République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Chiekh Larbi Tebessi –Tebessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
En : Science biologique
Option : Biochimie appliquée

Par :
M^elle^. MANSOUR Rahma & M^elle^. HAMEL Malak

Intitulée :

Identification de nouveaux agents antimigraineux à partir de composés naturels (Étude *in silico*)

Devant le jury :

M. GASMI S	MCA	Université de Tébessa	Président
M. BEN AICHA B	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
Mm. GUEDRI K	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 02 / 06 / 2020

Remerciements

Nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

Nos sincères remerciements vont à notre encadrant, ***M. Ben Aicha Brahim****, pour son accompagnement précieux. Son expertise, sa patience et son soutien indéfectible ont été une source d'inspiration tout au long de cette recherche. Sa disponibilité et ses qualités humaines nous ont été d'une aide précieuse.*

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer ce mémoire. Leur présence et leur engagement témoignent de leur intérêt pour la recherche scientifique, et nous en sommes sincèrement reconnaissants. Nous adressons tout particulièrement nos remerciements à ***M. Gasmi Salim****, qui a accepté de présider le jury, et à* ***Mme. Guedri Kamilia****, pour l'honneur qu'elle nous fait en tant qu'examinatrice. Leurs expertises respectives, que nous reconnaissons et apprécions, ont apporté un éclairage essentiel à notre travail. Nous sommes convaincus que leurs regards critiques et leurs éventuelles suggestions nous seront d'une grande aide pour la suite de notre parcours académique et professionnel*

Nous vous remercions sincèrement pour le temps et l'attention que vous avez bien voulu accorder à la lecture et à l'évaluation de ce modeste travail.

Mes derniers remerciements, et ce ne sont pas les moindres, vont à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Résumé

La migraine est un trouble neurologique complexe caractérisé par des maux de tête récurrents, souvent associés à d'autres symptômes. Son diagnostic repose sur des critères précis et distingue plusieurs formes. Les mécanismes impliquent le système trigémino-vasculaire et des substances comme le peptide lié au gène de la calcitonine, menant à une inflammation et une dilatation des vaisseaux cérébraux.

Le récepteur 5-HT1B, présent sur ces vaisseaux et les nerfs, est **importante** car son activation provoque une constriction des vaisseaux et bloque la libération de substances impliquées dans la migraine. Notre recherche utilise des outils informatiques pour trouver des phytocomposés qui pourraient cibler ce récepteur 5-HT1B, en étudiant comment ils interagissent avec lui grâce à des simulations.

Cette étude a évalué 31 ligands potentiels du récepteur 5-HT1B par Docking moléculaire, identifiant 10 composés présentant des caractéristiques remarquables au niveau du score d'affinité, de la déviation RMSD et des interactions établies avec les acides aminés clés.

Les analyses ADME/Tox (SwisseADME, Protox-III) ont révélé que l'impératorine, le lasmiditane, le sumatriptane, la corydaline présentent une excellente biodisponibilité (score : 0.55), une faible toxicité et respectent la règle de Lipinski. L'impératorine s'est particulièrement distingué avec une DL50 élevée (480 mg/kg), suggérant son potentiel comme candidat prometteur pour des thérapies anti-migraineuses plus sûres et efficaces.

Mots-clés : Migraine, Récepteur5-HT1B, Docking moléculaire, ADME/Tox, L'impératorine, peptide lié au gène de la calcitonine.

Abstract

Migraine is a complex neurological disorder characterized by recurrent headaches, often associated with other symptoms. Its diagnosis relies on precise criteria and distinguishes several forms. The mechanisms involve the trigemino-vascular system and substances like Calcitonin Gene-Related Peptide, leading to inflammation and dilation of cerebral vessels.

The 5-HT1B receptor, present on these vessels and nerves, is important because its activation causes vasoconstriction and blocks the release of substances involved in migraine. Our research uses computational tools to find plant-based compounds that could target this 5-HT1B receptor by studying how they interact with it through simulations.

This study evaluated 31 potential ligands of the 5-HT1B receptor using molecular docking, identifying 10 compounds with remarkable characteristics in terms of affinity score, RMSD deviation, and established interactions with key amino acids. ADME/Tox analyses (SwisseADME, Protox-III) revealed that Imperatorin, Lasmiditan, Sumatriptan, and Corydaline exhibit excellent bioavailability (score: 0.55), low toxicity, and comply with Lipinski's rules. Imperatorin particularly stood out with a high LD50 (480 mg/kg), suggesting its potential as a promising candidate for safer and more effective anti-migraine therapies.

Keywords: Migraine, 5-HT1B receptor, Molecular docking, ADME/Tox, Imperatorin.

الملخص

يعد الصداع النصفي اضطرابا عصبي – وعائيا مزمنا يتسم بنوبات متكررة من الألم الحاد ونواقل عصبية التهابية حيث يعتقد أن إطلاق الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP) وتنشيط النظام الثلاثي التوائي يلعبان دورا محوريا في نشوء الأعراض يستهدف هذا العمل مستقبلات 5HT-1B كآلية واعدة لتخفيف الأعراض إذ يؤدي تنشيط هذه المستقبلات إلى انقباض الأوعية الدماغية وتثبيط إفراز الجزيئات الالتهابية انطلقت الدراسة من تقييم مكتبة تضم 31 مركبا طبيعيًا وصناعيًا باستخدام تقنية الرص بهدف استكشاف قدرتها على الارتباط بكفاءة MOE عبر برنامج Molecular Docking(مع الموقع النشط لمستقبل 5HT-1Bبعد فرز النتائج الأولى بناءً على قيم Affinity Score و انحراف RMSD تم اختيار أفضل 10 مركبات لإجراء تحليل تفصيلي لخصائص ADME/Tox عبر خادمي SwissADME Protox-III أظهرت النتائج أن الإمبيراتورين (Impératorine) يتفوق على باقي المرشحين بقيمة تقارب عالية وانحراف RMSD منخفض، إضافة إلى معامل حيوي (Bioavailability Score يبلغ 0.55ودرجة سمية منخفضة (480) = LDs ملغم / كغم) مع استيفاء قواعد ليبينسكي لجسيمات صغيرة صالحة للأدوية تؤكد هذه النتائج على الإمكانيات الواعدة للإمبيرا تورين كمثبط انتقائي وفعال لمستقبل 5HT-1B وتفتح آفاقا لتطوير عقاقير جديدة لعلاج الصداع النصفي بمخاطر جانبية أقل

الكلمات المفتاحية: الصداع النصفي، 5HT-1B ، الالتحام الجزيئي، CGRP ، الإمبيراتورين ADME/Tox ، SwisseADME

Dédicace

A mes parents

A ma sœur

A tous ceux qui sont chers

Hamel Malak

Dédicace

Avec toute la sincérité de ma gratitude et le plus profond respect et avec un cœur rempli d'amour et de reconnaissance j'écris ces mots en signe de loyauté et de reconnaissance à tous ceux qui ont été une lumière guidant dans mon parcours scientifique un remerciement tout particulier au ***Docteur Ben Aïcha*** *mon professeur et mentor respecté qui n'a pas été seulement un encadrant scientifique mais un véritable soutien à chaque étape toujours présent avec ses conseils son accompagnement et ses orientations généreuses grâce à lui la recherche scientifique est devenue bien plus qu'une discipline un voyage où les esprits mûrissent et les cœurs grandissent à mon cher père toi qui as été mon premier pilier à chaque instant dans mes joies comme dans mes chutes dans mes faiblesses comme dans mes élans je puise ma force et ma foi en moi-même dans ton regard confiant et ta voix rassurante qui me murmurait toujours tu en es capable ce succès est le prolongement de ta confiance indéfectible en moi à l'âme de ma chère mère toi qui as cru en moi depuis mon premier pas et dont le rêve était de me voir réussir ce succès t'est dédié à toi qui as semé la confiance en moi mais es partie avant d'en récolter les fruits que dieu t'accorde sa miséricorde et fasse du paradis ta demeure éternelle à mes sœurs mes côtes inébranlables vous avez été ma force dans mes moments de faiblesse ma chaleur lorsque les jours devenaient froids mon succès aujourd'hui porte ton empreinte à mon binôme de mémoire ma véritable amie* ***Malak*** *nous étions deux âmes en harmonie nos pensées et nos pas entremêlés rendant cette expérience plus profonde et plus chère à mon cœur à toi une gratitude que les mots ne sauraient exprimer et un amour sans fin à mes chères amies celles qui ont allégé le poids du chemin par leurs rires et transformé la fatigue en instants de chaleur et de complicité un remerciement spécial et profond à ma tante l'ombre de ma mère qui a poursuivi avec amour et fidélité ce que ma mère avait commencé tu as été une colonne précieuse dans ma vie et enfin mon premier et dernier succès revient à dieu à lui les louanges au commencement et à la fin dans le visible comme dans l'invisible par sa grâce j'ai été entourée de ceux qui ont été pour moi bénédiction et soutien*

Mansour Rahma

Liste des abréviations

2D : Deux dimensions

3D : Tridimensionnelle

HT1B : récepteur de la sérotonine (5-hydroxytryptamie)-5

Å : Ångström

Abs GI : Absorption gastro-intestinale

AC : Adénylate cyclas

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Excrétion

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdien

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ATP: Adénosine triphosphate

BBB: Blood Brain Barrier

CM: Chronic Migraine

CYP: Cytochrome P450

DL50 : Dose létale 50

DM : Docking moléculaire

.**EM :** Episodic Migraine

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GPCR : Récepteurs couplés aux protéines G

HBA: Number of Hydrogen Pond Acceptors

HBD: Number of Hydrogen Pond Donors

ICHD2 : Seconde édition de la classification internationale des céphalées

ICHD-3 : Troisième édition de la Classification internationale des céphalées

Ile130 : isoleucine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Kcal : Kilo calorie

LogKp : Human Skin Permeability Coefficient

LogP : Coefficient de partage octanol/eau

LogS: Topological method implemented from Delaney

MA : Migraine avec aura

MO : Migraine sans aura

MOE : Environnement Opérationnel Moléculaire

MR : Molar Refractivity

MW: Molecular Weigth

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NIH: National Institutes of Health

NLM: National Library of Medicine

NROT: Number of Rotatable Bonds

PDB: Protein Data bank (banque des donnée protéique)

P-gp: P-glycoprotéine

PKA: Protéine kinase A

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMSD : Root Mean Square Deviation

RX : Rayons X

SIB : Suisse de Bio-informatique

SMILES: Simplified Molecular Input Line Entry System

Thr213: Threonine

TPSA: Topological polar surface Area

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Aura migraineuse.	**06**
02	Les sous-types de la migraine avec aura (MA).	**06**
03	Activation du systéme trigémino-vasculaire lors d'une crise migraine**.**	**12**
04	La base du traitement de la migraine.	**12**
05	Méthodes alternatives du traitement de la migraine.	**13**
06	Structure cristalline du récepteur humain de la sérotonine 5--HT1B.	**16**
07	Schéma de la transmission sérotoninergique.	**17**
08	Voies sous-jacentes à la prévention de la vasodilatation médiée par le sumatriptan lors des crises de migraine.	**18**
09	Les récepteurs 5-HT prés jonctionnels sont impliqués dans l'inhibition dans l'inhibition de la fonction CGRP autonome et sensorielle postganglionnaire au niveau vasculaire.	**19**
10	Docking moléculaire.	**21**
11	Principe de Docking moléculaire.	**21**
12	La fenêtre de logiciel MOE.	**26**
13	L'interface graphique du site web de base données PDB.	**27**
14	L'interface graphique du site web de pubchem.	**27**
15	Page d'accueil du serveur SwisseADME	**28**
16	Page d'accueil du serveur ProTox-III.	**29**
17	Modèle 3D préparé de la protéine 5HT-1B	**30**
18	Modèle 2D préparé de ligand référence (Methiothepin).	**31**
19	Visualisation des interactions en 2D de Tetrahydropalmatine dans le site actif.	**35**
20	Visualisation des interactions en 3D de Tetrahydropalmatine dans le site actif.	**36**
21	Visualisation des interactions en 2D de Corydaline dans le site actif.	**36**
22	Visualisation des interactions en 3D de Corydaline dans le site actif.	**37**
23	Visualisation des interactions en 2D de Sumanirole dans le site actif.	**37**

24	Visualisation des interactions en 3D de Sumanirole dans le site actif.	**38**
25	Visualisation des interactions en 2D de Gastridin dans le site actif.	**38**
26	Visualisation des interactions en 3D de Gastridin dans le site actif.	**39**
27	Visualisation des interactions en 2D d'Imperatorin dans le site actif.	**39**
28	Visualisation des interactions en 3D d'Imperatorin dans le site actif.	**40**
29	Visualisation des interactions en 2D de Oxypeucedanin dans le site actif.	**40**
30	Visualisation des interactions en 3D de Oxypeucedanin dans le site actif	**41**
31	Visualisation des interactions en 2D de Notopterol dans le site actif.	**41**
32	Visualisation des interactions en 3D de Notopterol dans le site actif.	**42**
33	Visualisation des interactions en 2D d'Eletriptan dans le site actif.	**42**
34	Visualisation des interactions en 3D d'Eletriptan dans le site actif.	**42**
35	Visualisation des interactions en 2D de Sumatriptan dans le site actif.	**43**
36	Visualisation des interactions en 3D de Sumatriptan dans le site actif.	**43**
37	Visualisation des interactions en 2D de Lasmiditan dans le site actif.	**44**
38	Visualisation des interactions en 3D de Lasmiditan dans le site actif.	**44**

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Critères de diagnostic de la migraine sans aura, avec aura et chronique.	**07**
02	Traitement médicamenteuse.	**13**
03	Résultat de Docking.	**34**
04	Profil physico-chimique des ligands par rapport à la molécule de référence.	**45**
05	Évaluation du potentiel "Druglikeness" et de la biodisponibilité des ligands et de la molécule de référence.	**46**
06	Évaluation pharmacocinétique des ligands candidats et de la molécule de référence.	**47**
07	Prédiction de toxicité.	**48**

Table des matières

Remerciements
Résumé
Abstract
الملخص
Dédicace
Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des Tableaux
Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : La migraine **04**
1. Définition **05**
2. Types et sous types **05**
2.1. La migraine sans aura (MO) **05**
2.2. La migraine avec aura (MA) **05**
2.2.1. L'aura **05**
2.2.2. Les sous types **06**
2.3. La migraine chronique **06**
3. Diagnostique **07**
4. Epidémiologie **07**
4.1. Prévalence **10**
4.2. Les facteurs influençant **11**
4.2.1. Les facteurs liés au patient **11**
4.2.2. Les facteurs déclenche **11**
5. Physiopathologie **12**
6. Traitement **13**
6.1. Traitement non médicamenteuse **14**
6.2. Traitement médicamenteuse **14**
Chapitre II : Cible d'intérêt (récepteur 5H-1B) **17**
1. Structure de récepteur **18**

2. Rôle physiologique **19**

3. Voies de signalisation (implication dans la migraine) **20**

Chapitre III : Docking moléculaire **22**

1. Définition **23**

2. Principe **23**

3. Types **24**

3.1. Rigide **24**

3.2. Flexible **24**

3.3. Semi flexible **24**

4. Mécanisme générale **24**

Partie pratique

Matériels et méthodes **27**

1. **Matériels** **28**

1.1. Microordinateur **28**

1.2. Logiciel utilisé **28**

1.3. Les banques de données **28**

1.4. Les serveurs en ligne **28**

2. **Méthodologie** **28**

2.1. Préparation de protéine **32**

2.2. Préparations de ligand **32**

2.3. Le Docking moléculaire **32**

Résultats et discussion **33**

I. Résultats **35**

1. Résultat de Docking **36**

2. Les interactions des ligands en 2D et 3D **37**

2.1. Tetrahydropalmatine **37**

2.2. Corydaline **38**

2.3. Sumanirole **39**

2.4. Gastridin **40**

2.5. Imperatorin **41**

2.6. Oxypeucedanin **42**

2.7. Notopterol **43**

2.8. Eletriptan **44**

2.9. Sumatriptan **44**

2.10. Lasmiditan **45**

3. Filtrage ADME **46**

4. Prédiction toxicité **51**

II. Discussion **54**

Conclusion et perspectives **56**

Références **58**

Introduction générale

La migraine est un trouble neurologique fréquent touchant environ 12% de la population mondiale avec une prévalence plus élevée chez les femmes ***(Kissani et al., 2024)*** elle se manifeste par des épisodes récurrents de céphalées souvent unilatérales, pulsatiles, d'intensité modérée à sévère et durant de 4 à 72 heures, fréquemment associées à une sensibilité à la lumière et au son, ainsi qu'à des troubles digestifs ***(Khan et al., 2021)*** on distingue la migraine avec aura (MA) et sans aura (MO) et selon la fréquence elle est classée comme chronique (CM) ou épisodique (EM)***(Ashina, 2021)*** la migraine est vue comme un problème neurovasculaire. Un faible taux de sérotonine et l'activation d'un nerf du visage (le trijumeau) libèrent une substance appelée CGRP le CGRP dilate les vaisseaux sanguins du crâne ce qui active les nerfs de la douleur et cause l'inflammation ***(Villalón et VanDenBrink, 2017).***

Le récepteur 5-HT1B est une protéine membranaire lorsqu'activée par la sérotonine il inhibe la production d'AMPc ***(Yin et al., 2018)*** cette action contribue à la régulation de la libération de neurotransmetteurs au contrôle vasculaire (vasoconstriction) et à la modulation de l'humeur ***(Aronsen, 2016 ; Tiger et al., 2018)*** Dans le contexte de la migraine l'activation du 5-HT1B peut aider à soulager la douleur via la vasoconstriction et l'inhibition de la libération de neuropeptides pro-inflammatoires comme le CGRP.

