (Mpox) vaccines and their side effects: the other side of the coin. *International Journal of Surgery*, 109, 215-217. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000142>
- Sahoo, A.K., Augusthian, P.D., Muralitharan, I., Vivek-Ananth, R.P., Kumar, K., Kumar, G., ... Samal, A. (2022). In silico identification of potential inhibitors of vital monkeypox virus proteins from FDA approved drugs. *Molecular Diversity*, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10550-1>
- Samanta, S., & Sicinski, P. (2020). A kinase of many talents: non-neuronal functions of CDK5 in development and disease. *Open Biology*, 10(1), 190287. <https://doi.org/10.1098/rsob.190287>
- Šamec, D., Karalija, E., Dahija, S., & Hassan, S. T. S. (2022). Biflavonoids: Important contributions to the health benefits of *Ginkgo* (*Ginkgo biloba* L.). *Plants*, 11(10), 1381. <https://doi.org/10.3390/plants11101381>
- Samuels, Y., Diaz, L. A., Schmidt-Kittler, O., Cummins, J. M., DeLong, L., Cheong, I., ... & Velculescu, V. E. (2004). Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell*, 6(4), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.008>
- Sánchez-Rangel, J. C., Benavides, J., Heredia, J. B., Cisneros-Zevallos, L., & Jacobo-Velázquez, D. A. (2013). The Folin–Ciocalteu assay revisited: Improvement of its specificity for total phenolic content determination. *Analytical Methods*, 5, 5990–5999. <https://doi.org/10.1039/c3ay41125g>
- Santos, K. B., Guedes, I. A., Karl, A. L. M., & Dardenne, L. E. (2020). Highly flexible ligand docking: Benchmarking of the DockThor program on the LEADS-PEP protein-peptide data set. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(2), 667–683. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00905>
- Sastry, G. M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., & Sherman, W. (2013). Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 27(3), 221–234. <https://doi.org/10.1007/s10822-013-9644-8>
- Sati, P., Pandey, A., Rawat, S., & Rani, A. (2013). Phytochemicals and antioxidants in leaf extracts of *Ginkgo biloba* with reference to location, seasonal variation and solvent system. *Journal of Pharmaceutical Research*, 7, 804–809
- Savaşan, S., & Puerta, E. (2024). SIRT2 as a potential new therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 19(1), 124-131. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.375315>
- Savica, R., Grossardt, B. R., Rocca, W. A., & Bower, J. H. (2018). Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections. *Movement Disorders*, 33(4), 537-543. <https://doi.org/10.1002/mds.27277>
- Sayas, C. L., & Ávila, J. (2021). GSK-3 and Tau: A key duet in Alzheimer's disease. *Cells*, 10(4), 721. <https://doi.org/10.3390/cells10040721>
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(4), 287–306. <https://doi.org/10.1080/1040869059096...>
- Schelledy, L., & Roman, D. (2015, July-August). Vemurafenib: First-in-class BRAF-mutated inhibitor for the treatment of unresectable or metastatic melanoma. *Journal of Advanced Practitioner in Oncology*, 6(4), 361-365. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2015.6.4.6>

- Schleyer, P. (2005). The Pople Legacy in Computational Chemistry. *Journal of Computational Chemistry*, 26(16), 1700-1702. <https://doi.org/10.1002/jcc.20277>
- Schneider, L. S. (2000). A critical review of cholinesterase inhibitors as a treatment modality in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2(2), 111-128. doi:10.31887/DCNS.2000.2.2/lshneider
- Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *The Lancet Neurology*, 14(1), 57-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
- Schrödinger, E. (1926). An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Physical Review*, 28(6), 1049-1070. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.28.1049>
- Schumacher, B., Scholle, S., Hölzl, J., Khudeir, N., Hess, S., & Müller, C.E. (2002). Lignans Isolated from Valerian: Identification and Characterization of a New Olivil Derivative with Partial Agonistic Activity at A1 Adenosine Receptors. *Journal of Natural Products*, 65, 1479-1485. <https://doi.org/10.1021/np010464q>
- Senizza, A., Rocchetti, G., Mosele, J. I., Patrone, V., Callegari, M. L., Morelli, L., & Lucini, L. (2020). Lignans and gut microbiota: An interplay revealing potential health implications. *Molecules*, 25(24), 5709. <https://doi.org/10.3390/molecules25245709>
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussi re, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., Salloway, S., Chen, T., Ling, Y., O'Gorman, J., Qian, F., Arastu, M., Li, M., Chollate, S., Brennan, M. S., Quintero-Monzon, O., Scannevin, R. H., Arnold, H. M., Engber, T., Rhodes, K., Ferrero, J., Hang, Y., Mikulskis, A., Grimm, J., Hock, C., Nitsch, R. M., & Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- Shaaban, S., Al-Faiyz, Y. S., Alsulaim, G. M., Alaasar, M., Amri, N., Ba-Ghazal, H., Al-Karmalawy, A. A., & Abdou, A. (2023). Synthesis of new organoselenium-based succinilic and maleanilic derivatives and in silico studies as possible SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Inorganics*, 11(8), 321. <https://doi.org/10.3390/inorganics11080321>
- Shah, K., Mujwar, S., Gupta, J. K., Shrivastava, S. K., & Mishra, P. (2019). Molecular docking and in silico cogitation validate mefenamic acid prodrugs as human cyclooxygenase-2 inhibitor. *Assay and Drug Development Technologies*, 17(6), 285-291. <https://doi.org/10.1089/adt.2019.943>
- Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2015). Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review. *Journal of Functional Foods*, 18, 820–897. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.001>
- Shao, Y., & Bao, J. (2019). Rice phenolics and other natural products. In J. Bao (Ed.), *Rice* (4th ed., pp. 221–271). AACC International Press.
- Shelledy, L., & Roman, D. (2015, July-August). Vemurafenib: First-in-class BRAF-mutated inhibitor for the treatment of unresectable or metastatic melanoma. *Journal of Advanced Practitioner in Oncology*, 6(4), 361-365. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2015.6.4.6>
- Shen, X., Niu, X., Li, G., Deng, X., & Wang, J. (2018). Amentoflavone ameliorates Streptococcus suis-induced infection in vitro and in vivo. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(4), e01804-18. <https://doi.org/10.1128/AEM.01804-18>
- Shikano, Y., Watanabe, H. C., Nakanishi, K. M., & Ohnishi, Y.-y. (2021). Post-Hartree–Fock method in quantum chemistry for quantum computer. *The European Physical Journal Special Topics*, 230(4), 1037-1051. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-021-00087-z>
- Shimanouchi, T. (1963). Tables of molecular vibrational frequencies. Part 1. *Pure and Applied Chemistry*, 7(1), 131-146. <https://doi.org/10.1351/pac196307010131>
- Shivashankara, K. S., & Acharya, S. N. (2010). Bioavailability of Dietary Polyphenols and the Cardiovascular Diseases. *The Open Nutraceuticals Journal*, 3, 227–241. <https://doi.org/10.2174/1876396001003010227>

