

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار تليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

Screening de plantes saharien pour leur activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase dans le traitement de la maladie Alzheimer (étude *in-silico*)

Présenté par : Melle. TAIBAOUI Khedidja
Melle. KHIREDDINE Chaïma

Devant le jury :

Président :	Pr. ZERROUK Salim	Professeur	(UATL)
Examineur :	Dr. KADI Imed eddine	M.C.B.	(URPML)
Rapporteur :	Dr. SIFI Ibrahim	M.C.A.	(UATL)
Corapporteur :	Melle. LAKAS Manel	Doctorante	(UATL)

Soutenu publiquement le : 06/06/2023

Remerciement

Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, nous souhaitons exprimer notre profonde reconnaissance envers Docteur SIDI Ibrahim, notre Promoteur, pour son soutien, ses conseils avisés et sa disponibilité tout au long de ce projet. Ses précieux enseignements ont été d'une importance capitale pour l'aboutissement de ce travail. Sans sa conviction et sa ténacité, ce dernier n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons également notre gratitude envers les membres du jury qui nous font l'honneur de nous assister dans l'évaluation de ce modeste travail : Professeur ZERROUK Salim, Docteur KADI Imed Eddine.

Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude envers les enseignants de notre département qui ont généreusement apporté leur aide précieuse tout au long de notre parcours universitaire. Leur dévouement, leur expertise et leur soutien constant ont été d'une valeur inestimable pour nous. Leur enseignement de grande qualité et leur encouragement ont joué un rôle essentiel dans notre formation académique. Nous leur sommes profondément reconnaissants pour leur contribution significative à notre développement personnel et professionnel. Leur impact positif perdurera dans nos vies, et nous leur en serons éternellement reconnaissants.

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU

De m'avoir donné la force et le courage nécessaires afin de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

À ma tendre mère SALIMA et mon très cher père TOUHAMI

À mes chères sœurs ROMAISSA et DOUA

À mes chers frères ABDALLAH, LARBI et Mustapha

À tous mes amis d'enfance et du long parcours scolaire et universitaire.

À toute ma famille

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime

TAIBAOUI Khedidja

Dédicace

Je remercie en premier lieu 'DSEU' le Miséricordieux de ma avoir donné la force, Volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Je dédie ce modeste travail comme un témoignage d'affection et de respect.

À mes très chers parents, pour tout l'amour dont vous m'avez entouré, pour tout ce que vous avez fait pour moi, je ferai de mon mieux pour rester un sujet de fierté à vos yeux avec l'espoir de ne jamais vous décevoir. Que ce modeste travail, soit l'exaucement de vos vœux tant formulés et de vos prières quotidiennes.

À mon cher frère Mohammed Khalil et mes chères sœurs Manal et Salsabil qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

À mes chères amis Halima, Kaouther et Marimane qui m'ont toujours soutenue. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

Khiredine Chaïma

Résumé

Actuellement, Il n'existe aucun traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. Cependant, certains médicaments, en particulier les inhibiteurs du cholinestérase, peuvent aider à ralentir la progression des symptômes de la maladie. Dans notre étude, nous avons utilisé une approche in-silico pour cribler une collection variée de composés provenant de plantes sahariennes pour leur activité inhibitrice à la fois contre l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE). Pour étudier les interactions entre les composés végétaux et les sites actifs des enzymes AChE et BChE, des simulations d'amarrage moléculaire ont été réalisées à l'aide d'AutoDock Vina. Les résultats indiquent que les ligands M13 et M14 ont une contribution significative à l'inhibition de ces enzymes, presque comparable au Donépizil, ce qui pourrait ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer. La molécule prometteuse présente des profils ADMET favorables, ce qui suggère son potentiel en tant qu'inhibiteur de l'AChE et de la BChE. D'autres études in vivo sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer ; AutoDock Vina ; Docking moléculaire ; AChE ; BChE ; ADMET.

Abstract

Currently, there is no available drug treatment for Alzheimer's disease. However, certain medications, particularly cholinesterase inhibitors, can help slow down the progression of the disease symptoms. In our study, we utilized an in-silico approach to screen a diverse collection of compounds from Saharan plants for their inhibitory activity against both acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE). To investigate the binding interactions between the plant compounds and the active sites of AChE and BChE enzymes, molecular docking simulations were conducted using AutoDock Vina. The results indicate that the ligands M13 and M14 make a significant contribution to the inhibition of these enzymes, almost comparable to Donepezil, which could slow the progression of Alzheimer's disease. The promising ligand has favourable ADMET profiles, suggesting its potential as an inhibitor of AChE and BChE. Further in vivo studies are required to confirm these results.

Key-words: Alzheimer's disease; AutoDock Vina; molecular docking; AChE; BChE;ADMET.

الملخص

حالياً، لا يوجد علاج دوائي متاح لمرض الزهايمر. ومع ذلك، هناك بعض الأدوية، وخاصة مثبطات الكولينستراز، التي يمكن أن تساعد في تباطؤ تطور أعراض المرض. في دراستنا، استخدمنا نهجاً حاسوبياً لتصفية مجموعة متنوعة من المركبات المستخلصة من نباتات الصحراء لتقييم نشاطها المثبط على الكولين ستراز الأسيلة (AChE) والكولين ستراز البوتيريلية (BChE). تم إجراء محاكاة الالتحام الجزيئي باستخدام برنامج AutoDock Vina لدراسة التفاعلات الترابطية بين المركبات النباتية ومواقع التفاعل النشطة في إنزيمات AChE و BChE. تشير النتائج أن المركبات M13 و M14 تساهم بشكل كبير في تثبيط هذه الإنزيمات، والتي يمكن مقارنتها تقريباً بـ Donepezil، والتي يمكن أن تبطئ من تطور مرض الزهايمر. تتمتع هذه المركبات بخصائص ADMET إيجابية، مما يشير إلى إمكانية استخدامه كمنشط لـ AChE و BChE. ومع ذلك، من الضروري إجراء دراسات تجريبية إضافية لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، AutoDock Vina، الالتحام الجزيئي، AChE، BChE ;ADMET.