L'objectif de cette étude est de découvrir de nouveaux candidats thérapeutiques d'origine naturelle pour la migraine en étudiant leur interaction avec le récepteur 5-HT1B via le docking moléculaire nous évaluerons également les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de ces composés afin d'identifier des molécules prometteuses pour le développement de futurs traitements.

Notre présentation se compose de deux grandes parties précédées d'une introduction.
La première partie la partie bibliographique comprend trois chapitres :
Le premier définit la migraine et aborde son épidémiologie, ses types, sa physiopathologie, ses symptômes, son diagnostic et son traitement.
Le deuxième est consacré à la cible thérapeutique 5HT1B (structure et rôle)
Le troisième offre une revue bibliographique du Docking moléculaire.
La second partie la partie pratique détaille dans sa première section les matériaux et méthodes employés et dans sa seconde, les résultats et discussion.
Pour finir une conclusion générale synthétise l'ensemble du travail effectué.

Partie Bibliographique

Chapitre I :

La migraine

1. Définition

La migraine est le trouble neurologique multidisciplinaire et multifactoriel le plus courant caractérisé par des crises récurrentes de maux de tête **(Khan et al., 2021).**

Le terme migraine est d'origine grec et vient du mot ἡμικρανίον / hēmikraníon qui signifie « moitié de la tête » **(Waliszewska-Prosół et al., 2021)** caractérisé par des céphalées pulsatiles situées généralement d'un côté de la tête avec 'intensité modérée à sévère, durant de 4 à 72 heures et associées à une photophobie/phonophobie et/ou à des symptômes digestifs (nausées, vomissements) **(Christian, 2021).**

2. Types et sous types

La migraine peut être subdivisée en fonction de la présence ou non d'une aura et de la fréquence des maux de tête **(Aguilar-She et al., 2022)** la migraine avec aura (MA) et la migraine sans aura (MO) et peut également être classée en migraine chronique (CM) et épisodique (EM) **(Khan et al., 2021).**

2.1. La migraine sans aura (MO)

La forme de migraine la plus répandue est sans aura alors c'est une migraine non précédée et non accompagnée de l'aura avec des crises récurrentes qui durent de quatre à soixante-douze heures **(Chung, 2021).**

2.2. La migraine avec aura (MA)

La migraine avec aura se caractérise par des symptômes neurologiques focaux transitoires (aura) qui précèdent ou accompagnent généralement les céphalées **(Waliszewska-Prosół et al., 2021).** Ces symptômes apparaissent généralement de manière progressive et ne sont pas graves **(Chung, 2021).**

2.2.1. L'aura

L'aura signalé des symptômes neurologiques réversibles de courte durée qui peuvent se manifester avant la migraine ou en même temps qu'elle (**Frimpong et al., 2024).**on distingue quatre catégories majeures d'aura, classées en fonction de la fréquence décroissante : les auras visuelles, sensitives, aphasiques et motrice **(Roos, 2019)** qui implique l'existence de plusieurs sous types

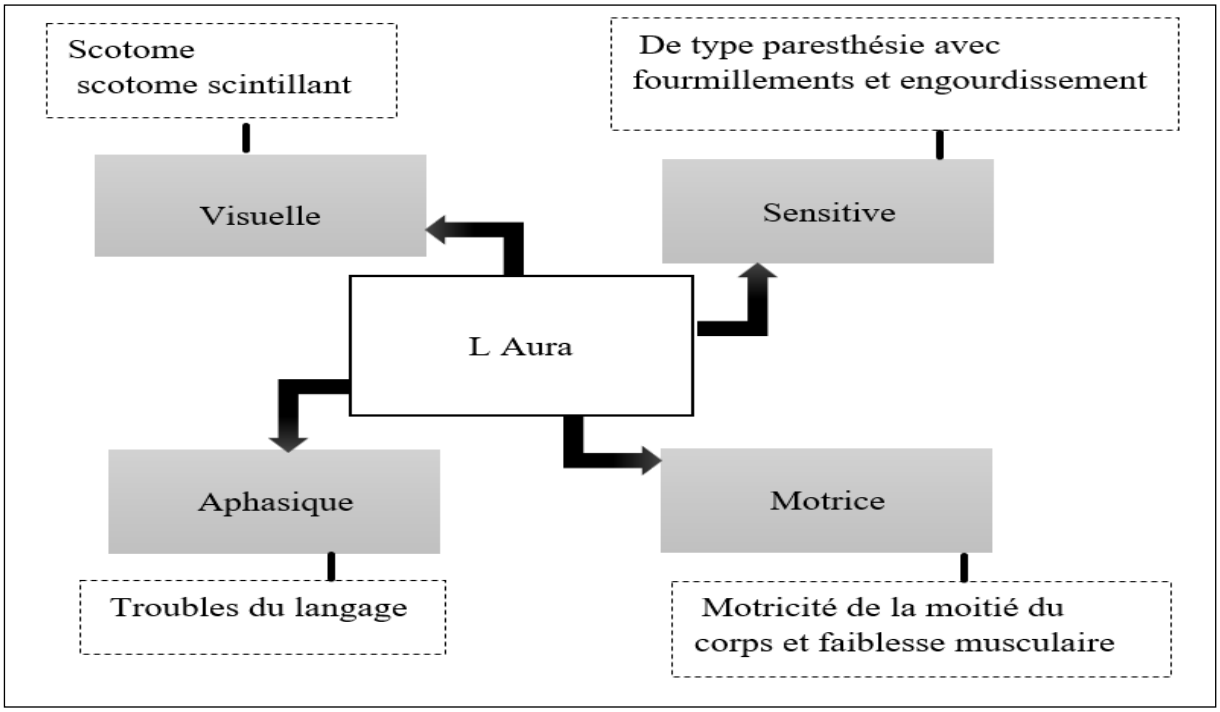


Figure 01 : Aura migraineuse ***(Ruschel, 2024 ; Frimpong et al., 2024)***

2.2.2. Les sous types

2.2.3.

Et sont résumer dans le schéma

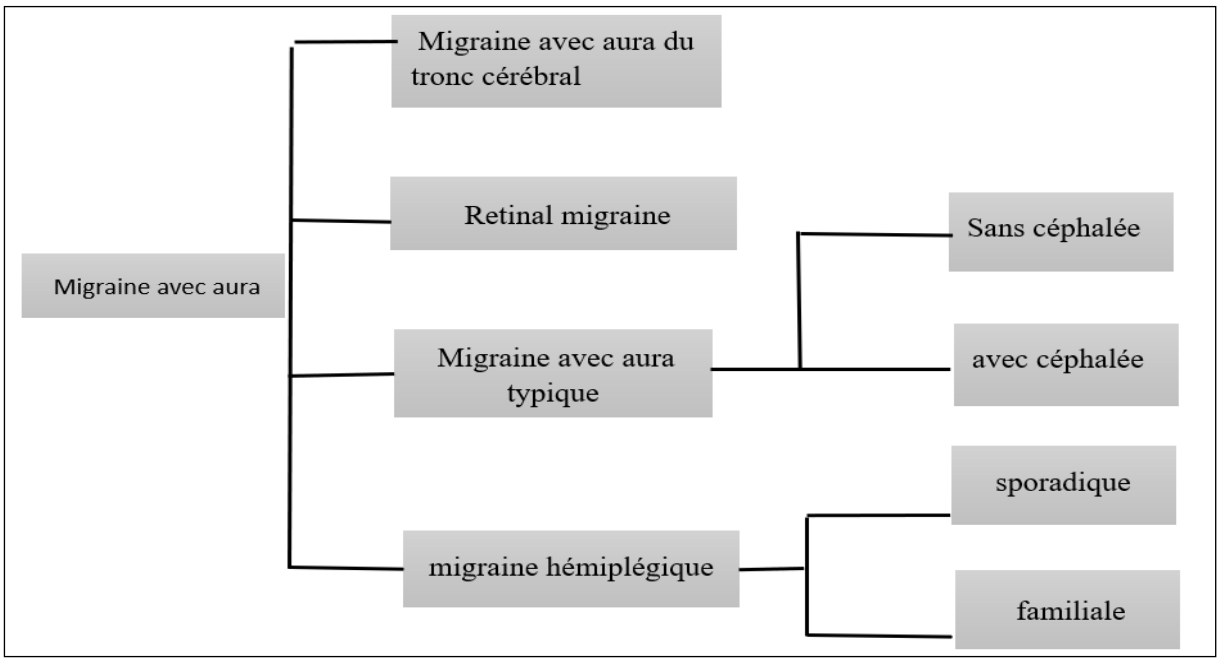


Figure 02 : les sous-types de la migraine avec aura (MA) **(Christian, 2021 ; Anil, 2023)**

2.3. La migraine chronique

La migraine chronique (CM) se définie par des maux de tête présents au moins 15 jours par mois pendant au moins 3 mois successifs **(Daoudi et al., 2022).** la notion de migraine chronique n'est apparue que dans la seconde édition de la classification internationale des céphalées (ICHD2) elle a été introduite en tant que complication de la migraine avec ou sans aura et au départ elle portait le nom de migraine transformée **(Roos, 2019).**

3. Diagnostique

Dans la troisième édition de la Classification internationale des céphalées (ICHD-3) la migraine est classée en trois types principaux les caractéristiques cliniques de chaque type doivent être prises en compte pour garantir un diagnostic précis **(Messoud et al., 2020).**

Tableau 01 : Critères de diagnostic de la migraine sans aura avec aura et chronique ***(Ropper et al. 2020)***

Types	**Critère**		
Sans aura	Au moins cinq attaques répondant aux quatre critères suivants	Céphalées durant 4 à 72 heures	
		Céphalée présentant au moins 2 des 4 caractéristiques	Localisation unilatérale
			Qualité de la pulsation
			Intensité de la douleur modérée ou sévère
			Intensité de la douleur modérée ou sévère Aggravation par l'activité physique habituelle ou évitement
		Céphalée accompagnée d'au moins un des symptômes suivants	Nausées, vomissements ou les deux Photophobie et phonophobie
		N'est pas mieux pris en compte par un autre diagnostique ICHD-3	

Types	**Critère**		
Avec aura	Au moins deux attaques répondant aux 3 critères suivants	Peut-être mieux expliqué par un autre diagnostic ICHD-3	
		1ou plusieurs des symptômes d'aura entièrement réversibles	Visuel, Sensoriels Parole, langage ou les deux, Moteur, Tronc cérébral, Rétine.

		Au moins 3 des caractéristiques suivantes	Au moins un symptôme d'aura s'étendant progressivement sur une période ≥5 min
			Deux ou plusieurs symptômes d'aura se succédant Chaque symptôme d'aura dure de 5 à 60 minutes
			Au moins un symptôme d'aura unilatéral
			Au moins un symptôme d'aura positif
Chronique	Céphalées (évoquant une migraine ou des céphalées de tension) pendant ≥15 jours/mois depuis >3 mois qui remplissent les critères suivants	Survenir chez un patient ayant eu au moins cinq crises répondant aux critères de la migraine sans aura ou aux critères de la migraine avec aura, ou aux deux.	
		Pendant ≥8 jours/mois depuis >3 mois, caractéristiques de la migraine sans aura ou de la migraine avec aura ou des deux. que le patient croit être une migraine au moment de son apparition soulagée par un triptan ou un dérivé de l'ergot de seigle	
		Ne peut être mieux expliqué par un autre diagnostic ICHD-3	

Le diagnostic d`une migraine nécessite une conversation de 30 à 60 minute**(Pouzergues , 2013)** et doit comprendre un examen physique **(Roper et al., 2020)** comprendre au moins les éléments suivants: âge d'apparition des céphalées durée des épisodes de céphalées fréquence des épisodes de maux de tête caractéristiques de la douleur (par exemple, localisation, qualité, gravité, facteurs aggravants et facteurs de soulagement) symptômes d'accompagnement (par exemple, photophobie, phonophobie, nausées et vomissements)et des examens complémentaires **(Eigenbrodt et al., 2021)** comme le scanner et lRM pour les céphalées incluent scanner recommandés par la Haute Autorité de Santé uniquement en cas de signes alarmants ou évolutifs chez un migraineux.

Les médecins prescrivent des examens en cas de symptômes atypiques ou autres cas la migraine n'est pas visible sur scanner en raison du dérèglement non capté mais des techniques d'imagerie peuvent montrer les zones actives **(Pouzergues, 2013).**

En plus la Diagnostique différentiel Pour éviter toute attribution inappropriée de certains symptômes plus ou moins graves à une migraine comme les algies vasculaires face, les névralgies du nerf trijumeau les céphalées causées par la tension accident vasculaire cérébral, neuropathie du nerf optique ou ischémie cérébrale transitoire lors l'aura ou pas d'aura **(Pouzergues, 2013).** Et finalement l'aides au diagnostic le diagnostic de la migraine peut également être facilité par l'utilisation d'instruments de dépistage qui permettent d'évaluer si le patient a des symptômes de migraine ou non comme les carnets de maux de tête sont des aides au diagnostic et utiles qui peuvent également être utilisées pour réévaluer le diagnostic chaque fois que nécessaire des informations sur le schéma et la fréquence des céphalées et des symptômes qui les accompagnent(nausées, photophobie et phonophobie) ainsi que sur l'utilisation de médicaments contre les crises aigue **(Eigenbrodt et al., 2021).**

4. Epidémiologie

4.1. Prévalance

4.2. La migraine est une maladie très répandue touchant environ 12% de la population avec des taux annuels atteignant 17% chez les femmes et 7% chez les hommes Chez les enfants elle est encore plus fréquente la prévalence de la migraine augmente pendant la puberté atteignant un pic entre 35 et 39 ans **(Marco et al., 2024)**

Le taux de prévalence de la migraine sur un an chez les populations du monde arabe occidental est similaire à celui de l'Amérique du Nord suivi de l'Amérique du Sud de l'Amérique centrale de l'Europe et de l'Asie **(Kissani et al., 2024)**

La migraine est classée deuxième cause d'incapacité en termes d'années vécues avec une incapacité **(Marco et al., 2024).**

4.3. Les facteurs influençant

Peuvent être classés en deux grandes catégories :

4.3.1. Les facteurs liés au patient

En général un manque de sensibilisation aux caractéristiques psychologiques spécifiques des patients souffrant de migraines peut avoir un impact négatif sur la gestion globale de la maladie **(Pistoia et al., 2022)** notamment

A. Stress

L'anxiété est l'une des conditions les plus courantes associées aux migraines l'augmentation des troubles de l'anxiété est liée à l'augmentation des neurotransmetteurs responsables de la douleur **(Cuciureanu et al., 2024).**

B. Les troubles du sommeil

Un facteur clé de déclenchement d'une crise de migraine car ils y sont étroitement liés entraînant une dégradation importante de la qualité de vie **(Roos, 2023).**

4.3.2. Les facteurs déclenche

Les facteurs renforcés sont un signe du début d'une attaque de migraine **(Demarquay et al., 2022)** Par conséquent ces facteurs peuvent être classés selon :

A. Abus de médicaments Le mal de tête lié à la surconsommation de médicaments est un mal de tête chronique causé par l'utilisation fréquente de médicaments contre les crises pendant plus de trois mois **(Demarquay et al., 2022).**

B. Facteurs environnementaux

Certains patients ont signalé des crises déclenchées par des facteurs climatiques (vent, chaleur, froid). en d'autres termes le changement climatique (baisse des températures et

augmentation de l'humidité) est lié à une augmentation de la douleur des migraines **(Cuciureanu et al., 2024).**

C. Facteurs sensoriels

Les études indiquent une relation bilatérale entre les migraines et le sommeil le manque de sommeil peut entraîner un changement dans la sécrétion des neurotransmetteurs responsables de la douleur c'est-à-dire un déséquilibre dans le chemin inhibant de la douleur **(Cuciureanu et al., 2024).**

Facteurs alimentaires

Selon le Consensus formalisé du journal panafricain de nombreux aliments peuvent provoquer des attaques de migraines (le chocolat (73%), le fromage (48%), les agrumes (30%), les graisses et oignons (18%) **(Kim et Park, 2024)**

Facteurs hormonaux

La prévalence des migraines chez les femmes est augmentée en raison des fluctuations hormonales (menstruations, grossesse, allaitement, ménopause) en particulier l'hormone œstrogène responsable de la régulation de la transmission des signaux nerveux associés à la douleur ce qui affecte la sensibilité du système nerveux de la douleur **(Kim et Park, 2024)**

5. Physiopathologie

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la physiopathologie de la migraine notamment la théorie vasculaire et la théorie neurogène néanmoins sur la base d'une approche médicale éclectique la migraine est actuellement considérée comme un trouble neurovasculaire Parmi d'autres mécanismes ce trouble pourrait impliquer : (1) de faibles concentrations plasmatiques circulantes de 5-HT (associées à une vasodilatation crânienne (2) l'activation du complexe trigémino-vasculaire (3) des concentrations plasmatiques circulantes élevées de CGRP et (4) la vasodilatation des artères intracrâniennes et des branches terminales extracrâniennes de l'artère carotide externe sources importantes de douleur migraineuse apparemment associée à la libération de CGRP par les nerfs sensitifs trijumeaux sensibles à la capsaïcine de plus il existe une importante vascularisation nerveuse contenant du CGRP provenant du ganglion trijumeau qui innerve les vaisseaux sanguins intracrâniens