- Shu, P., Sun, M., Li, J., Zhang, L., Xu, H., Lou, Y., Ju, Z., Wei, X., Wu, W., & Sun, N. (2020). Chemical constituents from *Ginkgo biloba* leaves and their cytotoxicity activity. *Journal of Natural Medicine*, 74(3), 269–274. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01373-2>
- Si, W., Zhang, Y., Li, X., Du, Y., & Xu, Q. (2021). Understanding the functional activity of polyphenols using omics-based approaches. *Nutrients*, 13(11), 3953. <https://doi.org/10.3390/nu13113953>
- Sibaud, V., Baric, L., Cantagrel, A., Di Palma, M., Ederhy, S., Paques, M., ... et al. (2021, May). Management of toxicities of BRAF inhibitors and MEK inhibitors in advanced melanoma. *Bulletin du Cancer*, 108(5), 528-543. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.12.014>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(3), 145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
- Silva, T. B., Borges, F., Serrão, M. P., & Soares-da-Silva, P. (2020). Liver says no: the ongoing search for safe catechol O-methyltransferase inhibitors to replace tolcapone. *Drug Discovery Today*, 25(10), 1846-1854. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.015>
- Singh, M., Arseneault, M., Sanderson, T., Murthy, V., & Ramassamy, C. (2008). Challenges for research on polyphenols from foods in Alzheimer's disease: Bioavailability, metabolism, and cellular and molecular mechanisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4855–4873. <https://doi.org/10.1021/jf072849f>
- Singh, S. K., Srivastav, S., Castellani, R. J., Plascencia-Villa, G., & Perry, G. (2019). Neuroprotective and antioxidant effect of *Ginkgo biloba* extract against AD and other neurological disorders. *Neurotherapeutics*, 16(3), 666-674. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00767-8>
- Singh, M., Thrimawithana, T., Shukla, R., & Adhikari, B. (2020). Managing obesity through natural polyphenols: A review. *Future Foods*, 1–2, 100002. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2020.100002>
- Singh, M., Jindal, D., Kumar, R., et al. (2023). Molecular docking and network pharmacology interaction analysis of *Ginkgo biloba* (EGB761) extract with dual target inhibitory mechanism in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 93(2), 705-726. doi:10.3233/JAD-221222
- Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., Haddad, M. A., & Al-Hiary, M. (2019). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1397–1400. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsx111>
- Skroza, D., Šimat, V., Vrdoljak, L., Jolić, N., Skelin, A., Cagalj, M., Frleta, R., & Mekinić, I.G. (2022). Investigation of Antioxidant Synergisms and Antagonisms among Phenolic Acids in the Model Matrices Using FRAP and ORAC Methods. *Antioxidants*, 11(10), 1784. <https://doi.org/10.3390/antiox11101784>
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. Jr. (2013). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334-95. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>
- Smith, J. C., & Karplus, M. (1992). The RATTLE algorithm for constrained molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, 114(3), 805-812. <https://doi.org/10.1021/ja00028a020>
- Smith, G. L., & Moss, B. (1999). Vaccinia virus A46L product is a new member of the cellular FKBP12, rapamycin-binding protein family. *Journal of Virology*, 73(3), 2068-2071. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.3.2068-2071.1999>
- Smith, W. L., DeWitt, D. L., & Garavito, R. M. (2000). Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annual Review of Biochemistry*, 69(1), 145-182. DOI: 10.1146/annurev.biochem.69.1.145
- So, Y.-J., Lee, J.-U., Yang, G.-S., Yang, G., Kim, S.-W., Lee, J.-H., & Kim, J.-U. (2024). The Potentiality of Natural Products and Herbal Medicine as Novel Medications for Parkinson's Disease:

- A Promising Therapeutic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1071. <https://doi.org/10.3390/ijms25021071>
- Sochocka, M., Ochnik, M., Sobczyński, M., Gębura, K., Zambrowicz, A., Naporowski, P., & Leszek, J. (2022). *Ginkgo biloba* leaf extract improves an innate immune response of peripheral blood leukocytes of Alzheimer's disease patients. *Nutrients*, 14, 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14122022>
- Soga, S., Shirai, H., Kobori, M., & Hirayama, N. (2007). Use of amino acid composition to predict ligand-binding sites. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(2), 400-406. <https://doi.org/10.1021/ci6002202>
- Sola-Sevilla, N., & Puerta, E. (2024). SIRT2 as a potential new therapeutic target for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 19(1), 124-131. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.375315>
- Spellmeyer, D. C., Wong, A. K., Bower, M. J., & Blaney, J. M. (1997). Conformational analysis using distance geometry methods. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, 15(1), 18-36. [https://doi.org/10.1016/s1093-3263\(97\)00014-4](https://doi.org/10.1016/s1093-3263(97)00014-4)
- Sridhar, A., Ponnuchamy, M., Kumar, P. S., Kapoor, A., Vo, D.-V. N., & Prabhakar, S. (2021). Techniques and modeling of polyphenol extraction from food: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 3409-3443. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01286-2>
- Stagos, D. (2020). Antioxidant Activity of Polyphenolic Plant Extracts. *Antioxidants*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.3390/antiox9010019>
- Stavenga, D. G., Leertouwer, H. L., Dudek, B., & van der Kooij, C. J. (2021). Coloration of flowers by flavonoids and consequences of pH dependent absorption. *Frontiers in Plant Science*, 11, 600124. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.600124>
- Stein, B., & Smith, B. D. (2010). Treatment options for patients with chronic myeloid leukemia who are resistant to or unable to tolerate imatinib. *Clinical Therapeutics*, 32(5), 804-820. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.05.003>
- Stewart, J. J. P. (1990). MOPAC: A semiempirical molecular orbital program. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 4, 1-103. <https://doi.org/10.1007/BF00128336>
- Stoclet, J.-C., Chataigneau, T., Ndiaye, M., Oak, M.-H., El Bedoui, J., Chataigneau, M., & Schini-Kerth, V. B. (2004). Vascular protection by dietary polyphenols. *European Journal of Pharmacology*, 500(1-3), 349-362.
- Subbiah, V., Kreitman, R. J., Wainberg, Z. A., Gazzah, A., Lassen, U., Stein, A., et al. (2023, May). Dabrafenib plus trametinib in BRAF V600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nature Medicine*, 29(5), 1103-1112. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>
- Sujuan Ding, Hongmei Jiang, & Jun Fang. (2018). Regulation of Immune Function by Polyphenols. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1264074. <https://doi.org/10.1155/2018/1264074>
- Sun, L., He, Z., Ke, J., Li, S., Wu, X., Lian, L., He, X., He, X., Hu, J., Zou, Y., et al. (2015). PAF receptor antagonist Ginkgolide B inhibits tumorigenesis and angiogenesis in colitis-associated cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8, 432-440.
- Sun, C., Zhao, C., Guven, E. C., Paoli, P., Simal-Gandara, J., Ramkumar, K. M., Wang, S., Buleu, F., Pah, A., Turi, V., et al. (2020a). Dietary polyphenols as antidiabetic agents: Advances and opportunities. *Food Frontiers*, 1, 18-44. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00218>
- Sun, S., Li, Y., Chu, L., Kuanhg, X., Song, J., & Sun, C. (2020b). Full-length sequencing of ginkgotranscriptomes for an in-depth understanding of flavonoid and terpenoid trilactone biosynthesis. *Gene*, 758, 144961. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144961>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021, May). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

T

- Tabassum, N. E., Das, R., Lami, M. S., Chakraborty, A. J., Mitra, S., Tallei, T. E., Idroes, R., Mogamed, A. A. R., Hossain, J., & Dhama, K., et al. (2022). *Ginkgo biloba*: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 8288818. <https://doi.org/10.1155/2022/8288818>
- Talaei, M. (2015). Role of phytoestrogens in prevention and management of type 2 diabetes. World Journal of Diabetes, 6(3), 271–283. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.271>
- Tan, B., Wang, Y., Zhang, X., & Sun, X. (2022). Recent studies on protective effects of walnuts against neuroinflammation. Nutrients, 14(3), 4360. <https://doi.org/10.3390/nu14034360>
- Tang, Y., Lou, F., Wang, J., Li, Y., & Zhuang, S. (2001). Coumaroyl flavonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba*. Phytochemistry, 58(8), 1251-1256. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00320-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00320-X)
- Tang, Z., Yuan, X., Du, R., Cheung, S. H., Zhang, G., Wei, J., ... et al. (2015). BGB-283, a novel RAF kinase and EGFR inhibitor, displays potent antitumor activity in BRAF-mutated colorectal cancers. Molecular Cancer Therapeutics, 14(10), 2187-2197. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0262>
- Tang, X., Chen, J., Chen, Y., & Krivovichev, S. V. (2023). Application of quantum chemistry in the study of flotation reagents. Minerals, 13(12), 1487. <https://doi.org/10.3390/min13121487>
- Tang, D., & Kang, R. (2023). Glimmers of hope for targeting oncogenic KRAS-G12D. Cancer Gene Therapy, 30(5), 391-393. <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00561-3>
- Tangney, C. C., & Rasmussen, H. E. (2013). Polyphenols, Inflammation, and Cardiovascular Disease. Current Atherosclerosis Reports, 15(5), 324. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0324-x>
- Tao, R., Wang, C., Ye, J., Zhou, H., & Chen, H. (2016). Polyphenols of *Ginkgo biloba* Enhance Antibacterial Activity of Five Classes of Antibiotics. BioMed Research International, 2016, 4191938. <https://doi.org/10.1155/2016/4191938>
- Tatipamula, V. B., & Kukavica, B. (2021). Phenolic Compounds as Antidiabetic, Anti-Inflammatory, and Anticancer Agents and Improvement of Their Bioavailability by Liposomes. Cellular Biochemistry and Function, 39(8), 926–944. <https://doi.org/10.1002/cbf.3573>
- Tatlı Çankaya, İ. İ., Devkota, H. P., Zengin, G., & Šamec, D. (2023). Neuroprotective Potential of Biflavone Ginkgetin: A Review. Life, 13(2), 562. <https://doi.org/10.3390/life13020562>
- Tchekalarova, J., & Tzoneva, R. (2023). Oxidative Stress and Aging as Risk Factors for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: The Role of the Antioxidant Melatonin. International Journal of Molecular Sciences, 24(3), 3022. <https://doi.org/10.3390/ijms24033022>
- Thakur, M., Das, P., Sobti, R.C., Kaur, T. (2023). Human monkeypox: epidemiology, transmission, pathogenesis, immunology, diagnosis, and therapeutics. Molecular and Cellular Biochemistry, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04657-0>
- Thèves, C., Biagini, P., & Crubézy, E. (2014). The rediscovery of smallpox. Clinical Microbiology and Infection, 20, 210-218. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12536>
- Tian, Z., Feng, B., Wang, X.-Q., & Tian, J. (2022). Focusing on cyclin-dependent kinases 5: A potential target for neurological disorders. Frontiers in Molecular Neuroscience, 15, 1030639. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1030639>
- Toghueo, R. M. K. (2020). Endophytes from *Ginkgo biloba*: The current status. Phytochemical Reviews, 19(4), 743–759. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09712-0>
- Thomas, L. H. (1927). The calculation of atomic fields. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 23(5), 542-548. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011683>
- Tomowa, T., Slavova, I., Tomov, D., Kirova, G., & Argirova, M. D. (2021). *Ginkgo biloba* seeds—An environmental pollutant or a functional food. Horticulturae, 7, 218. <https://doi.org/10.3390/horticulturae7090218>

