



**Université Mohamed Khider de
Biskra**

**Faculté des Sciences exacte et des
Science de la Nature et de la Vie**

**Département de Science de la
Matière**

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences et Matière

Chimie

Chimie pharmaceutique

Réf. : Entrez la référence du document

Présenté et soutenu par :

Hadil Sellamine

Le : juin 2025

Modélisation moléculaire et conception de nouveaux ligands d'intérêts biologique

Jury :

Mme. Saida Khamouli	MCA	Université de Biskra	Présidente
Mme. Imane Almi	MCB	Université de Biskra	Encadreur
Mr. Afaf Zekri	MCA	Université de Biskra	Examinateuse

DEDICACE

الى روح امي

الى ابى

الى اخوتي....

Remerciment

REMERCIMENT

Tout d'abord je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

Mes remerciements s'adressent particulièrement au **Mme Imane Almi**, pour son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail. Quoi qu'il en soit, j'ai beaucoup appris à ses côtés et je suis très honorée de l'avoir eu comme encadreur.

Je remercie ensuite l'ensemble des membres du jury Mme **Saida Khamouli** et Mme **Afaf Zekri** pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer mon travail.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement les enseignants personnels du Département de Chimie pour leur dévouement, leur abnégation et sans oublier Aussi mes collègues de notre promotion.

Résumé

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative insidieuse caractérisée par un déclin progressif de la mémoire qui affecte également le comportement, l'humeur et les émotions. Il n'existe actuellement aucun remède contre la maladie d'Alzheimer, mais les inhibiteurs de la butylcholinestérase peuvent améliorer temporairement les symptômes ou ralentir leur progression.

Ce travail consiste à rechercher de nouveaux inhibiteurs de la butylcholinestérase, en utilisant la technologie de docking moléculaire. Cette technologie nous a permis de comprendre les interactions entre trente-trois molécules avec l'enzyme BuChE. D'après les résultats du docking moléculaire, l'évaluation des propriétés ADME et les prédictions de toxicité, le composé L31 présente un profil ADMET favorable et respecte les règles de Lipinski, Veber et Egan. Nous pouvons conclure que (L31) est le meilleur candidat comme inhibiteur pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Mots Clés

Maladie d'Alzheimer, butylcholinestérase, docking moléculaire, ADME-T.

Résumé

Abstract

Alzheimer's disease is an insidious neurodegenerative disorder characterized by a progressive decline in memory that also affects behavior, mood, and emotions. There is currently no cure for Alzheimer's disease, but butylcholinestérase inhibitors can temporarily improve symptoms or slow their progression.

This research involves the search for new butylcholinestérase inhibitors using molecular docking technology. This technology has allowed us to understand the interactions between thirty-three molecules and the BuChE enzyme. Based on the results of molecular docking, ADME properties assessment, and toxicity predictions, compound L31 exhibits a favorable ADMET profile and complies with the Lipinski, Veber, and Egan rules. We conclude that L31 is the best candidate as an inhibitor for treating the symptoms of Alzheimer's disease.

Keywords

Alzheimer's disease, butylcholinestérase, molecular docking, ADME-T.

الملخص

مرض الزهايمير هو اضطراب عصبي تكتسي خبيث يتميز بتدحرج تدريجي في الذاكرة، يؤثر أيضًا على السلوك والمزاج والعواطف. لا يوجد علاج شافٍ لمرض الزهايمير حالياً، ولكن مثبتات بوتيل كولينستراز يمكن أن تحسن الأعراض مؤقتاً أو تُبطئ تفاقمها.

يتضمن هذا البحث البحث عن مثبتات جديدة لبوتيل كولينستراز باستخدام تقنية الالتحام الجزيئي. وقد أتاحت لنا هذه التقنية فهم التفاعلات بين ثلاثة وثلاثين جزيئاً وإنزيم BuChE. بناءً على نتائج الالتحام الجزيئي، وتقييم خصائص ADME، وتوقعات السمية، يُظهر المركب L31 مستوى ADMET إيجابياً، ويتوافق مع قواعد ليبينسكي وفيبر وإيجان. نستنتج أن L31 هو المرشح الأمثل كمثبط لعلاج أعراض مرض الزهايمير.

الكلمات المفتاحية

مرض الزهايمير، بوتيل كولين استيراز، الالتحام الجزيئي، ADME-T.

Tableau des Matières

Dédicace

Remerciements

Résumé

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Référence bibliographiques 3

Chapitre I

Généralités sur liquiritigenine et la Maladie d'Alzheimer

I.1. Introduction 4

I.2. Généralité sur le liquiritigenine 4

 I.2.1. Définition 4

 I.2.2. Noyau de base de liquiritigenine 5

 I.2.3. Propriétés de liquiritigenine 5

 I.2.4. Activité biologique de liquiritigenine 6

 I.2.5. Synthèse de liquiritigenine 6

I.3. La maladie d'Alzheimer 7

Tableau des matières

I.3.1. Historique	7
I.3.2. Définition	9
I.3.3. Physiologie de l'Alzheimer	9
I.3.3.1. Lésions extracellulaires (plaques amyloïdes ou plaques séniles)	10
I.3.3.2. Lésions intra neuronales (neurofibrillaires)	10
I.3.4. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer	11
I.3.5. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer	12
I.3.6. Facteur de risque	13
A) L'âge	13
B) Le sexe	14
C) Les gènes	14
D) Tension artérielle	14
E) Cholestérol	14
F) Autre facteur de risque	15
I.3.7. Les stades de la maladie d'Alzheimer	15
I.3.7.1. Stades léger	15
I.3.7.2. Stades modéré	15
I.3.7.3. Stades avancé	15
I.4. Conclusion	16
Référence bibliographiques	17

CHAPITRE II

Les méthodes de modélisation moléculaire

II.1. Introduction	20
--------------------------	----

Tableau des matières

II.2. méthodes de modélisation moléculaire	20
II.2.1. les méthodes quantiques	20
II.2.1.1. la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	21
II.2.1.2. méthode ab initio	21
II.2.2. méthodes de semi empiriques	22
II.2.3. Mécanique moléculaire	23
II.2.3.1. Champ de force	24
II.2.3.2. Différents champs de force en mécanique moléculaire	25
II.3. Docking moleculaire	27
II.3.1. Type de docking moleculaire	28
II.3.1.1. Docking rigide	28
II.3.1.2. Docking flexible	28
II.3.1.3. Docking semi flexible	29
II.3.2. Programmes de docking moleculaire	29
II.3.3. Principales interaction moléculaires	29
II.3.3.1. Les liaisons hydrogènes	29
II.3.3.2. Les interactions hydrophobes	30
II.3.3.3. Les interaction de van der walls	30
II.3.3.4. Les interactions électrostatique	30
II.4. Dynamique moleculaire	31
II.4.1. Principe de la dynamique moleculaire	31
II.5. Pharmacocinétique des médicaments	31
II.5.1. La concentration 50% d'un inhibiteur IC50	31

Tableau des matières

II.5.2. Propriétés pharmacocinétiques	32
II.5.2.1. Absorption	32
II.5.2.2. Distribution	33
II.5.2.3. Métabolisme	33
II.5.2.4. Excrétion	33
II.5.2.5. Toxicité	33
II.6. Parameters drug-like	34
II.6.1. Règle de lipinski	34
II.6.2. Règles de veber	34
II.6.3. Règles de ghose	35
II.7. Conclusion	35
Référence bibliographiques	37

Chapitre III

Résultat et discussion

III.1. Introduction	41
III.2. Matériels et méthodes	42
III.2.1. Matériels	42
III.2.1.1. MOE	42
III.2.1.2. Biovia Discovery Studio	43
III.2.1.3. Les banque de donnees	43

Tableau des matières

A) Protein Data Bank	43
B) Pubchem	44
III.2.1.4. Les serveurs en ligne	44
A) Swisse ADME	44
B) pkCSM	45
III.2.2. Methodologie de calcul	45
III.2.2.1. préparation de protéine	45
III.2.2.2. Preparation des ligands	46
III.3. Résultats et discussion	47
III.3.1. Simulation de Docking Moleculaire	47
A) Interaction : BuChE-Ligands (enzyme : 7Q1N)	47
III.3. 2. Evalution des propriétés ADME	54
A) Propriétés Physico-chimiques	54
B) Propriétés pharmacocinétiques	57
Référence bibliographiques	60
Conclusion générale	62
Annex	63

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I : Généralités sur liquiritigenine et la Maladie d'Alzheimer

Tableau I.1 : Propriétés physiques et chimiques de la liquiritigénine5

Chapitre III : Résultat et discussion

Tableau III.1. Données cristallographiques de l'enzyme BuChE46

Tableau III.2. Les différentes propriétés de la première cavité détectée par MOE de la BuChE47

Tableau III.3. S-score, IC50, RMSD et les interactions entre les atomes des ligands sélectionnons (L2, L14, L20, L21, L29, L30, L31) et les résidus du site actif de la protéine (PDB ID : 7Q1N)48

Tableau III.4. propriétés physico-chimiques des ligands54

Tableau III.5. ADMET/propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés57

LISTE DES FIGURES

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

Figure I-1 : Structure de la liquiritigenine	5
Figure I-2 : Les voies de synthèse de l'isoliquiritigénine	7
Figure I-3 : synthèse de la liquiritigénine	7
Figure I.4. Comparaison claire entre un cerveau sain âgé et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer	8
Figure I.5. Les lésions de la maladie d'Alzheimer	10
Figure I.6. IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche)	13

Chapitre II : Les méthodes de modélisation moléculaire

Figure II-1 : Représentation mécanique d'une structure moléculaire	23
Figure II-2 : Principe général d'un programme de docking	27
Figure II-3 : Schéma illustrant le principe de « clé-serrure »	28
Figure II-4 : Interaction électrostatiques	30

Chapitre III : Résultat et discussion

Figure III.1. Protocole de calcul	42
Figure III.2. Interface du site web PDB	44
Figure III.3. Interface du site web SwissADME	45
Figure III.4. La structure 3D de l'enzyme 7Q1N préparé	46
Figure III.5. Modèle simplifié et la cavité choisie de 7Q1N	48
Figure III.6. Schéma en 2D et 3D de l'interaction entre les meilleurs ligands (L14 et L20 et L30 et L31) et les résidus de site actif de le 7Q1N	53

Liste de figures

Figure III.7. Graphique « BOILED-Egg »56

LISTE DES PRINCIPAUX ABREVIATIONS

3D : 3-Dimensional.

A β : Peptide Amyloïde Bêta.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

AM1: Austrin Model 1.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

APP: protéine précurseur de l'amyloïde.

BBB: Blood–Brain Barrier permeability.

BuChE: Butylcholinestérase.

Caco-2: Colon adenocarcinoma.

CHARMM: Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics.

CNDO: Complete Neglected of Differential Overlap.

CNS: Central Nervous System permeability.

DFT: La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

EMO: Energy of Molecule.

HF: Hartree-Fock.

HIA: Human intestinal absorption.

IRM: Imagerie par résonance magnétique.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien.

LDL: lipoprotéines de basse densité.

LogP: Coefficient de partage octanol/eau.

Liste des principaux abreviations

LQ: liquiritigénine.

MA: Maladie d'Alzheimer.

MD: dynamique moléculaire.

MINDO/3: (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap/3).

MM: Mécanique Moléculaire.

MM2, MM3 et MM4: Allinger Molécular Mechanics.

MMFF94: Merck Molecular Force Field.

MMSE: Mini-Mental State Examination.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

MOE: Molecular Operating Environmen.

MW: Molecular Weigth.

n-HA: Number of hydrogen bond acceptors.

n-HD: Number of hydrogen bonds donors.

n-ROT: Number Of Rotatable.

OM: Orbitale Moléculaire.

OPLS: Optimized Potentials for Liquid Simulations.

PDB: Protein Data Bank.

PM3: Parametric Method 3.

PM6: Parametric Method 6.

Renal OCT2 substrate: Organic cation transporter 2.

RMSD: Root Mean Square Deviation.

SAM1: Semi-Ab-Initio Model 1.



Liste des principaux abreviations

SPASIBA: Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating biomolecular conforamtional Adaptability.

TEP: Tomographie par Émission de Positrons.

TPSA: Topological Polar Surface Area.

Introduction

Générale

Introduction Générale

La modélisation moléculaire est une méthode innovante devenue essentielle en chimie structurale. Elle est utilisée pour analyser les surfaces d'énergie potentielle des molécules organiques, en s'appuyant sur des approches théoriques et des méthodes informatiques. Cette technique permet de comprendre la structure des molécules, leurs interactions chimiques, les mécanismes de complexation, les profils énergétiques, les structures les plus stables, ainsi que les interactions entre enzymes et ligands.

En général, la relation entre la structure des molécules et leurs propriétés ou activités est déterminée à l'aide de techniques de modélisation basées sur l'apprentissage statistique. Ces méthodes utilisent des descripteurs moléculaires, des valeurs réelles obtenues par calcul ou mesure à partir des structures, pour établir un lien entre les caractéristiques structurales et une propriété ou activité d'intérêt [1].

Parmi les techniques clés de la modélisation moléculaire, l'amarrage moléculaire (docking) et la dynamique moléculaire occupent une place centrale. Ces outils sont largement employés en biologie, pharmacie et médecine pour étudier l'interaction entre des molécules actives (ligands) et leurs cibles biologiques (souvent des protéines réceptrices). Le but de ces interactions est de moduler l'activité biologique de la cible, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques [2].

La maladie d'Alzheimer, l'une des pathologies neurodégénératives les plus répandues, constitue l'objet principal de cette recherche. Elle représente la première cause de démence à l'échelle mondiale. En l'absence de traitement curatif et face à une prévalence croissante, elle est aujourd'hui une priorité majeure de santé publique [3].

Selon l'hypothèse cholinergique, le déclin cognitif associé à la maladie d'Alzheimer serait lié à une diminution du taux d'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel à la mémoire. L'enzyme butyrylcholinestérase (BuChE), impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine en acétate et choline, contribue à la perturbation de la transmission synaptique. Ainsi, l'inhibition de BuChE est considérée comme une approche thérapeutique prometteuse pour soulager les symptômes de la maladie. Les traitements actuels visent justement à limiter cette dégradation au niveau des synapses [4].

Introduction Générale

Objectif de l'étude : Cette étude vise à contribuer à l'identification de nouveaux inhibiteurs de la butyrylcholinestérase (BuChE) à l'aide du logiciel MOE (Molecular Operating Environment) pour les analyses d'amarrage moléculaire.

Structure du mémoire:

- ✓ *Le premier chapitre* présente des informations générales sur le composé liquiritigénine, ainsi qu'un aperçu de la maladie d'Alzheimer, en abordant ses causes et ses symptômes.
- ✓ *Le deuxième chapitre* explore les fondements théoriques de la modélisation moléculaire.
- ✓ *Le troisième chapitre* est consacré à l'analyse des résultats obtenus et à leur discussion.
- ✓ *Conclusion* : une synthèse des observations et des implications des résultats pour le développement de nouveaux traitements.

Référence Bibliographiques

- [1] Zohra, B. F. Etude par modélisation moléculaire des dérivés métronidazole.
- [2] Maria, S. Conception par modélisation moléculaire et criblage *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase B.
- [3] Chaima, H. E. L. I. M. I., Soufian, S. A. A. D. I., & Ouissal, H. A. D. F. I. (2024). *Identification de nouveaux agents thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer Étude in silico* (Doctoral dissertation, Université de Echahid Cheikh Larbi Tébessi–Tébessa-).
- [4] Nour, H., Daoui, O., Abchir, O., ElKhattabi, S., Belaidi, S., & Chtita, S. (2022). Combined computational approaches for developing new anti-Alzheimer drug candidates: 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics studies of liquiritigenin derivatives. *Heliyon*, 8(12).

CHAPITRE I

Généralités sur liquiritigénine et

la Maladie d'Alzheimer

Chapitre I : Généralités sur la liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

I.1. Introduction :

Les troubles neurodégénératifs sont des maladies affectant le système nerveux central ou périphérique, avec la maladie d'Alzheimer (MA) comme l'une des plus répandues [1]. La MA se caractérise par une détérioration progressive de la mémoire et des fonctions cognitives, menant à la démence. Son impact socio-économique est majeur en raison de son coût élevé et de l'absence de traitements curatifs [2]. D'ici 2050, le nombre de cas de démence pourrait atteindre 115 millions [3].

Les causes exactes de la maladie d'Alzheimer (MA) demeurent encore mal comprises, bien que plusieurs mécanismes pathologiques aient été identifiés. Parmi eux figurent l'accumulation de la protéine β -amyloïde, l'hyperphosphorylation de la protéine tau, ainsi que le stress oxydatif. À ce jour, le traitement repose essentiellement sur les inhibiteurs de la cholinestérase (ICh), visant à compenser la diminution du taux d'acétylcholine [4].

Par ailleurs, les composés photochimiques, tels que la liquiritigénine (LQ), suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés biologiques prometteuses, notamment antioxydantes et anticancéreuses. Ces composés ouvrent ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques potentielles dans la prise en charge de la MA [5].

La liquiritigénine est un flavonoïde issu de la réglisse, possédant des propriétés antioxydants, anti-inflammatoires et neuro-protectrices. Des recherches suggèrent qu'elle pourrait être bénéfique contre la maladie d'Alzheimer, une affection neurodégénérative marquée par l'accumulation de protéines toxiques et la mort neuronale. Actuellement incurable, cette maladie est étudiée sous l'angle de nouvelles approches thérapeutiques ciblant le stress oxydatif et l'inflammation. La liquiritigénine pourrait jouer un rôle clé en réduisant l'inflammation cérébrale, en modulant les récepteurs ostrogéniques et en favorisant la survie neuronale, ce qui en fait un candidat prometteur pour de futurs traitements [6].

I.2. Généralité sur la liquiritigénine :

I.2.1. Définition :

Le flavonoïde est l'un des composants actifs présents dans la réglisse. Il se compose de liquidité, d'isoliquiritine, de liquiritigénine, d'isoliquiritigénine, ainsi que de quelques composés uniques [7].

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d’Alzheimer

La liquiritigénine (LQ), qui est une dihydroxyflavanone avec deux groupes hydroxyles situés en positions 4' et 7, constitue le principal ingrédient actif de la réglisse, également appelée glycyrrhizine [8].

La liquiritigénine a démontré, à travers des études, une gamme de propriétés biochimiques et pharmacologiques, incluant des effets hépato protecteurs, anti-hyperlipidémies, antioxydants, anti-inflammatoires et anticancéreux [9].

I.2.2. Noyau de base de liquiritigenine :

La liquiritigénine est un dihydroxyflavanone avec des groupements hydroxyles situés en positions 4' et 7. Ce composé, un solide connu sous le nom de 5-désoxyflavanone, a été extrait de la racine de Glycyrrhizae uralensis. Il appartient à la classe des flavanones, des molécules possédant une fraction flavan-3-one. La structure de cette fraction est définie par un 2-phenyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyrane comportant une cétone au niveau du carbone C3 (Fig I.1) [10].

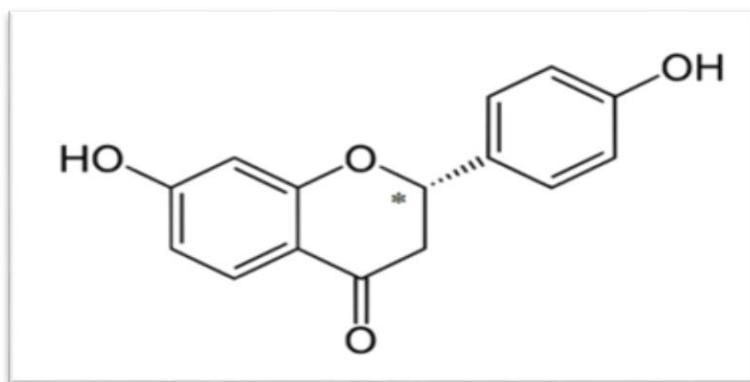


Figure I.1. Structure de la liquiritigenine [11].

I.2.3. Propriétés de liquiritigénine :

Tableau I.1. Propriétés physiques et chimiques de la liquiritigénine [12, 10].

Propriétés physiques et chimiques	Des valeurs calculables
Synonymes	5-désoxyflavanone
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₁₂ O ₄
Poids moléculaire	256.25 g/mole
Point de fusion	206-208°C
Point d'ébullition	529.5±50.0 °C

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

Densité	1.386±0.06 g/cm ³
Forme	Poudre
Pka	7.71±0.40
Couleur	Blanc
Nombre de donneurs de liaison hydrogène	2
Nombre d'accepteurs de liaison hydrogène	4
Nombre de liaisons rotatives	1
Surface polaire topologique	66.8 Å ²
Nombre d'atomes lourds	19

I.2.4. Activité biologique de liquiritigénine :

Des recherches ont révélé que la liquiritigénine peut agir comme un inhibiteur efficace de la formation de fibrilles amyloïdes tau en empêchant les changements structurels et l'exposition des groupes hydrophobes dans sa structure. Par conséquent, cela réduit la neurotoxicité associée à l'agrégation de tau. De plus, les niveaux d'A_β peuvent être diminués en modulant la transition phénotypique M1/M2 dans la microglie, ce qui atténue ainsi le déclin de la mémoire lié à la maladie d'Alzheimer [13].

Trois métabolites potentiels de la liquiritigénine, produits par le microbiote intestinal, ont été identifiés: l'acide phorétique (M3), le résorcinol (M4) et un métabolite appelé M5. Il est supposé que M5 est la davidigénine, connue pour ses propriétés anti tumorales [14].

I.2.5. Synthèse de liquiritigénine :

Un acide 4-alcooxycinnamique, représenté par la formule (I), et un 1,3-alcoxybenzène, représenté par la formule (II), sont combinés par une réaction de Friedel-Crafts (A) pour former un isocyanate de trialcoxy, représenté par la formule (III). Le procédé de production d'un précurseur de liquiritigénine comprend la synthèse et la cristallisation de la lithigenine, ainsi que l'élimination du groupe protecteur pour obtenir de l'isoliquiritigénine, représentée par la formule (IV).