Par conséquent la libération trigéminale de CGRP produit une vasodilatation crânienne qui, à son tour active mécaniquement les nerfs sensitifs trijumeaux périvasculaires, entraînant la libération de neurotransmetteurs favorisant une réponse inflammatoire périphérique au sein de la dure-mère et une sensibilisation périphérique des nerfs trijumeaux ce mécanisme est donc considéré comme jouant un rôle important dans les crises de migraine car il a été démontré que de nombreux événements physiopathologiques associés à la migraine impliquent le CGRP **(Villalón et VanDenBrink, 2017)**

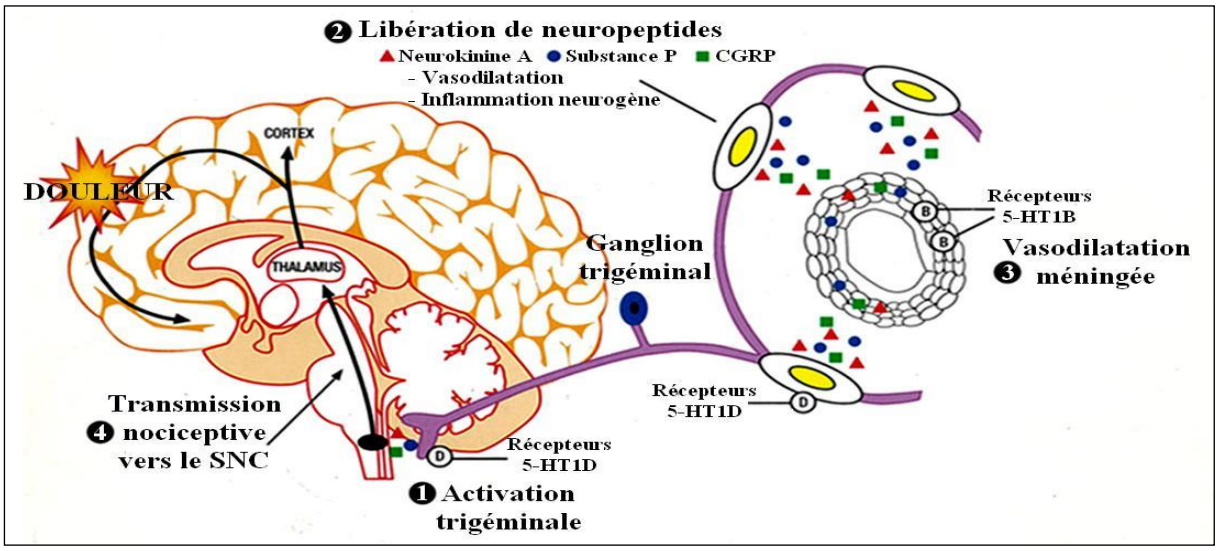


Figure03 : Activation du systéme trigémino-vasculaire lors d'une crise migraine **(Chung, 2021)**

6. Traitement

Le traitement de la migraine basé sur le traitement de crise le patient est censé le prendre à chaque fois qu'une crise Survient pour réduire l'intensité et la durée de la céphalée et le traitement de fond le patient doit le prendre pour diminuer la fréquence et l'intensité des crises.

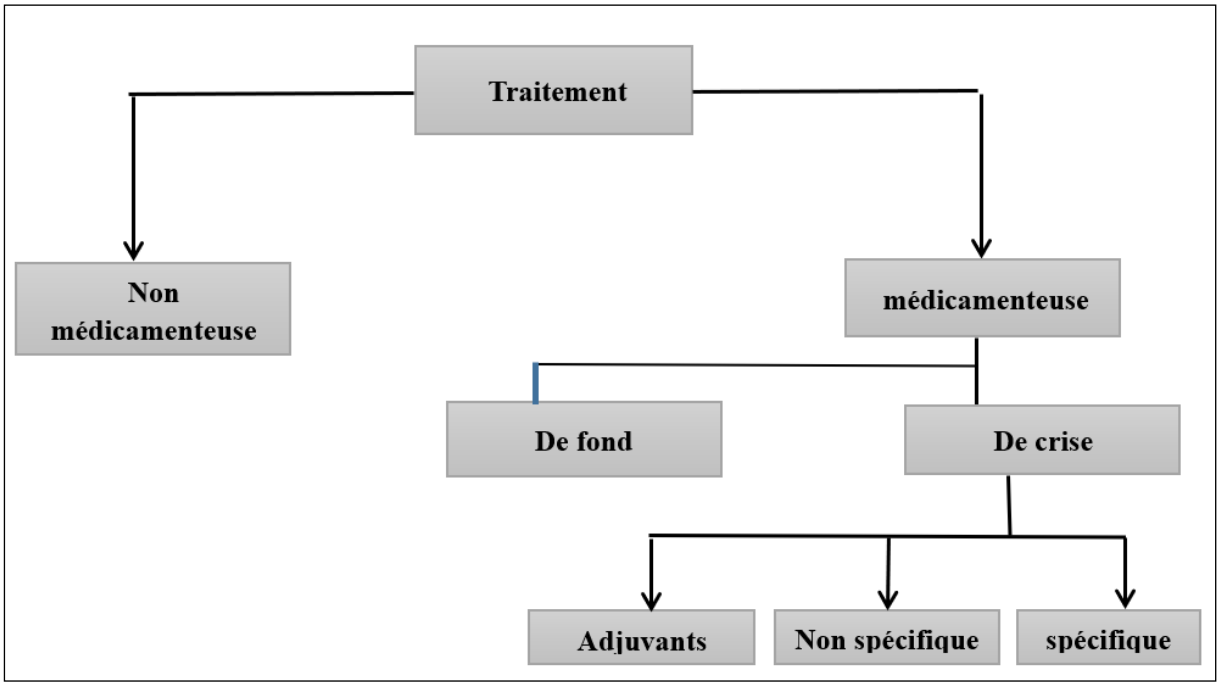


Figure 04 : la base du traitement de la migraine ***(Henri, 2022 ; Eigenbrodt et al., 2021).***

6.1. Traitement non médicamenteuse

Les traitements médicamenteux font encore preuve d'une efficacité incomplète alors l'existence des traitements alternative cabale plus intéressante pour les migraineux résumer dans le schéma suivante **(Henri, 2022).**

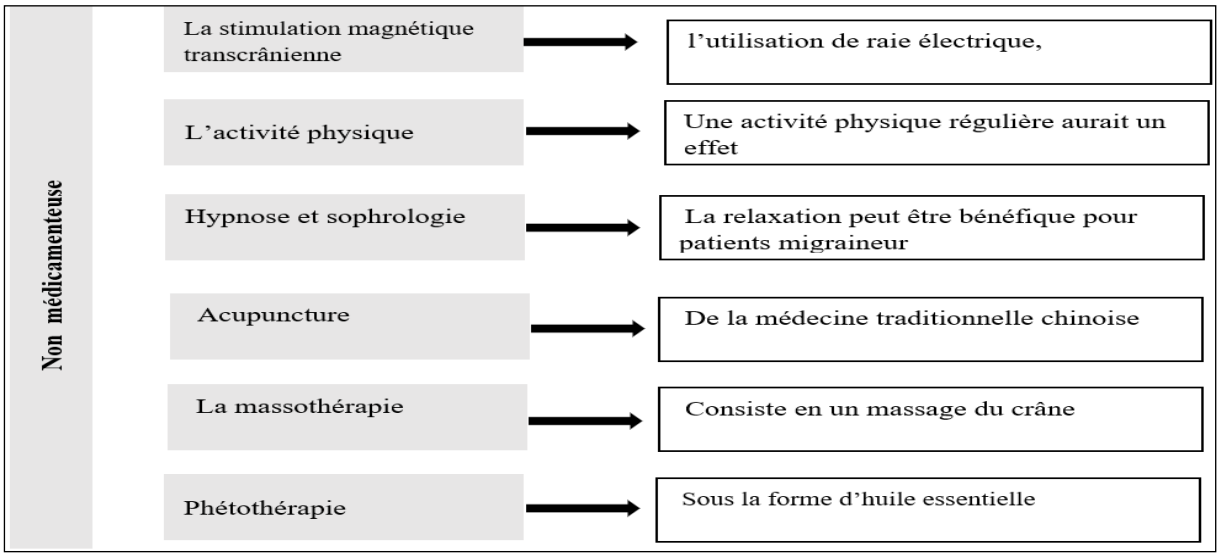


Figure 05 : Méthodes alternatives du traitement de la migraine **(Mathieu, 2020).**

6.2. Traitement médicamenteuse

6.3. Les médicaments les plus fréquemment prescrits étaient les triplans et le paracétamol métamizole ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) **(Domitrz et al., 2021).**

On destingue deux types ; (a) le Traitement de crise (spécifique non spécifique et adjuvat) et (b) le traitement de fond **(Daoudi et al., 2022).**

Tableau 02 : traitement médicamenteuse **(Aguilar-Sheaet al., 2022 ; Daoudi et al., 2022 ; Chung, 2021 ; Henri, 2022).**

Type de traitement	**Type de médicament**	
De crise	Non Spécifique	Les antalgiques ; l'acide acétylsalicylique ; paracétamol
		Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ; l'ibuprofène, le diclofénac et le de kétoprofène
	Spécifique	Triptani ; le naratriptan, le sumatriptan, l'élétriptan, l'almotriptan, le frovatriptan et Le rizatriptan
		Dérivés ergotés ; Dihydroergotamine Ergotamine
	Les adjuvants	*Antiémétiques* *Anxiolytiques*
De fond	Bêtabloquants Antagonistes calciques Antisérotoninergiques Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline Antiépileptiques Antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline)	

Chapitre II

Cible d'intérêt (récepteur 5HT-1B)

1. Structure de récepteur

Le récepteur de la sérotonine 5-HT1B appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) de la famille Gαi ***(Yin et al., 2018)***

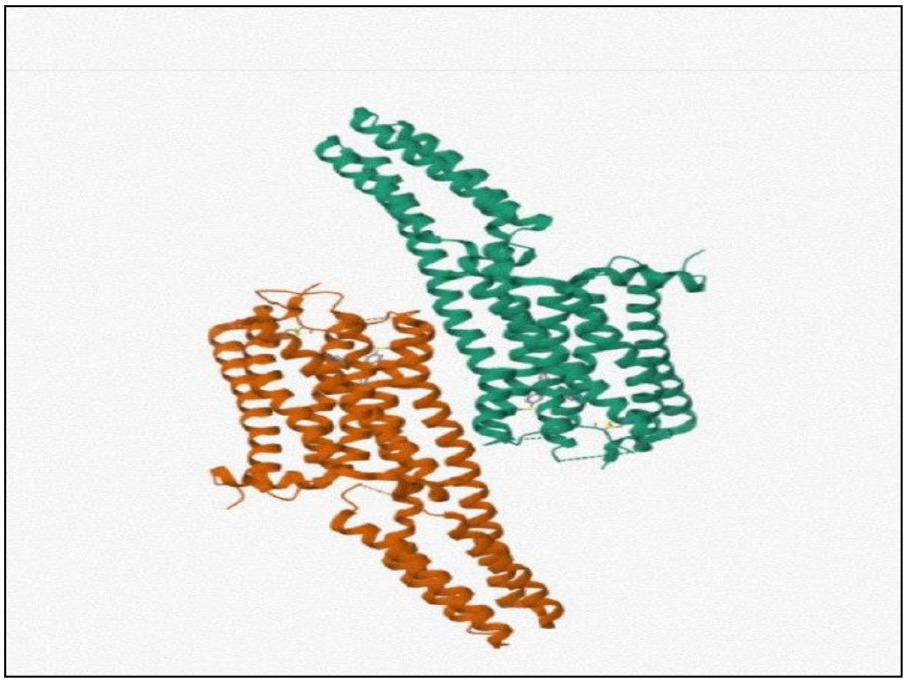


Figure 06 : Structure cristalline du récepteur humain de la sérotonine 5-HT1B **(Yin et al., 2018).**

Le récepteur protéique 5-hydroxytryptamine 1B (5HT-1B) se lie à un site de liaison dans une poche entre TM3, TM5 et TM6 (TM3 et TM6 : jouent un rôle central dans l'activation des protéines G.) Cela déplace TM6 loin du centre exposant les sites de liaison de la protéine Gi sur ICL3. Les acides aminés de l'ICL3 interagissent ensuite avec la sous-unité αi de la protéine Gi Dans le cerveau.

Le récepteur 5-HT1B est localisé en présynaptique sur les terminaisons des cellules 5-HTergiques ou non 5-HTergiques respectivement comme autorécepteurs ou hétéro récepteurs la liaison au récepteur 5-HT-1B était élevée dans le globus pallidus la substance noire le noyau accumbens le cortex frontal le striatum et l'hippocampe outre leur présence sur les neurones 5-HTergiques les récepteurs 5-HT1B ont été localisés sur les terminaisons dopaminergiques GABAergiques et glutamatergiques. **(Yin et al., 2018)**

2. Rôle physiologique

- *Régulation de la libération de neurotransmetteurs :* Régulation de la libération de neurotransmetteurs tels que la dopamine le glutamate et le GABA ***(Tiger et al., 2018).***
- *Contrôle vasculaire :* vasoconstriction cérébrale et périphérique (contraction du muscle lisse vasculaire) lors d'une crise de migraine pour soulager la douleur ***(Aronsen, 2016).***
- *Régulation de l'humeur et du comportement :* La régulation des réponses émotionnelles c'est-à-dire l'activation des récepteurs 5-HT-1B réduit l'anxiété ***(Aronsen, 2016).***
- *Agression et impulsivité :* l'inhibition du récepteur 5HT-B entraîne une augmentation de la dépression et du comportement impulsif ***(Aronsen, 2016).***
- *Dépendance :* L'inhibition du récepteur 5HT1B renforce les effets de drogues telles que l'alcool ***(Aronsen, 2018).***
- *Troubles psychiatriques :* Le récepteur 5HT-1B aide à réguler la neurotransmission, l'équilibre vasculaire et les comportements neurocomportementaux la compréhension de ce mécanisme permet de développer des médicaments pour traiter les troubles psychiatriques ***(Slifirski et al,. 2021).***

3. Voies de signalisation (implication dans la migraine)

Lorsque le récepteur 5HT-1B est activé par la sérotonine ou tout agoniste, il se lie à la protéine Gi la protéine Gi est composée de trois sous-unités : α, β et γ.

À l'état inactif la sous-unité αi est liée au dimère βγ l'interaction du récepteur 5HT-1B avec αi conduit à l'affaiblissement de la liaison entre α et βγ ce qui permet à l'αi de se dissocier du dimère βγ.

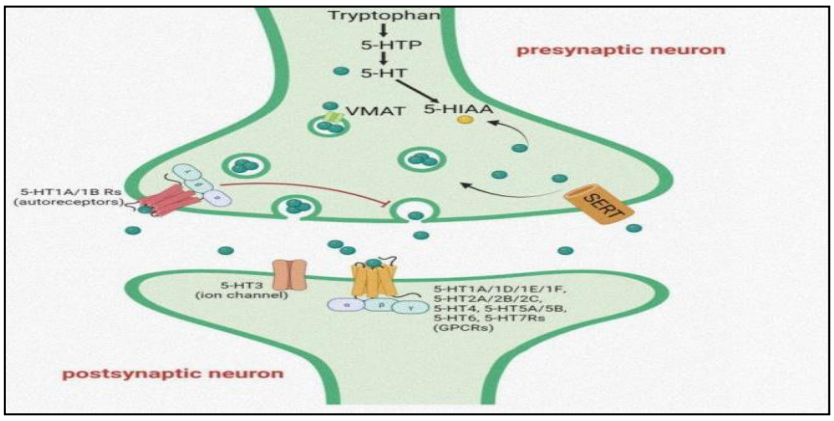


Figure 07 : Schéma de la transmission sérotoninergique ***(Mitroshina et al,. 2023).***

La sous-unité αi se lie à l'enzyme adénylate cyclas (AC) qui perd sa capacité à convertir l'ATP en AMPc

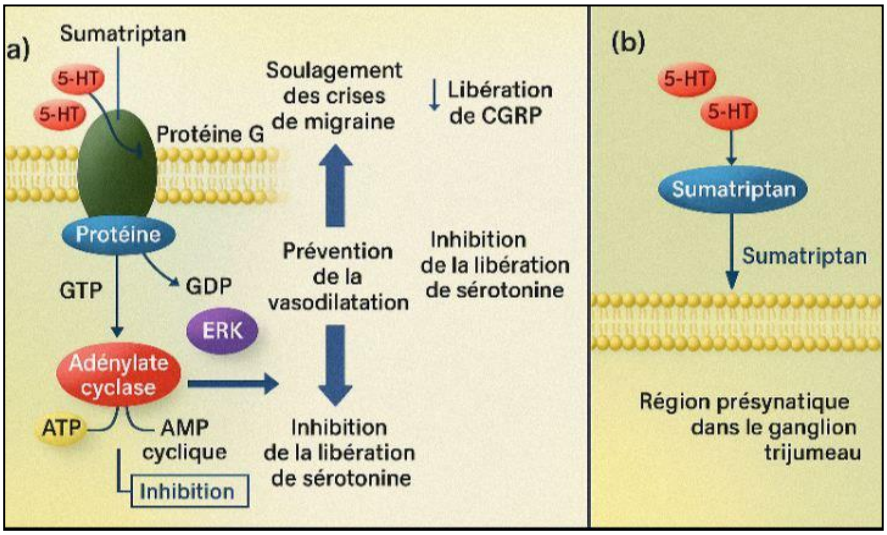


Figure 08 : Voies sous-jacentes à la prévention de la vasodilatation médiée par le sumatriptan lors des crises de migraine ***(Moein et al,.2021).***

L'AMPc diminue les niveaux de protéine kinase A (PKA) c'est-à-dire l'inactivation de la PKA et donc l'absence de phosphorylation des canaux ioniques car les niveaux de PKA sont responsables de la régulation des canaux ioniques qui se trouvent dans les terminaisons nerveuses sensorielles et les synapses c'est-à-dire qu'il n'y a pas de phosphorylation de sites spécifiques sur les canaux ioniques et donc l'augmentation des niveaux de PKA est responsable de l'entrée de calcium qui stimule la libération de neurotransmetteurs (glutamate, CGRP) Son inactivation conduit à la possibilité de réduire son ouverture ce qui réduit le flux de calcium dans la cellule et inhibe ainsi les neurotransmetteurs. Ensuite les deux sous-unités βγ se lient aux canaux potassiques permettant aux ions potassium de sortir de la cellule c'est-à-dire une réponse au stress ce qui réduit son excitabilité et inhibe ainsi les neurotransmetteurs.