- Tomy, P. C., & Mohan, C. G. (2023). Chemical space navigation by machine learning models for discovering selective MAO-B enzyme inhibitors for Parkinson's disease. *Artificial Intelligence Chemistry*, 1(2), 100012. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2023.100012>
- Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4574. <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Truong, V.-L., & Jeong, W.-S. (2021). Cellular defensive mechanisms of tea polyphenols: Structure-activity relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9109. <https://doi.org/10.3390/ijms22179109>
- Truzzi, F., Tibaldi, C., Zhang, Y., Dinelli, G., & D'amico, E. (2021). An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5514. <https://doi.org/10.3390/ijms22105514>
- Tsao, R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231–1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>
- Tsimogiannis, D., & Oreopoulou, V. (2019). Chapter 16—Classification of Phenolic Compounds in Plants. In R. R. Watson (Ed.), *Polyphenols in Plants* (2nd ed., pp. 263–284). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813768-0.00016-0>
- Tyagi, A., Kamal, M. A., & Poddar, N. K. (2020). Integrated pathways of COX-2 and mTOR: Roles in cell sensing and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 693. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00693>
- Tzeliou, C. E., Mermigki, M. A., & Tzeli, D. (2022). Review on the QM/MM methodologies and their application to metalloproteins. *Molecules*, 27(9), 2660. <https://doi.org/10.3390/molecules27092660>
- Tzima, K., Brunton, N., & Rai, D. (2018). Qualitative and quantitative analysis of polyphenols in Lamiaceae plants—A review. *Plants*, 7(2), 25. <https://doi.org/10.3390/plants7020025>

U

- Ulian, G., Moro, D., & Valdrè, G. (2021). Hydroxylapatite and related minerals in bone and dental tissues: Structural, spectroscopic and mechanical properties from a computational perspective. *Biomolecules*, 11(5), 728. <https://doi.org/10.3390/biom11050728>
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A. H., & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, 25(22), 5243. <https://doi.org/10.3390/molecules25225243>

V

- Vainio, M. J., & Johnson, M. S. (2007). Generating conformer ensembles using a multiobjective genetic algorithm. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(6), 2462-2474. <https://doi.org/10.1021/ci6005646>
- Van Cutsem, E., Köhne, C. H., Láng, I., Folprecht, G., Nowacki, M. P., Cascinu, S., ... & Rougier, P. (2009). Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 360(14), 1408-1417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>
- Van Cutsem, E., Adam, R., Aderka, D., Arnold, D., Cascinu, S., Cervantes, A., ... & Köhne, C. H. (2016). ESMO Consensus Guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27(8), 1386-1422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
- van Duynhoven, J., Vaughan, E. E., Jacobs, D. M., Kemperman, R. A., van Velzen, E. J. J., Gross, G., Roger, L. C., Possemiers, S., Smilde, A. K., Doré, J., et al. (2010). Metabolic fate of polyphenols in

the human superorganism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(9), 4531–4538. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000098107>

van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. C. (1980). Computer Simulation of Liquid Systems: A Review and Some Examples. *Molecular Physics*, 39(2), 271-290. <https://doi.org/10.1080/00268978000100501>

Van Gunsteren, W. F., & Karplus, M. (1982). Comparison of calculated and observed structures of liquid water. *Macromolecules*, 15(5), 128-135. <https://doi.org/10.1021/ma00975a020>

Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y., Smith, B.R., Ward, K.W., & Kopple, K.D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>

Venot, Q., & Canaud, G. (2021). PIK3CA-related overgrowth spectrum: animal model and drug discovery. *Comptes Rendus Biologies*, 344, 189–201. <https://doi.org/10.5802/crbiol.50>

Verdonk, M. L., Cole, J. C., Hartshorn, M. J., Murray, C. W., & Taylor, R. D. (2003). Improved protein-ligand docking using GOLD. *Proteins*, 52(4), 609-623. <https://doi.org/10.1002/prot.10465>

Verdonk, M. L., Taylor, R. D., Chessari, G., & Murray, C. W. (2007). Illustration of Current Challenges in Molecular Docking. In *Structure-Based Drug Discovery* (pp. 201-221). Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/1-4020-4407-0_8

Vergoten, G., Bovicelli, P., & Fritsch, V. (1995). SPASIBA: A New Molecular Mechanics and Dynamics Program Including Raman and Infrared Spectra Simulation. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 35(2), 287-295. <https://doi.org/10.1021/ci00024a014>

Viñas, P., & Campillo, N. (2019). Gas chromatography: Mass spectrometry analysis of polyphenols in foods. In R. R. Watson (Ed.), *Polyphenols in plants* (2nd ed., pp. 45–58). Academic Press.

Visioli, F., Alarcon-De-La-Lastra, C., Andres-Lacueva, C., Aviram, M., Calhau, C., Cassano, A., D'Archivio, M., Faria, A., Favé, G., Fogliano, V. (2011). Polyphenols and human health: A prospectus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51, 524–546. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011>.

Voutsadakis, I. A. (2023, June). KRAS mutated colorectal cancers with or without PIK3CA mutations: Clinical and molecular profiles inform current and future therapeutics. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 186, 103987. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103987>

W

Walters, W. P., & Murcko, R. A. (2002). Prediction of 'drug-likeness'. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(3), 255-271. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00018-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00018-4)

Wang, Y., Yang, J., Hong, T., Chen, X., & Cui, L. (2019). SIRT2: Controversy and multiple roles in disease and physiology. *Ageing Research Reviews*, 55, 100961. doi:10.1016/j.arr.2019.100961

Wang, H., Ma, C., Cong, Y., Yu, L., Fu, Y., Cheng, J., ... & Wang, R. (2020). Crystal structures clarify cofactor binding of plant tyrosine decarboxylase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 523(2), 500-505. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.077>

Wang, D., Zhang, L., Yu, L., Ma, F., & Li, P. (2021a). Simultaneous quantification of trace and micro phenolic compounds by liquid chromatography tandem-mass spectrometry. *Metabolites*, 11, 589. <https://doi.org/10.3390/metabo11090589>