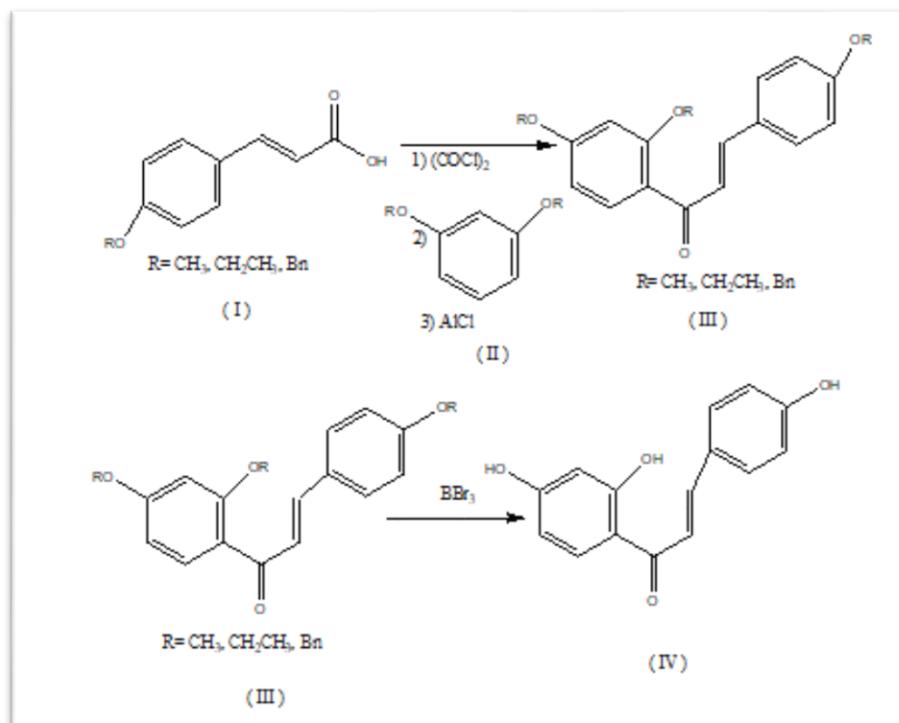


Figure I.2. Les voies de synthèse de l'isoliquiritigénine.

Méthode de fabrication de liquiritigénine, où la liquiritigénine (V) est produite en cultivant de l'isoliquiritigénine représentée par la formule (IV) dans une solution aqueuse d'acide organique, avec un acide organique comme principal.

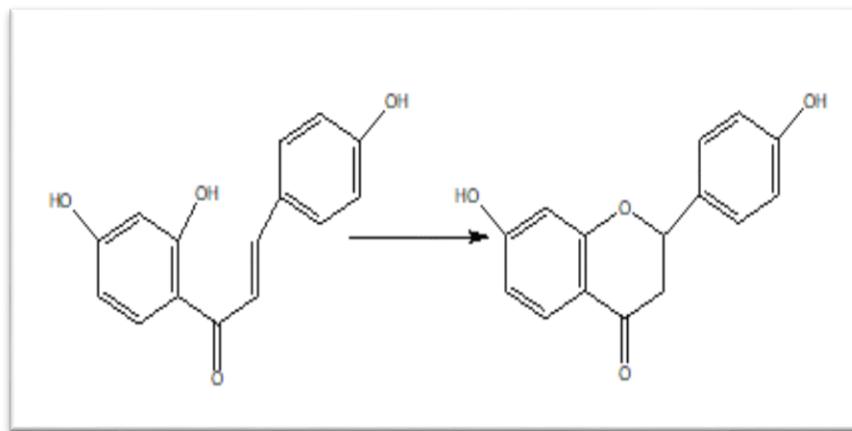


Figure I.3. Synthèse de la liquiritigénine [15].

I.3. La maladie d'Alzheimer :

I.3.1. Historique :

Chapitre I : Généralités sur la Liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

Le 3 novembre 1906, Alois Alzheimer, un psychiatre et neuroanatomiste, a décrit un cas particulier d'une maladie grave affectant le cortex cérébral. Il s'agissait d'une femme de 50 ans, admise pour paranoïa, troubles croissants du sommeil et de la mémoire, agressivité et confusion. Alzheimer l'a suivie jusqu'à son décès, cinq ans plus tard. Dans son rapport, il a noté la présence de plaques distinctives et d'enchevêtrements neurofibrillaires dans l'histologie de son cerveau (fig.I.4).

Entre 1906 et 1909, Kraepelin travailla sur la huitième édition de son renommé manuel de Psychiatrie. Ayant rapidement reconnu l'importance cruciale des découvertes relatives à la maladie d'Alzheimer, il inclut dans le texte de 1908 un rapport sur le cas d'Auguste D. et proposa de nommer cette affection spécifique la maladie d'Alzheimer. Le terme diagnostique de maladie d'Alzheimer fut ainsi introduit par l'autorité de Kraepelin et est utilisé couramment depuis [16].

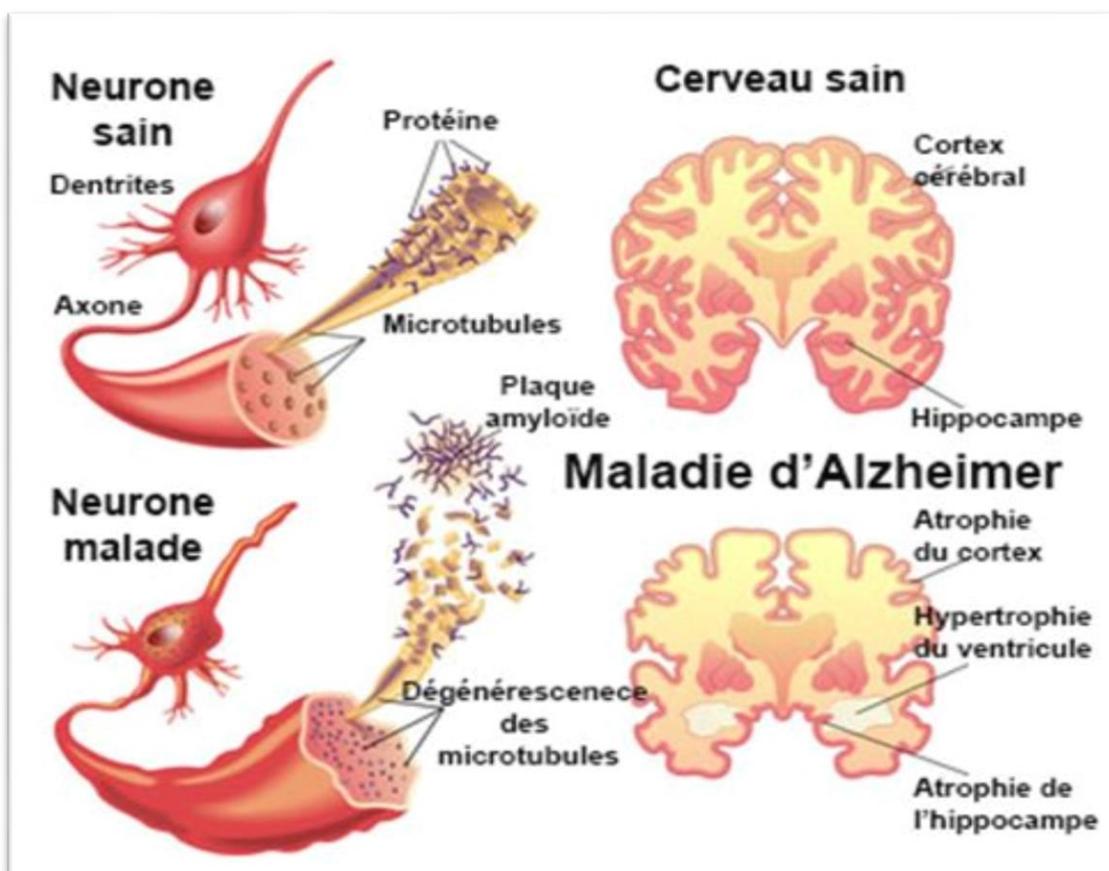


Figure I.4. Comparaison claire entre un cerveau sain âgé et un cerveau atteint de la maladie D'Alzheimer.

I.3.2. Définition :

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence neurodégénérative la plus répandue. Il s'agit d'une affection cérébrale irréversible, caractérisée par une détérioration progressive des facultés cognitives et de la mémoire, due à la dégénérescence des neurones. En plus d'altérer les capacités intellectuelles, la maladie affecte également le comportement, l'humeur, les émotions, ainsi que la capacité à réaliser les activités quotidiennes de manière autonome.

Elle commence lentement en détruisant les capacités de réflexion. La cause principale de la maladie d'Alzheimer est la perte ou la dégénérescence des neurones cholinergiques, qui naissent dans l'hippocampe et se propagent dans le cerveau. Cette dégénérescence conduit au dépôt d'un type particulier de protéine tau et à l'accumulation de la protéine amyloïde β [17]. Les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer incluent une perte de la mémoire à court terme, qui progresse ensuite vers des troubles de mémoire plus graves. Aux stades avancés, les personnes affectées deviennent alitées et perdent le contrôle des fonctions urinaires et intestinales, souffrant également de crises d'épilepsie fréquentes [18].

I.3.3. Physiologie de l'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer se caractérise par deux types majeurs de lésions cérébrales. D'une part, on observe des plaques amyloïdes situées entre les neurones, formées par l'accumulation anormale d'une protéine appelée bêta-amyloïde. D'autre part, à l'intérieur même des cellules nerveuses, se développent des enchevêtrements neurofibrillaires, issus d'une accumulation anormale de la protéine tau [19].

Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, on la retrouve également dans les compartiments présynaptiques, postsynaptiques et même associée à la membrane nucléaire. Ces anomalies contribuent à la dégénérescence neuronale caractéristique de la maladie [20, 21].

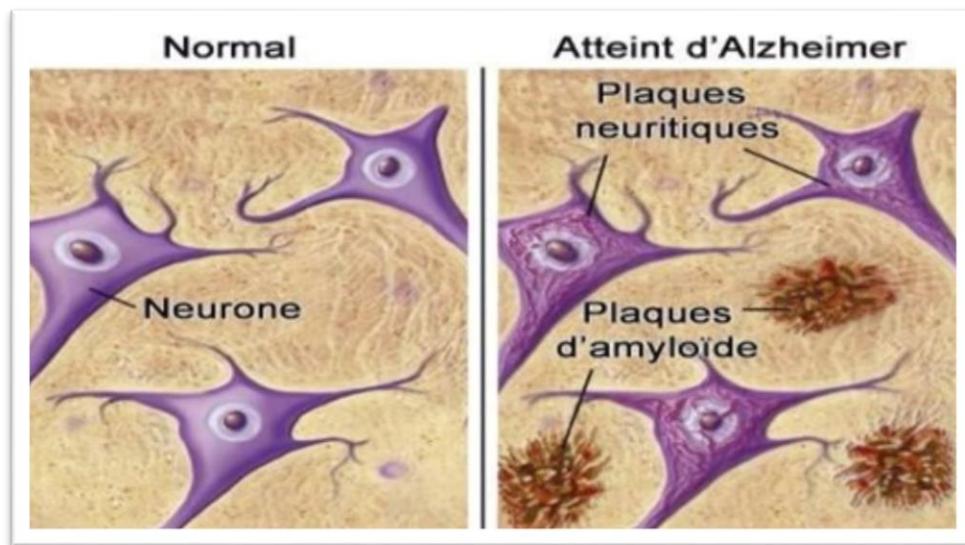


Figure I.5. Les lésions de la maladie d'Alzheimer [22].

I.3.3.1. Lésions extracellulaires (plaques amyloïdes ou plaques séniles) :

Dans la maladie d'Alzheimer, des lésions extracellulaires caractéristiques apparaissent sous forme de plaques séniles. Celles-ci résultent de l'accumulation d'un peptide anormal et neurotoxique : le peptide bêta-amyloïde ($A\beta$). Ce peptide, généralement composé de 40 acides aminés, devient pathologique lorsqu'il en compte 42. Cette forme allongée provient d'un clivage anormal de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein) [22].

L'accumulation de ce peptide entraîne une entrée excessive de calcium dans les neurones, ce qui active la microglie (cellules immunitaires du cerveau), déclenchant ainsi une réponse inflammatoire. Ce processus conduit progressivement à la mort des neurones, par nécrose ou apoptose. Les plaques amyloïdes sont principalement localisées dans le néocortex et l'hippocampe, régions clés de la mémoire et des fonctions cognitives [22].

I.3.3.2. Lésions intra neuronales (neurofibrillaires) :

Cette lésion cérébrale se caractérise par des appauvrissements anormaux des microtubules au sein des neurones du cortex cérébral. En temps normal, ces structures sont stabilisées par la protéine Tau, essentielle au maintien de l'architecture neuronale [23].

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau subit une hyperphosphorylation, perturbant sa capacité à se lier aux microtubules. Cette altération conduit à leur désintégration et à la formation de neurofibrilles anormales, non fonctionnelles [23].

Ces amas fibrillaires s'accumulent à l'intérieur des neurones, provoquant leur dégénérescence progressive puis leur mort, ce qui participe à la détérioration des fonctions cognitives observée dans la maladie [23].

I.3.4. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer :

Le concept d'oubli bénin relève principalement du domaine clinique. Cet oubli, associé au vieillissement, se manifeste par une plainte mnésique subjective importante, sans pour autant affecter la vie sociale. Il touche de petits détails du quotidien, tels que les dates ou les noms, qu'ils soient récents ou anciens. Les informations oubliées réapparaissent généralement plus tard. Les performances cognitives restent comparables à celles des personnes du même âge et de niveau culturel équivalent.

En revanche, l'oubli malin se caractérise par la perte de fragments entiers de mémoire, notamment concernant le passé récent. Les performances cognitives sont alors inférieures à celles des individus du même âge et de même niveau culturel [24].

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des symptômes et signes de démence. La première manifestation la plus fréquente inclut :

- La perte de mémoire à court terme ;
- Un raisonnement affaibli, des difficultés dans les tâches complexes, et un manque de jugement ;
- Des troubles du langage ;
- Une dysfonction visuo-spatiale ;
- Des troubles du comportement fréquents [25].

Chapitre I : Généralités sur la liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

I.3.5. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer :

Un diagnostic précis de la maladie d'Alzheimer (MA) est essentiel pour assurer une prise en charge adaptée, en particulier aux stades précoces. Mieux comprendre la gravité et les risques d'évolution de la maladie permet aux patients de mettre en place des mesures préventives, avant l'apparition de dommages cérébraux irréversibles [26].

➤ **Les tests cliniques :**

L'évaluation de l'état clinique du patient, ainsi que l'examen de son historique médical, constituent des étapes cruciales dans le processus de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Afin de mieux comprendre les symptômes ressentis, les antécédents médicaux et les troubles cognitifs du patient, les professionnels de santé mènent des entretiens approfondis avec lui et ses aidants. Lors de cet examen clinique, les médecins peuvent s'appuyer sur des outils standardisés, tels que le Mini-Mental State Examination (MMSE).

- **MMSE (Mini-Mental State Examination)** : Ce test permet d'évaluer les capacités cognitives d'un patient en mesurant plusieurs aspects, tels que la mémoire, l'attention, le langage et les aptitudes visu spatiales. L'examen des antécédents médicaux inclut des informations sur les maladies actuelles et passées du patient ainsi que sur l'utilisation de traitements médicamenteux [27].

➤ **Techniques d'imagerie cérébrale :**

Les méthodes d'imagerie cérébrale jouent un rôle clé dans l'identification des biomarqueurs associés à la maladie d'Alzheimer. Elles fournissent des données précieuses sur les modifications structurelles et fonctionnelles du cerveau, facilitant ainsi le diagnostic.

- **IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)** : Cette technique d'imagerie non invasive permet d'obtenir une représentation détaillée de l'anatomie cérébrale. Grâce aux images hautes résolution qu'elle génère, les professionnels de santé peuvent observer le rétrécissement du cerveau, détecter des anomalies et suivre l'évolution des changements structurels liés à la maladie d'Alzheimer [27].

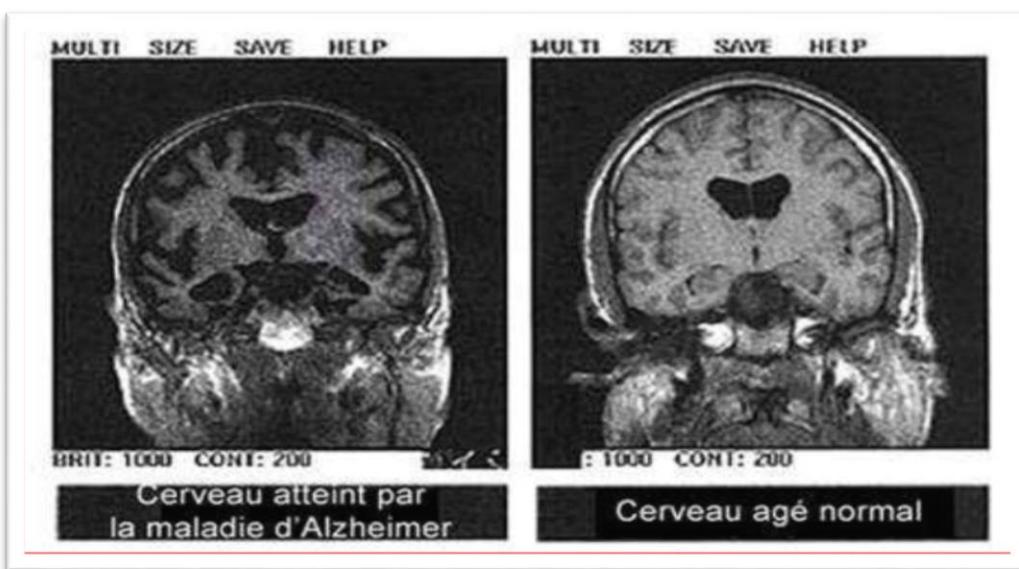


Figure I.6. IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche) [28].

- **TEP (Tomographie par Émission de Positrons) :**

Est une technique de diagnostic avancée qui a démontré un potentiel considérable en visualisant l'emplacement et l'accumulation de la bêta-amyloïde. De plus, l'imagerie TEP tau permet d'observer et de mesurer la pathologie tau, enrichissant ainsi notre compréhension de son évolution et de sa gravité [27].

I.3.6. Facteur de risque :

Les facteurs de risque offrent des informations essentielles sur l'étiologie et la pathogenèse de la MA en tant que maladie neurodégénérative, car ils jouent un rôle central dans le déclenchement et la progression de cette maladie. Ils illustrent parfaitement la complexité immense de la MA, comprenant des conditions aussi variées que des maladies médicales (diabète), des troubles psychiatriques (dépression), des blessures physiques (traumatismes crâniens), des facteurs sociaux (isolement social) et des problèmes environnementaux (pollution de l'air). Parmi ces facteurs de risqué:

A) L'âge :

Bien que la maladie d'Alzheimer ne soit pas une conséquence normale du vieillissement prolongé, l'âge demeure le facteur de risque le plus significatif. Le nombre de personnes atteintes de cette maladie double tous les cinq ans après l'âge de 65 ans, et 40% des nonagénaires en souffrent. La majorité des personnes diagnostiquées montrent des

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

symptômes après avoir atteint le milieu de la soixantaine ou plus tard. Si les symptômes apparaissent avant 65 ans, la maladie est considérée comme rare.

B) Le sexe :

Le sexe constitue un autre facteur de risque fréquemment mentionné pour la maladie d'Alzheimer. Les femmes ont une probabilité plus élevée de développer une démence au cours de leur vie; en effet, deux fois plus de femmes que d'hommes sont affectées par cette maladie [29].

De nombreuses distinctions existent entre les hommes et les femmes, pouvant expliquer cette variation d'incidence selon le sexe. Elles incluent des différences biologiques et hormonales, comme l'effet potentiel des œstrogènes, des disparités génétiques ainsi que des facteurs socio-culturels [30].

C) Les gènes :

Les facteurs génétiques sont essentiels dans l'évaluation du risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA). Des mutations rares, héritées de manière mendélienne dans les familles affectées, causent la MA. En l'absence de mutations dans ces gènes, le risque de développer.

La maladie est principalement influencé par des polymorphismes communs, qui, associés à d'autres facteurs non génétiques, ont un effet modéré sur le risque de MA [31].

D) Tension artérielle :

L'hypertension est une condition courante chez les personnes âgées et a reçu une attention particulière en raison de son rôle important dans le développement des AVC et de son lien avec l'athérosclérose. De nombreuses études ont identifié l'hypertension comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (MA) [32].

E) Cholestérol :

Des taux élevés de cholestérol, en particulier de cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité), sont un facteur de risque bien connu pour le développement de maladies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux. Il y a une perception émergente que cela pourrait également constituer un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer (MA). L'utilisation globale des statines pour traiter l'hypercholestérolémie a suscité l'espoir que ces

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

médicaments pourraient également être bénéfiques dans le traitement ou la prévention de la MA [33].

F) Autre facteur de risque :

Certains facteurs du mode de vie sont associés au développement de la maladie d'Alzheimer. Bon nombre de ces facteurs peuvent être modifiés, tels que le tabagisme, l'activité physique, le niveau d'éducation, l'engagement social, la stimulation cognitive et l'alimentation. En modifiant ces facteurs, on peut également obtenir d'autres bienfaits pour la santé, augmentant ainsi les bénéfices potentiels d'un changement de mode de vie [34].

I.3.7. Les stades de la maladie d'Alzheimer :

On peut distinguer trois stades dans le développement de la maladie : Léger, modéré et avancé

I.3.7.1. Stades léger :

À cette phase, aucun symptôme visible ne se manifeste. Toutefois, on peut remarquer des signes discrets tels que l'égarement, l'absorption dans ses pensées et de légers changements de comportement. Cependant, les dommages sont déjà en cours [35].

I.3.7.2. Stades modéré :

Cette phase, souvent qualifiée de pré-démence, se caractérise par un léger déclin cognitif ou un trouble neurologique modéré. À ce stade, des altérations commencent à affecter les zones cérébrales responsables des sensations, du raisonnement, du langage et des pensées conscientes. Dans certains cas, des épisodes de confusion et des troubles de la mémoire peuvent également apparaître [35].

I.3.7.3. Stades avancé :

À ce stade, le trouble neurocognitif devient sévère, entraînant des altérations profondes du fonctionnement cognitif. Les tissus cérébraux subissent un rétrécissement significatif, rendant impossible la communication entre les neurones. Les patients éprouvent des formes avancées de démence et, dans certains cas, des hallucinations. Bien

Chapitre I : Généralités sur la Liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

avant l'apparition de symptômes visibles, des modifications toxiques s'installent progressivement dans le cerveau, notamment par l'accumulation de plaques ou de dépôts protéiques. Ces altérations impactent des zones essentielles telles que l'hippocampe et le complexe entorhinal, qui jouent un rôle clé dans la mémoire et la pensée intellectuelle. Au fil du temps, la mort neuronale s'accélère et, à un stade ultime, le cerveau subit un rétrécissement considérable [35].