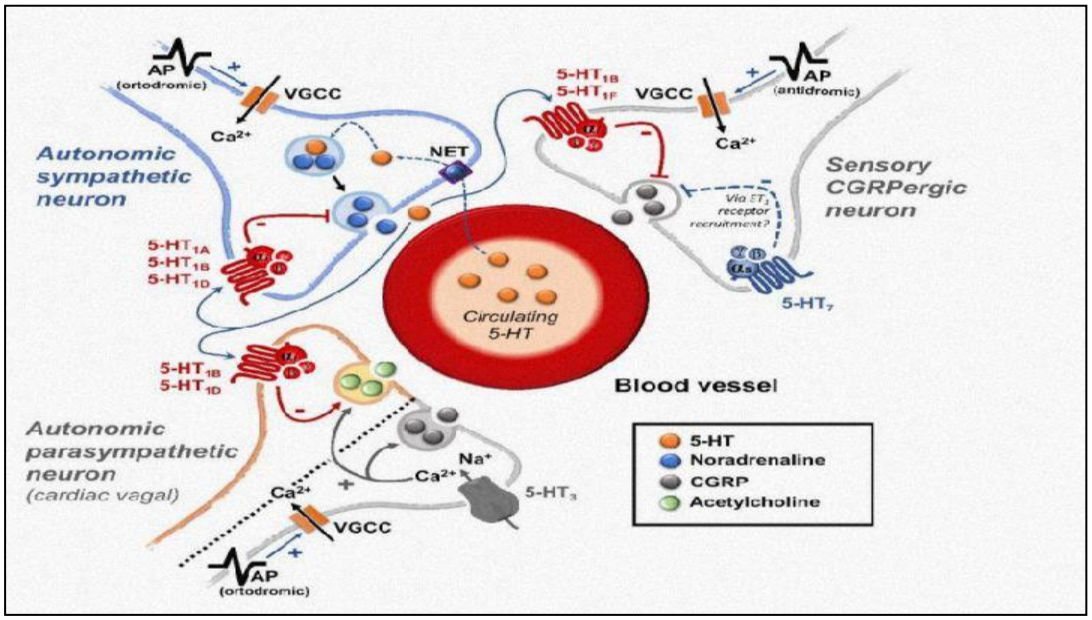


Figure09 : Les récepteurs 5-HT préjonctionnels sont impliqués dans l'inhibition dans l'inhibition de la fonction CGRP autonome et sensorielle postganglionnaire au niveau vasculaire **(González-Hernández et al., 2023).**

Chapitre III :
Docking moléculaire

1. Definition

Le Docking moléculaire (Molecular Docking, en anglais) ou encore (Ancrage ou Amarrage moléculaire) ***(Hammad, 2020)*** est une méthode in silico permettant de reconnaître la position de liaison correcte d'un complexe protéine-ligand, explore les modes de liaison possibles d'un ligand à une cible moléculaire donnée (normalement une protéine) et d'évaluer sa force en utilisant diverses fonctions de notation pour sélectionner la meilleure pose générée par chaque molécule dans un ordre de priorité les techniques d'amarrage tentent d'adapter un ligand au site de liaison d'une protéine cible en combinant et en optimisant des variables telles que l'hydrophobicité le stérique et l'électrostatique de manière complémentaire et en estimant ainsi leur énergie libre de liaison DM englobe trois objectifs majeurs : le criblage virtuel, la prédiction de la pose et l'estimation de l'affinité de liaison ***(Adelusi et al., 2022 ; Liu et al., 2017).***

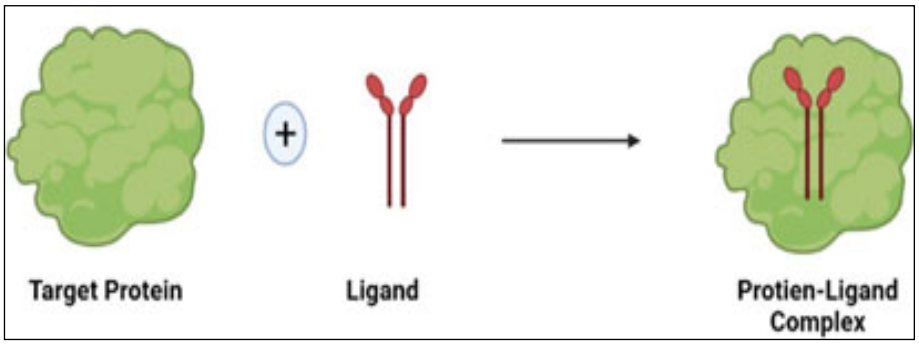


Figure10 : Docking moléculaire **(Reval *et al*., 2022).**

2. Principe

Le protocole d'un logiciel de Docking comprend deux étapes distinctes visant à reproduire les modes de liaison connus de ligands dans un site actif et ce dans un temps de calcul acceptable le Docking et le scoring résumer dans la figure **(Boucherit ,2020).**

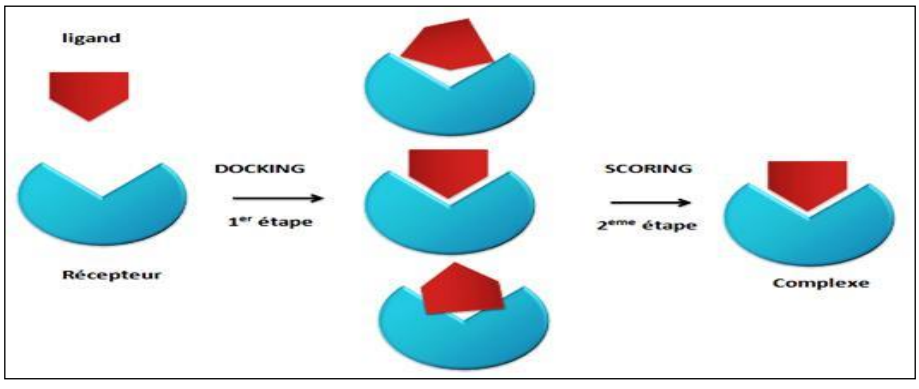


Figure11 : Principe de Docking moléculaire **(Boucherit ,2020).**

3. Types

Il existe trois types de Docking moléculaire : Rigide, Flexible et entre les deux Semi flexible

3.1. Rigide

Ou (Amarrage rigide) L'amarrage rigide repose essentiellement sur la complémentarité géométrique entre les structures du ligand et du récepteur le corps rigide est un modèle **(Sahu et al., 2024) est** le plus simple et demeure encore souvent employé pour l'amarrage protéine-protéine ***(Bouchagra, 2018).***

3.2. Flexible

L'amarrage flexible également connu sous le nom d'amarrage flexible de ligand ou d'amarrage à ajustement induit les deux molécules sont considérées comme flexibles même si le degré de flexibilité de l'une ou l'autre **(Chevrollier, 2019)** traite la flexibilité des deux molécules, mais la flexibilité permise est limitée simplifiée par des modèles **(Bouchagra, 2018).**

3.3. Semi flexible

Le type entre les deux types, le récepteur est traité comme étant rigide et le ligand comme étant totalement flexible, se sont imposés, car elles permettent d'obtenir des résultats plus précis. ***(Hammad, 2020)*** "asymétrique" et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible la protéine gardée rigide ***(Bouchagra, 2018).***

4. Mécanisme générale

Le Docking moléculaire, ou amarrage moléculaire débute avec la connaissance de la séquence de la protéine cible. La structure tridimensionnelle de cette protéine est généralement déterminée par des méthodes biophysiques telles que la cristallographie aux rayons X ou la spectroscopie RMN un logiciel de Docking utilise ensuite cette structure protéique et une base de données de molécules (ligands) pour simuler leurs interactions le succès de cette simulation repose sur trois éléments clés :

L'algorithme de recherche : Il explore l'espace conformationnel c'est-à-dire toutes les orientations et formes possibles du ligand au sein du site actif de la protéine compte tenu

De la complexité de cet espace une exploration exhaustive est souvent impossible avec les ressources informatiques actuelles.

La fonction de score : Elle évalue la qualité des interactions entre le ligand et la protéine pour chaque conformation explorée cette fonction permet de classer les différentes poses du ligand en fonction de leur affinité supposée.

La gestion de la flexibilité : La plupart des logiciels de Docking prennent en compte la flexibilité des ligands, et certains intègrent également une certaine flexibilité de la protéine reflétant ainsi la nature dynamique des interactions moléculaires ***(Reval et al., 2022)***

Partie Pratique

Matériels et Méthodes

Matériel et Méthodes

Le protocole Docking moléculaire nécessite l'utilisation d'un logiciel et la consultation de nombreux sites web et bases de données spécialisés.

1. Matériels

1.1. Microordinateur

Dans notre étude nous avons utilisé deux ordinateurs portables Windows 10 version 2019 sur lesquels le logiciel MOE 2019 (Molecular Operating Environment) a été installé

1.2 . Logiciel utilisé MOE

MOE ou l'Environnement de Fonctionnement Moléculaire constitue un ensemble de divers programmes destinés à la création assistée par ordinateur de composés biologiques actifs ce système permet d'exécuter un grand nombre de tâches en un temps minimal il offre la possibilité de concevoir des molécules et d'optimiser leur structure pour obtenir leur meilleure configuration en outre il permet d'intégrer plusieurs ligands provenant d'une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive ce programme propose une méthode de docking adaptable dans laquelle le ligand et le récepteur modifient leur structure et s'ajustent aux conditions ambiantes il est également envisageable de visualiser l'enzyme ainsi que son ligand de référence **(Mostefaoui, 2021)**



Figure 12 : La fenêtre de logiciel MOE.

1.3. Les banques de données

A. La banque de données protéique PDB (Protéine Data Bank)

Un centre de données international a été ouvert et est considéré comme un groupe de référence pour les grandes structures moléculaires 3D notamment les protéines et les

Nucléotides la base de données a été créée depuis le début des années 1970 et comprend plus de 182 600 molécules biologiques sur le site **(Daoudi et al., 2022)**

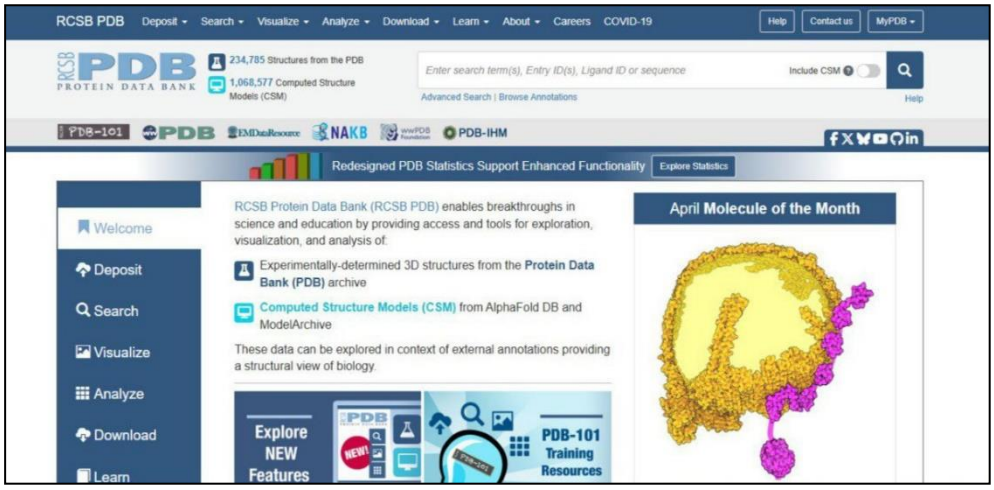


Figure13 : L'interface graphique du site web de base données PDB.

B. Pubchem

Une base de données sur la chimie accessible au public administrée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) des National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis

Elle est vue comme la plus vaste source libre d'informations sur la chimie et la biologie, utilisée dans le milieu académique et l'industrie pour trouver de nouveaux médicaments et évaluer les dangers chimiques

Elle comprend 322 millions de substances recensées provenant de plus de 1 000 origines (comme des médicaments des extraits botanique, des minéraux et des plastiques) et 119 millions de composés chimiques distincts obtenus à partir des substances enregistrées après des étapes de purification de la structure chimique **(kim et al., 2025)**

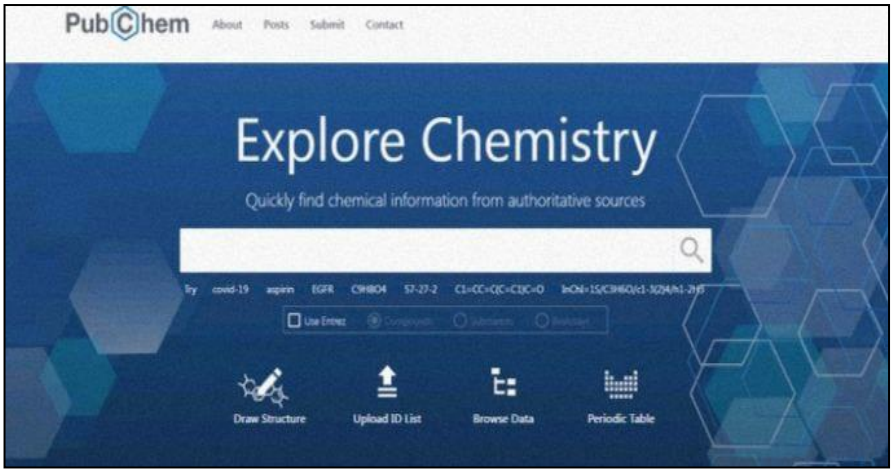


Figure14 : L'interface graphique du site web de PubChem**.**

1.4. Les ressources en ligne pour la modélisation moléculaire

A. SwisseADME

Il s'agit d'un programme approuvé en ligne validé accessible via l'Institut Suisse de Bio-informatique (SIB). Il est utilisé dans le domaine de la biologie chimique pour prédire les propriétés physiques, chimiques et pharmaceutiques des composés ainsi que d'autres informations utiles dans la conception assistée par ordinateur de médicaments ce programme aide les chercheurs à évaluer la "médicamentabilité" (drug-likeness) des molécules candidates.

Les structures moléculaires sont transférées vers le serveur en ligne pour lancer les calculs après une conversion au format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) le code SMILES est automatiquement généré et affiché pour chaque molécule dans la page d'entrée de SwisseADME grâce à l'interface du site web ***(Daoudi et al., 2022)***

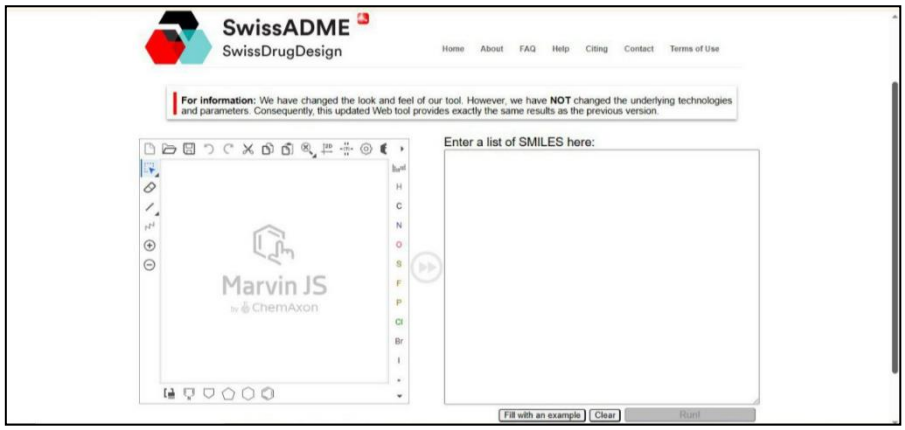


Figure 15 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

B. ProTox-III

ProTox-III est une plateforme informatique complète gratuite et ouvertement accessible pour la prédiction de la toxicité in silico elle intègre des modèles de similarité moléculaire et des algorithmes d'apprentissage automatique permettant de prédire 61 paramètres toxicologiques tels que la toxicité aiguë la toxicité organique la toxicité clinique les événements initiateurs moléculaires (MOE) les voies d'effets indésirables (Tox21) ainsi que d'autres types de toxicité notamment la toxicité hors cible. Cette plateforme est destinée aux toxicologues aux organismes de réglementation aux chimio-informaticiens et aux chimistes médicinaux.

Le serveur web ProTox-III est gratuit ouvert à tous et sans inscription il est accessible à l'adresse https://tox.charite.de le serveur utilise une structure chimique 2D comme entrée et fournit le profil toxicologique du composé pour chaque paramètre ainsi qu'un score de confiance un graphique radar de toxicité globale et un diagramme de réseau ***(Banerjee et al., 2024).***

.