List des figures

Figure 1 : Représentation des plaques amyloïde et les dégénérescences neuro-fibrillaire.....	5
Figure 2 : Images TEP-amyloïde (en haut, coupes axiales) et TEP-tau (en bas, coupes coronales) obtenues chez un patient amnésique non Alzheimer (à gauche) et chez un patient amnésique Alzheimer (à droite)	6
Figure 3 : IRM comparatif du cerveau d'une personne saine (à droite) et d'un patient Alzheimer (à gauche).....	6
Figure 4 : Les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	7
Figure 5 : Représentation de la structure 3D de l'AChe (PDB ID: 4M0E) ,La structure de 4M0E a au total 2 chaines identiques A , B ; chaque chaine contient 542 acides aminés et un poids totale 121.12 kDa	9
Figure 6 : Hydrolase de l'acétylcholine par l'AChe au niveau de synapse	9
Figure 7 : Représentation de la structure 3D de l'BChE (PDB ID: 1P0P) ,La structure de 1P0P a au total une seul chaîne protéique : A , La chaine contient 542 acides aminés et un poids total : 62,05 kDa.....	10
Figure 8 : Interface de la page d'accueil de RCSB PDB.....	12
Figure 9 : Interface graphique de Chemdraw.....	13
Figure 10 : Interface graphique de AutoDock tools.....	13
Figure 11 : Interface d'accueil du PyMol	14
Figure 12 : Interface d'accueil du Discovery Studio Visualizer.....	14
Figure 13 : Positon du site actif dans la boite de grille de le protéine AChE (4M0E)	17
Figure 14 : Positon du site actif dans la boite de grille de le proteine BChE (1P0P)	17
Figure 15 : Site actif de l'AChe, (PDB :4M0E)	22
Figure 16 : Site actif de la butyrylcholinestérase humaine (hBuChE), (PDB : 1P0I)	23
Figure 33 : Analyse visuelle des interactions Molécule17-AChE.....	26
Figure 34 : Analyse visuelle des interactions Molécule18-AChE.....	27
Figure 35 : Analyse visuelle des interactions Molécule19-AChE.....	27
Figure 36 : Analyse visuelle des interactions Molécule20-AChE.....	28
Figure 37 : Analyse visuelle des interactions Molécule21-AChE.....	29
Figure 38 : Analyse visuelle des interactions Molécule22-AChE.....	29
Figure 55 : Analyse visuelle des interactions Molécule17-BChE.....	32
Figure 56 : Analyse visuelle des interactions Molécule18-BChE.....	33
Figure 57 : Analyse visuelle des interactions Molécule19-BChE.....	33
Figure 58 : Analyse visuelle des interactions Molécule20-BChE.....	34
Figure 59 : Analyse visuelle des interactions Molécule21-BChE.....	35
Figure 60 : Analyse visuelle des interactions Molécule22-BChE.....	35
Figure 61 : La superposition des meilleurs inhibiteurs	43

List des tableaux

Tableau 1 : Représentation 2D des ligands utilisé dans le Docking moléculaire	18
Tableau 2 : Structure 2D des médicaments utilisé dans le Docking moléculaire	20
Tableau 3 : Les résultats du Doking moléculaire Ligand-AChE	24
Tableau 4 : Les résultats de Doking moleculaire Ligand-BChE	30
Tableau 5 : Propriétés physicochimiques des ligands.....	36
Tableau 6 : Propriétés de chimie médicale des molécules.....	36
Tableau 7 : Propriété d'absorption des ligands.....	37
Tableau 8 : Propriété de distribution des ligands.....	37
Tableau 9 : Propriété de métabolisme des ligands.....	38
Tableau 10 : Propriété d'excrétion des ligands.....	38
Tableau 11 : Propriété de toxicité des ligands	39
Tableau 12 : Propriétés physicochimiques des médicaments	39
Tableau 13 : Propriétés de chimie médicale des médicaments	39
Tableau 14 : Propriété d'absorption des médicaments	40
Tableau 15 : Propriété de distribution des médicaments	40
Tableau 16 : Propriété de métabolisme des ligands.....	40
Tableau 17 : Propriété d'excrétion des médicaments	40
Tableau 11 : Propriété de toxicité des ligands	40

Liste des abréviations

2D: Structure bidimensionnelle

3D: Structure tridimensionnelle

ACh : Acétyle choline

AChE: Acétylcholinestérase

AM: Amarrage Moléculaire

APP: Amyloide Precursor Protein (Protéine précurseur de l'amyloïde)

BChE: Butyrylcholinestérase

CHAT : Choline acétyle transférase

DNF: Dégénérescences neuro-fibrillaires

hAChE: Acétylcholinestérase humaine

HACHT : high-affinity choline transporter

hBChE: Butyrylcholinestérase humaine

HC-3 : Hémicolinium-3

IC₅₀: La constante inhibitrice a 50 %

IRM: Imagerie par résonance magnétique

MA: Maladie d'Alzheimer

MMS: Mini Mental State

PDB: Protein Data Bank (banque des données de protéine)

Protéine T: Protéine tau

SCPD: Les symptômes psycho-comportementaux

TEP: Tomographie par émission de positons

VACHT : vesicular ACh transporter

Table des Matières

REMERCIEMENT	II
DEDICACE	III
RESUME.....	V
ABSTRACT.....	V
الملخص.....	V
LIST DES FIGURES	VI
LIST DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	VIII
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	2
1. DEFINITION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	3
2. SYMPTOMES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	3
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE ALZHEIMER	4
3.1. UNE DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE.....	4
3.2. DES PLAQUES AMYLOÏDES, OU PLAQUES SENILES.....	4
3.3. L'HYPOTHESE QUI PREVAUT ACTUELLEMENT EST CELLE DE LA « CASCADE AMYLOÏDE »	4
4. DIAGNOSTIQUE.....	5
4.1. LES EXAMENS CLINIQUES DU PATIENT	5
4.2. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	6
5. STRATEGIES DE TRAITEMENT	7
6. SYNTHÈSE ET CATABOLISME DE L'ACÉTYLCHOLINE (ACH)	8
7. L'ACÉTYLCHOLINESTERASE	8
8. LA BUTYRYLCHOLINESTERASE (BCHE).....	9
CHAPITRE 2 : MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	11
1. MICRO-ORDINATEUR.....	12
2. BANQUES DE DONNEES	12
2.1. PROTEIN DATA BANK (PDB).....	12
2.2. PUBCHEM.....	12
3. PROGRAMMES ET LOGICIEL UTILISES	13
3.1. CHEMDRAW	13
3.2. AUTODOCK VINA	13