Wang, J., Chen, X., Bai, W., Wang, Z., Xiao, W., Zhu, J. (2021b). Study on mechanism of *Ginkgo biloba* L. leaves for the treatment of neurodegenerative diseases based on network pharmacology. *Neurochemical Research*, 46. doi:10.1007/s11064-021-03315-z

Wang, F.-Y., Xu, S.-Y., Shen, L., & Zhou, Y.-H. (2021c). Analytical methodologies for sensing catechol-O-methyltransferase activity and their applications. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 11(1), 15-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.012>

- Wang, X., Qi, Y., & Zheng, H. (2022a). Dietary polyphenol, gut microbiota, and health benefits. *Antioxidants*, 11, 1212. <https://doi.org/10.3390/antiox11071212>
- Wang, Y., Xu, Y., Xu, X., Wang, H., Wang, D., Yan, W., Zhu, J., Hao, H., Wang, G., & Cao, L., et al. (2022b). *Ginkgo biloba* extract ameliorates atherosclerosis via rebalancing gut flora and microbial metabolism. *Phytotherapy Research*, 36, 2463–2480. <https://doi.org/10.1002/ptr.7202>
- Weiner, S. J., Kollman, P. A., Case, D. A., Singh, U. C., Ghio, C., Alagona, G., Profeta, S., & Winer, P. (1984). A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 106(3), 765-784. <https://doi.org/10.1021/ja00315a051>
- Weinstedt, E. (2022, July 21). Dabrafenib–Trametinib combination approved for solid tumors with BRAF mutations. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/fda-dabrafenib-trametinib-braf-solid-tumors>
- Weir, E. (2001). Does smallpox still pose a threat? *Canadian Medical Association Journal*, 165, 1380.
- Weiss, S. R., & Strelow, L. I. (2004). Vaccinia virus is not an exogenous mouse pathogen. *Journal of Virology*, 78(6), 3378-3383. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.6.3378-3383.2004>
- Welsch, M. E., Kaplan, A., Chambers, J. M., Stokes, M. E., Bos, P. H., Zask, A., et al. (2017). Multivalent small-molecule Pan-RAS inhibitors. *Cell*, 168(5), 878-889.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.006>
- Wiciński, M., Gębalski, J., Mazurek, E., Podhorecka, M., Sniegocki, M., Szycha, P., Sawicka, E., & Malinowski, B. (2020). The Influence of Polyphenol Compounds on Human Gastrointestinal Tract Microbiota. *Nutrients*, 12(12), 350. <https://doi.org/10.3390/nu12120350>
- Williams, A.J. (2011). ChemSpider: A Platform for Crowdsourced Collaboration to Curate Data Derived From Public Compound Databases. In *Collaborative Computational Technologies for Biomedical Research* (pp. 363-386). John Wiley & Sons, Ltd. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118026038.ch22>
- Williamson, G. (2017). The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition Bulletin*, 42(3), 226–235. <https://doi.org/10.1111/nbu.12256>
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., et al. (2016). Defeating Alzheimer’s disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15(5), 455-532. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00062-4)
- Winiarska-Mieczan, A., Kwiecień, M., Jachimowicz-Rogowska, K., Donaldson, J., Tomaszewska, E., & Baranowska-Wójcik, E. (2023). Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Neuroprotective Effects of Polyphenols—Polyphenols as an Element of Diet Therapy in Depressive Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2258. <https://doi.org/10.3390/ijms24032258>
- Wong, A. H. N., Ma, B., & Lui, R. N. (2023). New developments in targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 15. <https://doi.org/10.1177/17588359221148540>
- Woroń, J., & Siwek, M. (2018). Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatria Polska*, 52, 983–996.
- Wu, Y.F. (2017). Clinical effect of pills of six ingredients with *Rehmannia* combined with *Ginkgo biloba* on prevention and treatment of early retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Guoji Yanke Zazhi*, 17, 1127–1129.
- Wu, T., Fang, X., Xu, J., Jiang, Y., Cao, F., & Zhao, L. (2020a). Synergistic Effects of Ginkgolide B and Protocatechuic Acid on the Treatment of Parkinson’s Disease. *Molecules*, 25(17), 3976. <https://doi.org/10.3390/molecules25173976>
- Wu, X., Li, M., Xiao, Z., Daglia, M., Dragan, S., Delmas, D., Vong, C. T., Wang, Y., Zhao, Y., Shen, J., et al. (2020b). Dietary polyphenols for managing cancers: What have we ignored? *Trends in Food Science & Technology*, 101, 150–164. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.05.031>

Wu, Y., Xu, X., Poletti, D., Fan, Y., Guo, C., & Shang, H. (2023). A real neural network state for quantum chemistry. *Mathematics*, 11(6), 1417. <https://doi.org/10.3390/math11061417>

X

Xi, Y., & Xu, P. (2021, October). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, 14(10), 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>

Xie, Y., Chen, J., Xiao, A., & Liu, L. (2017). Antibacterial activity of polyphenols: Structure-activity relationship and influence of hyperglycemic condition. *Molecules*, 22(11), 1913. <https://doi.org/10.3390/molecules22111913>

Xu, C.-C., Wang, B., Pu, Y.-Q., Tao, J.-S., & Zhang, T. (2017). Advances in extraction and analysis of phenolic compounds from plant materials. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 15, 721–731.

Xu, S., Wang, L., & Pan, X. (2021). An evaluation of combined strategies for improving the performance of molecular docking. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 19(02), 2150003. <https://doi.org/10.1142/S0219720021500037>

Y

Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*, 10(11), 1618. <https://doi.org/10.3390/nu10111618>

Yamada, M., Ono, K., Hamaguchi, T., Noguchi-Shinohara, M. (2015). Natural phenolic compounds as therapeutic and preventive agents for cerebral amyloidosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 863, 79-94. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18365-7_4

Yamagata, K. (2018). Metabolic syndrome: Preventive effects of dietary flavonoids. *Studies in Natural Products Chemistry*, 60, 1–28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00001-5>

Yamauchi, S., Hayashi, Y., Kirikihira, T., & Masuda, T. (2005). Synthesis and Antioxidant Activity of Olivil-Type Lignans. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69, 113-122. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.113>

Yan, S., Bhawal, R., Yin, Z., Thannhauser, T. W., & Zhang, S. (2022a). Recent advances in proteomics and metabolomics in plants. *Molecular Horticulture*, 2, 17.