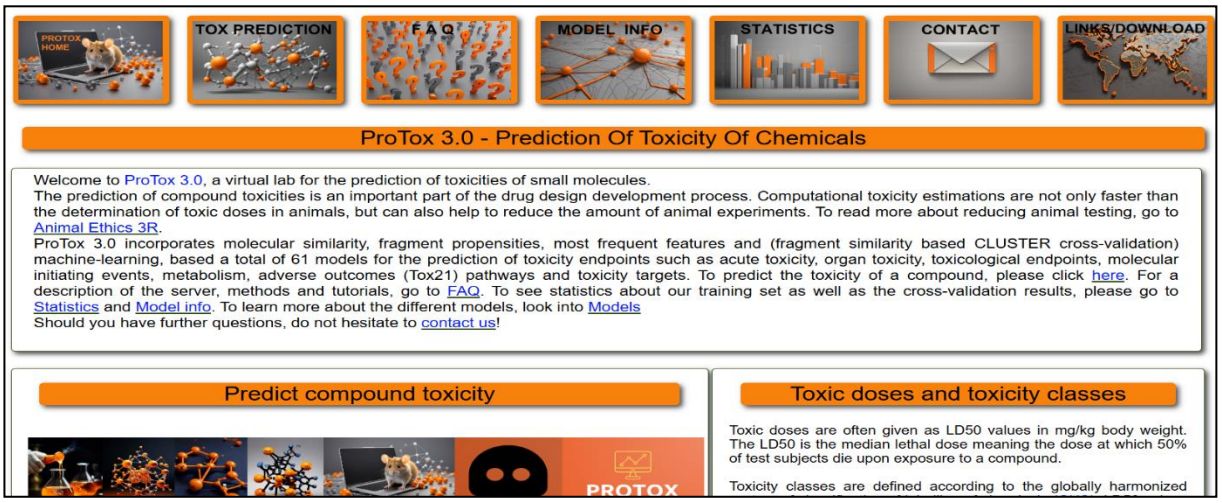


Figure 16 : Page d'accueil du serveur ProTox-III

2. Méthodologie de calcule

2.1. Préparation de protéine

En pharmacologie, la forme en trois dimensions des protéines est importante pour comprendre comment elles fonctionnent dans le corps.

Dans notre recherche nous avons obtenu la protéine ciblée 5HT-1B à partir de la base de données PDB sous le code 5V54 puis nous l'avons ouverte dans le programme MOE

Sa préparation a comporté plusieurs étapes :

- ✓ Accéder à la structure en utilisant l'éditeur de séquence.
- ✓ Réparer les liaisons cassées et ajuster les charges des atomes.
- ✓ Ajouter des liaisons hydrogène.
- ✓ Minimiser l'énergie pour rendre la forme stable

Ensuite nous avons trouvé le site de liaison dans la cavité de la protéine

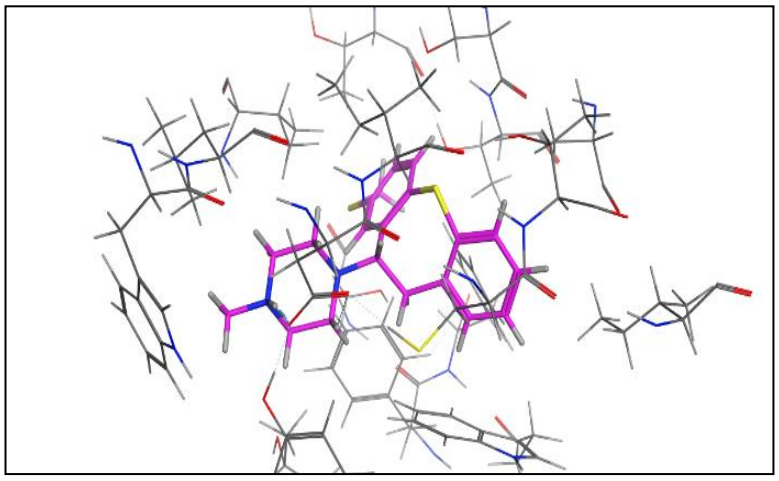


Figure17 : Modèle 3D préparé de la protéine 5HT-1B.

2.1Préparations des ligands

Dans cette recherche un total de 31 ligands a été choisi à partir de la base de données PubChem basé sur leur similarité au niveau de la structure les structures chimiques ont été récupérées sous forme de SMILES un format qui permet de représenter la structure des molécules de façon simple.

Importation dans MOE : les codes SMILES ont été copiés manuellement depuis PubChem et ensuite intégrés dans le programme MOE en utilisant l'outil Builder ou la fonction Import SMILES

Le logiciel a ensuite automatiquement **créé les structures** en trois dimensions qui correspondent

Correction structurelle : Les structures ont été vérifiées et corrigées au niveau des liaisons atomiques et des charges partielles

Minimisation énergétique : pour atteindre une conformation stable et adaptée au docking

.

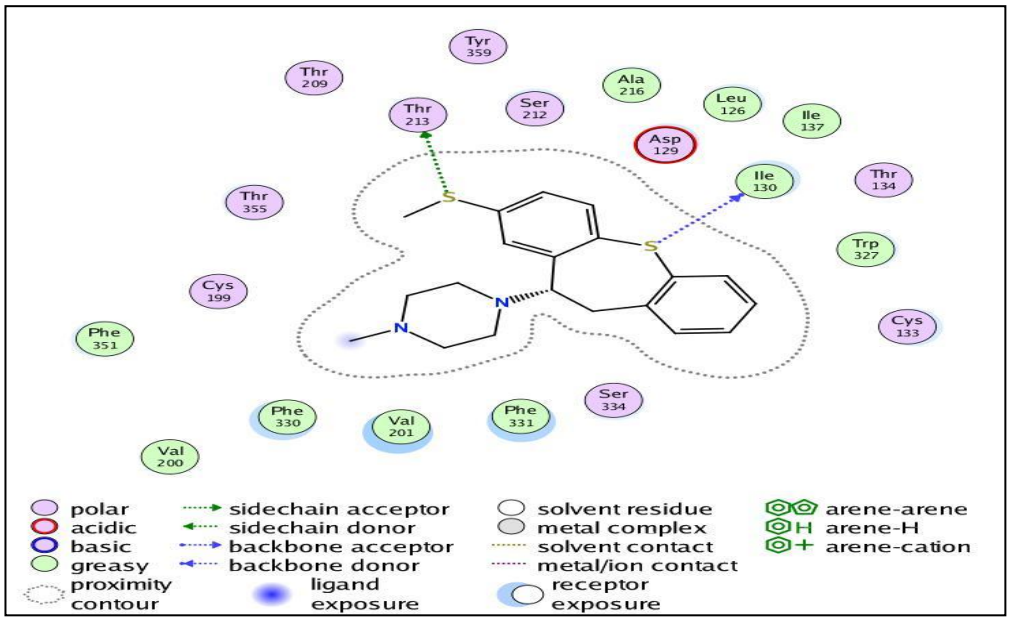


Figure18 : Modèle 2D préparé de ligand référence (Methiothepin).

2.2. Le Docking moléculaire

Le docking moléculaire représente une phase clé dans le cheminement de découverte de nouveaux médicaments assistée par ordinateur il est utilisé pour anticiper la meilleure manière dont un ligand se lie à une protéine cible tout en mesurant la force de cette interaction

Dans cette recherche le docking a été réalisé avec le programme MOE qui crée et classe les positions selon le score d'interaction la valeur RMSD et les interactions avec les résidus de la zone active.

Les deux endroits de liaison dans la protéine 5HT-1B ont été déterminés grâce à l'attachement du ligand de référence puis chaque ligand a été placé dans ces zones en conservant la forme ayant l'énergie libre de liaison la plus basse ce qui montre une interaction stable.

L'étude a montré que les résidus Ile130 et Thr213 sont souvent impliqués dans les liaisons les plus fortes des complexes les plus stables.

Pour finir les ligands les plus prometteurs ont été soumis à une analyse ADME avec SwisseADME en suivant la règle des cinq de lipinski puis une prédiction de la toxicité a été réalisée avec ProTox-III dans le but d'évaluer leur potentiel d'utilisation médicale et leur sécurité.

Résultats et Discussion

I. Résultats

1. Résultat de doking

Parmi les 31 Ligands étudiées par amarrage moléculaire, une analyse approfondie a permis de mettre en évidence 1**0** composés présentant des caractéristiques remarquables au niveau du score d'affinité de la déviation RMSD et des interactions établies avec les acides aminés clé.

Tableau 03 : Résultat de Docking**.**

N°	Ligands	Score	RMSD
	Molécule de référence	-9.6399	2.6386
1	Laurifolin	-9.3591	2.8389
2	Serpentine (alkaloid)	-7.8149	2.0899
3	Tangeritin	-9.1905	1.4116
4	2-phenylchromenylium	-6.6990	0.8534
5	Terpenoid EA-I	-1.9834	1.8196
6	Mudanpioside J	-4.5172	1.9112
7	Procyanidin	-3.9188	1.7392
8	Anthraquinone	-6.1036	0.7341
9	**Tetrahydropalmatine**	**-7.3992**	**1.3418**
10	Protopine	-7.7707	1.5516
11	**Corydaline**	**-7.1049**	**0.8086**
12	**Sumanirole**	**-6.3476**	**0.9142**
13	Tetrahydroberberine	-7.8734	1.6995
14	Senkyunolide A	-6.8850	1.5234

15	Senkyunolide I	-6.4352	0.7135
16	Ligustilide	-7.7123	1.3200
17	**Gastridin**	**-8.3207**	**1.1893**
18	**Impératorine**	**-7.8469**	**2.1031**
19	**Oxypeucedanin**	**-7.8740**	**1.4778**
20	Isoimperatorin	-7.7054	0.9467
21	**Notopterol**	**-9.3533**	**3.4630**
22	Berberine	-7.2465	0.8349
23	Palmatin	-8.7853	1.8019
24	Almotriptan	-9.0277	2.6380
25	**Eletriptan**	**-7.9638**	**1.3163**
26	Frovatriptan	-6.7571	0.8380
27	**Sumatriptan**	**-7.6347**	**1.0825**
28	**Lasmiditan**	**-7.9457**	**1.4635**
29	Dihydroergotamine	2.7348	1.6620
30	Zolmitriptan	1.3420	2.2629
31	Rizatriptan	-7.9475	2.2658

En se basant sur les résultats de l'amarrage moléculaire des 31 molécules, 10 composés ont été identifiés comme particulièrement intéressants. Ils affichent les scores d'énergie et les valeurs de RMSD les plus faibles en comparaison avec les autres ligands. De plus, l'observation d'interactions avec les acides aminés essentiels Thr213 et Ile130 suggère une stabilité supérieure pour ces complexes.

2. Les interactions des ligands en 2D et 3D

2.1. Tetrahydropalmatine

Numéro : 9, Score : -7.3992, RMSD : 1.3418, Interaction de ligand : Ile130

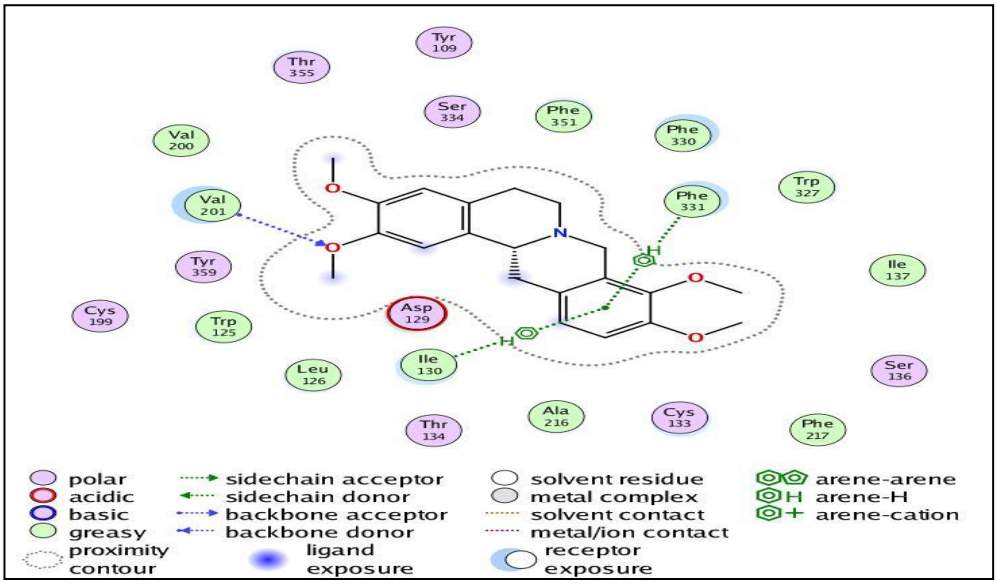


Figure19 : Visualisation des interactions en 2D de Tetrahydropalmatine dans le site actif.

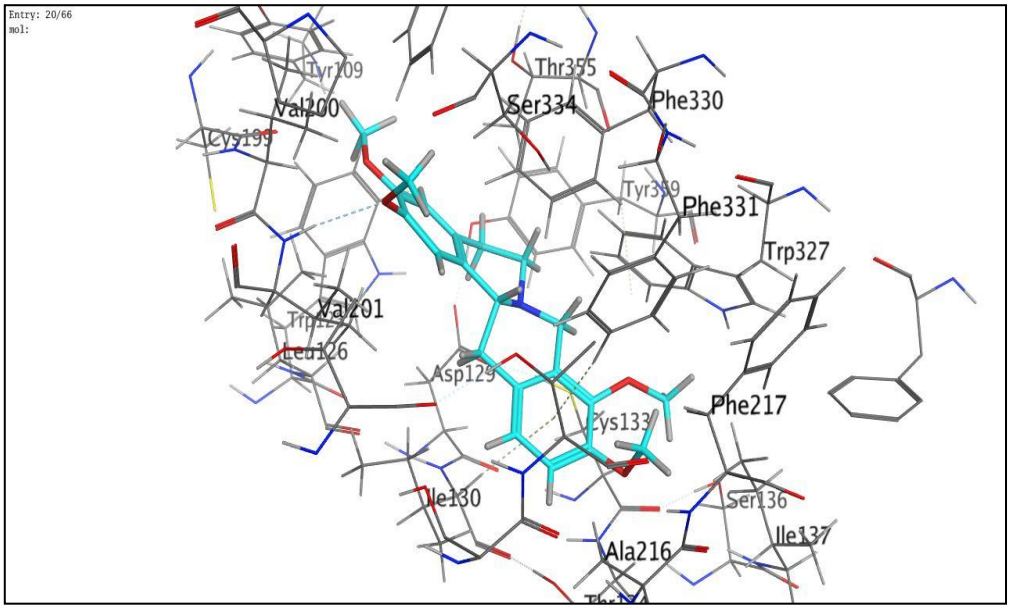


Figure20 : Visualisation des interactions en 3D de Tetrahydropalmatine dans le site actif.

2.2. Corydaline

Numéro : 11, Score : -7.1049, RMSD : 0.8086, Interaction de ligand : Ile130

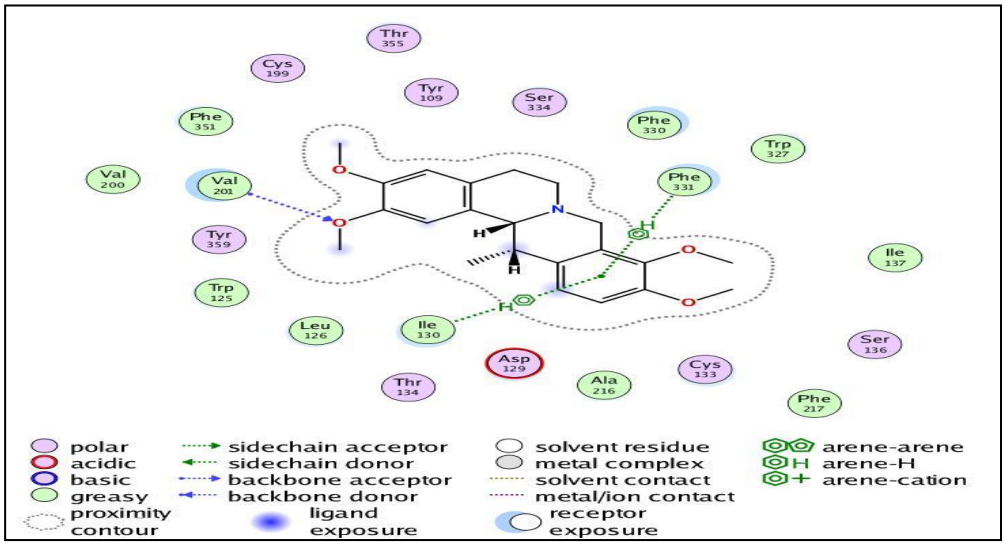


Figure21 : Visualisation des interactions en 2D de Corydaline dans le site actif.