I.4. Conclusion :

Les études cliniques suggèrent que certaines sources végétales peuvent contribuer à l'amélioration des fonctions cognitives et à la réduction des déficits associés à la maladie d'Alzheimer (MA). Ces bénéfices sont en grande partie dus aux composés naturels qu'elles contiennent, capables de favoriser la neurogenèse (la formation de nouveaux neurones).

Parmi eux, la liquiritigénine (LQ), un composé flavonoïde, se distingue par ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle agit en inhibant la production de bêta-amyloïde neurotoxique, tout en améliorant l'apprentissage et la mémoire, ce qui lui confère un potentiel thérapeutique prometteur contre la MA [36].

Références bibliographies

- [1] Wilson, D. M., Cookson, M. R., Van Den Bosch, L., Zetterberg, H., Holtzman, D. M., & Dewachter, I. (2023). Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*, 186(4), 693-714.
- [2] Shaikh, U. A., & Shinde, S. P. (2024). Alzheimer Disease. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences, 18(02), 049–057.
- [3] Bettens, K., Sleegers, K., & Van Broekhoven, C. (2013). Genetic insights in Alzheimer's disease. *The lancet neurology*, 12(1), 92-104.
- [4] Nour, H., Hashmi, M. A., Belaidi, S., Errougui, A., El Kouali, M., Talbi, M., & Chtita, S. (2023). Design of Acetylcholinesterase Inhibitors as Promising Anti-Alzheimer's Agents Based on QSAR, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Studies of Liquiritigenin Derivatives. *Chemistry Select*, 8(32), e202301466.
- [5] Suo, Z., Yu, Y., Shi, F., Tian, J., Hao, Z., Zhang, J., & Zou, J. (2024). Effects of oral liquiritigenin inoculation on gut microbiota and gene expression in intestinal and extra intestinal tissues of mice. *Frontiers in Microbiomes*, 3, 1380152.
- [6] Emeraux, E. (2019). *Propriétés biologiques des flavonoïdes: étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- [7] Wang, S., Guo, M., Cong, J., & Li, S. (2013). Facile optimization for chromatographic separation of liquiritin and liquiritigenin. *Journal of Chromatography A*, 1282, 167-171.
- [8] Liu, H., Yao, Z., Sun, M., Zhang, C., Huang, Y. Y., Luo, H. B., ... & Zheng, X. (2023). Inhibition of AKR1Cs by liquiritigenin and the structural basis. *Chemico-Biological Interactions*, 385, 110654.
- [9] Zhou, M., Dai, Y., Ma, Y., Yan, Y., Hua, M., Gao, Q., ... & Zhou, Q. (2022). Protective effects of liquiritigenin against cisplatin-induced nephrotoxicity via NRF2/SIRT3-mediated improvement of mitochondrial function. *Molecules*, 27(12), 3823.
- [10] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/114829>
- [11] Alrushaid, S., Davies, N. M., Martinez, S. E., & Sayre, C. L. (2016). Pharmacological characterization of liquiritigenin, a chiral flavonoid in licorice. *Research in pharmaceutical sciences*, 11(5), 355-365.

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

- [12] <https://www.chemicalbook.com/Price/LIQUIRITIGENIN.htm>
- [13] Liu, J. Y., Guo, H. Y., Quan, Z. S., Shen, Q. K., Cui, H., & Li, X. (2023). Research progress of natural products and their derivatives against Alzheimer's disease. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 38(1), 2171026.
- [14] Keranmu, A., Pan, L. B., Fu, J., Han, P., Yu, H., Zhang, Z. W., & Wang, Y. (2022). Biotransformation of liquiritigenin into characteristic metabolites by the gut microbiota. *Molecules*, 27(10), 3057.
- [15] Masuda, T., & Hinata, H. (2016). Process for producing liquiritigenin precursor (WO 2016/002848 A1). World Intellectual Property Organization.
- [16] Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101-108.
- [17] Anwal, L. (2021). A comprehensive review on Alzheimer's disease. *World J. Pharm. Pharm. Sci*, 10(7), 1170.
- [18] Srinivasan, P., Kothai, R., & Arul, B. (2020). INTERNATIONAL RESEARCH JOURNAL OF PHARMACY.
- [19] Gallardo, G., & Holtzman, D. M. (2020). Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's disease. *Tau Biology*, 187-203.
- [20] Eftekharzadeh, B., Daigle, J. G., Kapinos, L. E., Coyne, A., Schiantarelli, J., Carlomagno, Y., & Hyman, B. T. (2018). Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's disease. *Neuron*, 99(5), 925-940.
- [21] Zhou, L., McInnes, J., Wierda, K., Holt, M., Herrmann, A. G., Jackson, R. J., & Verstreken, P. (2017). Tau association with synaptic vesicles causes presynaptic dysfunction. *Nature communications*, 8(1), 15295.
- [22] Chaib, E., & Guemmour, S. (2015). Inhibition de la beta-secrétase 1, enzyme clef de la maladie d'Alzheimer, par la méthode du docking moléculaire (Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine).
- [23] Glasman, P. (2020). Anesthésie et maladie d'Alzheimer: actualités. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 24(1), 10-15.

Chapitre I : Généralités sur liquiritigénine et la Maladie d'Alzheimer

- [24] Rigaud, A. S. (2001). Symptômes de la maladie d'Alzheimer: point de vue du médecin. *Gérontologie et société*, 24(2), 139-150.
- [25] Huang, J. (2025). Maladie Alzheimer. Le Manuel MSD. <https://www.msdmanuals.com>.
- [26] Liu, S., Liu, S., CAI, W., Pujol, S., Kikinis, R., & Feng, D. (2014, April). Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning. In *2014 IEEE 11th international symposium on biomedical imaging (ISBI)* (pp. 1015-1018). IEEE.
- [27] Juganavar, A., Joshi, A., & Shegekar, T. (2023). Navigating early Alzheimer's diagnosis: a comprehensive review of diagnostic innovations. *Cureus*, 15(9).
- [28] Jacquier, M. C. (2009). La maladie d'Alzheimer: décryptage.
- [29] Weaver, D. F. (2023). Thirty risk factors for Alzheimer's disease Unified by a common neuroimmune–neuroinflammation mechanism. *Brain Sciences*, 14(1), 41.
- [30] Dartigues, J. F., Helmer, C., & Letenneur, L. (2001). Épidémiologie des démences. *Gérontologie et société*, 24(2), 75-90.
- [31] Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2012). The genetics of Alzheimer's disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 107, 79-100.
- [32] Wu, C., Zhou, D., Wen, C., Zhang, L., Como, P., & Qiao, Y. (2003). Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life sciences*, 72(10), 1125-1133.
- [33] Fonseca, A. C. R., Resende, R., Oliveira, C. R., & Pereira, C. M. (2010). Cholesterol and statins in Alzheimer's disease: current controversies. *Experimental neurology*, 223(2), 282-293.
- [34] Flicker, L. (2010). Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(3), 803-811.
- [35] Jiwtode, U., Chakole, S., & Bhatt, N. (2021). Alzheimer's disease: History, stages, diagnosis and its future. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(39A), 41-5.
- [36] Ko, Y. H., Kwon, S. H., Hwang, J. Y., Kim, K. I., Seo, J. Y., Nguyen, T. L., ... & Jang, C. G. (2017). The memory-enhancing effects of liquiritigenin by activation of NMDA receptors and the CREB signaling pathway in mice. *Biomolecules & Therapeutics*, 26(2), 109.

CHAPITRE II

Les méthodes de modélisation moléculaire

II.1. Introduction :

La chimioinformatique est une discipline interdisciplinaire qui facilite la découverte de médicaments en analysant les structures chimiques complexes et en gérant les données chimiques. Elle joue un rôle clé dans l'identification de nouvelles entités chimiques et dans l'amélioration des processus de recherche de médicaments [1].

La modélisation moléculaire, quant à elle, repose sur les principes de la mécanique quantique et statistique pour représenter des systèmes moléculaires. Grâce aux progrès informatiques et aux algorithmes avancés, cette discipline permet d'étudier et de prédire les propriétés des molécules de manière plus réaliste et efficace [2].

Enfin, le docking moléculaire est une technique qui étudie l'interaction des petites molécules avec les sites de liaison des protéines. Il est largement utilisé dans la découverte de médicaments et permet d'évaluer la pharmacocinétique et la pharmacogabilité des composés. Cette approche repose sur des algorithmes de recherche qui optimisent la conformation des ligands pour atteindre une énergie minimale [3].

II.2. méthodes de modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est un outil qui complète l'expérimentation. Son objectif est de représenter et de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes moléculaires. Cette technique permet, grâce à des calculs appropriés, de déterminer les propriétés, la position des atomes dans l'espace, ainsi que de calculer l'énergie de la structure générée. En réalité, les méthodes de modélisation moléculaire comprennent : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire [4].

II.2.1. les méthodes quantiques :

Ces techniques reposent sur le calcul des orbitales moléculaires (OM), mais leur complexité s'accroît rapidement avec l'augmentation du nombre d'électrons. Elles nécessitent souvent des temps de calcul élevés, limitant ainsi leur application aux petites molécules ou obligeant à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement utiles pour calculer les charges et potentiels électrostatiques, comprendre les mécanismes réactionnels ou analyser la polarisabilité.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique cherchent à décrire le système étudié par une fonction d'onde, laquelle peut théoriquement être déterminée en résolvant l'équation de Schrödinger.

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.1})$$

- Ψ : la fonction d'onde du système.
- E : l'énergie du système.
- \mathbf{R} et \mathbf{r} : les positions respectives des électrons et des noyaux.
- \hat{H} : l'opérateur hamiltonien non relativiste du système [5].

II.2.1.1. La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

Le point central de cette méthode est l'utilisation appropriée de la fonctionnelle de la densité électronique $p(r)$ du système comme variable principale définissant l'énergie. Cette théorie se base sur une densité électronique dépendant uniquement de trois variables (x, y, z), réduisant ainsi considérablement les temps de calcul et permettant l'étude de systèmes de grande taille, inaccessibles aux autres méthodes ab initio reposant sur la fonction d'onde à $3N$ variables (N étant le nombre de particules du système).

Le principe de cette approche est d'évaluer l'énergie de l'état fondamental d'un système à n électrons soumis à un potentiel externe $v(r)$ par une formulation variationnelle impliquant la densité électronique $p(r)$.

Les premiers concepts de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été introduits en 1964 par Hohenberg et Kohn, qui ont démontré que pour une densité électronique donnée, il existe un Hamiltonien unique et inversement. Par la suite, Kohn et Sham ont introduit une fonctionnelle d'échange-corrélation pour modéliser la corrélation électronique dans les calculs de chimie quantique [6].

II.2.1.2. méthode ab initio :

Les méthodes ab initio sont issues directement des principes théoriques et ne comportent aucun paramètre empirique ou semi-empirique dans leurs équations. En ab initio, on considère tous les électrons de la molécule pour trouver une solution précise de l'Hamiltonien.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

La méthode ab initio la plus couramment utilisée est celle de Hartree-Fock (HF), qui ne prend pas en compte la répulsion coulombienne entre les électrons de manière spécifique, mais seulement son effet moyen.

Pour améliorer la représentation du système électronique basée sur l'approximation de Hartree-Fock, plusieurs méthodes post-Hartree-Fock ont été développées. Parmi celles-ci figurent la méthode d'interaction de configuration, la méthode de perturbation de Møller-Plesset (MP) et la méthode Coupled-Cluster (CC). Ces méthodes visent à intégrer la corrélation entre les électrons. La fonction d'onde est exprimée sous forme d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater [5].

II.2.2. méthodes de semi empiriques :

Les méthodes orbitalaires moléculaires semi-empiriques ont un long parcours historique. Elles sont utilisées pour étudier de vastes systèmes et des processus complexes, qui échappent aux méthodes ab initio ou à la théorie de la fonctionnelle de densité. Bien que basées sur la théorie de Hartree-Fock, elles utilisent des expressions d'énergie approximatives et des paramètres empiriques pour améliorer la précision par rapport à la théorie ab initio. Ainsi, elles simulent partiellement les effets de bases plus grandes ou de la corrélation électronique.

Les méthodes semi-empiriques couramment utilisées établissent leur précision à partir de statistiques d'erreur basées sur les propriétés moléculaires, en se référant à des données expérimentales ou à des méthodes ab initio de haut niveau, ou encore à la théorie de la fonctionnelle de densité. Leur efficacité en termes de calcul les rend particulièrement adaptées à l'étude des systèmes biochimiques et des matériaux solides [7].

- **CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)** : Première méthode semi-empirique proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Cette méthode présente certains défauts, notamment le fait qu'elle ne prend pas en compte la règle de Hund.
- **INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap)** : Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967, cette méthode permet de distinguer les états singulets et triplets d'un système tout en maintenant les intégrales d'échange.
- **MINDO/3 (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap/3)** : Introduite par Bingham, Dewar et Lo en 1975, elle repose sur des résultats expérimentaux plutôt que sur des calculs *ab initio*. En outre, elle utilise l'algorithme d'optimisation Davidon-Fletcher-Powell, reconnu pour son efficacité. Cependant, cette méthode tend

à surestimer la chaleur de formation des systèmes insaturés et à sous-estimer celle des molécules contenant des atomes voisins avec des paires libres.

- **MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)** : Introduite par Dewar et Thiel en 1977, elle repose sur l'approximation NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*), qui ignore le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques situées sur des atomes distincts. Cette méthode ne prend pas en charge les métaux de transition et pose des problèmes pour les systèmes conjugués.
- **AM1 (Austin Model 1)** : Introduite par Dewar en 1985, cette méthode vise à corriger les imperfections de la méthode MNDO.
- **PM3 (Parametric Method 3)** : Proposée par Stewart en 1989, elle partage de nombreuses similitudes avec AM1. Un débat persiste quant à la paramétrisation de ces deux méthodes, qui sont généralement considérées comme les plus rigoureuses dans le logiciel *HyperChem*.
- **SAM1 (Semi-Ab-Initio Model 1)** : Méthode la plus récente, proposée par Dewar en 1993, incluant la corrélation électronique [8].

II.2.3. Mécanique moléculaire :

La mécanique moléculaire est une approche empirique dans laquelle les atomes (ou noyaux) sont modélisés comme des masses ou des sphères reliées entre elles par des ressorts représentant des forces variables. Ces forces sont déterminées à partir de calculs ab initio ou de données expérimentales issues de la spectroscopie vibrationnelle ou de la diffraction des rayons X. En évaluant ces forces, il devient possible de calculer l'énergie moléculaire et d'en déduire la structure tridimensionnelle de la molécule.

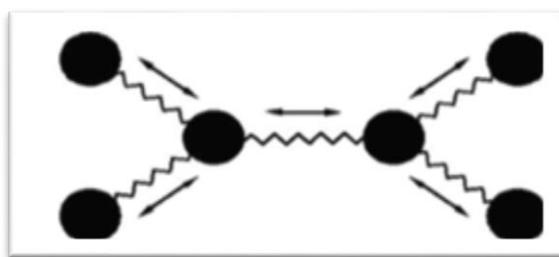


Figure II.1. Représentation mécanique d'une structure moléculaire [9].

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

Cette méthode consiste à construire un modèle mathématique appelé « champ de force », qui repose sur la sélection d'une fonction d'énergie ainsi que de ses paramètres associés. Le champ de force a pour objectif de décrire, autant que possible, les variations de l'énergie potentielle en fonction de la géométrie moléculaire. Le modèle s'appuie sur des propriétés expérimentales spécifiques, telles que la géométrie moléculaire, la chaleur de formation, les fréquences vibratoires, et même la réactivité.

Un avantage notable de la mécanique moléculaire, par rapport à d'autres approches, réside dans la rapidité des calculs qu'elle permet, grâce à la simplification de l'équation du champ de force. Cette simplification rend possible l'étude de très grands systèmes moléculaires. Toutefois, cette méthode présente une limite majeure : elle ne prend pas en compte la structure électronique des molécules, ce qui la rend inadaptée à l'analyse de systèmes où les effets électroniques jouent un rôle prépondérant [9].

II.2.3.1. Champ de force :

Le champ de force correspond à un modèle mathématique qui décrit l'énergie potentielle d'une molécule dans le cadre de la mécanique moléculaire. Il traduit, en moyenne, les interactions électroniques entre les atomes. Ce modèle permet de déterminer l'hyper-surface énergétique d'une molécule, en reliant les déformations structurales du système à son énergie potentielle. Il comprend à la fois une équation mathématique (ou fonction d'énergie potentielle) et les paramètres associés.

La fonction d'énergie potentielle représente une énergie empirique, dans laquelle l'énergie totale est exprimée comme une somme de termes additifs, chacun illustrant une interaction interatomique. Cette fonction est décomposée en contributions associées à différents types d'interactions, et peut être divisée en termes d'interactions intramoléculaires et intermoléculaires.

Les interactions intramoléculaires dépendent uniquement des coordonnées internes de la molécule, comme les longueurs de liaisons, les angles de valence ou les angles de torsion. Afin de rendre le modèle énergétique plus précis et de mieux refléter la réalité du système, des termes de couplage entre différents degrés de liberté internes (liaison-angle, angle-torsion, etc.) peuvent être ajoutés.

Le potentiel intramoléculaire peut alors être formulé de manière générale comme suit :

$$V_{Intter} = \sum_{liaison} V_{élongation} + \sum_{angle} V_{courbure} + \sum_{angle\ diedre} V_{torsion} + \sum V_{croisé} \quad (\text{II.2})$$

- ✓ $V_{élongation}$: énergie associée à l'elongation (ou compression) des liaisons,
- ✓ $V_{courbure}$: énergie liée à la déviation des angles de valence par rapport à leur valeur d'équilibre,
- ✓ $V_{torsion}$: énergie liée à la rotation autour des liaisons simples (angles dièdres),
- ✓ $V_{croisé}$: termes de couplage entre différents types de déformations (ex. : liaison-angle, angle-dièdre).

Les interactions intermoléculaires concernent celles qui ne dépendent pas des liaisons, des angles de courbure ou des angles de torsion. Le potentiel non liant peut être divisé en deux composantes principales : un terme correspondant aux forces de Van der Waals et un autre lié à l'énergie électrostatique.

Ainsi, on obtient :

$$V_{Inter} = \sum V_{Van\ der\ Waals} + \sum V_{électrostatique} \quad (\text{II.3})$$

Le terme « champ de force » désigne un ensemble de fonctions et de paramètres associés aux différents types d'atomes présents dans une molécule. Ces paramètres, qui ne constituent pas des constantes de force, sont spécifiques à un champ de force particulier plutôt qu'à une molécule donnée. Ils obéissent au principe de « transférabilité », qui constitue le fondement et l'intérêt principal de cette méthode. L'objectif est de concevoir un modèle mathématique capable de décrire un ensemble de molécules. Ce modèle est conçu pour représenter, avec la plus grande précision, les variations de l'énergie potentielle en fonction de la géométrie moléculaire [10].

II.2.3.2. Différents champs de force en mécanique moléculaire :

Différents champs de force utilisent le même type de termes énergétiques mais avec des paramètres différents. Les champs de force en mécanique moléculaire (MM) peuvent être regroupés en trois classes principales [11] :

- **Champs de force** contenant uniquement des termes harmoniques.
- **Champs de force** utilisant des termes d'ordre supérieur (cubique, quadratique, ...).

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

- **Champs de force** suggérés par Allinger et al. [12], qui ne considèrent pas uniquement les termes de la mécanique moléculaire classique, mais aussi des effets chimiques comme l'électronégativité.
- ✓ **MM3/MM4** : MM2 est le premier champ de force développé par Allinger et al. [13]. Il a été conçu au départ pour les molécules simples (alcanes, alcènes, alcynes non conjugués, amines...), mais ses versions améliorées, MM3 (1989) [14]. et MM4 (1996) [15], lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- ✓ **OPLS** : Le programme **OPLS** (Optimized Potentials for Liquid Simulations), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel permettant la description des propriétés de solvatation. Il a été écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado-Rives [16].
- ✓ **GROMOS** : **GROMOS** (Groningen Molecular Simulation Program Package) a été écrit par Van Gusteren [17]. et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux, en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- ✓ **CHARM (Bio+)** : Développé par Karplus et al. [18,19] pour le calcul de biomolécules, son concept est similaire à celui d'AMBER. Bien qu'initialement conçu pour les acides aminés et les protéines, ce champ de force traite désormais d'autres biomolécules.
- ✓ **SPASIBA** (Spectroscopic Potentials Algorithm for Simulating Biomolecular Conformational Adaptability) : Élaboré par Gérard Vergoten et al. (1995), il combine le champ de force spectroscopique modifié d'Urey-Bradley-Shimanouchi [20].et le champ de force AMBER. Il permet de trouver les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibratoires au minimum énergétique d'une molécule [21].
- ✓ **EMO** : Le programme **EMO** (Energy of Molecule) a été développé par B. Blaive [22]. Il est basé sur le champ de force MM2 et est articulé autour de trois menus :
 - Menu 1 : entrée de la molécule à l'aide d'un clavier.
 - Menu 2 : manipulation géométrique sur la molécule.
 - Menu 3 : minimisation de l'énergie par mécanique moléculaire.
- ✓ **AMBER**: AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) a été écrit par Kollman [23]. Le champ est paramétré pour les protéines et les acides nucléiques (UCSF, 1994). Il a également été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.

II.3. Docking moléculaire :

Le docking *in silico* (également appelé ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) est une méthode informatique utilisée pour prévoir la structure d'un complexe formé par deux ou plusieurs molécules (cible et ligand). La formation de ces complexes repose sur la reconnaissance de la structure tridimensionnelle d'un ligand par un site récepteur, et elle régule l'activité de nombreuses molécules. Habituellement, le récepteur est une protéine possédant un ou plusieurs sites actifs spécifiques, plus ou moins accessibles selon les cas. Le ligand, quant à lui, est généralement une petite molécule flexible et étrangère [24].

Le but principal de cette méthode est d'étudier, puis de prédire, les interactions potentielles entre des ligands (substrats, activateurs ou inhibiteurs) et les acides aminés constituant la structure d'un récepteur (protéine). Le docking moléculaire s'effectue en deux phases distinctes [25].