Yan, L., Guo, M.-S., Zhang, Y., Yu, L., Wu, J.-M., Tang, Y., ... Chen, Q. (2022b). Dietary plant polyphenols as the potential drugs in neurodegenerative diseases: Current evidence, advances, and opportunities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 5288698. <https://doi.org/10.1155/2022/5288698>

Yang, J., Nie, J., Ma, X., Wei, Y., Peng, Y., & Wei, X. (2019). Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Molecular Cancer*, 18(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0954-x>

Yonekura, L., Martins, C. A., Sampaio, G. R., Monteiro, M. P., César, L. A. M., Mioto, B. M., Mori, C. S., Mendes, T. M. N., Ribeiro, M. L., Arçari, D. P., et al. (2016). Bioavailability of catechins from guaraná (*Paullinia cupana*) and its effect on antioxidant enzymes and other oxidative stress markers in healthy human subjects. *Food & Function*, 7(7), 2970–2978. <https://doi.org/10.1039/C6FO00607A>

Young, R.J., Flitsch, S.L., Grigalunas, M., Leeson, P.D., Quinn, R.J., Turner, N.J., & Waldmann, H. (2022). The Time and Place for Nature in Drug Discovery. *JACS Au*, 2, 2400-2416. <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00415>

Yu, D., Zhang, P., Li, J., Liu, T., Zhang, Y., Wang, Q., Zhang, J., Lu, X., & Fan, X. (2021). Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* dropping pills in Parkinson's disease. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 11(2), 220–231. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.08.002>

Z

Zálešák, F., Bon, D.J.-Y.D., & Pospíšil, J. (2019). Lignans and Neolignans: Plant secondary metabolites as a reservoir of biologically active substances. *Pharmacological Research*, 146, 104284. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104284>

- Zhang, C., Lin, L., Li, G., Ma, J., Han, X., & Fei, R. (2015). PGBL inhibits the RAW 264.7 cells to express inflammatory factor. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 26, 2069–2075. <https://doi.org/10.3233/BME-151516>
- Zhang, N., Lan, W., Wang, Q., Sun, X., & Xie, J. (2018). Antibacterial mechanism of *Ginkgo biloba* leaf extract when applied to *Shewanella putrefaciens* and Saprophytic staphylococcus. *Aquaculture and Fisheries*, 3, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.aaf.2018.08.001>
- Zhang, L., McClements, D. J., Wei, Z., Wang, G., Liu, X., & Liu, F. (2019a). Delivery of Synergistic Polyphenol Combinations using Biopolymer-based Systems: Advances in Physicochemical Properties, Stability and Bioavailability. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(13), 2083–2097. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1616972>
- Zhang, C.-H.-W., Wang, C. H.-Z., Tao, R., & Ye, J.-Z. (2019b). Separation of polyphenols from *Ginkgo biloba* leaves by a nano silica-based adsorbent containing silver ions. *Journal of Chromatography A*, 1590, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.02.020>
- Zhang, L., Han, Z., & Granato, D. (2021a). Polyphenols in Foods: Classification, Methods of Identification, and Nutritional Aspects in Human Health. *Advances in Food and Nutrition Research*, 98, 1–33. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2020.07.001>
- Zhang, W., Qi, S., Xue, X., Al Naggar, Y., Wu, L., & Wang, K. (2021b). Understanding the Gastrointestinal Protective Effects of Polyphenols using Foodomics-Based Approaches. *Frontiers in Immunology*, 12, 671150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671150>
- Zhang, C.-H.-W., Li, M.-F., Qi, Z. W., Tao, R., Ye, J.-Z., Xue, X.-Y., & Wang, C. H.-Z. (2021c). The construction of a green and efficient system for the separation of polyphenols from *Ginkgo biloba* leaves. *Process Biochemistry*, 100, 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2021.01.011>
- Zhang, X. X., Tian, Y., Wang, Z. T., et al. (2021d). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8, 313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- Zhang, Z., Li, X., Sang, S., McClements, D. J., Chen, L., Long, J., Jiao, A., Jin, Z., & Qiu, C. (2022a). Polyphenols as Plant-Based Nutraceuticals: Health Effects, Encapsulation, Nano-Delivery, and Application. *Foods*, 11(9), 2189. <https://doi.org/10.3390/foods11092189>
- Zhang, S., Gong, X., & Qu, H. (2022b). Near-infrared spectroscopy and HPLC combined with chemometrics for comprehensive evaluation of six organic acids in *Ginkgo biloba* leaf extract. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 74(7), 1040–1050.
- Zhang, L., Zhu, C., Liu, X., Su, E., Cau, F., & Zhao, L. (2022c). Study on synergistic antioxidant effect of typical functional components of hydroethanolic leaf extract from *Ginkgo biloba* in vitro. *Molecules*, 27, 439. <https://doi.org/10.3390/molecules27020439>
- Zhao, W.-H., Hu, Z.-Q., Hara, Y., & Shimamura, T. (2002). Inhibition of Penicillinase by Epigallocatechin Gallate Resulting in Restoration of Antibacterial Activity of Penicillin against Penicillinase-Producing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(8), 2266–2268. <https://doi.org/10.1128/aac.46.8.2266-2268.2002>
- Zhao, L., Cao, J., Hu, K., He, X., Yun, D., Tong, T., & Han, L. (2020). Sirtuins and their biological relevance in aging and age-related diseases. *Aging and Disease*, 11(4), 927-945. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0820>
- Zhao, J., Li, K., Wang, Y., Li, D., Wang, Q., Xie, S., Wang, J., & Zuo, Z. (2021). Enhanced anti-amnesic effect of donepezil by *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) via further improvement in pro-cholinergic and antioxidative activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 269, 113711. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113711>
- Zhaocheng, J., Jinfeng, L., Luchang, Y., Yequan, S., Feng, L., & Kai, W. (2016). Ginkgolide A inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human coronary artery endothelial cells

via downregulation of TLR4-NF- κ B signaling through PI3K/Akt pathway. *Pharmazie*, 71, 588–591. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6527>