3.3.	PYMOL	14
3.4.	DISCOVERY STUDIO VISUALISER	14
4.	DOCKING MOLECULAIRE	15
4.1.	PREPARATION DE L'ENZYME.....	15
4.2.	PREPARATION DE LIGAND	16
4.3.	PREPARATION DU BOX.....	16
CHAPITRE 3 : RÉSULTATS ET DISCUSSION.....		21
1.	SITE ACTIF DE L'ACETYLCHOLINE ESTERASE.....	22
2.	SITE ACTIF DE LA BUTYRYLCHOLINESTERASE.....	23
3.	RESULTAT DE DOCKING MOLECULAIRE.....	23
3.1.	L'ETUDE DES INTERACTIONS LIGAND-ACHÉ.....	24
3.2.	L'ANALYSE VISUELLE DES INTERACTIONS LIGAND-ACHÉ	26
3.3.	ÉTUDE DES INTERACTIONS LIGAND-BChE.....	30
3.4.	L'ANALYSE VISUELLE DES INTERACTIONS LIGAND-BChE	32
4.	RESULTATS DE L'ETUDE "ADMET" DES LIGANDS.....	36
4.1.	PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES.....	36
4.2.	CHIMIE MEDICALE	36
4.3.	ABSORPTION.....	37
4.4.	DISTRIBUTION	37
4.5.	METABOLISME	38
4.6.	EXCRETION	38
4.7.	TOXICITE.....	39
5.	RESULTATS DE L'ETUDE "ADMET" DES MEDICAMENTS	39
5.1.	PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES.....	39
5.2.	CHIMIE MEDICALE	39
5.3.	ABSORPTION.....	40
5.4.	DISTRIBUTION	40
5.5.	METABOLISME	40
5.6.	EXCRETION	40
5.7.	TOXICITE.....	40
6.	DISCUSSION DES RESULTATS.....	41
CONCLUSION.....		46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		48

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les causes de la démence varient, mais la maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente ces derniers temps dans le monde. Au début du XXe siècle, *Alois Alzheimer* et *Otto Binswanger*, deux neuropsychiatres et pathologistes de renom, faisaient la distinction entre les maladies cérébrovasculaires et la démence syphilitique. En 1970, *Tomlinson et al.* a publié la première étude à grande échelle sur la "démence athéroscléreuse", montrant que la maladie cérébrovasculaire est la principale cause de déclin cognitif chez environ un tiers des personnes âgées atteintes de démence, et environ un tiers de ces patients ont indiqué que c'était la seule cause trouvée dans un sixième (Dubois & Michon, 2015).

La démence au sens moderne du terme consiste en une perte d'autonomie cognitive et d'adaptations comportementales qui survient au terme d'un processus de détérioration progressive et dont la gravité est telle qu'elle affecte tous les aspects de la vie quotidienne du patient, vie professionnelle, familiale et sociale (Vellas & Robert, 2013).

Les symptômes psycho-comportementaux sont souvent associés à des troubles cognitifs et à une perte d'autonomie dans la maladie d'Alzheimer. Un diagnostic précoce est important car ces symptômes accélèrent le déclin cognitif, conduisent à une hospitalisation plus précoce et ont un impact négatif sur l'environnement du patient. Le diagnostic est plus ou moins simple, selon la nature des symptômes du patient. C'est une des raisons pour lesquelles il est important de questionner l'accompagnateur habituel du patient. Sa fréquence augmente à mesure que la déficience cognitive s'aggrave, mais elle peut être observée avant le début de la perte de mémoire. Les symptômes les plus courants sont l'apathie, la dépression et l'anxiété. Le traitement de ces maladies devrait principalement impliquer des approches non médicamenteuses. En cas d'échec, l'objectif secondaire est de recourir à un traitement pharmacologique en veillant à minimiser la prescription de molécules anticholinergiques. La pharmacothérapie ne doit pas être utilisée pour prévenir les symptômes neuropsychiatriques. Certains traitements de la maladie d'Alzheimer (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, butyrylcholinestérase) ont des effets modérés et durables sur les symptômes comportementaux (David *et al.*, 2010).

Dans cette étude *in-silico*, nous avons travaillé sur deux enzymes (Acétylcholinestérase "AChE" et Butyrylcholinestérase "BChE") avec 22 molécules extraites de plantes médicinales, pour connaître leur activité inhibitrice et les comparer aux médicaments commerciaux actuels. Afin d'obtenir des bons résultats qui aident à traiter la maladie d'Alzheimer.

*RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES*

1. Définition de la maladie d'Alzheimer

Il s'agit d'une maladie neuro-dégénérative qui entraîne une perte progressive des capacités cognitives et fonctionnelles en l'absence de traitement (Delrieu & Vellas, 2020).

Ce que l'on sait actuellement sur la maladie d'Alzheimer :

C'est une véritable maladie et non un simple symptôme de vieillissement comme le montre le cerveau intact de centenaires sans aucun signe d'athérosclérose et quasiment sans dépôts amyloïdes ni dégénérescence neurofibrillaire.

C'est une maladie lentement progressive, se développant au long d'une période d'au moins 20 à 30 ans et suivant une dissémination topographique stéréotypée, touchant d'abord l'hippocampe et les régions qui permettent la mémorisation et progressant vers les régions. (Billot, J. P. 2012).

2. Symptômes de la maladie d'Alzheimer

Les symptômes cognitifs

- Trouble de la mémoire. (Wainsten, 2012)
- Trouble du langage (Aphasie). (Wainsten, 2012)
- Trouble de la reconnaissance (Agnosie). (Doudrich *et al.*, 2006)
- Des Trouble du geste (Apraxie). (Doudrich *et al.*, 2006)

Les symptômes non cognitifs

- Une perte d'initiative. (Gervais *et al.*, 2020)
- Des troubles du sommeil (Des figures et des épisodes confusionnels dans les stades modérés et sévères). (Rigaud, 2001)
- Des idées délirantes, des hallucinations. (Gervais *et al.*, 2020)
- Une exiété (Une irritabilité possible dès le début de l'MA), Des épisodes d'agitation et des comportements agressifs. (Mega *et al.*, 1996)

Les symptômes non cognitifs ou les symptômes psycho-comportementaux :

- Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) sont l'une des manifestations majeures de la maladie d'Alzheimer (MA). Associés aux troubles cognitifs, ils sont retrouvés tout au long de l'évolution de la maladie et contribuent à la perte d'autonomie du patient (Benoit *et al.*, 2003).