- ❖ La première étape, appelée docking, consiste à sélectionner et à positionner le ligand dans le site actif de la protéine, puis à échantillonner les diverses conformations, positions et orientations possibles (appelées *poses*), en ne retenant que celles présentant les interactions les plus favorables.
- ❖ La deuxième étape, nommée scoring, consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine, puis à attribuer un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permet de sélectionner la meilleure pose parmi celles proposées [26].

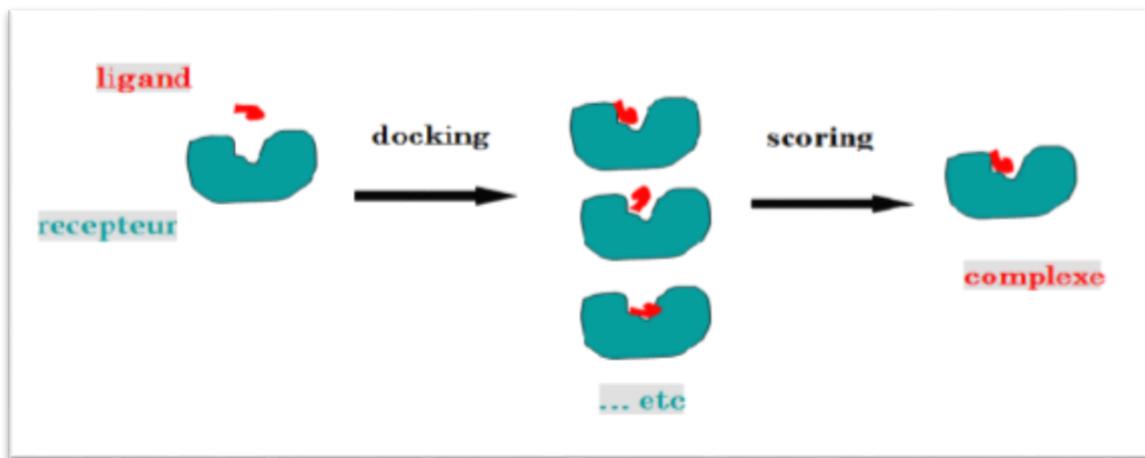


Figure II.2. Principe général d'un programme de docking [26].

II.3.1. Type de docking moléculaire :

Les méthodes de docking moléculaire se répartissent en trois catégories. Cela se base sur la flexibilité du ligand, les algorithmes utilisés pour identifier les poses possibles du ligand, et les fonctions de score permettant d'évaluer l'affinité de liaison de chaque pose. On distingue ainsi trois types de docking [27] :

II.3.1.1. Docking rigide :

Les premiers outils de docking fonctionnaient selon le principe de la « clef-serrure » (*lock-and-key*). Selon ce principe, le ligand, qui fait office de clef, est géométriquement complémentaire au site actif du récepteur, qui joue le rôle de serrure. En considérant le ligand et le récepteur comme deux entités rigides, la recherche de la pose optimale implique de passer en revue toutes les rotations et translations possibles du ligand à l'intérieur du site d'interaction. Les poses incompatibles avec le site actif sont ensuite éliminées à l'aide d'une image négative de ce dernier. Les poses retenues sont ensuite évaluées, et les meilleures sont optimisées.

Cette méthode de docking, peu gourmande en temps de calcul, est aujourd'hui utilisée comme premier filtre lors des criblages virtuels. Elle permet d'éliminer les molécules aberrantes (trop grandes, mauvaise complémentarité avec le site de liaison, etc.) [28].

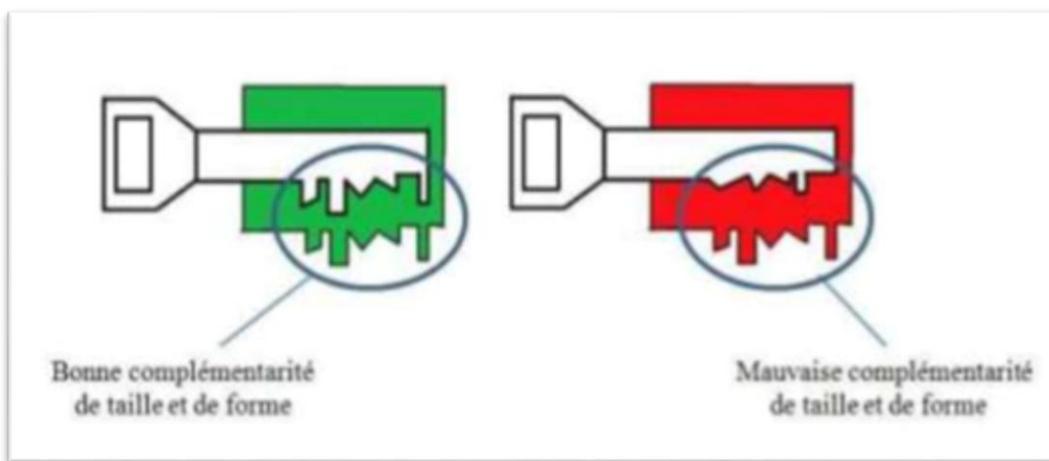


Figure II.3. Schéma illustrant le principe de « clé-serrure » [27].

II.3.1.2. Docking flexible :

Cette méthode prend en compte la flexibilité totale de la protéine, de manière indirecte, en réduisant certains termes de répulsion. Cela permet au ligand de pénétrer

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

légèrement la surface protéique, les protéines pouvant alors se déformer et modifier leur conformation au cours des réactions enzymatiques pour mieux s'adapter au ligand. Ainsi, des interactions spécifiques peuvent se former sans obstacles stériques, ce qui améliore la complémentarité de surface et favorise l'établissement de liaisons hydrogène.

II.3.1.3. Docking semi-flexible :

Dans cette approche, le système moléculaire est divisé en deux parties :

- Une partie flexible, qui comprend le ligand ainsi que certains résidus flexibles du site actif,
- L'autre partie rigide, qui correspond au reste de la protéine.

Les programmes de docking semi-flexible figurent parmi les plus performants. Ils utilisent des méthodes de recherche stochastiques (aléatoires), telles que les méthodes de Monte Carlo ou les algorithmes évolutionnaires basés sur des algorithmes génétiques [4].

II.3.2. Programmes de docking moléculaire :

Le docking moléculaire a pour objectif principal de prédire la conformation optimale (position et orientation relative) d'un ligand au sein de son récepteur. Depuis son émergence au début des années 1980, ce domaine a connu un développement considérable et constitue aujourd'hui un outil incontournable dans la recherche de composés biologiquement actifs.

À ce jour, plus de 30 programmes de docking moléculaire sont disponibles, qu'ils soient commerciaux ou gratuits. Parmi les plus fréquemment cités figurent : AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK, et Molegro Virtual Docker (MVD) [25].

II.3.3. Principales interaction moléculaires :

II.3.3.1. Les liaisons hydrogène :

Une liaison hydrogène se caractérise par l'interaction entre un atome d'hydrogène, généralement déficient en électrons, et un atome présentant une forte densité électronique et possédant un doublet d'électrons libres. Le modèle électrostatique, pertinent lorsque la distance entre les molécules est grande, ne suffit pas à décrire précisément ce type d'interactions. À des distances plus courtes, des phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique entrent en jeu [29].

II.3.3.2. Les interactions hydrophobes :

Les molécules non polaires et peu polarisables ont tendance à s'agréger, générant ainsi une force dite hydrophobe. Ces interactions apparaissent entre des molécules ou des groupes ayant une faible affinité pour le solvant — généralement l'eau. Les groupes hydrophobes se rassemblent pour minimiser leur surface de contact avec l'eau, ce qui favorise leur agrégation par forces de dispersion [25].

II.3.3.3. Les interactions de Van der Waals :

Les interactions de Van der Waals sont dues à la formation de dipôles temporaires et sont de courte portée. Bien qu'individuellement faibles, elles sont très nombreuses et jouent un rôle essentiel dans la recherche de l'ajustement stérique entre le ligand et la protéine réceptrice [26].

II.3.3.4. Les interactions électrostatiques :

Les interactions électrostatiques agissent à plus longue distance entre dipôles chargés. Par exemple, pour une liaison ionique (ou saline), la distance se situe entre 3,7 et 4,5 Å, et la force peut atteindre environ 8 kcal/mol. En milieu aqueux, ces interactions peuvent être renforcées grâce à la polarité et à la petite taille de la molécule d'eau [26].

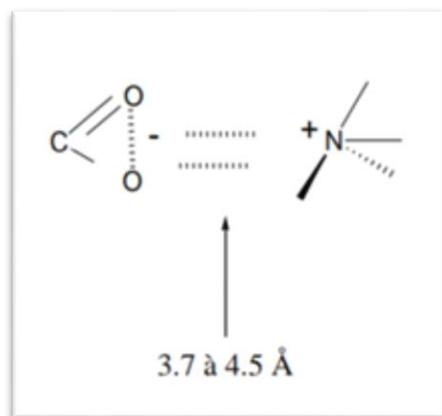


Figure II.4. Interaction électrostatiques [26].

II.4. Dynamique moléculaire :

II.4.1. Principe de la dynamique moléculaire :

Les simulations de dynamique moléculaire (DM) permettent de prédire le mouvement de chaque atome dans une protéine ou tout autre système moléculaire au fil du temps, en se basant sur un modèle physique des interactions interatomiques. Elles permettent de représenter divers processus biomoléculaires cruciaux, tels que les changements de conformation, la liaison des ligands ou encore le repliement des protéines, en montrant la position de tous les atomes avec une résolution temporelle de l'ordre de la femtoseconde. En outre, ces simulations offrent la capacité de prédire le comportement des biomolécules à l'échelle atomique [30].

Dans le cadre de la dynamique moléculaire, les différentes configurations du système étudié sont obtenues par l'intégration des équations de la mécanique classique de Newton. Cette intégration permet de déterminer les trajectoires (positions) et vitesses des atomes au cours du temps. Selon la deuxième loi de Newton, chaque atome i , de position vectorielle X_i et de masse m_i , est soumis à une accélération a_i telle que :

$$\vec{F}_i = m_i \cdot \vec{a}_i = m_i \cdot \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} \quad (\text{II.4}) [31]$$

Où : \vec{F}_i est la force résultante exercée sur cet atome,

m_i est la masse de l'atome i ,

\vec{r}_i est le vecteur position de l'atome i ,

$\vec{a}_i = \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2}$ est l'accélération de l'atome i .

II.5. Pharmacocinétique des médicaments :

II.5.1. La concentration 50% d'un inhibiteur IC50 :

La concentration inhibitrice à 50 %, également connue sous le nom d'IC50, est une mesure fréquemment utilisée pour évaluer l'activité d'un composé inhibant une enzyme ou une protéine cible. Elle correspond à la concentration de l'inhibiteur nécessaire pour réduire de moitié l'activité de la cible. Plus l'IC50 est faible, plus l'inhibiteur est considéré comme efficace.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

L'IC50 est déterminée à partir d'une courbe dose-réponse, réalisée en testant des concentrations croissantes de l'inhibiteur afin de mesurer leur effet sur l'activité de la cible. Elle est ensuite calculée à partir de cette courbe.

Cependant, il est important de noter que l'IC50 ne fournit pas d'informations sur la cinétique de l'inhibition, la spécificité de l'inhibiteur ou sa toxicité. Elle est donc généralement utilisée en complément d'autres mesures pour caractériser les propriétés des composés candidats [32.33].

II.5.2. Propriétés pharmacocinétiques :

La recherche de nouveaux médicaments et l'étude de la chimie biologique constituent des domaines d'une grande complexité et d'exigence élevée. Ces dernières années, l'accent a été mis de plus en plus sur l'importance de prévoir et d'optimiser, dès les premières étapes de la recherche, les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADMET) des petites molécules chimiques, plutôt que d'attendre les phases finales du développement.

Les méthodes rapides d'évaluation des propriétés ADMET reposent fréquemment sur des règles empiriques simples. Grâce à ces approches, il est possible de réaliser un profilage des propriétés de collections de composés directement *in silico*.

Bien que ces règles ne permettent pas de reproduire toute la complexité du corps humain, elles constituent néanmoins une source précieuse d'informations et peuvent guider efficacement les décisions tout au long du processus de découverte de médicaments [34].

II.5.2.1. Absorption :

L'absorption est un mécanisme complexe influencé par divers facteurs, notamment les propriétés intrinsèques de la substance (taille moléculaire, solubilité, pKa, log P) ainsi que les conditions physiologiques internes, comme le pH local ou la surface d'absorption. En pharmacocinétique, ce processus permet aux médicaments de rejoindre la circulation systémique en traversant différents organes.

Les voies d'administration des médicaments incluent les voies orale, intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, oculaire, nasale, rectale, intratrachéale et sous-cutanée [35].

II.5.2.2. Distribution :

Après son absorption par la membrane intestinale, un composé doit être distribué dans l'organisme afin d'atteindre sa cible. La distribution correspond au transport du médicament d'un tissu ou organe à un autre, principalement par le biais de la circulation sanguine, selon son affinité pour les différents tissus.

Le principe actif du médicament se retrouve généralement dans le plasma sous deux formes : une forme libre, active, capable de diffuser vers l'organe cible, et une forme liée aux protéines plasmatiques, qui ne peut pas diffuser. Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, tandis que les médicaments basiques se lient préférentiellement à l'acide alpha-1-glycoprotéique [35].

II.5.2.3. Métabolisme :

Le métabolisme est le processus de transformation chimique qu'une substance médicamenteuse subit dans l'organisme. Il conduit généralement à la conversion du médicament en un métabolite inactif, plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable. Ce processus se divise en deux phases principales : la phase I, principalement assurée par les enzymes du cytochrome P450 (CYP), implique des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse ; la phase II correspond à des réactions de conjugaison, au cours desquelles le médicament ou son métabolite est lié à une molécule endogène (comme l'acide glucuronique ou le sulfate), facilitant encore son élimination [35].

II.5.2.4. Excrétion :

Les médicaments sont éliminés de l'organisme par deux mécanismes principaux : le métabolisme et l'excrétion, cette dernière s'effectuant principalement par les voies rénale et biliaire. Les reins jouent un rôle central dans l'élimination des médicaments hydrosolubles et de certains métabolites, en les filtrant du sang pour les excréter dans l'urine. Le foie, quant à lui, peut également excréter certains composés dans la bile, qui seront ensuite éliminés dans les selles [35].

II.5.2.5. Toxicité :

En plus des propriétés ADME, la toxicité constitue un critère essentiel pour la sélection des candidats médicaments. Un composé présentant des effets secondaires graves lors des phases cliniques est généralement abandonné de façon définitive. Il est donc crucial

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

de prédire la toxicité d'un composé dès les premières étapes de la recherche et développement, notamment à partir de sa structure chimique.

La toxicité peut être classée selon l'organe cible (hépatotoxicité, néphrotoxicité, cardiototoxicité, etc.) ou selon le mécanisme impliqué (génotoxicité, mutagénicité, cancérogénicité, etc.). De nombreuses méthodes *in silico* ont été développées pour prédire la toxicité, les effets secondaires et le métabolisme des composés. Cette approche est connue sous le nom de toxicologie *in silico* ou toxicologie computationnelle [35].

II.6. Parameters drug-like:

II.6.1. Règle de lipinski:

La règle des cinq de Lipinski est couramment utilisée pour évaluer la similitude d'un composé avec un médicament, facilitant ainsi la sélection de ceux ayant une probabilité accrue de réussite en développement pharmaceutique. Elle constitue un guide précieux pour identifier les composés dotés d'une bonne biodisponibilité orale et d'une perméabilité optimale. Les composés respectant ces critères sont plus susceptibles d'être fonctionnels et d'interagir efficacement avec des cibles protéiques, augmentant ainsi leur potentiel en tant que candidats thérapeutiques [36].

L'identification de composés compatibles avec une administration orale repose sur plusieurs paramètres spécifiques, tels que :

- **Donneurs de liaisons hydrogène** : maximum de 5 (atomes d'azote ou d'oxygène liés à un ou plusieurs atomes d'hydrogène).
- **Accepteurs de liaisons hydrogène** : maximum de 10 (atomes d'azote ou d'oxygène).
- **Masse moléculaire** : inférieure à 500 Da.
- **Coefficient de partage octanol-eau (log P)** : ne dépassant pas 5 [37].

II.6.2. Règles de veber :

L'étude portant sur 1100 candidats-médicaments, menée par SmithKline Beecham Pharmaceuticals (devenu aujourd'hui GlaxoSmithKline), a permis d'évaluer l'importance relative de certaines propriétés moléculaires influençant les caractéristiques pharmacocinétiques. Il en ressort que des composés présentant une flexibilité moléculaire limitée — mesurée par le nombre de liaisons rotatives — ainsi qu'une faible surface polaire

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

ou un nombre réduit de liaisons hydrogène (donneurs et accepteurs combinés), sont de bons indicateurs d'une biodisponibilité orale favorable.

Les composés répondant aux critères suivants : un maximum de 10 liaisons rotatives, une surface polaire $\leq 140 \text{ \AA}^2$, ou un total de 12 liaisons hydrogène ou moins, présentent une probabilité élevée de bonne biodisponibilité orale chez le rat. Une faible surface polaire est plus étroitement corrélée à une meilleure perméation que la lipophilie ($C \log P$). Par ailleurs, une augmentation du nombre de liaisons rotatives est associée à une diminution du taux de perméation. Il est également souligné qu'un seuil minimal de perméation est indispensable pour garantir une biodisponibilité orale optimale [38].

II.6.3. Règles de Ghose :

Le filtre de Ghose, un outil fondé sur la connaissance, permet d'offrir une représentation à la fois quantitative et qualitative de l'espace chimique présentant des propriétés compatibles avec une activité médicamenteuse. Il est largement utilisé dans la conception de bibliothèques de composés en chimie combinatoire ou médicinale, dans le but d'identifier de nouveaux candidats médicaments.

Les règles définissant ce filtre, dérivées de l'analyse de bases de données de médicaments commercialisés, sont les suivantes :

- Masse moléculaire (MW) : comprise entre 160 et 480 Da.
- Log P (logarithme du coefficient de partage octanol/eau) : compris entre -0,4 et 5,6.
- Nombre total d'atomes : compris entre 20 et 70.
- Réfraction molaire : comprise entre 40 et 130 [39].

II.7. Conclusion :

En résumé, la modélisation moléculaire est aujourd'hui accessible à l'ensemble des chercheurs. Elle peut rivaliser avec les approches expérimentales dans de nombreux domaines, mais elle excelle particulièrement dans l'optimisation énergétique des molécules ainsi que dans l'analyse de leurs propriétés physico-chimiques et thermodynamiques.

Son principal inconvénient reste le coût élevé en temps de calcul. Cependant, grâce aux progrès méthodologiques, notamment la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), les calculs sont désormais plus rapides et largement applicables, en particulier pour des systèmes comptant quelques dizaines d'atomes.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

L'utilisation des lois de la mécanique classique newtonienne permet de simuler le comportement des atomes et des molécules au fil du temps, en tenant compte de paramètres tels que la température et la pression. Cette approche facilite la reproduction d'expériences dans des conditions réelles, parfois difficiles à réaliser en laboratoire.

Enfin, les avancées rapides des logiciels de docking moléculaire, qui reposent sur de nouvelles approximations, ouvrent la voie à l'étude des interactions entre un ligand (principe actif) et une cible biologique (récepteur), favorisant ainsi le développement de molécules à visée thérapeutique [9].

Références bibliographies

- [1] Begam, B. F., & Kumar, J. S. (2012). A study on cheminformatics and its applications on modern drug discovery. *Procedia engineering*, 38, 1264-1275.
- [2] Biscay, F., Chizallet, C., Creton, B., Fecant, A., Ferrando, N., Malfreyt, P., ... & Ungerer, P. (2011). La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. *l'actualité chimique*, (353-354), 66.
- [3] Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszyński, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical reviews*, 9(2), 91-102.
- [4] Hammad, S. (2020). *Conception par bio-informatique et modélisation moléculaire de nouvelles molécules bioactives dans le domaine du cancer* (Doctoral dissertation, Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou).
- [5] ABDOUNE, Y, (2021). Étude par modélisation moléculaire des matériaux polymères adaptés à la micro-encapsulation des principes actifs et à leur relargage contrôlé, UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF-1.
- [6] Hohenberg, P.; Kohn, W. Phys. Rev, 1964, B 136, 864 et Kohn. W, Sham. L, Phys. Rev. A, 1965, 140, 1133.
- [7] Bredow, T., & Jug, K. (2005). Theory and range of modern semi empirical molecular orbital methods. *Théorétique Chemistry Accounts*, 113, 1-14.
- [8] ROUAHNA, Y. (2016). *Étude multivariée de plusieurs séries de composés hétérocycliques à intérêt thérapeutique* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [9] KANOUNI Khalil Errahmane, K. A. N. O. U. N. I. (2020). Conception de nouvelles molécules bioactives à activité antiémétique par des méthodes basées sur la modélisation moléculaire.
- [10] Deghiche, A. (2023). *Formulation et caractérisation des nano composites à matrice polymère-biodégradable et renforts minéraux ou organiques* (Doctoral dissertation).
- [11] Dinur, U., & Hagler, A. T. (1991). New approaches to empirical force fields. *Reviews in computational chemistry*, 99-164.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

- [12] Bourezg Samah, S. S. Etude par modélisation moléculaire de la migration sigma tropique de la liaison d'hydrogène dans des dérivés de l'ADN.
- [13] 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.
- [14] Zohra, B. F. Etude par modélisation moléculaire des dérivés métronidazole.
- [15] Allinger, N. L., Chen, K., & Lii, J. H. (1996). An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), 642-668.
- [16] Jorgensen, W. L., & Tirado-Rives, J. (1988). The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6), 1657-1666.
- [17] Van Gunsteren, W. F., & Karplus, M. (1982). Effect of constraints on the dynamics of macromolecules. *Macromolecules*, 15(6), 1528-1544.
- [18] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., & Olafson, B. D. (1983). DJ states, s. swami Nathan, and M. Karplus. *J. Comput. Chem*, 4(2), 187-217.
- [19] Smith, J. C., & Karplus, M. (1992). Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 114(3), 801-812.
- [20] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, (1996). Journal of Molecular Structure, 378, 249-259,
- [21] Bouraoui, A., Fathallah, M., Blaive, B., Gallo, R., & Mhenni, F. (1990). Design and molecular mechanics calculations of new iron chelates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (7), 1211-1214.
- [22] A. Bouraoui., M. Fathallah, F. M'Henni, B. Blaive., J.L. Rivail., R. Gallo., (1989). Studies in Physical and Theoretical chemistry, 71, 381.
- [23] Mierke, D. F., Said-Nejad, O. E., Schiller, P. W., & Goodman, M. (1990). Enkephalin analogues containing β -naphthylalanine at the fourth position. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 29(1), 179-196.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

- [24] BENCHEIKH, B. (2023). *C riblage in silico des inhibiteurs du SARS CoV 2 par Docking moléculaire et QSAR* (Doctoral dissertation).
- [25] PROTEINE-PETITES, M. D. I. (2018). (Doctoral dissertation, Université d'EL Oued).
- [26] née Soufi, M. L. W. Contribution a la modélisation des interactions dans les biomolécules: Cas de la Maladie de Parkinson.
- [27] Zekri, A. (2021). *Une étude computationnelle des relations structure activité d'un ensemble de composés à visées thérapeutiques* (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra).
- [28] Saoussene, M. L. (2016). *Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone: voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l'a-glucosidase* (Doctoral dissertation, Université de Annaba).
- [29] ZEKRI, K. E. (2015). *Etude par modélisation moléculaire des interactions dans le complexe d'inclusion β-cyclodextrine/acide tolénamique* (Doctoral dissertation).
- [30] Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129-1143.
- [31] BOUHADIBA, A. (2014). *Etude par investigation théorique basée sur les calculs PM3MM et ONIOM2 des complexes de la β-cyclodextrine avec la diphenylamine* (Doctoral dissertation).
- [32] Copeland, R. A. (2013). *Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists*. John Wiley & Sons.
- [33] Sambrook, J., & Russell, D. W. (2006). Fragmentation of DNA by sonication. *Cold spring harbor protocols*, 2006(4), pdb-prot4538.
- [34] Lagorce, D., Sperandio, O., Galons, H., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2008). FAF-Drugs2: free ADME/tox filtering tool to assist drug discovery and chemical biology projects. *BMC bioinformatics*, 9, 1-9.