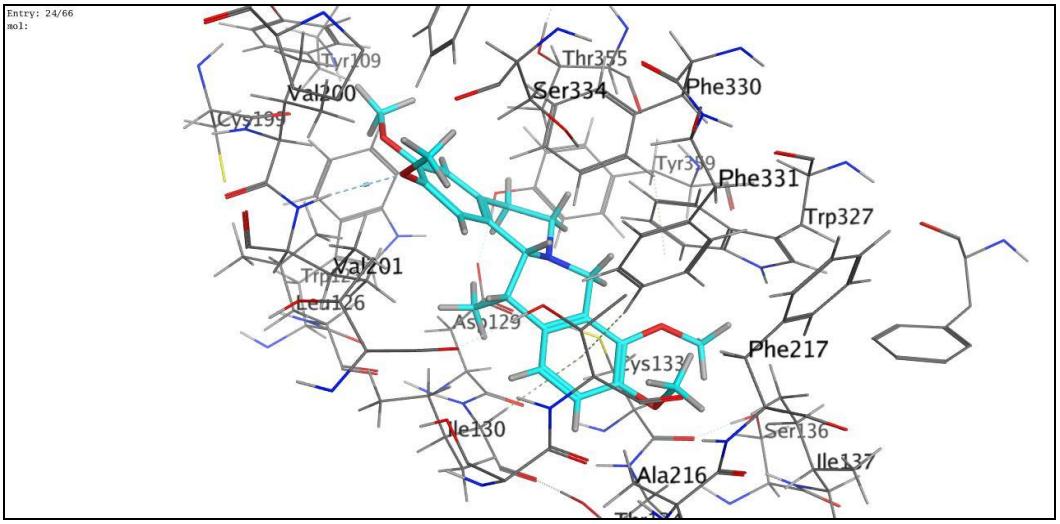


Figure22: Visualisation des interactions en 3D de Corydaline dans le site actif.

2.3. Sumanirole

Numéro : 12, Score : -6.3476, RMSD : 0.9142, Interaction de ligand : Ile 130

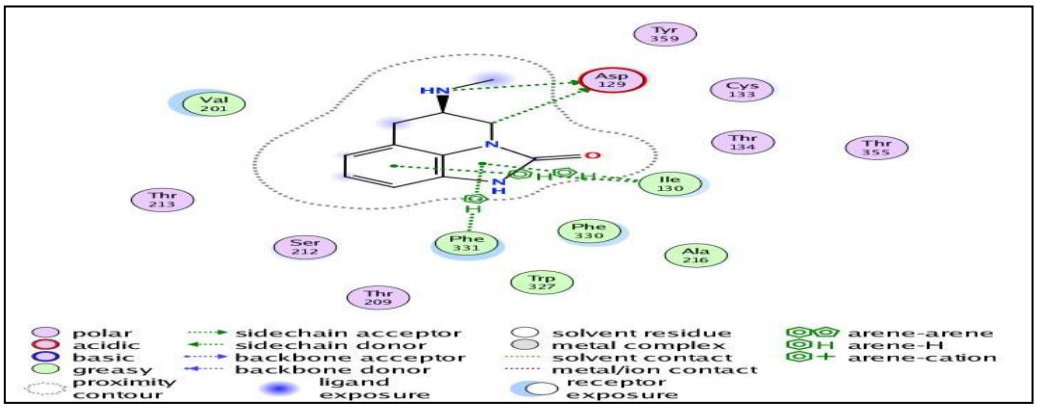


Figure23: Visualisation des interactions en 2D de Sumanirole dans le site actif

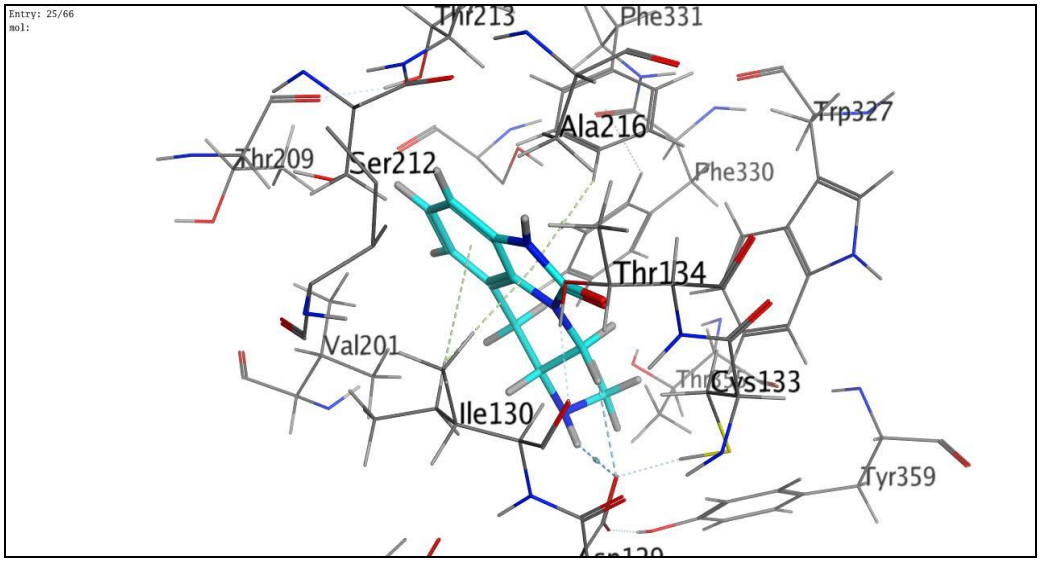


Figure24 : Visualisation des interactions en 3D de Sumanirole dans le site actif

2.4. Gastridin

Numéro : 17, Score : -8.3207, RMSD : 1.1893, Interaction de ligand : Thr213

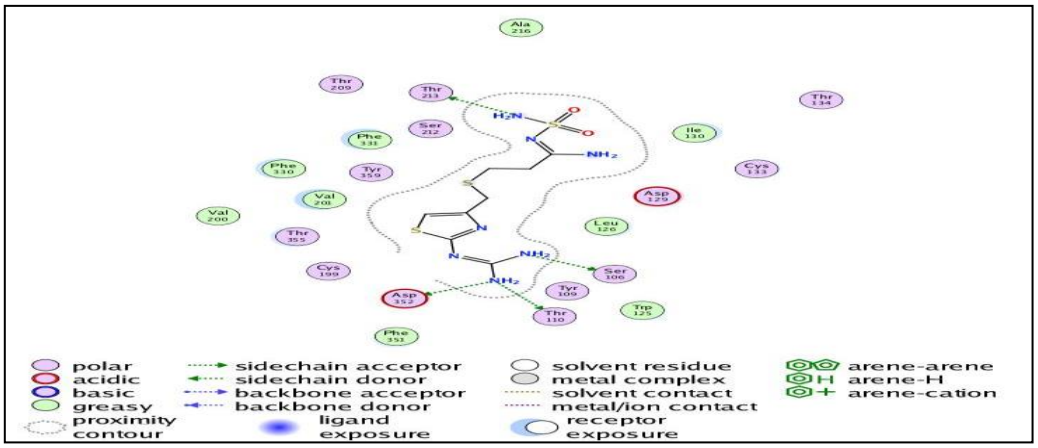


Figure25 : Visualisation des interactions en 2D de Gastridin dans le site actif.

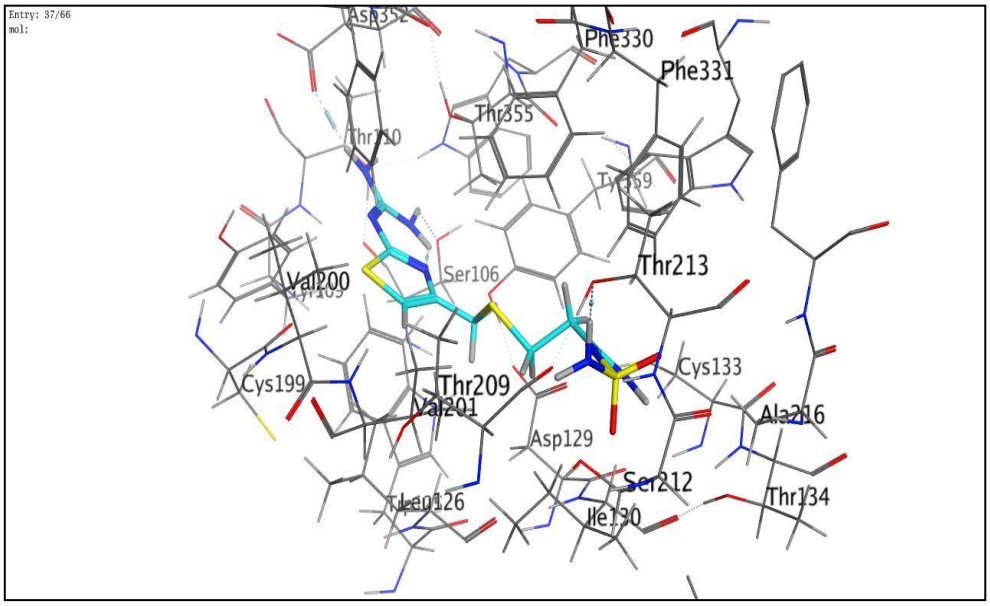


Figure26: Visualisation des interactions en 3D de Gastridin dans le site actif.

2.5. **Imperatorin**

Numéro : 18, Score : -7.8469, RMSD : 2.1031, Interaction de ligand : Ile130

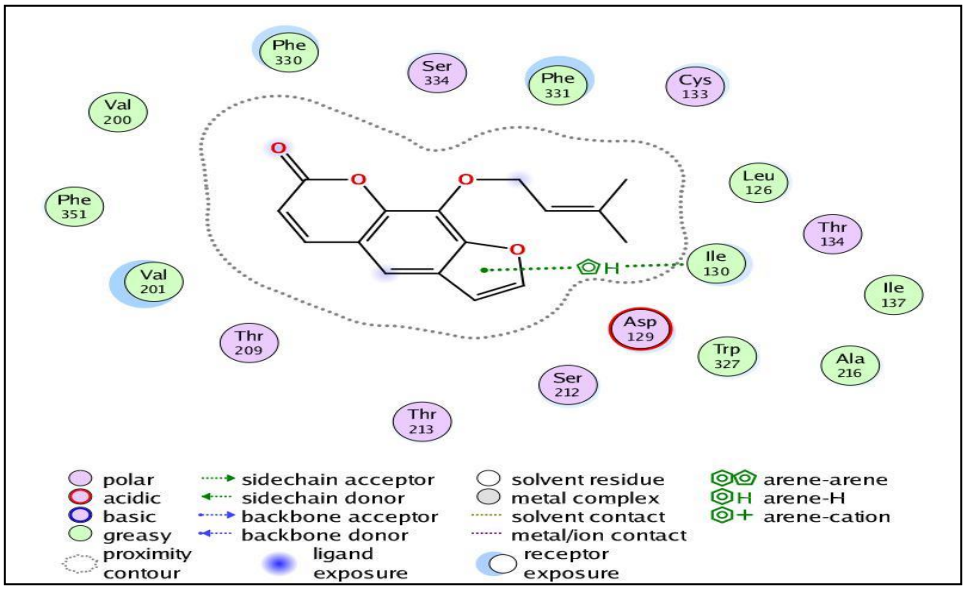


Figure27: Visualisation des interactions en 2D d Imperatorin dans le site actif.

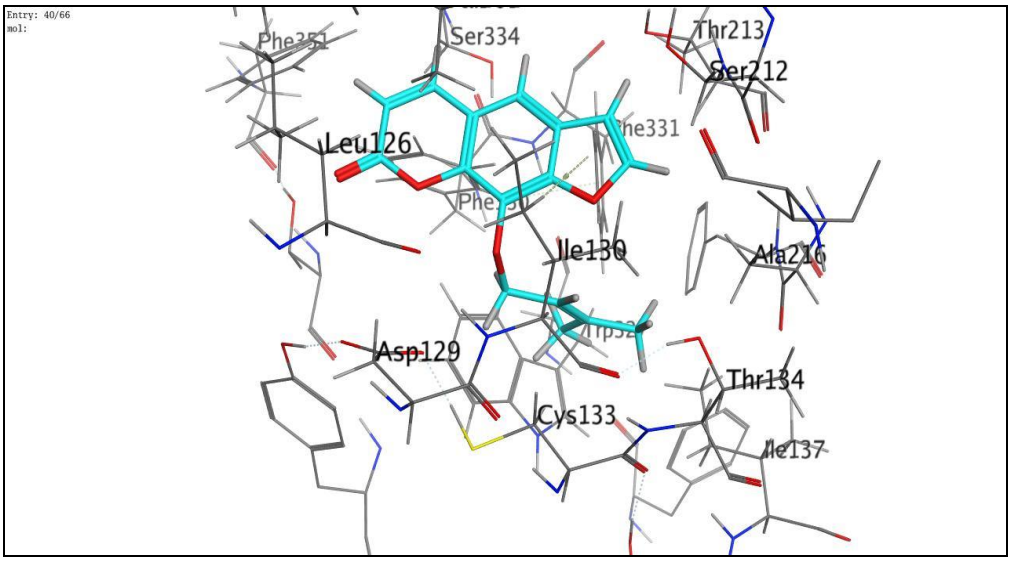


Figure28: Visualisation des interactions en 3D d'Imperatorin dans le site actif.

2.6. **Oxypeucedanin**

Numéro : 19, Score : -7.8740, RMSD : 1.4778, Interaction de ligand : Ile130

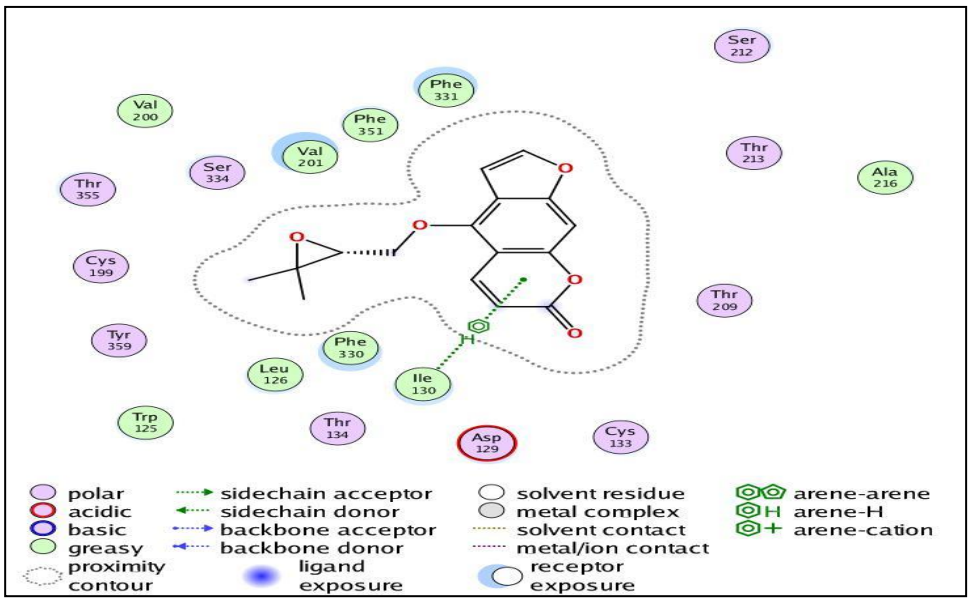


Figure29 : Visualisation des interactions en 2D de Oxypeucedanin dans le site actif.

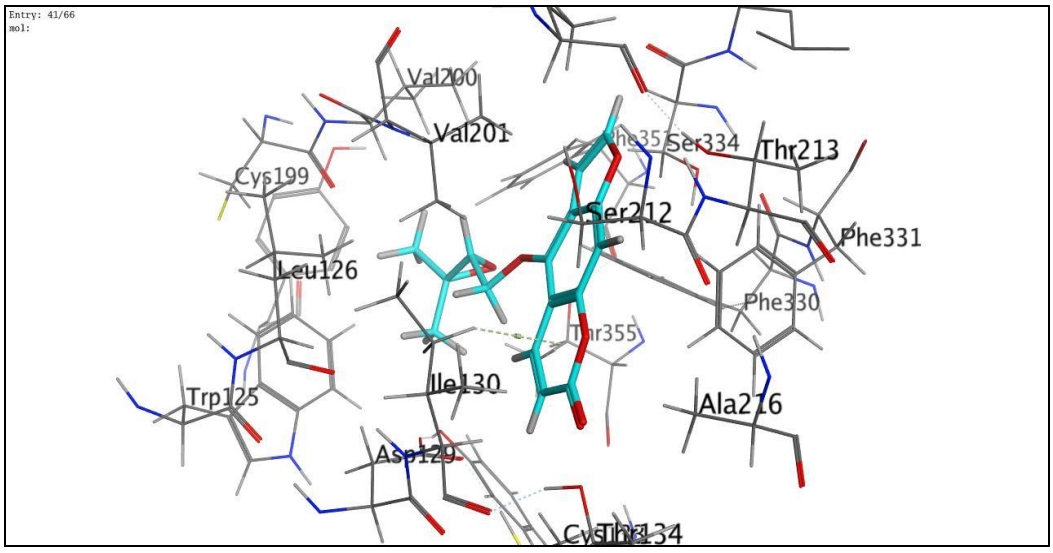


Figure30: Visualisation des interactions en 3D de Oxypeucedanin dans le site actif.

2.7. **Notopterol**

Numéro : 21, Score : -9.3533, RMSD : 3.4630, Interaction de ligand : Ile130

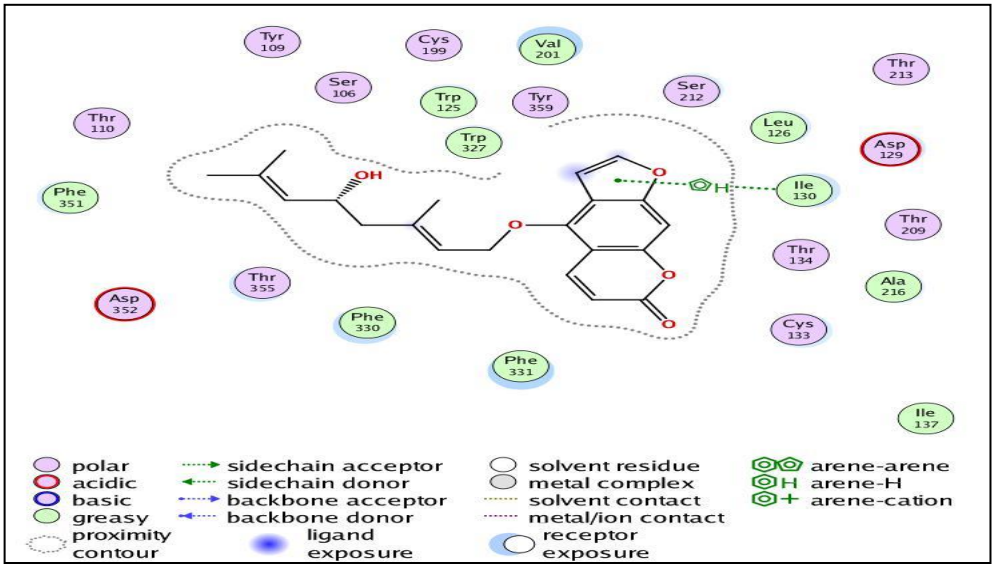


Figure31: Visualisation des interactions en 2D de Notopterol dans le site actif.