3. Physiopathologie de la maladie Alzheimer

Elle est discutée depuis des décennies. La découverte de la plaque amyloïde et des dégénérescences neurofibrillaires par Aloïs Alzheimer a donné lieu à l'hypothèse de la cascade amyloïde, elle-même soutenue par les formes génétiques de la maladie, et plus récemment par les essais thérapeutiques impliquant un anticorps monoclonal anti-amyloïde. Le moment de la révélation clinique de la maladie d'Alzheimer dépend des nombreux facteurs influençant la réserve cognitive (Krolak-Salmon, 2020).

3.1. Une dégénérescence neurofibrillaire

C'est une accumulation, sous forme de fibre, au sein des neurones, de protéine tau (un composant essentiel de la stabilité du cytosquelette et du transport axonal rapide) anormalement phosphorylée. C'est un processus dégénératif affectant l'hippocampe chez les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer, la régénérescence neurofibrillaire peut progresser vers les régions corticales associatives, selon un schéma établi, séquentiel et hiérarchique. À ce stade, les dépôts amyloïdes sont importants (Buée & Delacourte, 2002).

3.2. Des plaques amyloïdes, ou plaques séniles

Aussi appelées plaques neuritiques, elles sont composées d'agrégats de peptides bêta-amyloïdes interneuronale. Cette protéine résulte d'un clivage aberrant par des bêta-sécrétases et gamma-sécrétases d'une glycoprotéine membranaire, protéine précurseur de l'amyloïde (APP) (Serrano-Pozo *et al.*, 2011).

3.3. L'hypothèse qui prévaut actuellement est celle de la « cascade amyloïde »

Elle suppose que les différents facteurs de risque âge, génétique, environnement - se superposent pour entraîner la formation de plaques amyloïdes. Celles-ci, par une succession de réactions, notamment inflammatoires, activent de manière anormale les protéines Tau, qui à leur tour s'accumulent, altérant la communication entre les neurones et entraînent leur dégénérescence et leur mort. Ces lésions sont présentes de nombreuses années avant l'apparition des symptômes de la maladie : une quinzaine d'années pour les plaques amyloïdes et une dizaine d'années pour la protéine Tau.

Néanmoins, cette théorie n'explique que partiellement la maladie. Des études génétiques ont récemment identifié d'autres mécanismes ou fonctions qui seraient également impliquées dans son développement (métabolismes lipidique et glucidique, immunité innée...) (Jean-Charles, 2020).

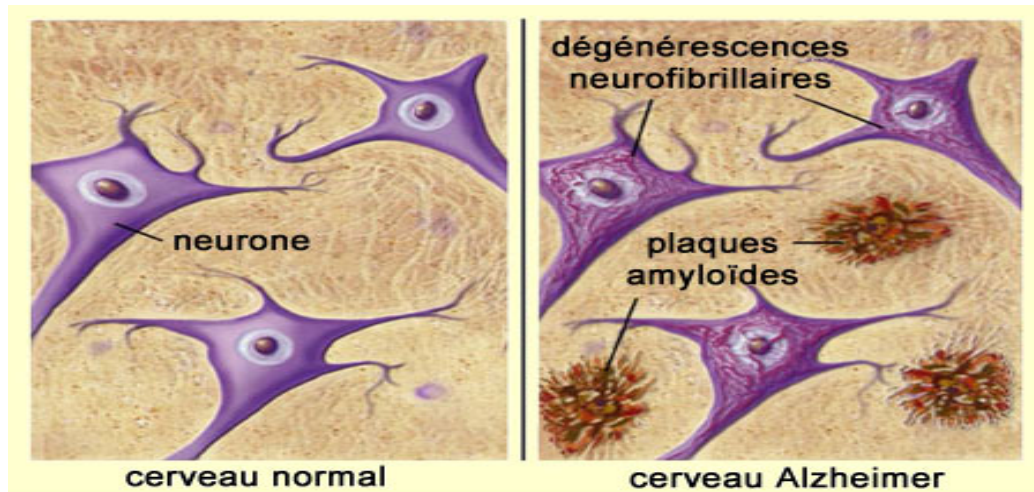


Figure 1 : Représentation des plaques amyloïde et les dégénérescences neuro-fibrillaire

D'après: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cl/d_08_cl_alz/d_08_cl_alz_1a.jpg

4. Diagnostique

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur plusieurs étapes ; nous pouvons résumer ces étapes en deux :

4.1. Les examens cliniques du patient

Cela implique une série de tests pour évaluer les fonctions cognitives, telles que la mémoire, l'attention, la résolution de problèmes et la capacité de penser abstraitement par des médecins spécialisés (un neurologue, neuropsychologue et psychiatrie), parmi les tests utilisés, le MMS « Mini Mental State Le MMS est une évaluation cognitive conçue pour détecter les signes de démence et de MCI. Il évalue principalement les capacités langagières, mais examine également d'autres domaines cognitifs tels que l'orientation, l'enregistrement, l'attention, la mémoire et les compétences visuospatiales (Mirza *et al.*, 2022).

4.2. Les examens complémentaires

La technologie de neuroimagerie est largement utilisée pour identifier les biomarqueurs pertinents dans le cerveau humain pour le diagnostic de la MA et du MCI.

Résonance magnétique (IRM) et l'étude du métabolisme cérébral en tomographie par émission de positons (TEP) peuvent aider à identifier les modifications cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer. Ce qui peut aider à comprendre les altérations de l'anatomie et de la fonction du cerveau associées à la MA. Par conséquent, il joue un rôle crucial dans l'évaluation et le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Saint-Aubert *et al.*, 2012).