Chapitre II: Les méthodes de modélisation moléculaire

- [35] El Aissouq, A. (2023). *Études in silico sur la recherche et développement (R&D) de nouveaux médicaments destinés aux maladies neurodégénératives* (Doctoral dissertation, Faculté des sciences et techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah).
- [36] Nhlapho, S., Nyathi, M. H. L., Ngwenya, B. L., Dube, T., Telukdarie, A., Munien, I., ... & Chude-Okonkwo, U. A. (2024). Druggability of Pharmaceutical Compounds Using Lipinski Rules with Machine Learning. *Sciences of Pharmacy*, 3(4), 177-192.
- [37] Baell, J., Congreve, M., Leeson, P., & Abad-Zapatero, C. (2013). Ask the experts: past, present and future of the rule of five.
- [38] 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.
- [39] Kralj, S., Jukić, M., & Bren, U. (2023). Molecular filters in medicinal chemistry. *Encyclopedia*, 3(2), 501-511.

CHAPITRE III

Résultat et discussion

Chapitre III : Résultat et discussion

III.1. Introduction :

L’élaboration de nouveaux médicaments à potentiel thérapeutique constitue l’un des défis les plus ardu et complexes de l’industrie pharmaceutique. L’efficacité d’un médicament dépend de nombreux facteurs, tels que la biodisponibilité, la toxicité et le métabolisme. Pendant longtemps, la conception rationnelle de médicaments a été perçue comme un objectif difficilement atteignable. Cependant, les avancées récentes dans des domaines tels que la caractérisation structurale des biomacromolécules, les sciences informatiques, et la biologie moléculaire ont ouvert la voie à une approche plus rationnelle et ciblée dans le développement de nouveaux traitements [1].

Ce travail vise à étudier les interactions entre une série de trente-trois molécules et l’enzyme butyrylcholinestérase (BuChE), en utilisant la technique de docking moléculaire via le logiciel MOE (Molecular Operating Environment). Après l’analyse des interactions ligand-récepteur, une étude des propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) a été réalisée. Cette étape a pour but d’évaluer les profils pharmacocinétiques des composés étudiés afin de sélectionner les meilleurs candidats, ainsi qu’un ligand de référence qui pourra servir de base de comparaison dans les travaux futurs.

L’objectif principal de ce travail est d’identifier de nouveaux composés capables d’inhiber la butyrylcholinestérase, en s’appuyant sur des approches de modélisation moléculaire et d’analyse *in silico*, dans le but de contribuer au développement de thérapies potentielles contre des maladies neurodégénératives comme la maladie d’Alzheimer.

Chapitre III : Résultat et discussion

Un diagramme résume les étapes du travail :

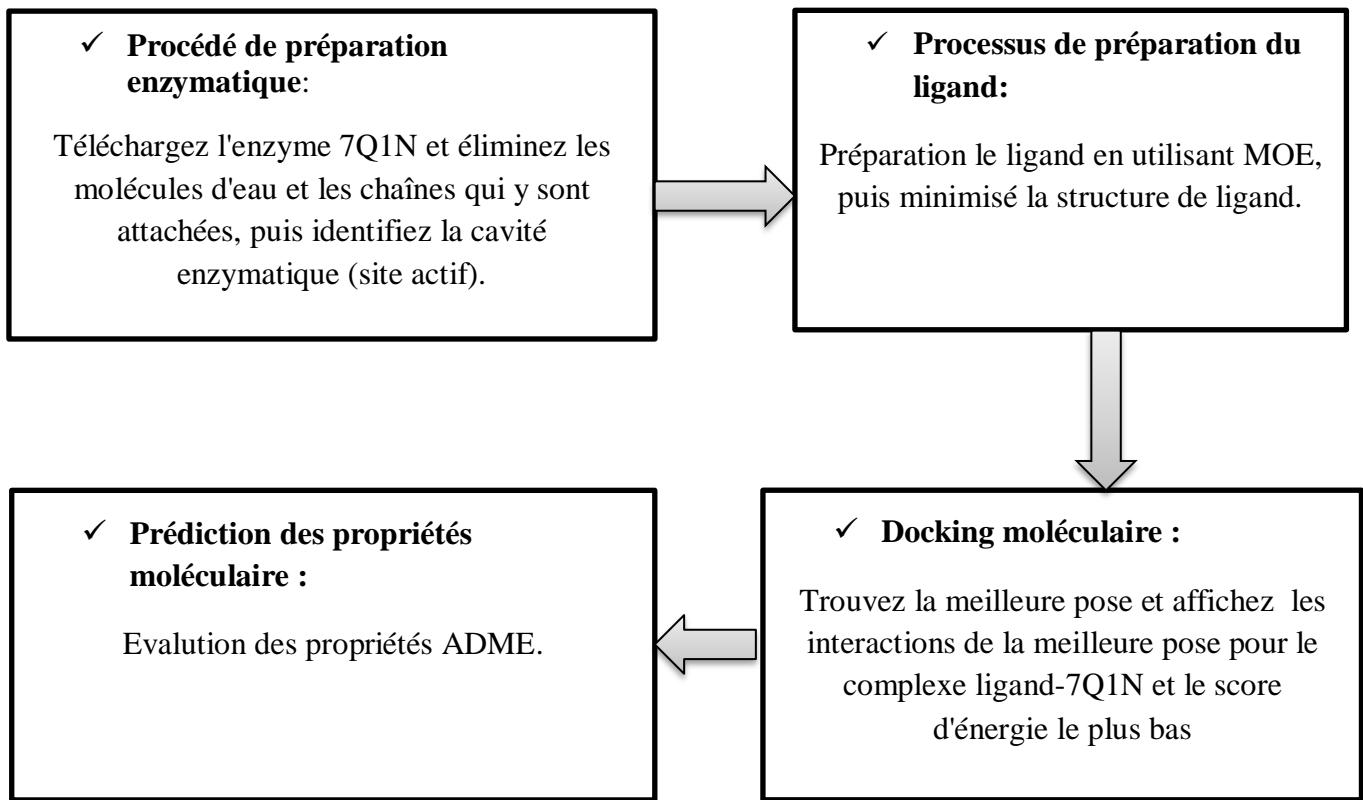


Figure III.1. Protocole de calcul.

III.2. Matériels et méthodes :

III.2.1. Matériels :

III.2.1.1. MOE :

Molecular Operating Environment (MOE) est un logiciel polyvalent dédié à la découverte et au développement de médicaments. Il regroupe, au sein d'une interface unique, une large gamme d'outils permettant la visualisation moléculaire, la modélisation, la simulation, ainsi que la conception de méthodologies personnalisées. Utilisé par des biologistes, chimistes et informaticiens issus des secteurs pharmaceutique, biotechnologique et académique, MOE facilite l'analyse et l'exploration de systèmes moléculaires complexes à des fins scientifiques. Le logiciel est compatible avec les principaux systèmes d'exploitation, notamment Windows, Linux, Unix et macOS, ce qui en fait une plateforme accessible et adaptable à divers environnements de recherche [2].

Chapitre III : Résultat et discussion

III.2.1.2. Biovia Discovery Studio :

Biovia Discovery Studio (BDS) est un logiciel puissant conçu pour la visualisation et l'analyse des structures moléculaires ainsi que des résultats de simulation. Il permet de générer des représentations graphiques en trois dimensions (3D) des molécules et d'interpréter visuellement les interactions spécifiques entre les protéines et les ligands, telles que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, ou encore les liaisons électrostatiques, qui jouent un rôle clé dans la stabilité des complexes et leur affinité de liaison.

En complément, BDS offre une gamme étendue de fonctionnalités, notamment la cartographie du potentiel électrostatique, le rendu des surfaces et des volumes moléculaires, ainsi que l'exploration détaillée des complexes ligand-récepteur, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes d'interaction à l'échelle atomique [3].

III.2.1.3. Les banque de données :

A) Protein Data Bank :

Protein Data Bank (PDB) est une base de données mondiale qui constitue une archive centralisée dédiée aux structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques, telles que les protéines et les acides nucléiques. Elle joue un rôle fondamental dans la recherche biomoléculaire en offrant un accès libre à des données structurelles primaires. Grâce à ses protocoles rigoureux de dépôt et de validation, le PDB est une ressource de référence pour les structures obtenues par diverses techniques expérimentales, notamment la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la cryo-microscopie électronique (Cryo-EM), ainsi que par des méthodes de modélisation théorique.

Cette base de données permet aux chercheurs du monde entier de visualiser, analyser et exploiter ces structures dans des domaines variés, allant de la biologie structurale à la conception de nouveaux médicaments (Figure III.2) [4].

Chapitre III : Résultat et discussion

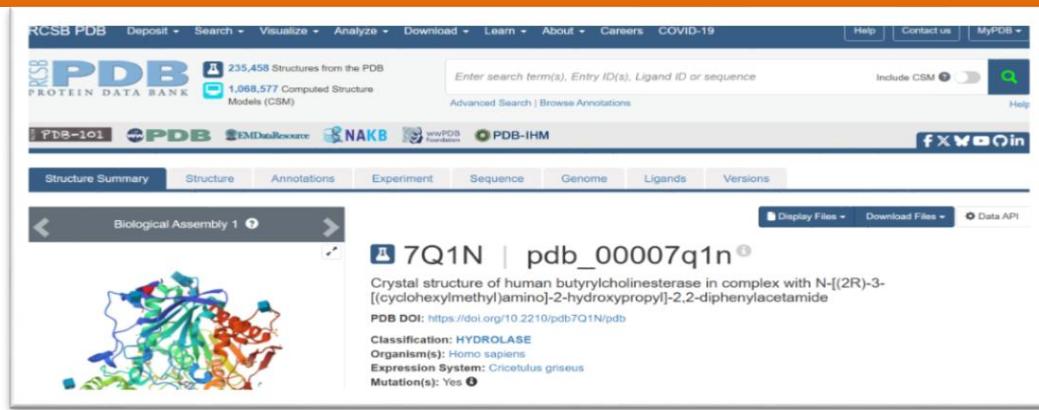


Figure III.2. Interface du site web PDB.

B) Pubchem :

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) est une ressource d'information chimique développée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), aux États-Unis. Lancée en 2004, cette plateforme est devenue une référence incontournable pour les chercheurs œuvrant dans les domaines de la biomédecine et de la découverte de médicaments. Elle offre un large éventail de services, couvrant la chimio-informatique, la biologie chimique, la chimie médicinale, ainsi que l'exploration de composés bioactifs.

PubChem permet d'accéder à une multitude de données, notamment sur les structures moléculaires, les propriétés physico-chimiques, les activités biologiques, les cibles moléculaires, les brevets, les publications scientifiques (via PubMed) et les tests biochimiques [5].

III.2.1.4. Les serveurs en ligne :

A) Swisse ADME :

Nous présentons SwissADME, un outil web innovant qui offre un accès gratuit à une suite de modèles prédictifs rapides et robustes. Ces modèles permettent d'évaluer divers paramètres essentiels tels que les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique, la similitude avec des médicaments existants, ainsi que la compatibilité des composés avec la chimie médicinale. Cet outil, largement utilisé dans le cadre de la conception rationnelle de médicaments, est accessible via le site officiel de SwissADME. Les fonctionnalités principales de l'outil sont illustrées dans la Figure III.3 [6].

Chapitre III : Résultat et discussion

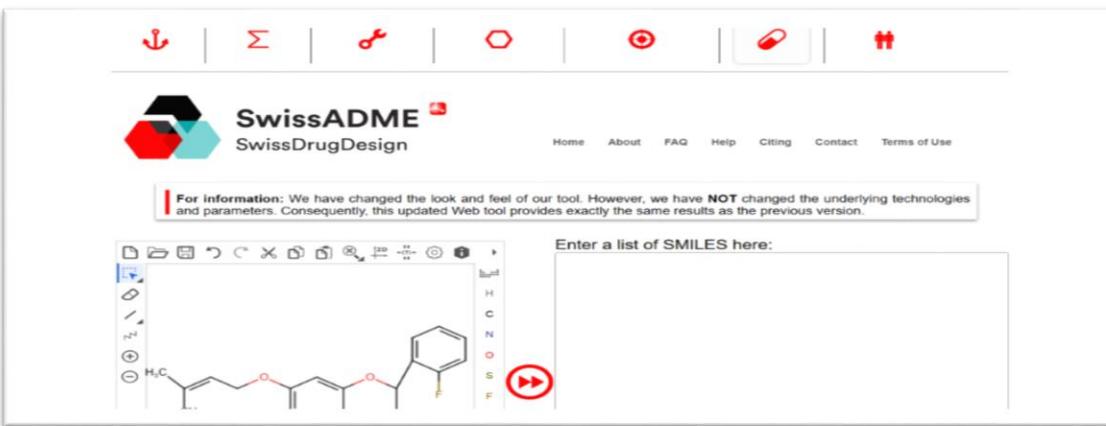


Figure III.3. Interface du site web SwissADME.

B) pkCSM :

PkCSM (Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures) est une approche innovante permettant de prédire et d'optimiser les propriétés pharmacocinétiques et la toxicité des petites molécules. Cette méthode repose sur une modélisation graphique intuitive, où les atomes sont représentés comme des nœuds et leurs liaisons covalentes comme des arêtes. En intégrant le concept de coupe de balayage (cutoff scan), pkCSM a développé un modèle prédictif performant pour les propriétés ADME/T, contribuant ainsi de manière significative au développement de nouveaux médicaments.

Lors de sa validation externe, pkCSM a démontré une précision de 83,8 % dans les tests de mutagénicité. En outre, il propose plusieurs points d'analyse avancée, permettant un examen approfondi des composés chimiques [7].

III.2.2. Methodologie de calcul :

III.2.2.1. préparation de protéine :

À partir de la banque de données sur les protéines (PDB), l'enzyme BuChE a été téléchargée sous la résolution de 2,35 Å en utilisant le code PDB : 7Q1N (figure III.4, Tableau III.1) [8], puis importée dans le logiciel MOE pour les étapes de préparation. Ces étapes incluent:

- Suppression des chaînes non essentielles (B, C, D et E).
- Élimination des molécules d'eau cristallisées.
- Réparation des résidus ou liaisons cassées, ainsi que des atomes manquants.

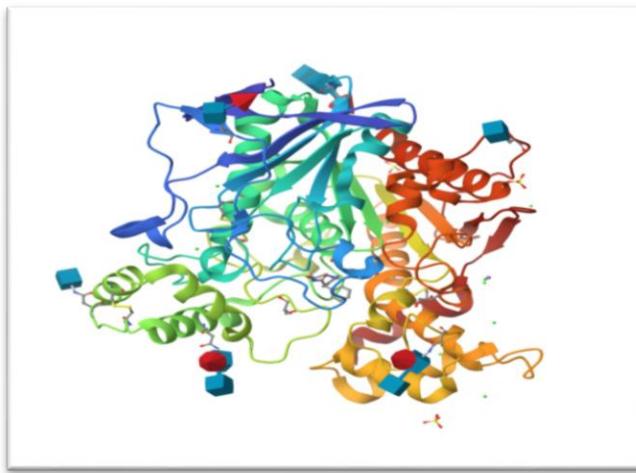
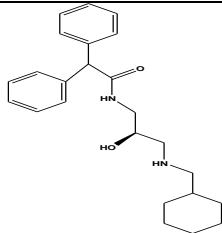


Figure III.4. La structure 3D de l'enzyme 7Q1N préparé.

Tableau III.1. Données cristallographiques de l'enzyme BuChE.

Enzymes	Inhibiteur de co-cristallisation	Classification	Longueur de la sequence	Chaines	Resolution (Å)
BuChE(PDB ID : 7Q1N)	 8IV	Hydrolase	529	A	2.35

III.2.2.2. Preparation des ligands :

Dans le cadre de notre étude, 33 inhibiteurs potentiels de la butyrylcholinestérase (BuChE) [9]. ont été dessinés à l'aide du logiciel ChemDraw Ultra (version 8.0), puis convertis en structures tridimensionnelles. Les structures moléculaires obtenues ont ensuite été optimisées en deux étapes successives à l'aide du logiciel HyperChem :

- dans un premier temps, par la méthode de mécanique moléculaire (MM⁺),

Chapitre III : Résultat et discussion

- puis par la méthode semi-empirique AM1 pour affiner la géométrie.

III.3. Résultats et discussion :

III.3. 1. Simulation de Docking Moléculaire :

Le processus d'amarrage moléculaire est l'une des étapes clés dans la découverte de médicaments. Dans cette étude, l'amarrage a été réalisé à l'aide du logiciel MOE, qui utilise une approche semi-flexible : la chaîne principale de l'enzyme est considérée comme rigide tandis que le ligand reste flexible. Le champ de force MMFF94x est appliqué pour optimiser les configurations durant le calcul. La cavité sélectionnée pour le docking, illustrée dans la figure III.5, a été choisie car elle présente le plus grand volume et correspond au site actif complexe avec le ligand de référence co-cristallisé.

A) Interaction : BuChE-Ligands (enzyme : 7Q1N) :

Les caractéristiques de la cavité détectée par le MOE sont présentées dans le tableau III.2.

Tableau III.2 : Les différentes propriétés de la première cavité détectée par MOE de la BuChE.

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	171	4.18	50	90	1:(ASN68 ILE69 ASP70 SER72 GLY78 SER79 TRP82 GLY115 GLY116 GLY117 GLN119 THR120 TYR128 GLU197 SER198 TRP231 ALA277 PHE278 VAL280 PRO281 GLY283 THR284 PRO285 LEU286 SER287 VAL288 ASN289 ALA328 PHE329 TYR332 GLY333 ILE356 PHE398 TRP430 MET437 HIS438 GLY439 TYR440 ILE442)

La cavité 1 (tableau III.2) a été sélectionnée pour la procédure de docking moléculaire pour les raisons suivantes :

1. Le ligand de référence (8IV) est complexé avec la butyrylcholinestérase (BuChE) dans cette cavité.
2. Elle présente un volume plus important comparé aux autres cavités.
3. Les résidus constituant ce site actif ont été rapportés dans la littérature comme essentiels [8].

Chapitre III : Résultat et discussion

La figure III.5 illustre la cavité retenue pour notre étude sur la protéine 7Q1N.

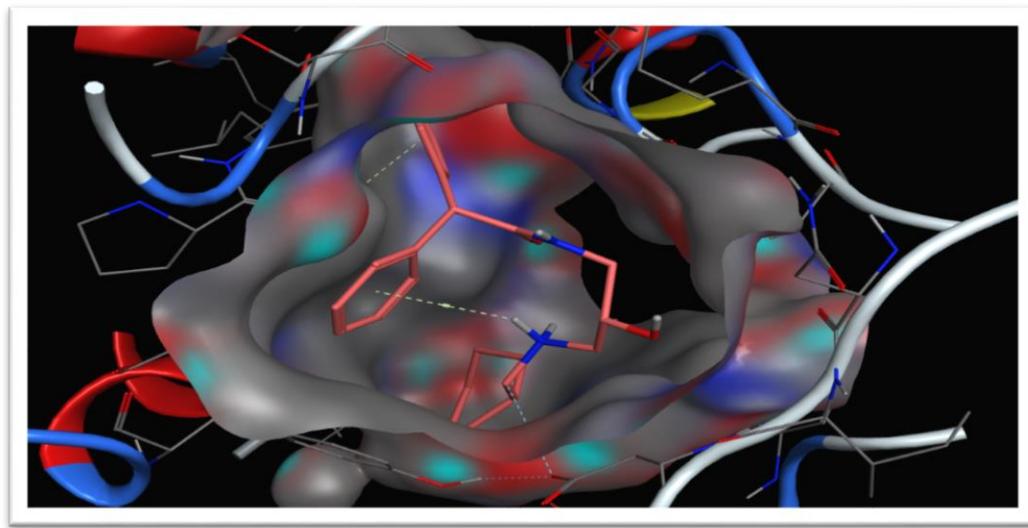


Figure III.5. Modèle simplifié et la cavité choisie de 7Q1N.

L'énergie de score ainsi que les interactions entre les dérivés de liquiritigénine sélectionnés et les résidus du site actif de la protéine BuChE (ID : 7Q1N) sont présentées dans le tableau III.3. La visualisation des interactions de ces composés avec les résidus du site actif de BuChE a été réalisée à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio 2025 (Figure III.6).

Tableau III.3 : S-score, IC50, RMSD et les interactions entre les atomes des ligands sélectionnons (L14, L20, L30, L31) et les résidus du site actif de la protéine (PDB ID : 7Q1N).