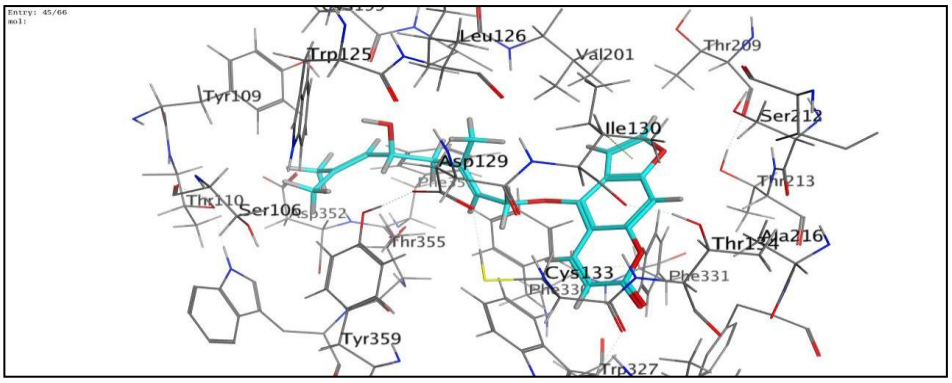


Figure32: Visualisation des interactions en 3D de Notopterol dans le site actif

2.8. **Eletriptan**

Numéro : 25, Score : -7.9638, RMSD : 1.3163, Interaction de ligand : Ile130

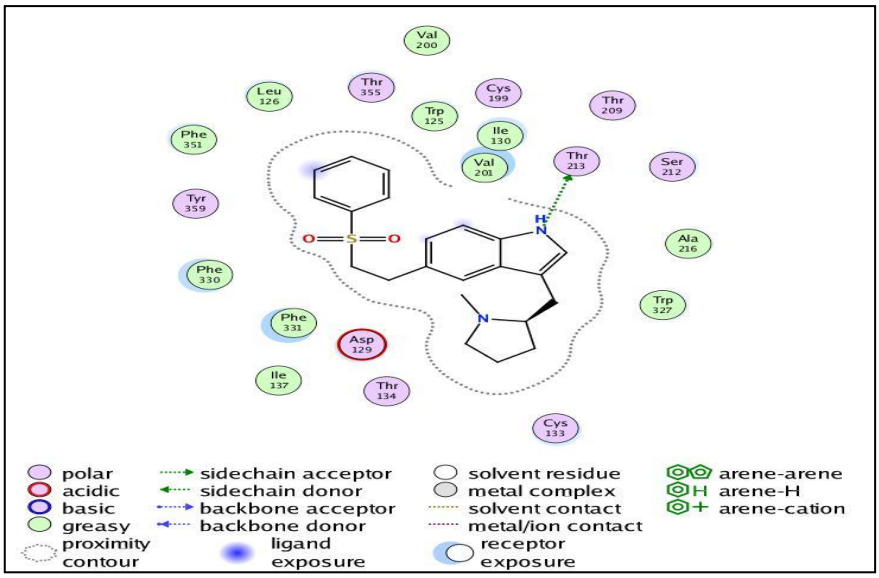


Figure33: Visualisation des interactions en 2D de Eletriptan dans le site actif.

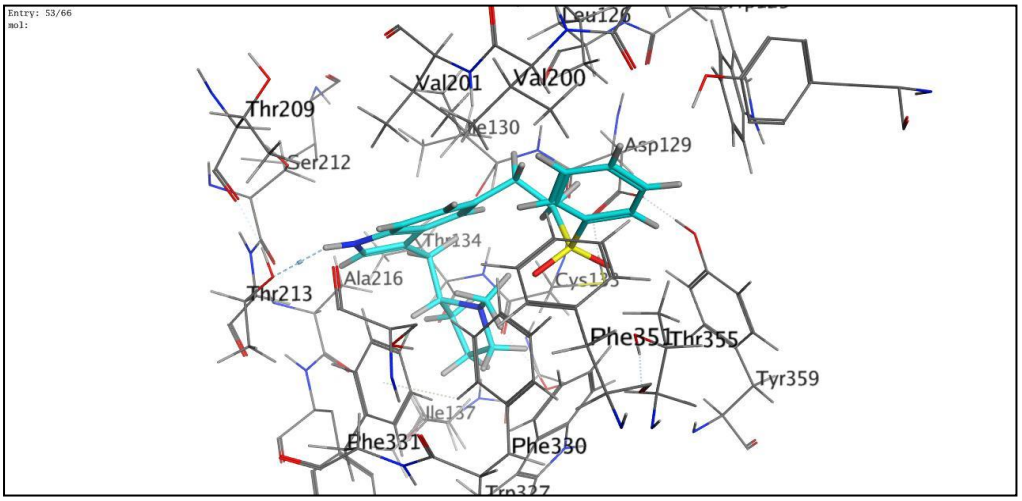


Figure34: Visualisation des interactions en 3D de Eletriptan dans le site actif.

2.9. **Sumatriptan**

Numéro : 27, Score : -7.6347, RMSD : 1.0825, Interaction de ligand : Thr213

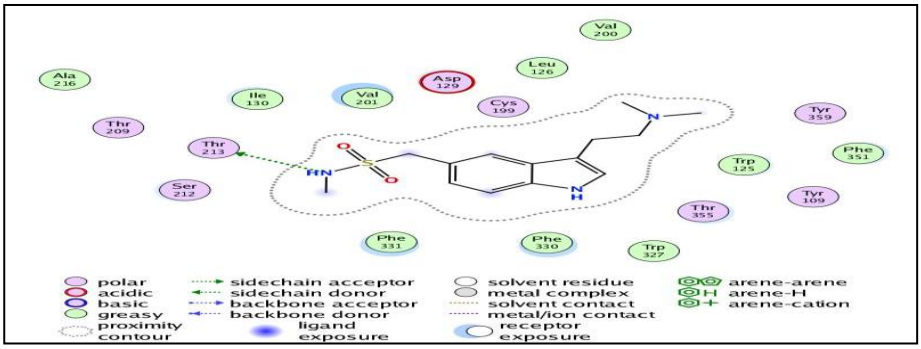


Figure35 : Visualisation des interactions en 2D de Sumatriptan dans le site actif.

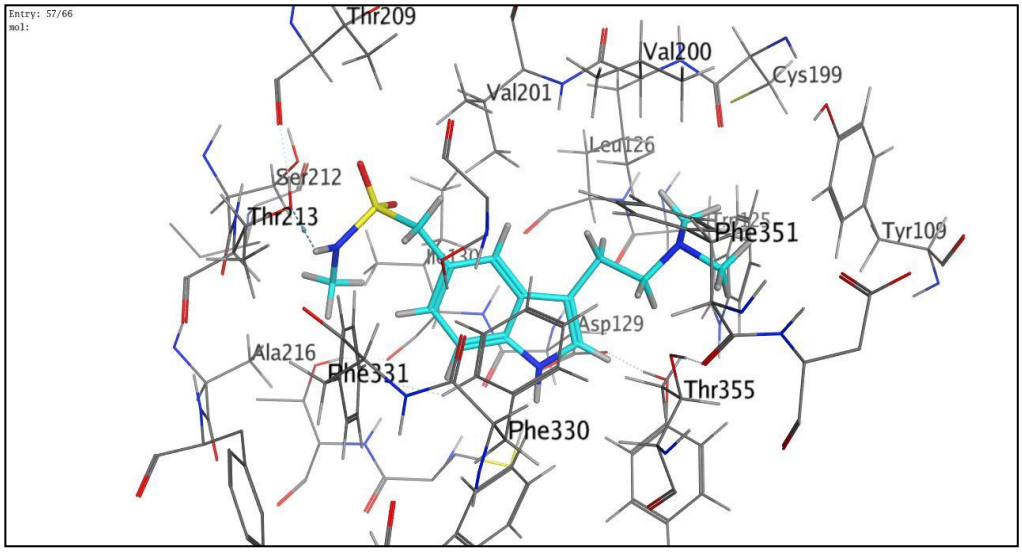


Figure36: Visualisation des interactions en 3D de Sumatriptan dans le site actif

2.10. **Lasmiditan**

Numéro : 28, Score : -7.9457, RMSD : 1.4635, Interaction de ligand : Ile130

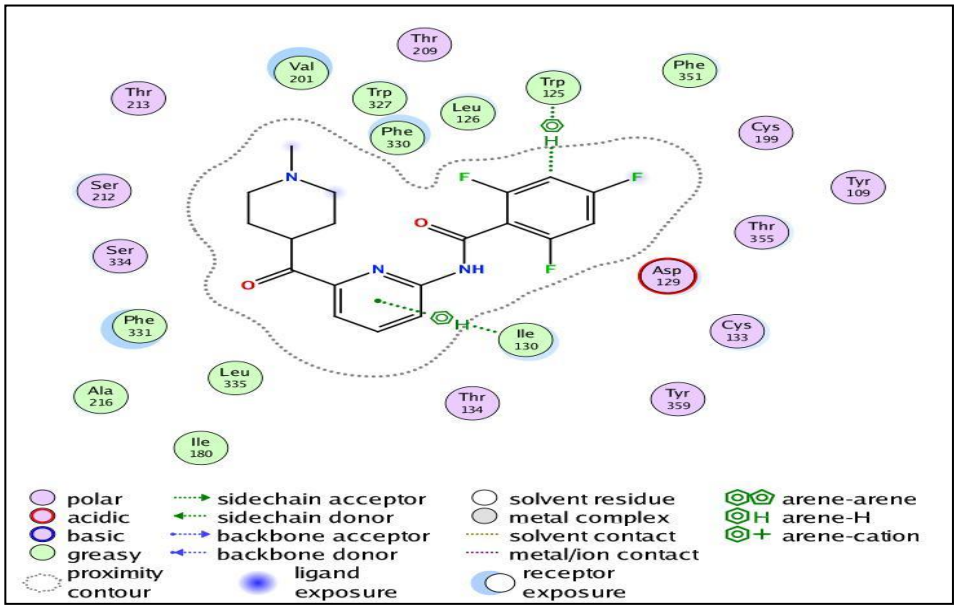


Figure37 : Visualisation des interactions en 2D de Lasmiditan dans le site actif

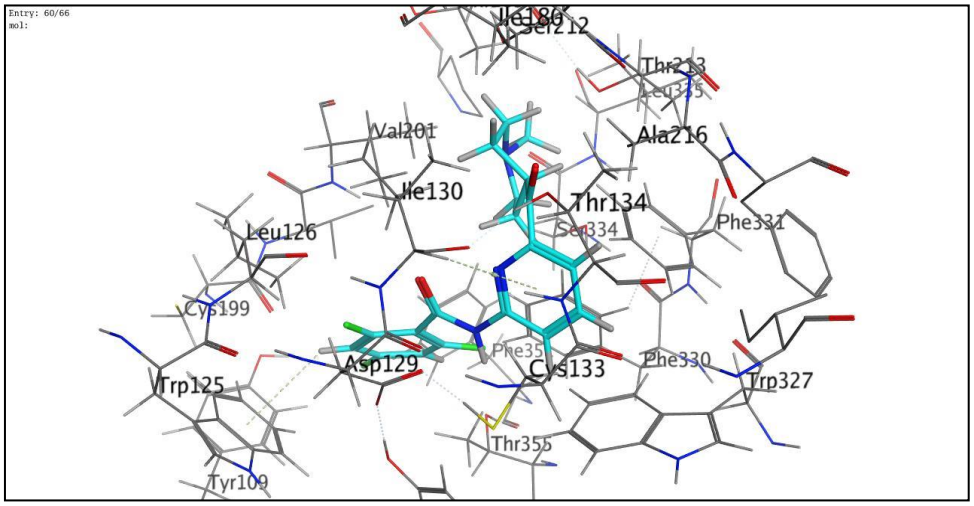


Figure38 : Visualisation des interactions en 3D de Lasmiditan dans le site actif.

3. Filtrage ADME-T

L'optimisation des propriétés physico-chimiques est une étape déterminante dans le processus de transformation d'une molécule active prometteuse en un candidat-médicament viable. Notre étude a précisément exploré deux aspects fondamentaux à l'aide de la plateforme SwisseADME : la solubilité et la saturation lipidique. Notre analyse s'est appuyée sur six potentiel thérapeutique des molécules étudiées en termes de biodisponibilité et d'activité pharmacologique Lipophilie (LogP ≤ 5). Poids moléculaire (≤ 500 g/mol) surface polaire totale (TPSA) (< 140 Å²). Solubilité aqueuse (-6 < LogS < 0.7). Saturation (0.25 < fraction

Csp3 < 1) flexibilité (NROT < 15) ces paramètres jouent un rôle crucial dans la prédiction du comportement des molécules dans l'organisme et de leur capacité à atteindre leur cible thérapeutique

Tableau04 : Profil physico-chimique des ligands par rapport à la molécule de référence.

Ligands	MW	HBA	HBD	NROT	Log P	MR	Log S	TPSA	CSP3
Molécule de référence	356.55 g/mol	2	0	2	4.22	112.09	-4.95	57.08 Å²	0.40
Tetrahydropalmatine	984.00 g/mol	19	4	18	3.92	249.21	-7.47	229.06 Å²	0.50

Corydaline	369.45 g/mol	5	0	4	3.57	108.80	-4.44	40.16 Å²	0.45
Sumanirole	203.24 g/mol	2	2	1	0.42	59.09	-1.74	49.82 Å²	0.36
Gastridin	337.45 g/mo	6	4	7	-0.64	81.78	-1.25	237.75 Å²	0.38
Impératorine	270.28 g/mo	4	3	3	3.50	77.50	-4.00	52.58 Å²	0.19
Oxypeucedanin	286.28 g/mol	5	0	3	2.24	76.99	-3.29	65.11 Å²	0.31
Notopterol	354.40 g/mol	5	1	6	4.17	102.22	-4.64	72.81 Å²	0.29
Eletriptan	382.52 g/mol	3	1	6	4.09	114.38	-4.80	61.55 Å²	0.36
Sumatriptan	295.40 g/mol	4	2	6	1.11	82.12	-2.31	73.58 Å²	0.43
Lasmiditan	377.36 g/mol	7	1	5	2.83	97.25	-3.96	62.30 Å²	0.32

MW: molecular weigth **HBA**: Num. H-bond acceptors

HBD: Num. H-bond donors **NROT**: Num. rotatable bonds

LogP: Log Po/w (XLOGP3) **TPSA**: Topological polar surface Area

MR: Molar Refractivity **CSp3**: Fraction Csp3

Log S: topological method implemented from Delaney

En examinant le tableau des ligands, il ressort que la Corydaline, le Lasmiditan, le Sumatriptan, le Notopterol, l'Eletriptan, l'Oxypeucedanin, l'Imperatorin, la Gastridine et le Sumanirole présentent un poids moléculaire inférieur à 500 g/mol. Cette caractéristique suggère une facilité potentielle à traverser les membranes cellulaires. Inversement, les autres composés du tableau affichent un poids moléculaire supérieur à ce seuil.

De plus, l'ensemble des ligands analysés possède un Log P inférieur à 5. Cette observation implique une solubilité aqueuse favorable, une élimination rénale efficace et une bonne perméabilité à travers les membranes cellulaires.

Concernant la surface polaire totale (TPSA), les ligands, Gastridine et Tétrahydropalmatine présentent des valeurs supérieures à 140 Å². Ces valeurs élevées sont généralement associées à une bonne prédiction de la biodisponibilité orale et du transport membranaire.

Enfin, l'analyse du nombre de liaisons rotatives révèle que tous les ligands, à l'exception de la Tétrahydropalmatine, affichent des valeurs inférieures à 15. Cette flexibilité moléculaire suggère une capacité à exercer une activité biologique sans rencontrer d'obstacles majeurs liés à l'absorption orale.

Tableau 05 : Évaluation du potentiel "Druglikeness" et de la biodisponibilité des ligands et de la molécule de référence.

Ligands	Lipinski	Ghose	Veber	Egann	Muegge	Biodisponibilité score
Molécule de référence	1	0	0	0	0	0.55
Tetrahydropalmatine	2	3	2	1	5	0.17
Corydaline	0	0	0	0	0	0.55
Sumanirole	0	0	0	0	0	0.55
Gastridin	0	0	1	1	1	0.55
Imperatorin	0	0	0	0	0	0.55
Oxypeucedanin	0	0	0	0	0	0.55
Notopterol	0	0	0	0	0	0.55
Eletriptan	0	0	0	0	0	0.55
Sumatriptan	0	0	0	0	0	0.55
Lasmiditan	0	0	0	0	0	0.55

Dans le score biodisponibilité les ligands ont une valeur de biodisponibilité 0.55 Lasmiditan, Sumatriptan, Eletriptan, Notopterol, Oxypeucedanin, Imperatorin, Sumanirole, Corydaline respectent la règle de Lipinski et ainsi que les règles de Veber, Muegge, Ghose et enfin la règle de l’Egan. Indiquant une probabilité raisonnable de bonne biodisponibilité.