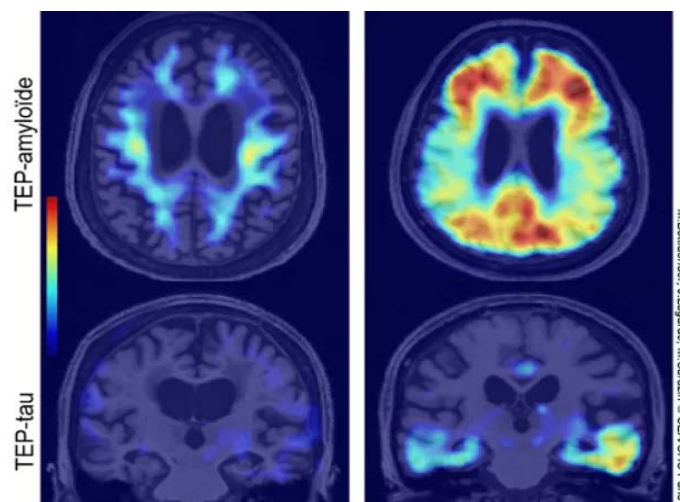


Figure 2 : Images TEP-amyloïde (en haut, coupes axiales) et TEP-tau (en bas, coupes coronales) obtenues chez un patient amnésique non Alzheimer (à gauche) et chez un patient amnésique Alzheimer (à droite)

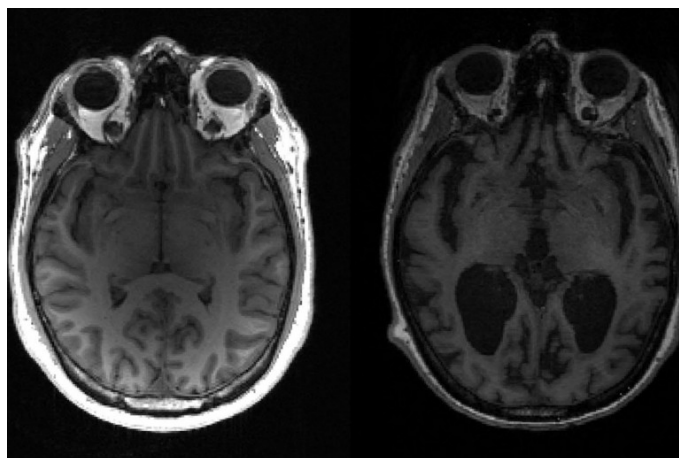


Figure 3 : IRM comparatif du cerveau d'une personne saine (à droite) et d'un patient Alzheimer (à gauche)

5. Stratégies de traitement

Le traitement de la maladie d'Alzheimer vise principalement à ralentir la progression de la maladie, à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie du patient. Il n'existe pas de traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer, mais certains médicaments peuvent aider à contrôler les symptômes. Les traitements couramment utilisés pour la maladie d'Alzheimer comprennent les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

L'approche du traitement de la démence d'Alzheimer a été fortement modifiée par les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Les inhibiteurs connus de l'acétylcholinestérase comprennent la *Galantamine*, le *Donépézil*, la *Rivastigmine*, le *Memantine* et la *Quinazoline*. Ces composés sont souvent utilisés comme composés de référence pour la découverte de nouveaux composés. Ces médicaments restent néanmoins un traitement purement symptomatique et ne semblent pas modifier l'évolution de la maladie (Peitzika & Pontiki, 2023).

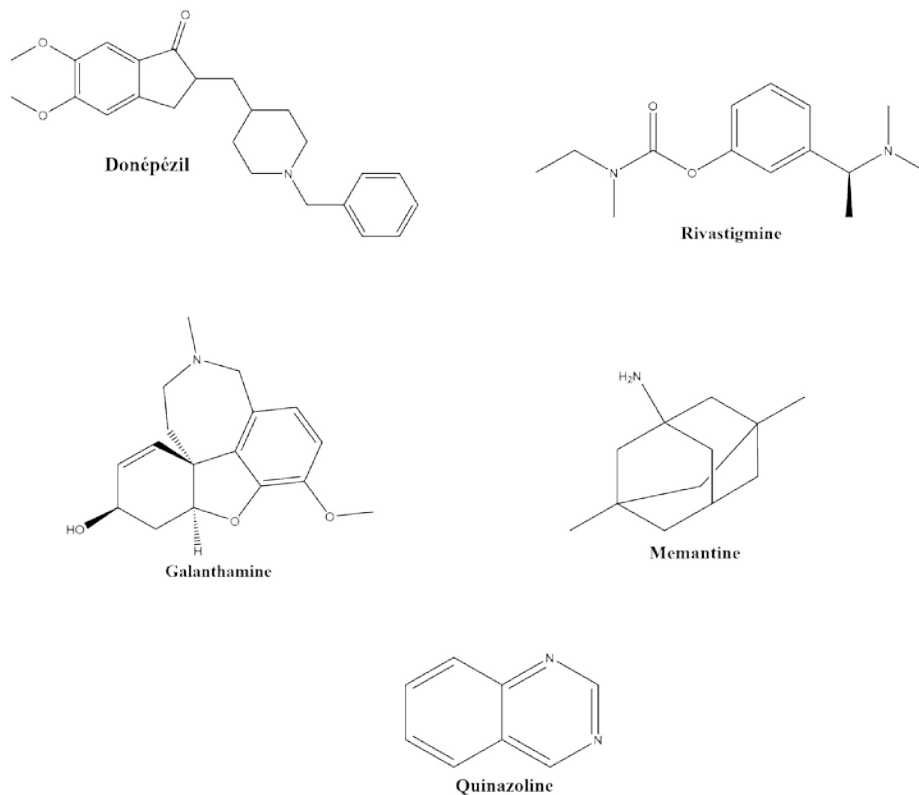


Figure 4 : Les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

6. Synthèse et catabolisme de l'acétylcholine (ACh)

La synthèse d'ACh est réalisée par la choline acétyl transférase (ChAT). La ChAT permet la liaison entre une molécule d'acétyl co-enzyme A (CoA, un métabolite d'origine mitochondriale), et la choline, pouvant provenir de plusieurs sources dont le recyclage de l'ACh libérée et dégradée par l'acétylcholine estérase (AChE). La méthylation de la phosphatidyléthanolamine suivie de l'hydrolyse de la phosphatidylcholine résultante peut également fournir de la choline. Enfin, la choline circulante plasmatique constitue la dernière source. Les terminaisons des neurones cholinergiques expriment à leur membrane un transporteur sodium dépendant de choline dit "de haute affinité" (HChT, pour high-affinity choline transporter), qui permet l'entrée de choline. Le transporteur HChT est la cible de bloquants, parmi lesquels l'hémicolinium-3 (HC-3). Après sa synthèse par la ChAT dans les terminaisons, l'ACh est chargée dans les vésicules synaptiques par le VChT (pour *vesicular* ACh transporter). L'AChE, qui permet la dégradation rapide de l'ACh après son action, est présente au niveau de toutes les cellules répondant à une stimulation cholinergique. Elle présente une distribution très large dans le SNC. La ChAT n'est présente qu'au niveau des cellules qui synthétisent l'ACh. C'est pour cette raison que cette dernière est considérée comme le marqueur idéal des cellules cholinergiques (Mesnage, 2013).