Ligands	IC ₅₀ (µM)	S-score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaison entre les atomes de ligands et résidus de site actif					
				Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Residu	Catégories	Type de liaison	Distance (Å)
L _{réf}	/	-8.4932	0.7413	H014	OD2	ASP70 (A)	Hydrogen Bond; Electrostatic	Salt Bridge; Attractive Charge	3.18433
				O15	HA2	GLY116 (A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.61287
				H051	OD2	ASP70 (A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.60984
				6-ring	6-ring	PHE329 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4.63945
				6-ring	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	5.47123
				6-ring	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	5.31247
				6-ring	6-ring	PHE 329 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	5.59533

Chapitre III : Résultat et discussion

				6-ring	6-ring	TYR332 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4.8647
				6-ring	6-ring	ALA328 (A)	Hydrophobic	Alkyl	4.07989
				6-ring	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.68315
				6-ring	6-ring	LEU286(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.22351
				6-ring	OD2	ASP70 (A)	Electrostatic	Pi-Anion	4.09192
				6-ring	6-ring	PHE329(A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.74352
				C21	6-ring	ALA328(A)	Hydrophobic	Alkyl	3.95425
				C12	6-ring	MET437 (A)	Hydrophobic	Alkyl	5.12172
				C23	6-ring	VAL288 (A)	Hydrophobic	Alkyl	5.2255
L ₁₄	3.42±0.1	-7.8661	1.7121	6-ring	6-ring	TRP 82(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.19392
				C21	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.80903
				C22	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.5455
				C7	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	3.78268
				C7	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	3.51996
				C7	6-ring	PHE398 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.00188
				C21	6-ring	TRP430 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.51774
				C21	6-ring	TRP430 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.68557
				C22	6-ring	HIS438 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.38839
				C22	6-ring	TYR440 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.36909
				C21	6-ring	TYR440 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.4635
				O25	HA2	GLY116 (A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.80455
				F23	O	LEU286(A)	Halogen	Halogen (Fluorine)	2.75315
L ₂₀	6.84±0.09	-7.4906	1.7179	6-ring	HD2	HIS43(A)	Hydrophobic	Pi-Sigma	2.7745
				6-ring	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.3611
				6-ring	6-ring	PHE329 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.62719
				6-ring	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.5857
				6-ring	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.10737
				6-ring	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.48237
				6-ring	6-ring	HIS438 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	4.99906
				6-ring	C O N	GLY116 (A) GLY117 (A)	Hydrophobic	Amide-Pi stacked	4.96745
				6-ring	6-ring	LEU286 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.14188
				6-ring	6-ring	ALA328 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.37973
				C20	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.57472
				C21	6-ring	TYR332 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.60035
				H24	O	HIS438 (A)	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	2.54242
				H19	OE1	GLU197 (A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.45272
L ₃₀	3.92±0.44	-7.7760	1.2078	6-ring	6-ring	TYR332 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	3.69036
				6-ring	6-ring	HIS438 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	4.97442
				6-ring	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.65615
				6-ring	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.94485
				C23	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5.46849
				C12	6-ring	TYR332 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.63336
				O18	HE2	HIS438 (A)	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	2.80219
				H20	OG	SER198 (A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.79909
				H27	O	PRO285(A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.79296
				H28	O	ILE69(A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.6828
L ₃₁	5.46±0.31	-7.3927	1.0759	O18	HD2	HIS438 (A)	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond	2.76084

Chapitre III : Résultat et discussion

				Bond	
6-ring	6-ring	PHE329 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5.52146
C23	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.8137
C22	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.50246
C23	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	3.57057
C22	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4.13653

Parmi les résultats obtenus (Tableau III.3), les ligands **L14**, **L20**, **L30** et **L31** se distinguent par la formation de complexes présentant des énergies de classement faibles, respectivement **-7.8661**, **-7.4906**, **-7.7760** et **-7.3927 kcal/mol**, comparativement aux autres ligands testés. Ces faibles valeurs d'énergie, confirmées par un nombre important d'interactions au niveau du site actif de la cible enzymatique, suggèrent une bonne stabilité des complexes formés.

De plus, les énergies de liaison de ces composés sont proches de celle du ligand de référence, dont l'énergie est de **-8.4932 kcal/mol**, ce qui renforce leur potentiel en tant qu'inhibiteurs efficaces de la BuChE.

L'analyse des résultats repose sur les critères suivants :

L'analyse des interactions entre les ligands et l'enzyme BuChE a également pris en compte la distance des liaisons hydrogène. Selon les normes établies [10]:

- Une distance comprise entre 2,5 Å et 3,1 Å indique une liaison hydrogène forte.
- Une distance entre 3,1 Å et 3,55 Å correspond à une liaison modérée.
- Une distance supérieure à 3,55 Å est considérée comme une liaison faible.

Un autre critère important dans l'évaluation de la qualité de l'amarrage est la valeur du RMSD (Root Mean Square Deviation), qui mesure la déviation entre la position du ligand après docking et sa conformation de référence. Les interprétations des valeurs RMSD sont les suivantes [11]:

- $\text{RMSD} \leq 1,0 \text{ \AA}$: très bonne pose, ajustement précis.
- $1,0 \text{ \AA} < \text{RMSD} \leq 2,0 \text{ \AA}$: bonne pose, proche de la conformation idéale.
- $2,0 \text{ \AA} < \text{RMSD} \leq 3,0 \text{ \AA}$: pose acceptable mais avec quelques erreurs.
- $\text{RMSD} > 3,0 \text{ \AA}$: mauvaise pose, faible fiabilité de l'ajustement.

Chapitre III : Résultat et discussion

Dans le tableau III.3, nous observons que le complexe 7Q1N-L14 présente une énergie de liaison relativement faible de **-7.8661 kcal/mol**, indiquant une bonne affinité entre le ligand L14 et l'enzyme BuChE.

Le ligand L14 établit une interaction électrostatique avec le résidu ASP70, à une distance de 4.09192 Å, ce qui suggère une interaction faible selon les critères classiques de liaison électrostatique.

En outre, quinze interactions hydrophobes sont identifiées entre le ligand et les résidus du site actif, contribuant à la stabilité du complexe. Ces interactions sont réparties comme suit : PHE329 (distance 5.74352 Å), ALA328 (distance 3.95425 Å), MET437 (distance 5.12172), VAL288 (distance 5.2255), TRP82 (distance 4.19392 et 4.80903 et 4.5455), TRP231 (distance 3.78268 et 3.51996 Å), PHE398 (distance 5.00188 Å), TRP430 (distance 4.51774 et 4.68557 Å), HIS438 (distance 5.38839 Å), TYR440 (distance 5.36909 et 5.4635 Å).

D'autre part, la valeur RMSD obtenue pour le ligand L14 est de 1.7121 Å, ce qui est inférieur à 2,0 Å ; cette valeur indique une configuration acceptable et proche de la conformation réelle. De plus, sa faible valeur d' $IC_{50} = 3.42 \pm 0.11 \mu M$ renforce son potentiel en tant qu'inhibiteur efficace de l'enzyme BuChE (voir Tableau III.3, Figure III.6).

Le complexe formé entre le ligand L20 et la protéine BuChE (7Q1N-L20) présente une énergie de liaison faible de -7.4906 kcal/mol, indiquant une bonne stabilité. Le ligand L20 établit une liaison hydrogène forte avec le résidu GLY116(A), à une distance de 2,80455 Å. De plus, une interaction de type halogène (fluor) est observée entre l'atome de fluor du ligand et le résidu LEU286, à une distance de 2,75315 Å.

En complément, le ligand L20 forme douze interactions hydrophobes avec les résidus du site actif suivants : HIS43 (distance 2.7745 Å), TRP231 (distance 5.3611 Å), PHE329 (distance 5.62719 Å), TRP82 (distance 5.5857 et 5.10737 Å), TRP231 (distance 5.48237 Å), HIS438 (distance 4.99906 Å), GLY116 et GLY117 (distance 4.96745 Å), LEU286 (distance 5.14188 Å), ALA328 (distance 5.37973 Å), TRP82 (distance 4.57472 Å), TYR332 (distance 4.60035 Å).

Par ailleurs, la valeur RMSD obtenue pour le ligand L20 est de 1,7179 Å, ce qui est inférieur à 2,0 Å, indiquant une pose moléculaire acceptable, proche de la configuration du site actif. De

Chapitre III : Résultat et discussion

plus, ce ligand présente une valeur IC₅₀ faible de $6,84 \pm 0,09 \mu\text{M}$, traduisant une bonne capacité d'inhibition de l'enzyme ciblée.

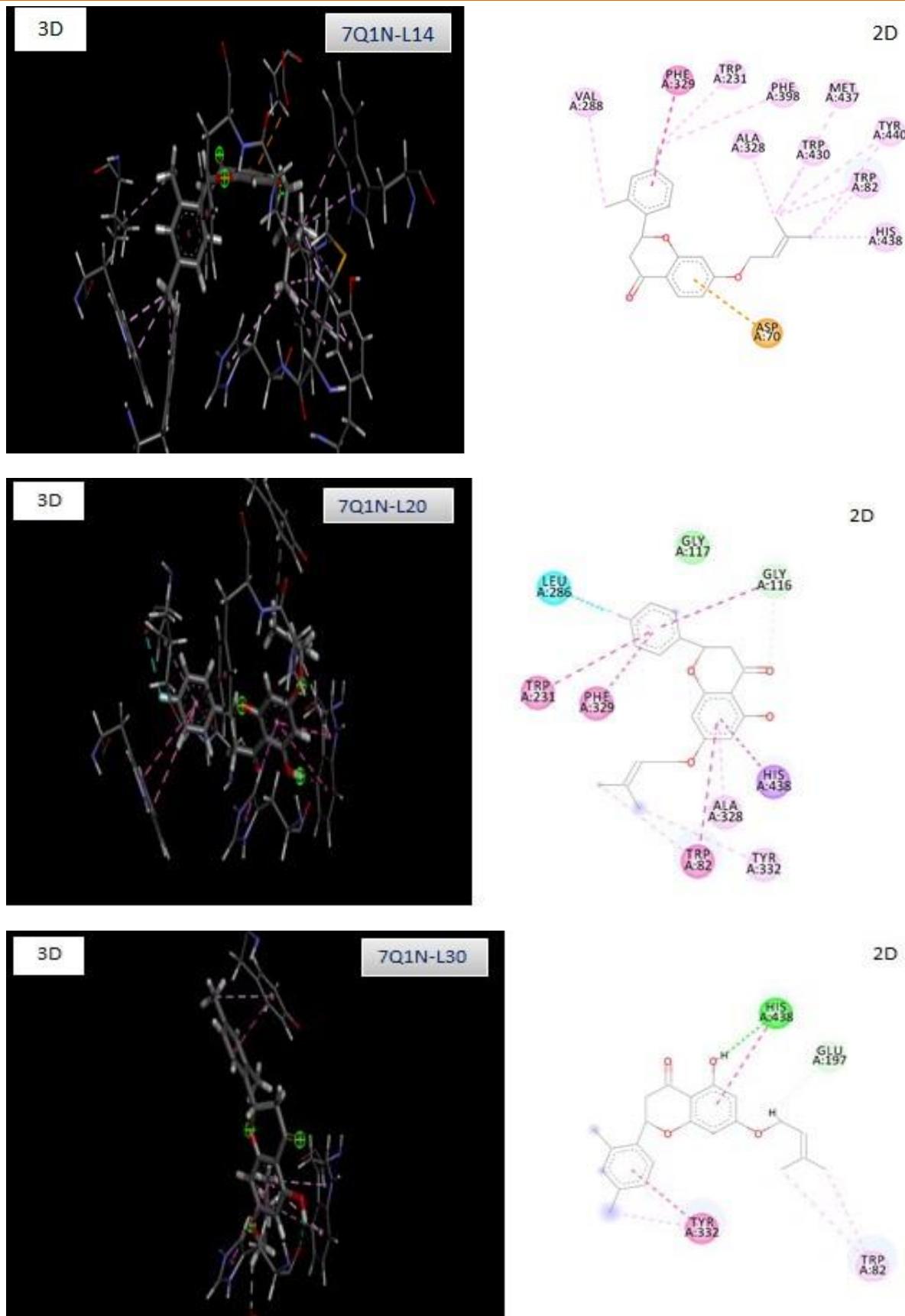
Le complexe 4EY7-L30 présente une énergie de liaison faible, estimée à -7,7760 kcal/mol, ce qui suggère une interaction stable entre le ligand et la cible enzymatique. Le ligand L30 établit deux liaisons hydrogène fortes : la première avec le résidu HIS438 (A) à une distance de 2,54242 Å, et la seconde avec le résidu GLU197 (A) à une distance de 2,45272 Å. Par ailleurs, ce ligand engage six interactions hydrophobes avec les résidus suivants : TYR332 (distances 3.69036 Å), HIS438 (distances 4.97442 Å), TRP82 (distance 4.65615 et 4.94485 et 5.46849 Å) et TYR332 (distances 4.63336 Å).

En revanche, la valeur RMSD obtenue pour le ligand L30 est de 1,2078 Å, ce qui demeure inférieur à 2,0 Å, indiquant une pose moléculaire acceptable et bien ajustée. De plus, ce ligand affiche une valeur IC₅₀ faible de $3,92 \pm 0,44 \mu\text{M}$, traduisant une bonne affinité de liaison et un potentiel significatif en tant qu'inhibiteur de l'enzyme BuChE (voir tableau III.3).

Nous constatons que le composé (4EY7-L31) présente une faible énergie de liaison de -7,3927 kcal/mol. Le ligand L31 forme cinq liaisons hydrogène fortes : la première entre l'atome d'oxygène du ligand (O) et le résidu HIS438 (A) à une distance de 2,80219 Å ; les deuxième, troisième et quatrième liaison se forment entre un atome d'hydrogène du ligand (H) et respectivement les résidus SER198 (A) à 2,79909 Å, PRO285 (A) à 2,79296 Å, et ILE69 (A) à 2,6828 Å. La cinquième liaison hydrogène est établie entre l'atome d'oxygène du ligand (O) et le résidu HIS438 (A) à une distance de 2,76084 Å. Par ailleurs, ce ligand établit également cinq interactions hydrophobes avec les résidus suivants : PHE329 (distances 5.52146 Å), TRP82 (distances 4.8137 et 4.50246 et 3.57057 et 4.13653 Å).

D'autre part, la valeur de RMSD obtenue pour le ligand L31 est de 1,0759 Å, ce qui est inférieure à 2,0 Å et indique une configuration acceptable (proche). Ce ligand présente une faible valeur d'IC₅₀ de $5,46 \pm 0,31 \mu\text{M}$, démontrant ainsi sa capacité à inhiber l'enzyme (voir tableau III.3).

Chapitre III : Résultat et discussion



Chapitre III : Résultat et discussion

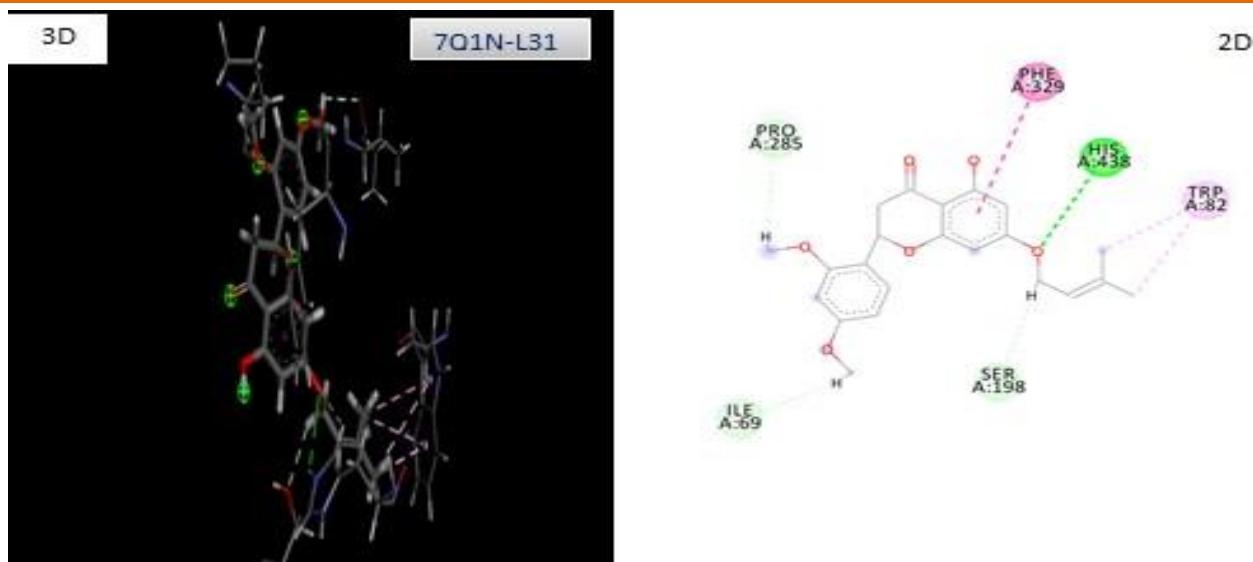


Figure III.6. Schéma en 2D et 3D de l'interaction entre les meilleurs ligands (L14 et L20 et L30 et L31) et les résidus de site actif de le 7Q1N.

III.3. 2. Evaluation des propriétés ADME :

A) Propriétés Physico-chimiques :

Les propriétés physico-chimiques, telles que la solubilité et la lipophilie, jouent un rôle majeur dans la sélection des meilleurs ligands respectant diverses règles, notamment celles de Lipinski, Veber et Egan. Ces calculs ont été réalisés à l'aide de l'outil en ligne SwissADME. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau III.4.

Tableau III.4. propriétés physico-chimiques des ligands.

Ligands	Propriétés physico-chimique						Drug Likeness		
	TPSA (\AA^2)	n-ROT	MW (g/mol)	MLog P	n-HA	n-HD	Lipinski	veber	Egan
				WLogP					
Lég réf	(0-140)	(0-11)	(100-500)	(0-5)	(0-12)	(0-7)			
L14	61.36	10	380.52	2.93	3	3	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				3.47					
	35.53	4	336.42	3.41	3	0	Acceptée	Acceptée	Acceptée

Chapitre III : Résultat et discussion

				5.03					
L20	55.76	4	342.36	2,76	5	1	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				4.68					
L30	55.76	4	352.42	2.82	4	1	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				4.74					
L31	74.22	6	384.42	1.72	6	1	Acceptée	Acceptée	Acceptée
				4.14					

MW: Molecular Weight, **n-HD:** Number of hydrogen bonds donors, **n-HA:** Number of hydrogen bond acceptors, **Log P:** Logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water, **TPSA:** Topological Polar Surface Area, **n-ROT:** Number of Rotatable.

Selon les résultats, nous observons que ces composés possèdent des poids moléculaires compris entre 100 et 500, ce qui facilite leur passage à travers les membranes cellulaires. Ils présentent des valeurs de MLogP et WLogP inférieures à 5, assurant une bonne solubilité dans l'eau, une excrétion efficace par les reins ainsi qu'une perméabilité optimale à travers la membrane cellulaire, à l'exception du composé L14 dont la valeur est supérieure à 5.

Par ailleurs, le nombre de donneurs de liaisons hydrogène est inférieur à 7, tandis que celui des accepteurs est inférieur à 12. Les valeurs du nombre de liaisons rotatives (n-ROT) varient de 0 à 11, ce qui permet à ces composés de présenter une activité biologique sans compromettre leur absorption orale. De plus, les valeurs de la surface polaire totale accessible au solvant (TPSA) sont inférieures à 140 Å², indiquant que tous ces composés sont capables de traverser efficacement les membranes biologiques.

Nous remarquons que tous les composés respectent les règles de Lipinski, Veber et Egan. Ces résultats confirment que ces composés ne présentent aucun problème de biodisponibilité orale et possèdent de bonnes propriétés pharmacocinétiques.

Pour qu'une molécule puisse agir efficacement comme médicament, elle doit atteindre sa cible biologique dans l'organisme à une concentration optimale, et y rester suffisamment longtemps sous une forme bioactive pour exercer les effets souhaités. Ainsi, le processus de développement des médicaments intègre désormais l'évaluation des propriétés ADME dès les premières étapes de la découverte afin d'optimiser le potentiel thérapeutique des composés.

Après avoir réalisé l'ensemble des calculs nécessaires, l'outil Show BOILED-Egg a été utilisé pour évaluer la capacité d'absorption gastro-intestinale passive (HIA) ainsi que la pénétration à

Chapitre III : Résultat et discussion

travers la barrière hémato-encéphalique (BBB), en fonction de la position des molécules sur le graphique WLOGP versus TPSA.

Sur ce graphique:

- La zone blanche correspond à une forte probabilité d'absorption intestinale.
- La zone jaune indique une forte probabilité de pénétration cérébrale.

Il convient de noter que ces deux zones ne sont pas mutuellement exclusives, ce qui signifie qu'une molécule peut présenter les deux propriétés simultanément.

La Figure III.7 illustre les résultats obtenus, ainsi que les composés candidats « leads » sélectionnés sur la base de leur capacité à pénétrer la barrière hémato-encéphalique (BBB).

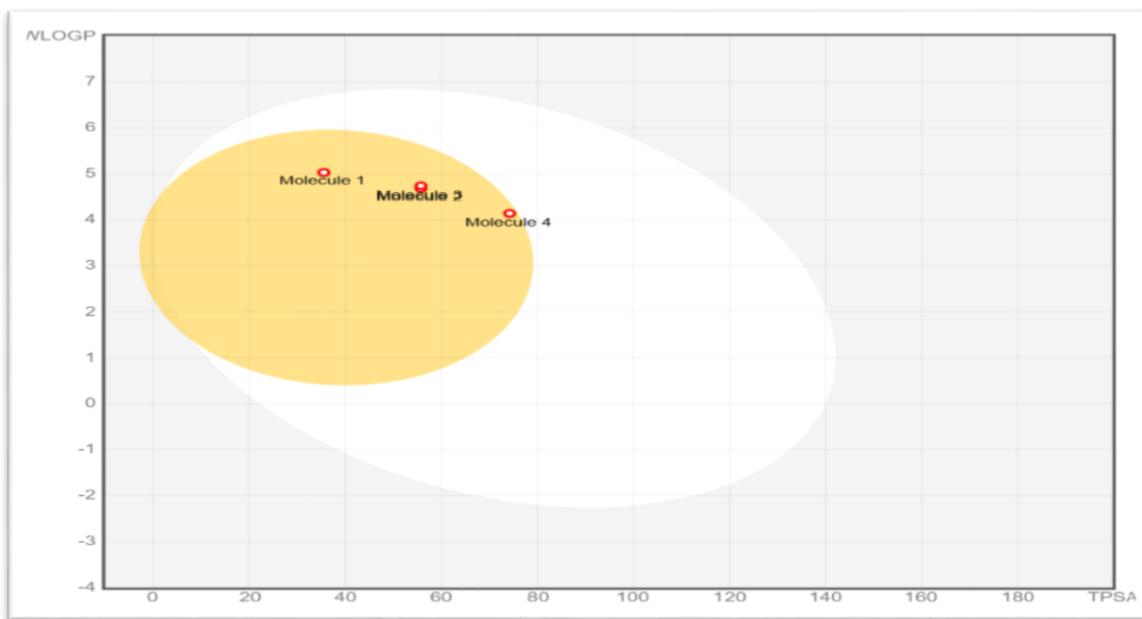


Figure III.7. Graphique « BOILED-Egg ».