Zheng, L., Meng, J., Jiang, K., Lan, H., Wang, Z., Lin, M., ... et al. (2022). Improving protein-ligand docking and screening accuracies by incorporating a scoring function correction term. *Briefings in Bioinformatics*, 23(3), bbac051. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac051>

Zhong, Y., Wang, S., Zhu, B., Wang, R., & Cheng, Y. (2021). A strategy for identifying effective and risk compounds of botanical drugs with LC-QTOF-MS and network analysis: A case study of *Ginkgo biloba* preparation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193, 113759. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113759>

Zhou, Z.-Q., Xiao, J., Fan, H.-X., Yu, Y., He, R.-R., Feng, X.-L., Kurihara, H., So, K.-F., Yao, X.-S., & Gao, H. (2016a). Polyphenols from wolfberry and their bioactivities. *Food Chemistry*, 214, 644–654.

Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D.-P., Li, S., Chen, Y.-M., & Li, H.-B. (2016b). Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients*, 8(8), 515. <https://doi.org/10.3390/nu8080515>

Zhou, X., Qi, Y., & Chen, T. (2017). Long-term pre-treatment of antioxidant *Ginkgo biloba* extract EGb-761 attenuates cerebral-ischemia-induced neuronal damage in aged mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.097>

Zhuang, W.-B., Li, Y.-H., Shu, X.-C., Pu, Y.-T., Wang, X.-J., Wang, T., & Wang, Z. (2023). The classification, molecular structure and biological biosynthesis of flavonoids, and their roles in biotic and abiotic stresses. *Molecules*, 28(8), 3599. <https://doi.org/10.3390/molecules28083599>

Zuiter, A. (2014). Proanthocyanidin: Chemistry and Biology: From Phenolic Compounds to Proanthocyanidins. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Elsevier.

Zujko, M. E., & Witkowska, A. M. (2014). Antioxidant potential and polyphenol content of beverages, chocolates, nuts, and seeds. *International Journal of Food Properties*, 17(1), 86–92. <https://doi.org/10.1080/10942912.2011.589819>

Communications & Publications

Communications & Publications

Une partie de cette recherche a été exposée lors de divers congrès scientifiques et a été publiée dans deux revues à portée internationale et deux autres soumises.

Publications

1. Sarra HAMDANI; Salim BOUCHENTOUF; Hocine ALLALI

“Modeling the Antiviral Activity of *Ginkgo Biloba* Polyphenols against Variola: In Silico Exploration of Inhibitory Candidates for *Var*TMPK and *Hss*TMPK Enzymes”, *Current Drug Discovery Technologies*, **2024**; 21(1), 84-118. Article ID: e101023221938. PMID: 37861017
ISSN: 1570-1638 (Print)/e-ISSN: 1875-6220 (Online)

doi: <https://doi.org/10.2174/0115701638261541230922095853>

Disponible en ligne sur : <https://benthamscience.com/article/135003>

2. Sarra HAMDANI; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“Exploring the Therapeutic Potential of *Ginkgo biloba* Polyphenols in Targeting Biomarkers of Colorectal Cancer: An In-Silico Evaluation”, *Current Drug Discovery Technologies*, **2024**; 21(5). Article ID: e020224226651.

ISSN: 1570-1638 (Print)/e-ISSN: 1875-6220 (Online)

doi: <https://doi.org/10.2174/0115701638282497240124102345>

Disponible en ligne sur : <https://benthamscience.com/article/138292>

3. Sarra HAMDANI; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“Multi-targeted Neuroprotective Potential of *Ginkgo biloba* Polyphenols: Comprehensive Molecular Docking Analysis Across Alzheimer's Disease-Associated Enzymes”, *Farmacia*, **2024**. (Soumise)

4. Sarra HAMDANI; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“*Ginkgo biloba* Polyphenols: An In-depth Exploration for Targeting Parkinson's Disease Pathways”, *Farmacia*, **2024**. (Soumise)

Communications

🚩 **Communications Nationales:**

1. **Sarra HAMDANI**; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“Exploration des Polyphénols du *Ginkgo biloba* : Vers une Thérapie Multicible de la Maladie d'Alzheimer”. 1^{er} Séminaire Nationale sur la Valorisation de la Biomasse Végétale Naturelle & Résiduelle SNVBNR-2024, 20 & 21 avril, **2024**, Biskra, Algérie.

Website: <https://snvbnr2023.sciencesconf.org/resource/page/id/4>

🚩 **Communications Internationales:**

1. **Sarra HAMDANI** ; Hocine ALLALI ; Salim BOUCHENTOUF

“Valorisation des biflavonoïdes du *Ginkgo biloba* dans le traitement de la variole”. 4^{ème} Congrès Francophone de Bioanalyses: Environnement-Aliments-Santé organized by ‘Association Scientifique d’Ecotoxicologie (ASET)’, 19-21 Décembre **2022**, Mahdia, Tunisie.

2. **Sarra HAMDANI**; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“Modeling the Antiviral Potential of *Ginkgo biloba* Polyphenols for Variola Treatment: In Silico Insights and Candidate Selection”. V. International Conference on Agricultural, Biological and Life Science, Agbiol 2023, 18-20 September, **2023**, Edirne, Turkey.

Website: www.agbiol.org

3. **Sarra HAMDANI**; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“In-silico Evaluation of *Ginkgo biloba* Polyphenols as Inhibitors of Colorectal Cancer Mutant Biomarkers”. 10th International Scientific days of the Tunisian Association of Toxicology: « Toxicology and Sustainable Development », October 28 to 30, **2023**, Yasmine Hammamet, Tunisia.

Website: <https://at-tox.org>

4. **Sarra HAMDANI**; Hocine ALLALI; Salim BOUCHENTOUF

“Multi-Targeting Potential of Flavonol Glycosides from *Ginkgo biloba* Leaves against Colorectal Cancer Mutations”. In Proceedings of the 9th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 1–30 November **2023**, MDPI: Basel, Switzerland.