7. L'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase appartient à la famille des enzymes carboxylestérases, de type-B, l'AChE est une enzyme qui joue un rôle important dans le système nerveux en dégradant le neurotransmetteur acétylcholine. L'acétylcholine est un messager chimique libéré par les cellules nerveuses pour transmettre des signaux à travers la synapse.

La butyrylcholinestérase possède des propriétés enzymatiques uniques et est largement distribuée dans le système nerveux, suggérant son implication potentielle dans la fonction neuronale. A des propriétés biochimiques et joue un rôle important dans la neurotransmission cholinergique et peut être impliquée dans d'autres fonctions du système nerveux et des maladies neurodégénératives.

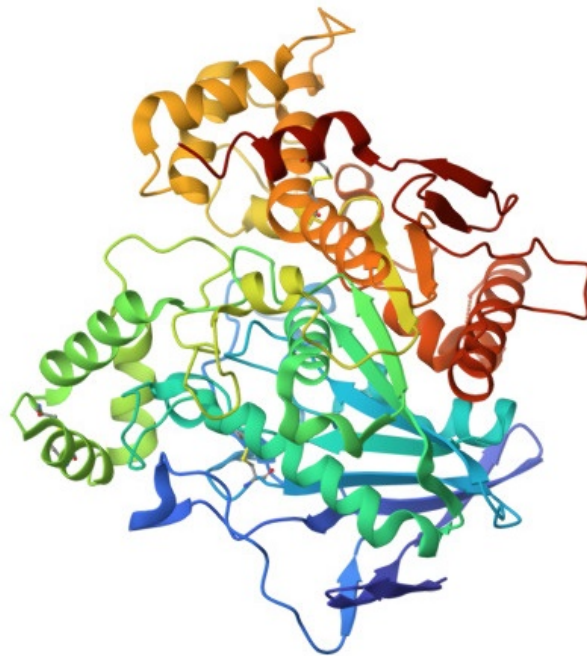


Figure 7 : Représentation de la structure 3D de l'BChE (PDB ID: 1P0P) ,La structure de 1P0P a au total une seule chaîne protéique : A , La chaîne contient 542 acides aminés et un poids total : 62,05 kDa

MATERIELS

Et

METHODES

1. Micro-ordinateur

Tous les programmes que nous avons utilisés dans notre étude ont été installés sur un ordinateur portable exécutant la version professionnelle du système d'exploitation *Windows 11* (64 bits). Ce portable dispose d'une mémoire libre de 8Go et d'un processeur 2.50 GHz. *Intel(R) Core(TM) i5-6ème* génération.

2. Banques de données

2.1. Protein Data Bank (PDB)

La banque de données sur les protéines (PDB) est un référentiel de données structurales 3Ds de protéines et d'acides nucléiques. Ces données, obtenues principalement par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN, C'est le référentiel central de structure 3D de l'enzyme acétylcholinestérase peuvent être consultées et téléchargées gratuitement directement depuis le site web : <https://www.rcsb.org/>.

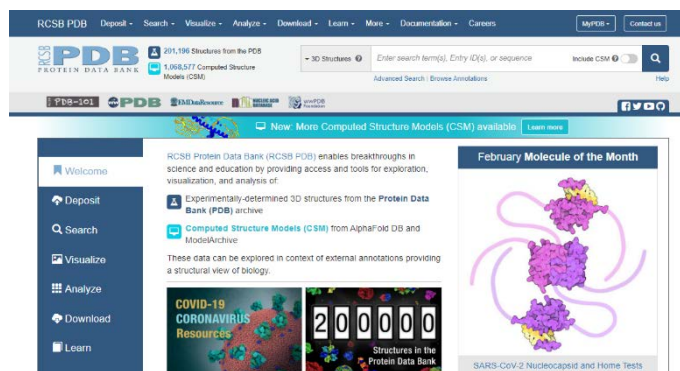


Figure 8 : Interface de la page d'accueil de RCSB PDB

2.2. Pubchem

Cette banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le National center for Biotechnology Information (NCBI) a été utilisée pour la recherche et le téléchargement des conformations tridimensionnelles similaires de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Cette chimiothèque est consultée gratuitement via une interface utilisateur Web :

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

3. Programmes et logiciel utilisés

3.1. ChemDraw

ChemDraw est un logiciel de dessin de molécules couramment utilisé en chimie et en biochimie pour créer et modifier des diagrammes de structures et de réactions chimiques. Il est développé par la société PerkinElmer, et est largement utilisé dans la recherche universitaire et industrielle pour créer des figures de qualité de publication, peuvent être téléchargés depuis le site web de la société PerkinElmer : <https://perkinelmerinformatics.com/products/research/chemdraw>

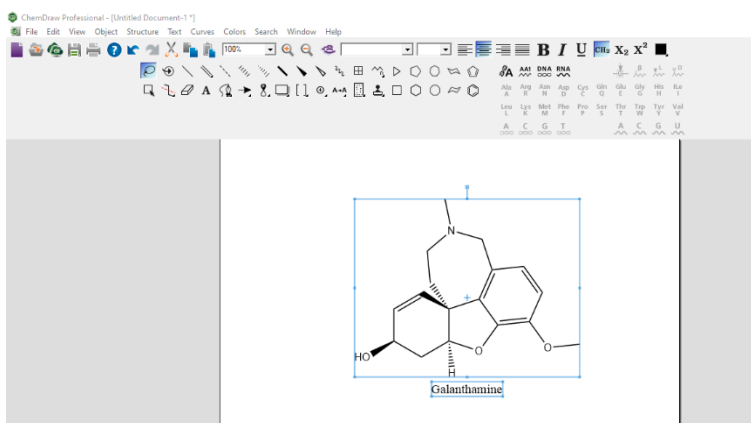


Figure 9 : Interface graphique de Chemdraw

3.2. AutoDock Vina

AutoDock Vina, créé par le Dr Oleg Trott, est l'un des logiciels appropriés et fiables disponibles et efficace pour la découverte de médicaments, l'amarrage moléculaire et le criblage virtuel. Vina offre une capacité à multiples facettes, un taux de performance élevé et une précision améliorée pour faciliter une utilisation sans effort. Ce logiciel peut être utilisé à l'aide d'AutoDockTools (ADT) ou d'instructions en ligne de commande (Trott & Olson, 2010).