L'outil BOILED-Egg, intégré à SwissADME, ne prédit pas le transport actif des composés vers le système nerveux central ou la lumière intestinale. Il évalue plutôt :

- La capacité d'absorption gastro-intestinale passive (HIA).
- La pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique (BBB).

Chapitre III : Résultat et discussion

Afin de faciliter l'interprétation visuelle des résultats, un code couleur est utilisé :

- Les points bleus représentent les molécules identifiées comme substrats de la glycoprotéine P (P-gp, notées PGP+).
- Les points rouges indiquent les molécules non-substrats de la P-gp (notées PGP-) [6].

L'apparition de la couleur rouge s'explique par le fait que les molécules étudiées sont des non-substrats de la glycoprotéine P (notées PGP-), ce qui signifie qu'elles ne sont ni reconnues ni activement transportées par cette protéine d'efflux. Cette absence de complexation avec la P-gp favorise une meilleure pénétration passive, notamment vers le système nerveux central.

B) Propriétés pharmacocinétiques :

L'analyse ADME-T (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) est réalisée afin d'évaluer le potentiel des composés chimiques en tant que médicaments efficaces. Cette analyse permet de mieux comprendre la manière dont un composé pénètre dans l'organisme, se distribue, est métabolisé puis éliminé.

Tous les calculs ont été effectués à l'aide de la plateforme pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction>) et les résultats sont présentés dans le tableau III.5.

Les paramètres évalués dans ce tableau sont les suivants :

Tableau III.5: ADMET/propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés.

ADME	Paramètres	Leg ref	L14	L20	L30	L31
Absorption	Caco2 (10-6 cm/s)	1.039	1.133	1.408	1.133	1.182
	HIA (%)	91.919	95.421	93.328	95.421	94.658
Distribution	CNS (log PS)	-2.525	-1.429	-1.977	-1.429	-2.707
	BBB (log BB)	-0.224	0.082	-0.506	0.082	-0.512
Métabolisme	CYP1A2 Inhibitor	No	No	No	No	Yes
	CYP2C19 Inhibitor	No	Yes	Yes	Yes	Yes
	CYP2D6 Substrate	Yes	Yes	Yes	No	No
	CYP3A4	No	Yes	Yes	Yes	Yes

Chapitre III : Résultat et discussion

	Substrate					
Elimination	Renal OCT2 Substrate	No	No	No	No	No
	Total Clearance (log mL/min/kg)	1.075	0.264	0.215	0.264	0.454
Toxicité	Hepatotoxicity	Yes	No	Yes	No	No
	Toxicité AMES	Yes	No	Yes	No	No

Caco-2: Colon adenocarcinoma, **HIA:** Human intestinal absorption, **CNS:** Central Nervous System permeability, **BBB:** Blood–Brain Barrier permeability, **VDss (human):** The volume of distribution, Renal OCT2 substrate: Organic cation transporter 2 [12].

Selon les résultats de l'analyse ADME présentés dans le tableau III.5, les composés étudiés montrent une bonne perméabilité aux cellules Caco-2. Tous les composés possèdent des valeurs d'absorption intestinale humaine (HIA) supérieures à 30 %, ce qui indique que ces candidats administrés par voie orale sont efficacement absorbés depuis le système digestif vers la circulation sanguine [12].

Par ailleurs, les valeurs de log PS (perméabilité au système nerveux central) pour les composés L31 et le ligand de référence se situent entre -3 et -2, ce qui suggère que ces composés sont capables de pénétrer le système nerveux central [12]. En revanche, les composés L14, L20 et L30 ne montrent pas cette capacité.

De plus, les valeurs de log BB (coefficient de partage cerveau/sang) indiquent que la majorité des composés peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui est un facteur important pour leur activité dans le système nerveux central.

Les résultats indiquent que la majorité des composés inhibent les enzymes CYP1A2 et CYP2C19, à l'exception du ligand de référence (L_{ref}) ainsi que des composés L14, L20 et L30, qui ne sont pas inhibiteurs de CYP1A2. Par ailleurs, le ligand de référence ne présente pas d'inhibition vis-à-vis de CYP2C19.

Concernant le métabolisme, tous les composés sont des substrats des enzymes CYP2D6 et CYP3A4, sauf L30 et L31 qui ne le sont pas pour CYP2D6, et le ligand de référence qui n'est pas substrat de CYP3A4.

L'analyse montre également que ces composés ne sont pas des substrats du transporteur OCT2. En ce qui concerne l'élimination, ils présentent un faible taux d'élimination, inférieur à 5 ml/min/kg (voir tableau III.5).

Chapitre III : Résultat et discussion

Enfin, les composés ne présentent pas de risque de toxicité hépatique ni de toxicité générale liée à l'ADME, sauf pour le ligand de référence et le composé L20 qui pourraient présenter un certain risque.

Références bibliographies

- [1] Ooms, F. (2000). Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. *Current medicinal chemistry*, 7(2), 141-158.
- [2] Chaima, H. E. L. I. M. I., Soufian, S. A. A. D. I., & Ouissal, H. A. D. F. I. (2024). *Identification de nouveaux agents thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer Étude in silico* (Doctoral dissertation, Université de Echahid Cheikh Larbi Tébessi-Tébessa-).
- [3] Baroroh, S.Si. M.Biotek. et al., (2023).Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer.
- [4] Berman, H. M., Battistuz, T., Bhat, T. N., Bluhm, W. F., Bourne, P. E., Burkhardt, K., ... & Zardecki, C. (2002). The protein data bank. *Biological Crystallography*, 58(6), 899-907.
- [5] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic acids research*, 47(D1), D1102-D1109.
- [6] Daina, A., Michelin, 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), 42717.
- [7] Mvondo, J. G. M., Matondo, A., Mawete, D. T., Bambi, S. M. N., Mbala, B. M., & Lohohola, P. O. (2021). In silico ADME/T properties of quinine derivatives using SwissADME and pkCSM webservers. *Int. J. Trop. Dis. Health*, 42(11), 1-12.
- [8] Panek, D., Pasieka, A., Latacz, G., Zaręba, P., Szczęch, M., Godyń, J., ... & Malawska, B. (2023). Discovery of new, highly potent and selective inhibitors of BuChE-design, synthesis, in vitro and in vivo evaluation and crystallography studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 249, 115135.
- [9] Nour, H., Daoui, O., Abchir, O., ElKhattabi, S., Belaidi, S., & Chtita, S. (2022). Combined computational approaches for developing new anti-Alzheimer drug candidates: 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics studies of liquiritigenin derivatives. *Heliyon*, 8(12).

Chapitre III: Résultat et discussion

- [10] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631-642.
- [11] Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sotriffer, C. A., & Malawska, B. (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5608-5632.
- [12] Mettaï, M., Daoud, I., Mesli, F., Kenouche, S., Melkemi, N., Kherachi, R., & Belkadi, A. (2023). Molecular docking/dynamics simulations, MEP analysis, bioisosteric replacement and ADME/T prediction for identification of dual targets inhibitors of Parkinson's disease with novel scaffold. *In Silico Pharmacology*, 11(1), 3.

Conclusion générale

Conclusion Générale

Conclusion générale

Ce travail repose principalement sur l'utilisation de diverses approches théoriques de modélisation moléculaire en vue de la découverte de nouveaux inhibiteurs de la butyrylcholinestérase (BuChE), une cible thérapeutique validée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

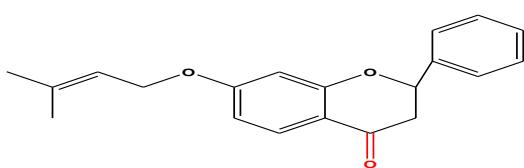
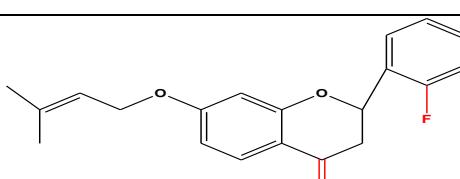
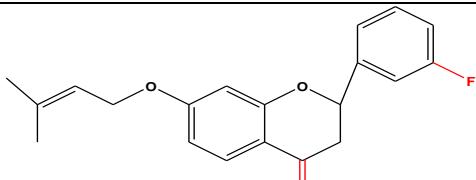
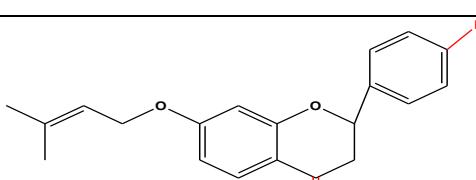
L'objectif principal de cette étude est d'élucider les interactions entre une nouvelle classe de dérivés de la liquiritigénine et l'enzyme 7Q1N. Pour ce faire, nous avons porté une attention particulière à l'analyse du score énergétique, de la valeur RMSD, des types d'interactions formées entre les ligands testés et les résidus du site actif de la BuChE, ainsi qu'aux distances associées à ces interactions.

Diverses propriétés physiques, chimiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ont été évaluées. Il en ressort que le composé **L31** présente un profil ADMET favorable. À l'échelle moléculaire, ce composé respecte l'ensemble des règles de Lipinski, Veber et Egan, ce qui suggère une bonne biodisponibilité orale. De plus, aucun potentiel toxique n'a été détecté, renforçant son intérêt en tant que candidat médicamenteux.

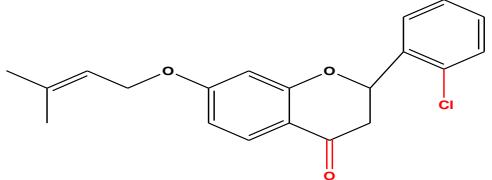
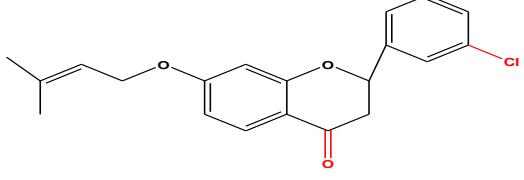
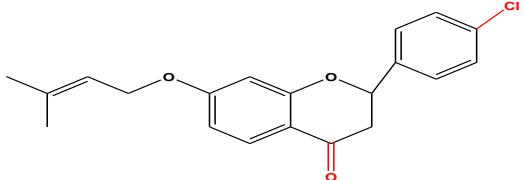
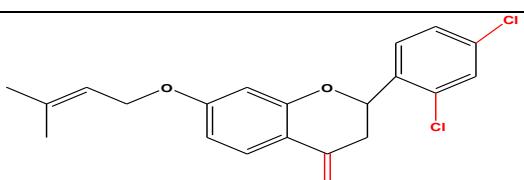
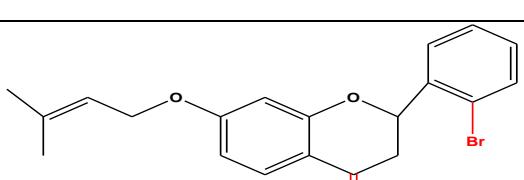
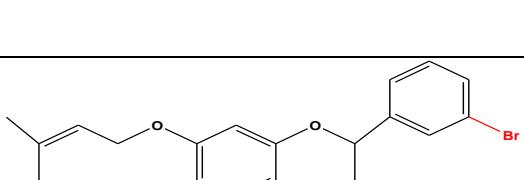
Les résultats obtenus au cours de cette étude suggèrent que les composés analysés pourraient constituer de bons candidats thérapeutiques pour le traitement ou le ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer. Ils présentent un fort potentiel en tant qu'inhibiteurs de la butylcholinestérase (BuChE). Afin de confirmer les prédictions théoriques issues de la modélisation moléculaire, il serait pertinent de poursuivre les investigations par des essais expérimentaux visant à évaluer l'activité biologique réelle de ces inhibiteurs.

Annexe

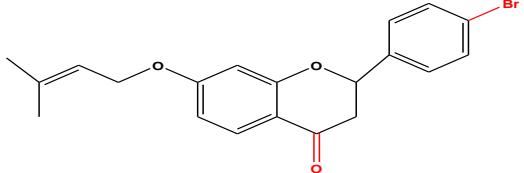
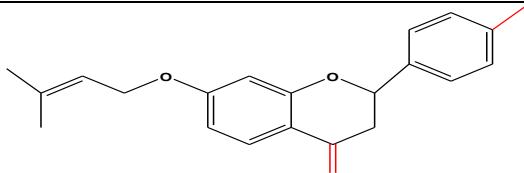
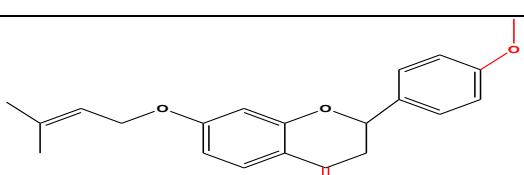
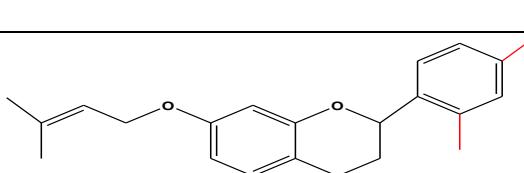
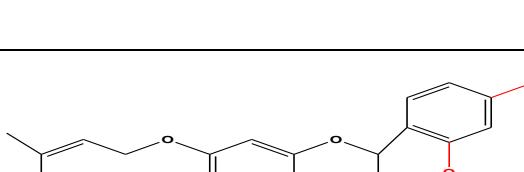
Tableau A.1. Structure chimique des ligands L1-L33 et leurs valeurs IC₅₀ pour butyrylcholinestérase.

Ligands	Structure	IC ₅₀ (BuChE) μM
L1		9.54±0.21
L2		5.47±0.09
L3		4.02±0.12
L4		2.58±0.11

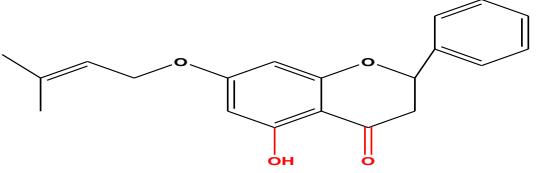
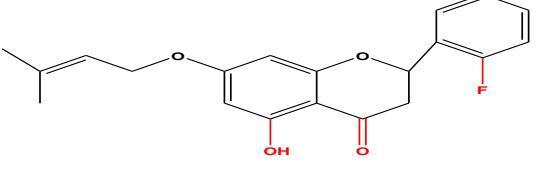
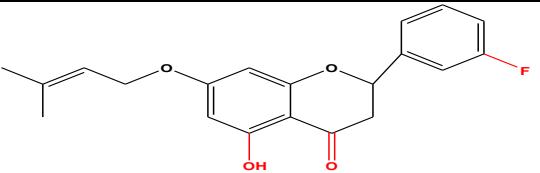
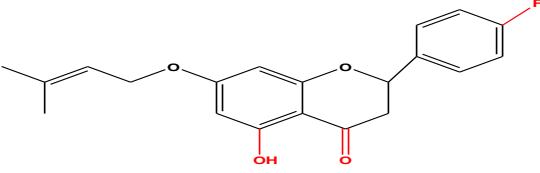
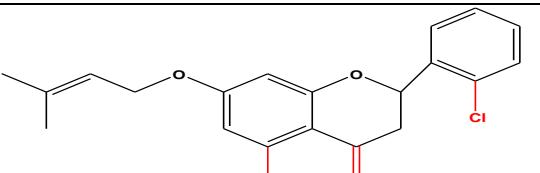
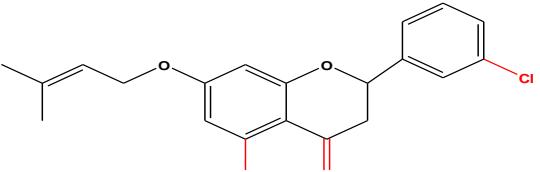
Annexe

L5		5.37±0.09
L6		3.59±0.11
L7		4.22±0.04
L8		3.47±0.15
L9		5.02±0.34
L10		4.50±0.21

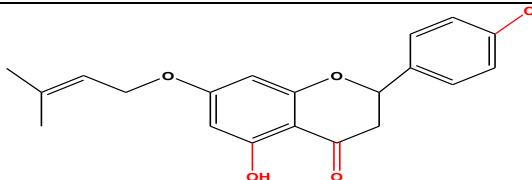
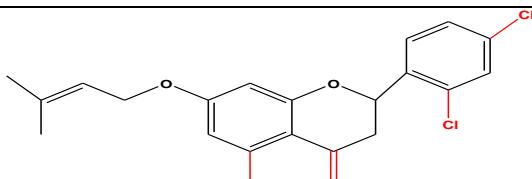
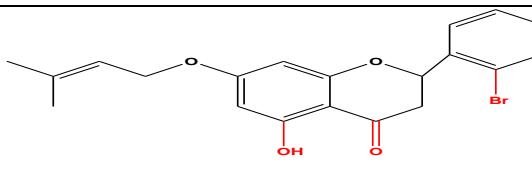
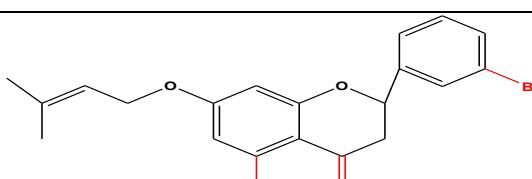
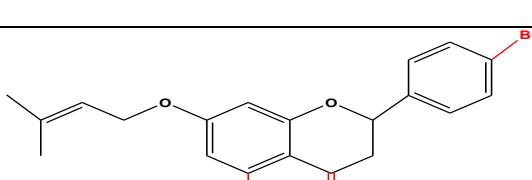
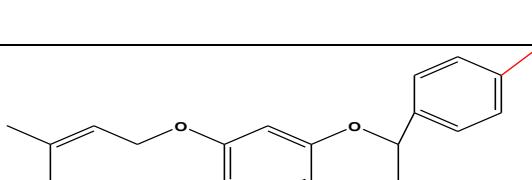
Annexe

L11		3.87±0.19
L12		4.09±0.44
L13		4.54±0.31
L14		3.42±0.11
L15		5.65±0.08
L16		5.02±0.37

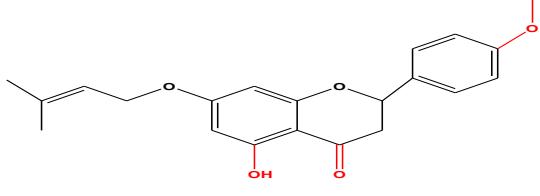
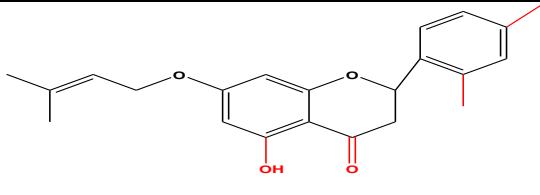
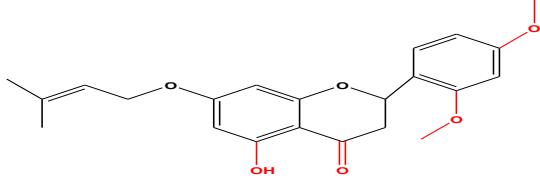
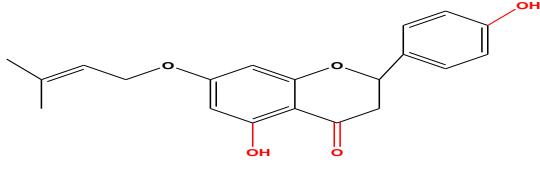
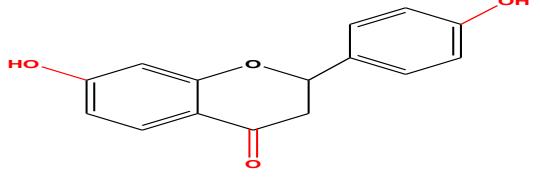
Annexe

L17		6.54±1.01
L18		7.37±0.09
L19		5.09±0.24
L20		6.84±0.09
L21		7.54±0.41
L22		6.82±0.54

Annexe

L23		7.07±0.23
L24		6.94±0.11
L25		3.87±0.29
L26		5.22±0.28
L27		6.04±0.08
L28		6.54±0.34

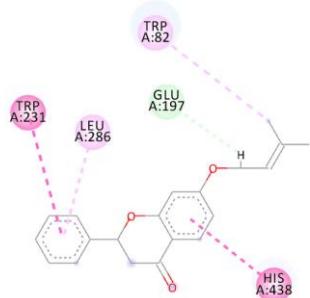
Annexe

L29		5.77±0.09
L30		3.92±0.44
L31		5.46±0.31
L32		5.38±0.29
L33		14.04±0.09

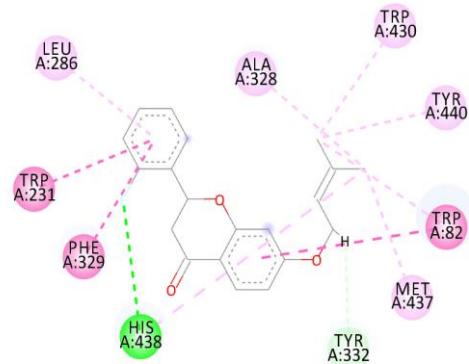
Interactions entre le ligand et les résidus du site actif Pour l'enzyme BuChE.

Les interactions entre les ligands et les résidus de site actif 7Q1N-2D L1-L33.