Website: <https://sciforum.net/paper/view/15766>

Website: <https://sciforum.net/event/ECMC2023>

ملخص

تمثل هذه الرسالة تقدمًا كبيرًا في مجال الصيدلة، حيث ركزت على تقييم النشاط العلاجي لـ 135 جزيءًا بوليفينوليًا مستمدة من أوراق شجرة الجنكة. تم تحليل هذه الجزيئات باستخدام الرصد الجزيئي باستخدام برنامج MOE لتقييم تمايزها مع الإنزيمات المشاركة في مختلف الأمراض. كان الهدف الرئيسي هو تقييم القدرة العلاجية لجزيئات البوليفينول من شجرة الجنكة ضد الجدري، وسرطان القولون والمستقيم (CRC)، وكذلك الأمراض العصبية المنتشرة مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون. تم استخدام طريقة الرصد الجزيئي لتقييم تمايز جزيئات البوليفينول مع الإنزيمات المستهدفة لكل مرض. تم التحقق من النتائج استنادًا إلى قواعد Lipinski لإدارة العقاقير عن طريق الفم. بالنسبة لمرض الجدري، أظهرت عدة جزيئات مثل الليكويريتين والأوليفيل والأحماض الجنكولية تمايزًا قويًا مع الإنزيمات *VarTMPK* و *HssTMPK*، مما يوحي بإمكانيتها كعوامل مضادة للفيروسات الواعدة. بالنسبة لـ CRC، أظهرت جزيئات مثل Quercetin-3-O-6"-rhamnosyl-2"-6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside و Kaempferol-3,4'-Di-O-beta- أظهرت في حالة مرض الزهايمر، أظهرت Patuletin-3-O-neohesperidoside و Laricitrine-3-rutinoside و D-glucoside قدرة على تثبيط عدة أهداف. بالنسبة لمرض باركنسون، تميز Quercetin-3-O-6"-rhamnosyl-2"-6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside كعامل محتمل لمكافحة مرض باركنسون. تشير النتائج إلى إمكانية علاجية قوية لجزيئات البوليفينول من شجرة الجنكة ضد مختلف الأمراض. ومع ذلك، ستكون هناك حاجة إلى مزيد من البحث والتعاون بين التخصصات لتحويل هذه الاكتشافات الواعدة إلى حلول سريرية فعالة تلي الاحتياجات الطبية الحالية.

الكلمات الرئيسية: شجرة الجنكة، الرصد الجزيئي، البوليفينولات، الجدري، سرطان القولون والمستقيم، مرض الزهايمر، مرض باركنسون

Résumé

Cette thèse représente une avancée majeure dans le domaine de la pharmacologie, focalisée sur l'évaluation de l'activité thérapeutique de 135 molécules polyphénoliques issues des feuilles du *Ginkgo biloba*. Ces molécules ont été analysées par docking moléculaire avec le logiciel MOE, pour évaluer leur affinité avec des enzymes impliquées dans diverses pathologies. L'objectif principal était d'évaluer le potentiel thérapeutique des molécules polyphénoliques du *G. biloba* contre la variole, le cancer colorectal (CCR), ainsi que les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. La méthode de docking moléculaire a été utilisée pour évaluer l'affinité des molécules polyphénoliques avec les enzymes cibles de chaque pathologie. Les résultats ont été validés en fonction des règles de Lipinski pour l'administration orale des médicaments. Pour la variole, plusieurs molécules telles que la Liquiritine, l'Olivil et les acides ginkgoliques ont montré une forte affinité avec les enzymes *VarTMPK* et *HssTMPK*, suggérant leur potentiel comme agents antiviraux. Concernant le CCR, des molécules comme le Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside ont manifesté des interactions significatives avec les biomarqueurs clés de cette maladie. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, le Kaempferol-3,4'-Di-O-bêta-D-glucoside, le Laricitrine-3-rutinoside et le Patuletine-3-O-néohespéridoside ont montré une capacité d'inhibition multi-cible. Pour la maladie de Parkinson, le Quercétine-3-O-6"-rhamnosyl-2"-6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside s'est distingué comme agent antiparkinsonien potentiel. Les résultats suggèrent un fort potentiel thérapeutique des molécules polyphénoliques du *G. biloba* contre différentes pathologies. Cependant, des recherches supplémentaires et une collaboration interdisciplinaire seront nécessaires pour concrétiser ces découvertes en solutions cliniques efficaces, répondant aux besoins médicaux actuels.

Mots-clés : *Ginkgo biloba*, docking moléculaire, polyphénols, variole, cancer colorectal, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson.

Abstract

This thesis represents a significant advancement in the field of pharmacology, focusing on the evaluation of the therapeutic activity of 135 polyphenolic molecules derived from *Ginkgo biloba* leaves. These molecules were analyzed using molecular docking with the MOE software to assess their affinity with enzymes involved in various pathologies. The main objective was to evaluate the therapeutic potential of *G. biloba* polyphenolic molecules against smallpox, colorectal cancer (CRC), as well as neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The molecular docking method was used to evaluate the affinity of polyphenolic molecules with the target enzymes of each pathology. The results were validated based on Lipinski's rules for oral drug administration. For smallpox, several molecules such as Liquiritin, Olivil, and ginkgolic acids showed a strong affinity with the *VarTMPK* and *HssTMPK* enzymes, suggesting their potential as promising antiviral agents. Regarding CRC, molecules like Quercetin-3-O-6"-rhamnosyl-2"-6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside exhibited significant interactions with key biomarkers of this disease. In the case of Alzheimer's disease, Kaempferol-3,4'-Di-O-beta-D-glucoside, Laricitrine-3-rutinoside, and Patuletin-3-O-neohesperidoside demonstrated multi-target inhibition capacity. For Parkinson's disease, Quercetin-3-O-6"-rhamnosyl-2"-6"-p-coumaroylglucosyl)glucoside stood out as a potential anti-Parkinsonian agent. The results suggest a strong therapeutic potential of *G. biloba* polyphenolic molecules against various pathologies. However, further research and interdisciplinary collaboration will be necessary to translate these promising discoveries into effective clinical solutions addressing current medical needs.

Keywords: *Ginkgo biloba*, molecular docking, polyphenols, smallpox, colorectal cancer, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.