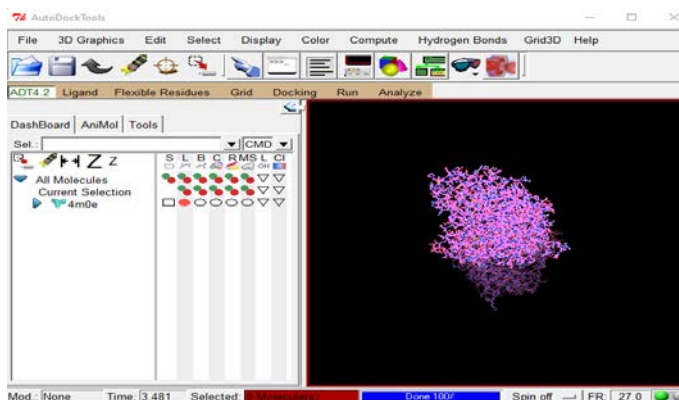


Figure 10 : Interface graphique de AutoDock tools

3.3. PyMOL

PyMOL, développé par Warren Lyford DeLano, est un système de visualisation moléculaire basé sur une plateforme open source. Il est capable de générer des représentations 3D visuellement étonnantes de petites molécules et de grandes macromolécules biologiques. PyMOL est l'un des rares outils open source disponibles à des fins éducatives, en particulier dans le domaine de la biologie structurale. Il est accessible à des utilisateurs de différents horizons scientifiques et éducatifs. PyMOL est actuellement distribué par *Schrödinger, Inc.*

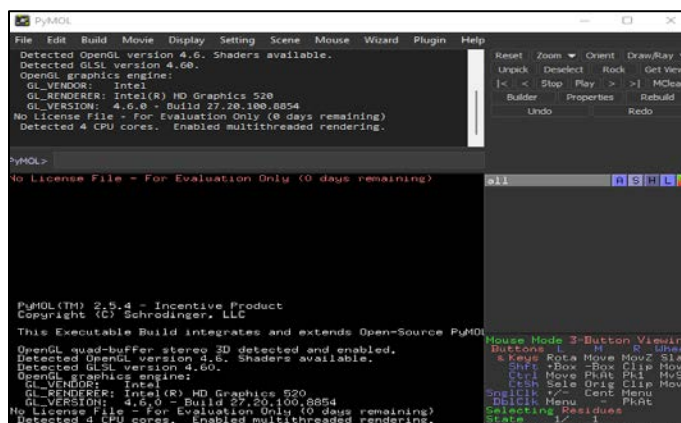


Figure 11 : Interface d'accueil du PyMol

3.4. Discovery Studio Visualiser

Le BIOVIA Discovery Studio Visualizer est un logiciel de modélisation moléculaire complet qui offre diverses fonctionnalités avancées. Il permet aux utilisateurs de visualiser, partager et analyser les données sur les protéines et les petites molécules. Dans cette étude, la version 21.1.0.20298 de Discovery Studio a été utilisée pour créer les diagrammes fournis. Ces diagrammes sont particulièrement utiles pour analyser visuellement les interactions enzyme-inhibiteur, fournissant des informations précieuses sur les données.

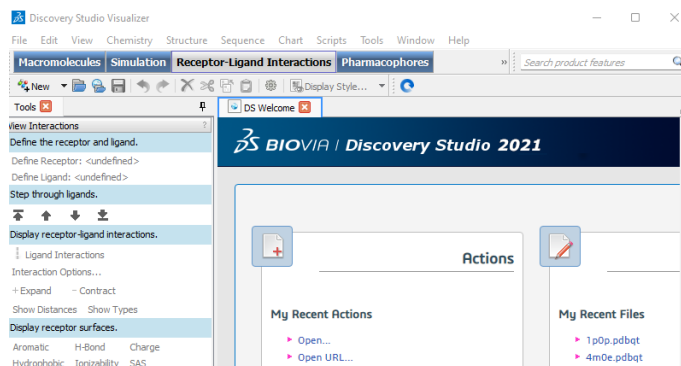


Figure 12 : Interface d'accueil du Discovery Studio Visualizer

4. Docking moléculaire

L'amarrage moléculaire (*Docking moléculaire*) ou la modélisation moléculaire est devenu une partie importante du processus de développement de médicaments. Une stimulation de Docking comprend deux étapes complémentaires :

- ✓ **Le Docking** : est l'étape de sélection qui place le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations possibles.
- ✓ **Le Scoring** : consiste à classer et marquer les affinités entre ligands et la protéine en attribuant des scores ou des énergies d'interaction aux poses obtenues à l'étape précédente.

Au niveau du site actif, les interactions entre la protéine et le ligand s'expriment par la formation de nombreuses liaisons faibles telles que les liaisons hydrogène, les interactions de van der Waals et les interactions hydrophobes.

Deux structures sont nécessaires pour réaliser l'amarrage moléculaire : Dans notre cas, il s'agit d'enzymes et d'inhibiteurs (Bensegueni & Tlili, 2019).

Comme nous l'avons mentionné précédemment, dans ce docking moléculaire, nous avons utilisé un ensemble de programmes (PyMOL, AutoDockTools-1.5.6, AutoDock vina_1_1_2 et Discovery Studio 2021) afin que :

4.1. Préparation de l'enzyme

Nous avons apporté la structure tridimensionnelle de l'enzyme (acétylcholinestérase sous le code 4M0E et butyrylcholinestérase sous le code 1POP sous le format PDB) provient à partir de la base de données de protéines RCSB PDB.

Nous préparons la protéine en l'ouvrant dans le logiciel AutoDockTools, puis supprimons les molécules d'eau, ajoutons la charge de kollman et ajoutons l'hydrogène Polair, cliquer sur sélectionner, sélectionner une chaîne écrire hetatm est ajouté après modifier, supprimer, supprimer l'atome sélectionné puis modifier misc, vérifier les atomes manquants, sélectionner tous les résidus encore une fois cliquer sur modifier, atomes et assigner le type AD4 à la fin nous sélectionnons la grande molécule (le protéine) et l'enregistrons sous forme pdbqt dossier.