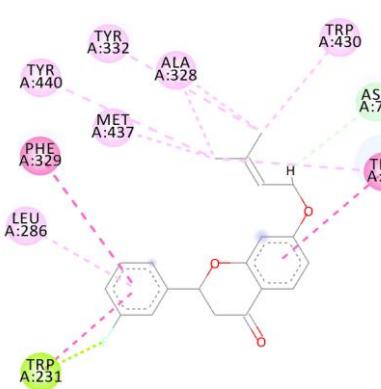
7Q1N-
L1



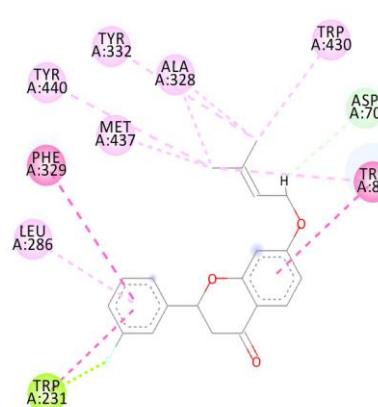
7Q1N-
L2



7Q1N-
L3

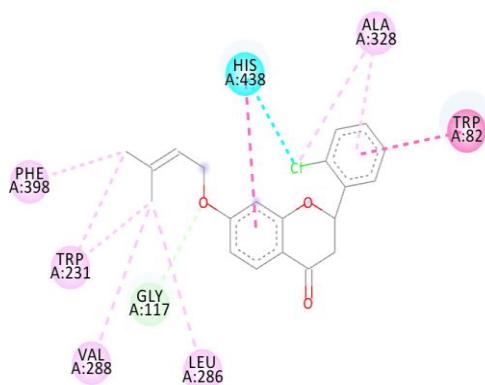


7Q1N-
L4

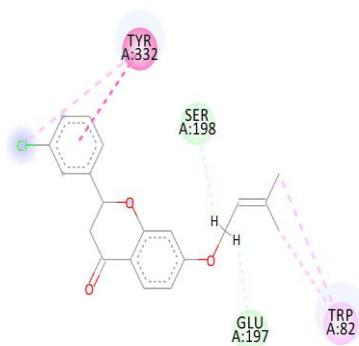


Annexe

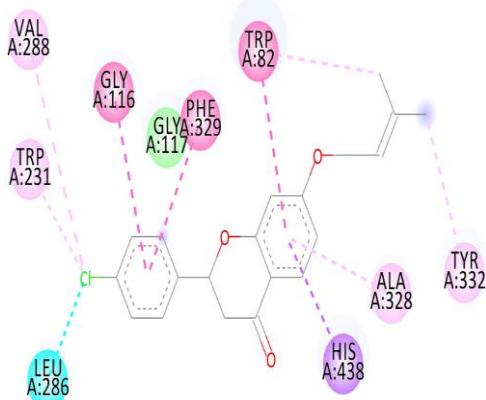
7Q1N-
L5



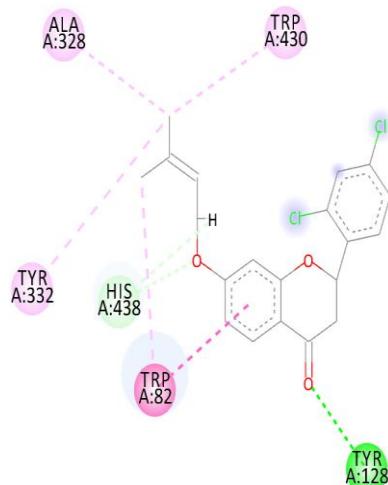
7Q1N-
L6



7Q1N-
L7

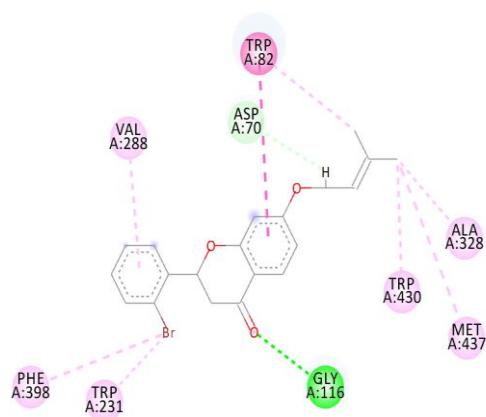


7Q1N-
L8

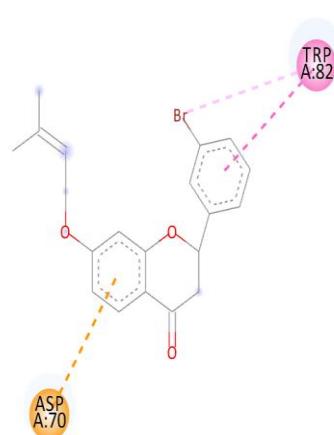


Annexe

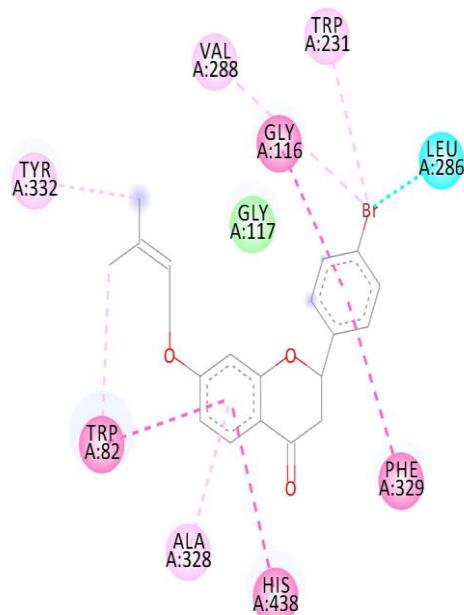
7Q1N-
L9



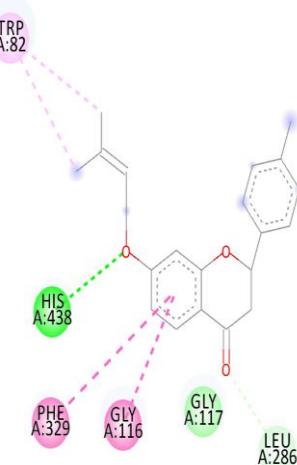
7Q1N-
L10



7Q1N-
L11

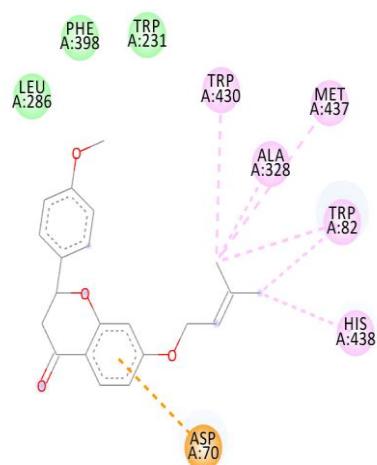


7Q1N-
L12

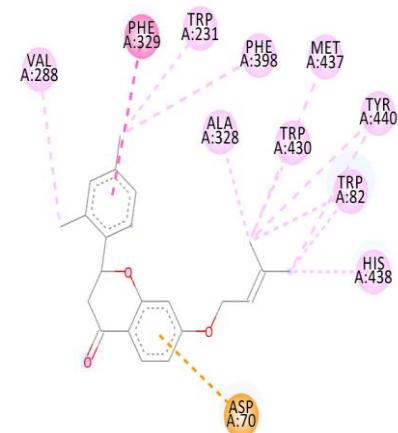


Annexe

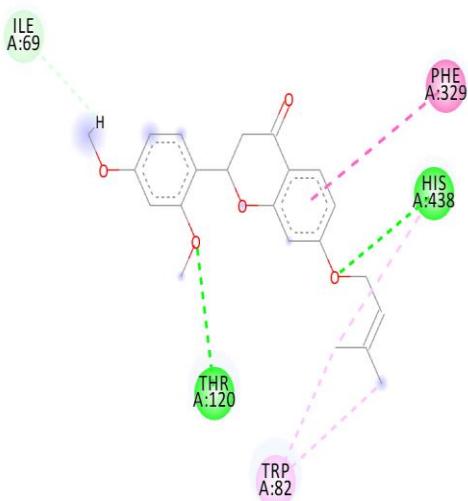
7Q1N-
L13



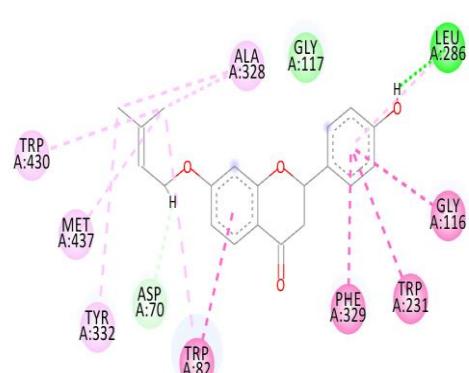
7Q1N-
L14



7Q1N-
L15

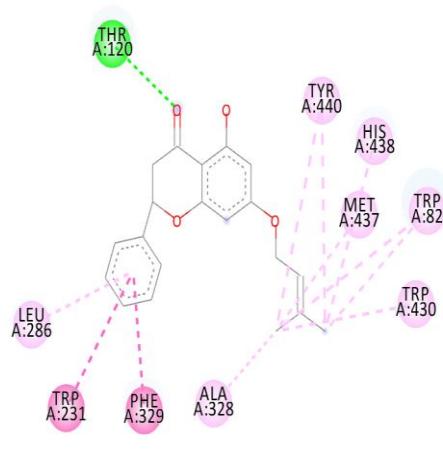


7Q1N-
L16

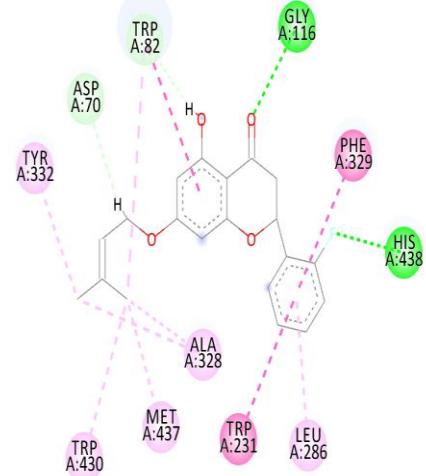


Annexe

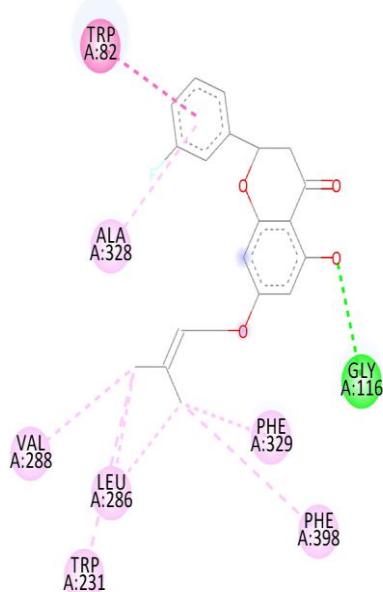
7Q1N-
L17



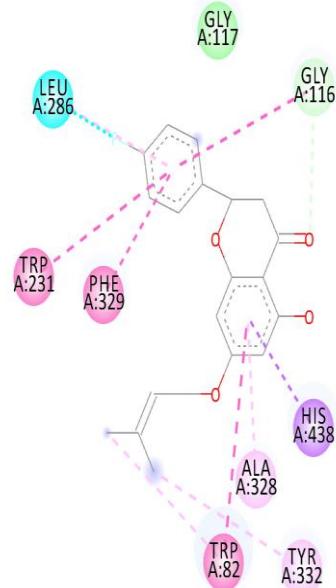
7Q1N-
L18



7Q1N-
L19

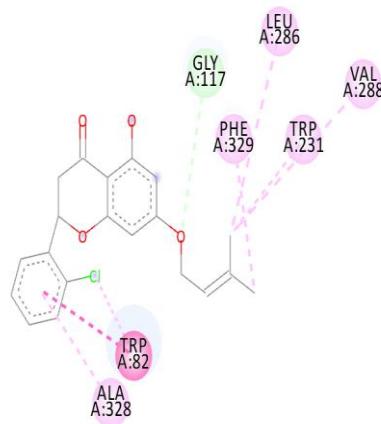


7Q1N-
L20

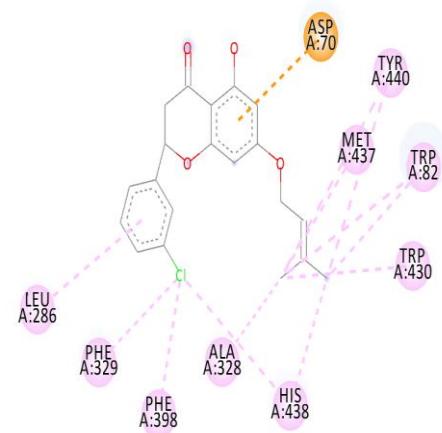


Annexe

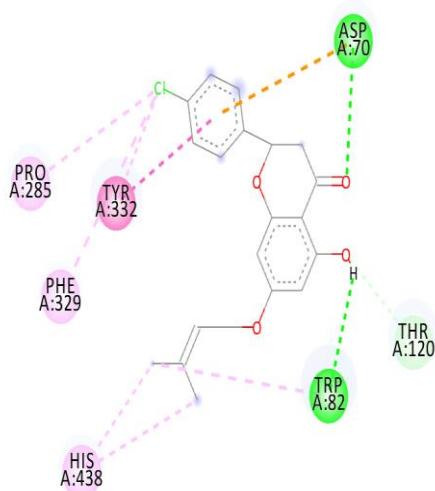
7Q1N-
L21



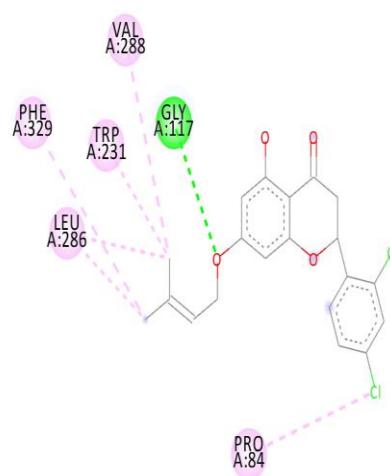
7Q1N-
L22



7Q1N-
L23

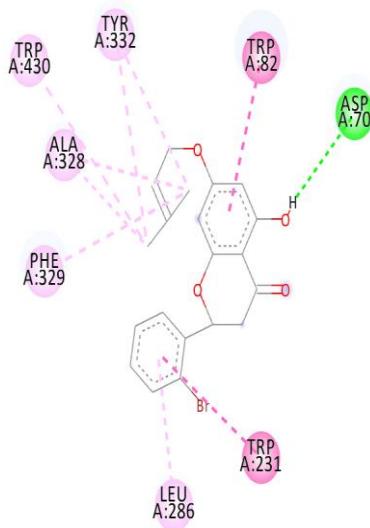


7Q1N-
L24

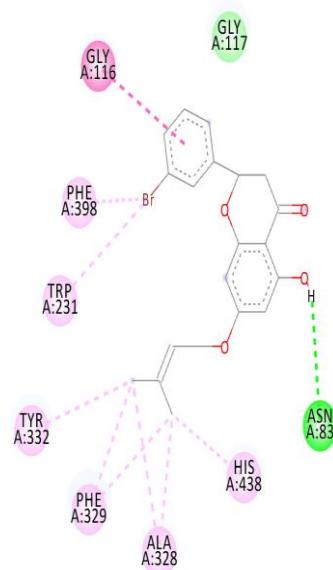


Annexe

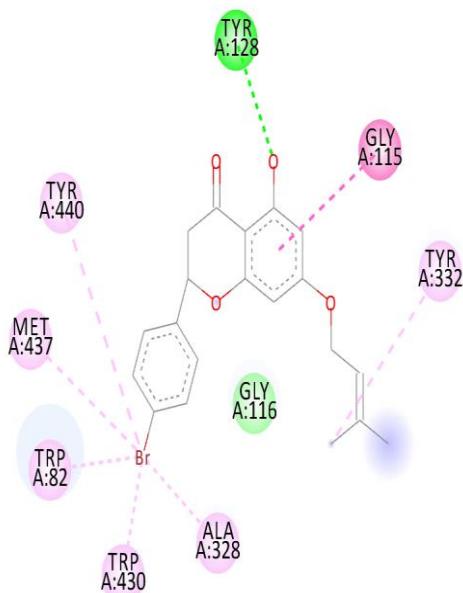
7Q1N-
L25



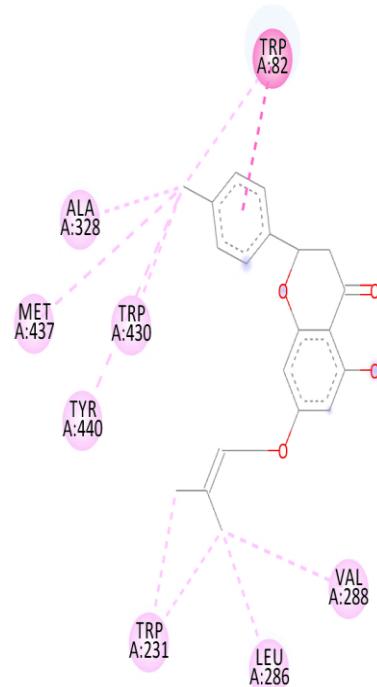
7Q1N-
L26



7Q1N-
L27

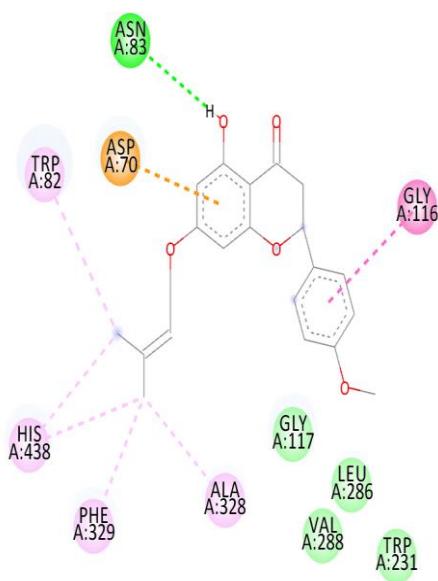


7Q1N-
L28

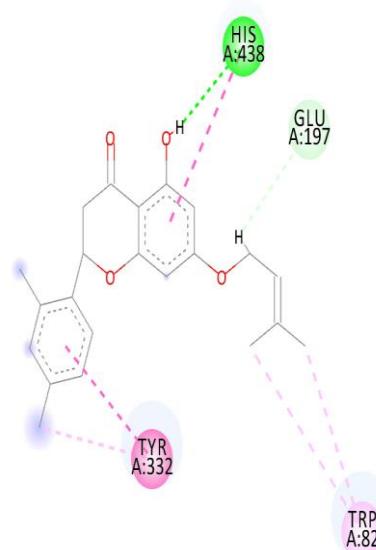


Annexe

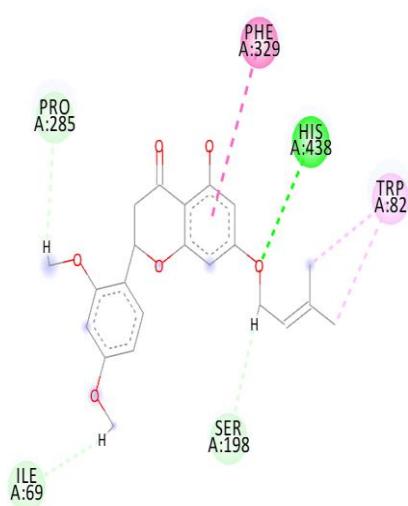
7Q1N-
L29



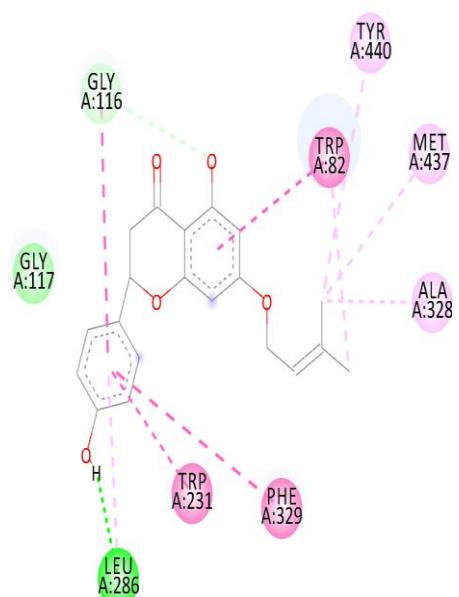
7Q1N-
L30



7Q1N-
L31

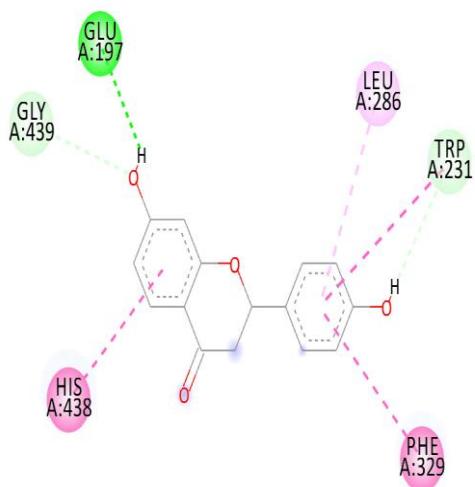


7Q1N-
L32



Annexe

7Q1N-
L33



Interactions

	Conventional Hydrogen Bond		Pi-Pi T-shaped
	Carbon Hydrogen Bond		Pi-Alkyl
	Pi-Donor Hydrogen Bond		



Département des Sciences de la matière

Filière: Physique

قسم: علوم المادة



تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لإنجاز بحث

(ملحق القرار 1082 المؤرخ في 27/12/2021)

أنا الممضى أسفه،

السيد(ة):...سليمان.. الدين.. الدين.. الدين

تخصص: كيمياء.. صيدلانية.. لابورatory

الحامى(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: ...210561281 الصادرة بتاريخ: ...2024-05-12

المسجل بكلية: ...كلية العلوم الطبيعية..... قسم: ...علوم الحياة.....

والملئف بإنجاز أعمال بحث : مذكرة

عنوانها: ...modélisation mathématique et conception de nouveaux ligands d'intérêt biologique.....!

أصرح بشرفي أنني التزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات المهنية والنزاهة الأكademie المطلوبة في إنجاز البحث المذكور أعلاه وفق ما ينص عليه القرار رقم 1082 المؤرخ في 27/12/2021 المحدد للقواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

التاريخ: ...2025.5.26.....

إمضاء المعنى بالأمر

Seltane