Le ligands Tétrahydropalmatine affiche un score de biodisponibilité faible, de l'ordre de 0.17, et ne se conforme à aucune des règles pharmacocinétiques mentionnées (Lipinski,

Veber, Muegge, Ghose, Egan). Cela suggère un profil physico-chimique moins favorable à une bonne biodisponibilité orale.

Tableau06 : Évaluation pharmacocinétique des ligands candidats et de la molécule de référence.

Ligands	Abs GI	BBB Permant	P-gp Substrat	CYP1 A2	CYP2 C19	CYP2 C9	CYP2 D6	CYP3 A4	Log Kp (cm /s)
Molécule de référence	Haute	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	-5.48 cm/s
Tetrahydropalmatine	Faible	No	Yes	No	No	Yes	No	No	-9.52 cm/s
Corydaline	Haute	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	-6.02 cm/s
Sumanirole	Haute	No	No	No	No	No	No	No	-7.24 cm/s
Gastridin	Faible	No	No	No	No	No	No	No	-8.81 cm/s
Imperatorin	Haute	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	-5.46 cm/s
Oxypeucedanin	Haute	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-6.46 cm/s
Notopterol	Haute	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	-5.50 cm/s
Eletriptan	Haute	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-5.73 cm/s
Sumatriptan	Haute	Yes	No	No	No	No	No	No	-7.31 cm/s
Lasmiditan	Haute	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	-6.59 cm/s

Une fois qu'un médicament est absorbé, il doit traverser plusieurs membranes dans le corps, comme celles de l'intestin, du foie, des vaisseaux sanguins et même du cerveau (pour certains médicaments). On dit qu'un médicament pénètre peu la peau si une valeur appelée log Kp est très négative.

Pour l'absorption dans l'intestin il semble que Tétrahydropalmatine et la Gastridine sont moins bien absorbés que les autres médicaments étudiés les autres médicaments semblent bien passer de l'intestin vers le sang.

Pour atteindre le cerveau (BBB) seuls Corydaline, Imperatorin, Oxypeucedanin, Eletriptan, Sumatriptan, Lasmiditan traverser la barrière hémato-encéphalique qui montrent une réponse positive pour Blood Brain Barrier (BBB).

L'Eletriptan, l'Oxypeucedanin, la Tétrahydropalmatine sont des "cibles" d'une pompe appelée P-gp, qui peut les empêcher d'être bien absorbés ou de se rendre là où ils doivent aller.

En général, Tous les ligands sont moins pénétrants dans la peau

Enfin, Sumanirole, Corydaline, Impératorine, Tetrahydropalmatine, Sumatriptan, Lasmiditan

Ne sont pas des inhibiteurs (ou faible inhibition) des cyp450 donc il conserve bien leur activité métabolique

D'après l'interprétation des résultats obtenus Lasmiditan, Sumatriptan, **Impératorine,** Corydaline comme des molécules de bons résultats

4. Prédiction toxicité

Tableau07 : prédiction de toxicité.

Ligands	Classe	DL50	Hépatotoxicité	Carcinogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité	Neurotoxicité
Molécule de référence	3	68	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active
Tetrahydropalmatine	4	580	Inactive	Active	Active	Inactive	Inactive	Active
Corydaline	4	580	Inactive	Active	Active	Inactive	Active	Active
Sumanirole	4	1020	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active
Gastridin	5	4000	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Impératorine	4	480	Inactive	Inactive	Active	Active	Inactive	Inactive
Oxypeucedanin	5	3800	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Notopterol	4	1500	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive
Eletriptan	3	225	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active
Sumatriptan	5	2939	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Active
Lasmiditan	4	1600	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Active

Après avoir prédit la toxicité de 10 molécules ayant réussi les tests ADME, nous avons sélectionné L'Imperatorin, avec une DL50 de 480, suggère une toxicité aiguë potentiellement plus faible que la molécule de référence (DL50 de 68). Généralement, une DL50 plus élevée indique une toxicité moindre. Cependant, l'Imperatorin présente une toxicité active en termes de mutagénicité et d'immunotoxicité. De plus, les données indiquent une absence de toxicité hépatique, cancérogène, cytotoxique et neurotoxique pour cette molécule.

II. Discussion

La migraine est un trouble neurologique complexe caractérisé par des maux de tête récurrents, souvent accompagnés de nausées d'une sensibilité excessive à la lumière (photophobie) et au bruit (phonophobie) sur le plan physiopathologique la survenue de la migraine est étroitement liée à la vasodilatation cérébrale et à l'hyperexcitabilité neuronale le récepteur 5HT-1B qui appartient à la famille des récepteurs de la sérotonine est l'un des acteurs clés dans ce contexte il est présent dans les vaisseaux cérébraux et son activation contribue à la constriction de ces vaisseaux ce qui aide à soulager la douleur migraineuse pour cette raison ce récepteur est considéré comme une excellente cible dans le développement de médicaments antimigraineux **(Dos Santos, 2023)**

Dans cette étude in silico nous avons exploré plusieurs composés naturels pour leur interaction avec le récepteur 5HT-1B l'impératorine était caractérisée par la plus forte affinité de liaison au site actif du récepteur les résultats de l'amarrage moléculaire ont montré que l'Impératorine forme des interactions similaires avec le ligand de référence méthiothépine la structure spatiale de l'Imperatorin lui permet également de s'intégrer de manière appropriée dans le site actif indiquant la possibilité d'une interaction médicamenteuse efficace.

Le méthiothépine bien qu'il soit capable de se lier au récepteur 5-HT1B avec une grande affinité agit en réalité comme un agoniste inverse : au lieu d'activer le récepteur, il stabilise sa conformation inactive, réduisant ainsi son activité basale constitutive même en l'absence de ligand naturel. Ce mécanisme d'inhibition active est crucial dans certaines pathologies où l'activité spontanée du récepteur est pathologique **(Xu et al., 2020)**. À l'inverse, l'impératorine montre un profil agoniste dans notre modèle, suggérant qu'elle pourrait stimuler le récepteur et produire un effet physiologique bénéfique similaire à celui des triptans, bien que par un mécanisme différent de celui du méthiothépine

Nos résultats sont également cohérents avec l'étude de **(Deng et al.,2020)** où il a été prouvé que l'impératorine a la capacité d'inhiber la douleur et a un effet sur les nerfs des études chinoises ont également prouvé grâce à des herbes ou à des recettes chinoises célèbres contenant principalement de l'impératorine que ces recettes ont un effet positif sur la réduction des douleurs migraineuses **(Hou et al. ,2016)** et **(Feng et al.,2018)**

Malgré ces résultats l'impératorine n'a pas été testée sur des modèles biochimique réels ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats ou d'en déduire l'efficacité

Pharmacologique finale il n'existe pas non plus suffisamment d'études pour déterminer avec précision la sélectivité du récepteur 5HT-1B Cette étude résume le potentiel prometteur de

l’impératorine en tant qu’agoniste sélectif du récepteur 5HT-1B malgré les limites de l'in silico et la nécessité d'une validation expérimentale nous présentons graphiquement un cadre théorique solide qui soutient l'utilisation de composés naturels dans la conception d'agonistes hautement sélectifs des récepteurs de la sérotonine compte tenu de l’importance de la sélectivité des médicaments et de la sécurité pharmacologique les prochaines étapes comprennent des études in vitro et in vivo pour approfondir la compréhension structurelle et fonctionnelle et évaluer l’efficacité clinique potentielleces résultats ouvrent un nouvel horizon pour le développement de traitements innovants plus sûrs et plus efficaces contre la migraine

Conclusion et Perspective

La migraine se révèle être un trouble neurologique prévalent et significativement invalidant à l'échelle mondiale, affectant une proportion notable de la population, avec une incidence particulièrement marquée chez les femmes. Son impact socio-économique, de par sa contribution substantielle aux années vécues avec incapacité, souligne l'urgence de poursuivre les efforts de recherche pour améliorer sa prise en charge et la qualité de vie des personnes concernées.

Cette étude est de découvrir de nouveaux candidats thérapeutiques d'origine naturelle pour la migraine en étudiant leur interaction avec le récepteur 5-HT1B via le Docking moléculaire. Nous évaluerons également les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de ces composés afin d'identifier des molécules prometteuses pour le développement de futurs traitements.

Dans un premier temps, nous avons appliqué le Docking moléculaire de 31 ligands en Utilisant le logiciel MOE. Nous choisissons les résultats obtenus selon le Score, RMSD et l'interaction des acides aminés clés au site actif. Les résultats indiquent qu'il 10 ligands en adéquation avec les conditions requises en termes de score, RMSD et l'interaction avec les acides aminés clés.

La phase qui suit consiste à voir les propriétés physicochimiques, la biodisponibilité des ligands ainsi que la pharmacocinétique et prédire la toxicité des ligands aussi. Le résultat final indique qu'Impératorine se positionne comme un composé naturel prometteur contre la migraine.

L'impératorine est vue comme l'une des substances naturelles les plus prometteuses pour les médicaments surtout pour traiter les migraines. Les résultats obtenus par des simulations informatiques montrent qu'elle se lie très bien à la cible étudiée ce qui mérite des recherches expérimentales en laboratoire et sur des organismes vivants son bon profil scientifique en fait un formidable candidat pour des études avant les essais cliniques et cela montre un intérêt croissant pour les substances bioactives naturelles dans la création de nouvelles méthodes de traitement.

Références

A

- Adelusi, T. I., Oyedele, A. Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Ukachi, C. D., ... & Abdul-Hammed, M. (2022). Molecular modeling in drug discovery. Informatics in Medicine Unlocked, 29, 100880.
- Aguilar-Shea, A. L., Membrilla, J. A., & Diaz-de-Teran, J. (2022). Migraine review for general practice. Atencionprimaria, 54(2), 102208.
- Ashina, M. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nature Reviews Neurology, 17(8), 501-514.

B

- Boucherit, H., &Chikhi, A. (2020). Recherche in silico de nouveaux composés bioactifs et applications à l'inhibition de la méthionine aminopeptidase (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- Bouchagra, S. (2018). Modélisation des interactions protéine-petites molécules : étude de la relation structure–fonction dans le cas des lipases (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en chimie organique et bioorganique. Université Badji Mokhtar Annaba. Algérie. 2018. 145p).

C

- Chung, A. (2020). Les nouveaux traitements antimigraineux.
- Cuciureanu, D. I., Bistriceanu, C. E., Vulpoi, G. A., Cuciureanu, T., Antochi, F., &Roceanu, A. M. (2024). Migraine comorbidities. Life, 14(1), 74.

D

- Daouidi, s. chernai , M., Ikerrouyene, M., &Haddadou, A. (2022). Conseption d'un anti migraineux par criblage virtuel.
- Di Marco, S., Pilati, L., Torrente, A., Maccora, S., Santangelo, A., Cosentino, G., ... &Brighina, F. (2024). Pediatric Migraine and Visual Cortical Excitability: A Prospective Observational Study with Sound-Induced Flash Illusions. Children, 11(4), 394.
- Domitrz, I., Lipa, A., Rożniecki, J., Stępień, A., &Kozubski, W. (2021). Migraine diagnosis and treatment in Poland: survey of primary care practitioners. Neurologia i Neurochirurgia Polska, 55(4), 380-386.
- Donnet, A., Demarquay, G., & Ducros, A. (2022). Recommandations 2021 pour le diagnostic et la prise en charge de la migraine chez l'adulte : traitement des crises. La Presse Médicale Formation, 3(5), 404-411.

- Dos Santos, H. A. P. (2023). AUTOMEDICATION DANS LE TRAITEMENT DE LA MIORAINE : ENQUETE AUPRES DES PATIENTS DE LA REGION RABATSALE.

E

- Eigenbrodt, A. K., Ashina, H., Khan, S., Diener, H. C., Mitsikostas, D. D., Sinclair, A. J., ...&Ashina, M. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, *17*(8), 501-514.

F

- Feng, S., He, X., Zhong, P., Zhao, J., Huang, C., & Hu, Z. (2018). A metabolism-based synergy for total coumarin extract of radix angelicaedahuricae and ligustrazine on migraine treatment in rats. Molecules, 23(5), 1004.
- Frimpong-Manson, K., Ortiz, Y. T., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2024). Advances in understanding migraine pathophysiology: a bench to bedside review of research insights and therapeutics. Frontiers in Molecular Neuroscience, 17, 1355281.

G

- González-Hernández, A., Marichal-Cancino, B. A., MaassenVanDenBrink, A., & Villalón, C. M. (2023). Serotonergic modulation of neurovascular transmission: A focus on prejunctional 5-HT receptors/mechanisms. Biomedicines, 11(7), 1864.

H

- Hammad, S. (2020). Conception par bioinformatique et modelisation moleculaire de nouvelles molecules bioactives dans le domaine du cancer (Doctoral dissertation, Universite Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou).
- Henri, J. (2022). Étude de la migraine sévère en médecine générale.
- Hou, M., Tang, Q., Xue, Q., Zhang, X., Liu, Y., Yang, S., ... & Xu, X. (2017). Pharmacodynamic action and mechanism of Du Liang soft capsule, a traditional Chinese medicine capsule, on treating nitroglycerin-induced migraine. Journal of Ethnopharmacology, 195, 231-237.
- Huang, P. C., Yang, F. C., Chang, C. M., & Yang, C. P. (2020). Targeting the 5-HT1B/1D and 5-HT1F receptors for acute migraine treatment. Progress in Brain Research, 255, 99-121.

K

- Khan, J., Al Asoom, L. I., Al Sunni, A., Rafique, N., Latif, R., Al Saif, S., ... &Borgio, J. F. (2021). Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. Biomedicine & pharmacotherapy, 139, 111557.

- Kim, J., Roh, J., Park, M., & Lee, C. (2024). Recent advances and challenges of colloidal quantum dot light-emitting diodes for display applications. Advanced Materials, 36(20), 2212220.
- Kissani, N., Adarmouch, L., Sidibe, A. S., Garmane, A., Founoun, R., Chraa, M., ...& Steiner, T. J. (2024). The prevalence of headache in the adult population of Morocco: a cross-sectional population-based study. The Journal of Headache and Pain, 25(1), 49.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... & Bolton, E. E. (2025). PubChem 2025 update. Nucleic Acids Research, 53(D1), D1516-D1525.

L

- Liu, Z., Su, M., Han, L., Liu, J., Yang, Q., Li, Y., & Wang, R. (2017). Forging the basis for developing protein–ligand interaction scoring functions. Accounts of chemical research, 50(2), 302-309.

M

- M. Villalón, C., & Maassen VanDenBrink, A. (2017). The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments. Mini reviews in medicinal chemistry, 17(11), 928-938.
- Masson, J., Emerit, M. B., Hamon, M., & Darmon, M. (2012). Serotonergic signaling: multiple effectors and pleiotropic effects. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling, 1(6), 685-713.
- Mathieu, C. (2020). Erenumab: immunotherapy as a new therapeutic strategy for migraine treatment.
- Mostefaoui, L. (2021). Modélisation de l'interaction enzyme – macromolécules biologique dans un solvant : Cas de la maladie de l'hypertension artérielle (HTA) [Thèse de doctorat, Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen]. DSpace Université de Tlemcen

O

- Oladejo, D. O., Oduselu, G. O., Dokunmu, T. M., Isewon, I., Oyelade, J., Okafor, E., ...& Adebiyi, E. (2023). In silico structure prediction, molecular docking, and dynamic simulation of Plasmodium falciparum AP2-I transcription factor. Bioinformatics and Biology Insights, 17, 11779322221149616.

P

- Pouzergues, M. (2013). La migraine et ses alternatives thérapeutiques (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en pharmacie, université de Lorraine). Ropper, A. H. (2020). Messoud Ashina, MD, Ph. D., DM Sci. N Engl J Med, 383, 1866-76.
- ProTox 3.0: a w ebserver f or the prediction of t oxicity of chemicals.

R

- Raval, K., &Ganatra, T. (2022). Basics, types and applications of molecular docking: A review. IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology, 7(1), 12-16.
- Roos, C. (2019). Migraine : Données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Biologie Aujourd'hui, 213(1-2), 35-41.
- Ropper, A. H. (2020). MessoudAshina, MD, Ph. D., DM Sci. N Engl J Med, 383, 1866-76.
- Ruschel, M. A. P., & De Jesus, O. (2024). Migraine headache. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Rustagi, V., Gupta, S. R., Singh, A., & Singh, I. K. (2025). Beyond trial and error: Leveraging advanced software for Therapeutic discovery. Chemical Biology Letters, 12(1), 1251-1251.

S

- Sahu, M. K., Nayak, A. K., Hailemeskel, B., &Eyupoglu, O. E. (2024). Exploring recent updates on molecular docking: Types, method, application, limitation& future prospects. International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences, 13(2-2024), 24-40.

V

- Villalón, C. M., &MaassenVanDenBrink, A. (2020). Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacology&therapeutics*, *211*, 107528.

W

- Waliszewska-Prosół, M., Nowakowska-Kotas, M., Chojdak-Łukasiewicz, J., &Budrewicz, S. (2021). Migraine and sleep—an unexplained association. International journal of molecular sciences, 22(11), 5539.

X

- Xu, P., Huang, S., Zhang, H., Mao, C., Zhou, X. E., Cheng, X., ... & Xu, H. E. (2021). Structural insights into the lipid and ligand regulation of serotonin receptors. Nature, 592(7854),469-473