4.2. Préparation de ligand

Nous avons téléchargé tous les ligands 3D format SDF à partir de leur ID dans le *PubChem* ; après en l'ouvrant dans le logiciel PyMOL pour exporter le ligand en format pdb, nous pouvons donc le résoudre dans l'AutoDockTools, après nous choisissons la casé ligand, *Input, torsion tree* cliquée sur détecter la racine puis *output* et nous sélectionnons la molécule (le ligand) et l'enregistrons sous forme pdbqt dossier.

4.3. Préparation du Box

Nous ouvrons la protéine et le ligand préparés dans le logiciel AutoDockTools et sélectionnons les acides aminés du site actif qui est dans la chaîne A, on clique sur la grille et nous sélectionnons la protéine après la boîte de grille et nous ajustons les démentions X, Y, Z, l'espacement (angström) et le centre de la boîte de grille X, Y, et Z.

Les démentions X, Y et Z sont :

Démentions de l'ACHÉ	x = 36	y = 34	z = 38
Démentions de l'BChE	x = 36	y = 45	z = 40

L'espacement (angström) :

Espacement (angström) de l'ACHÉ	0.637
Espacement (angström) de l'BChE	0.608

Le centre de la boîte de grille X, Y, et Z sont :

Le centre de la boîte de grille de l'ACHÉ	x = -11.97	y = -43.108	z = 25.217
Le centre de la boîte de grille de l'BChE	x = 137.894	y = 120.595	z = 39.284

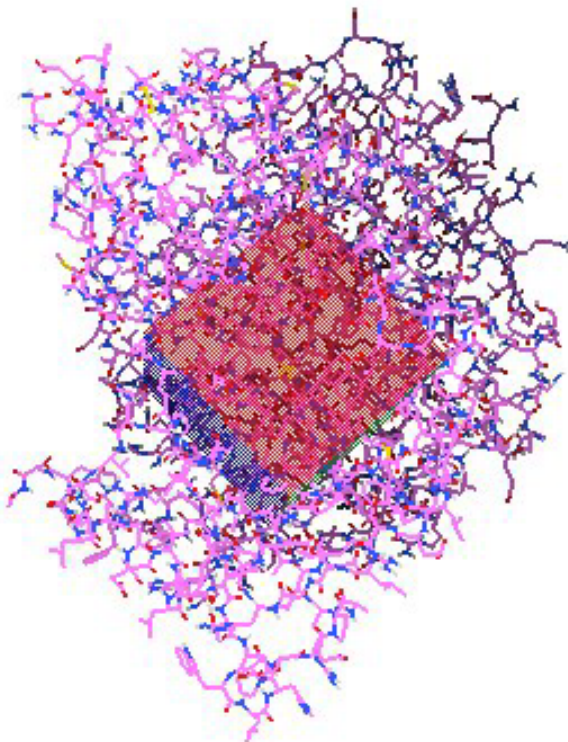


Figure 13 : Positon du site actif dans la boite de grille de le protéine AChE (4M0E)

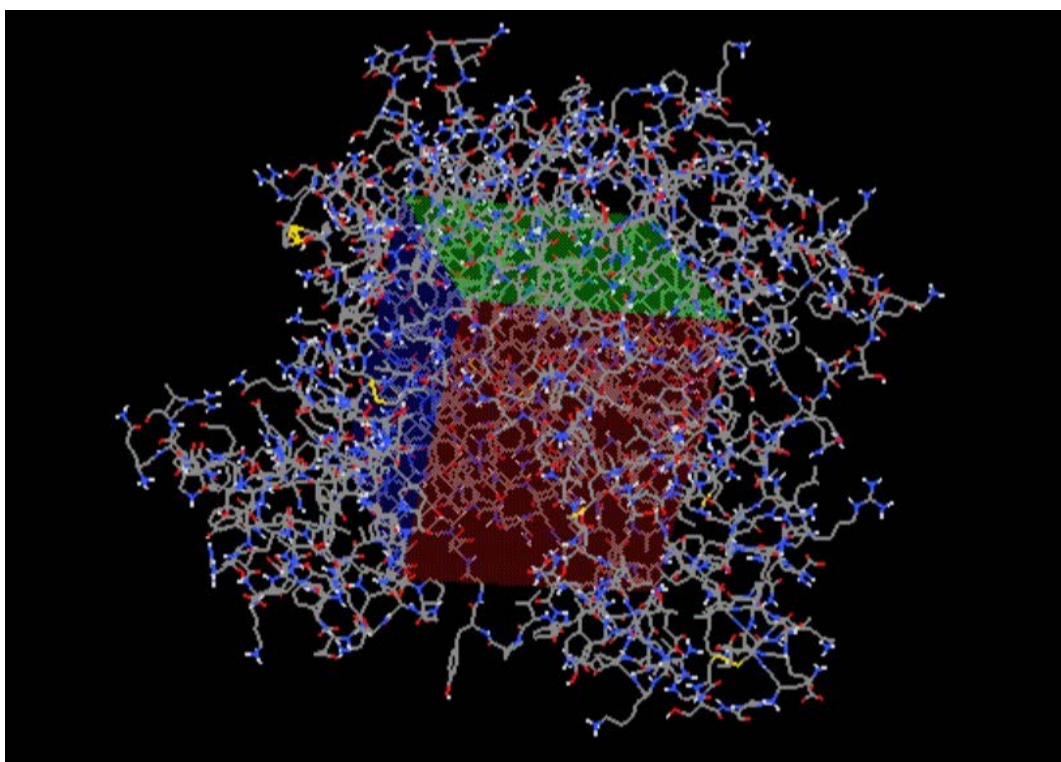


Figure 14 : Positon du site actif dans la boite de grille de le proteine BChE (1P0P)

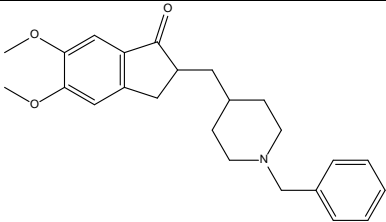
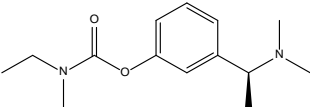
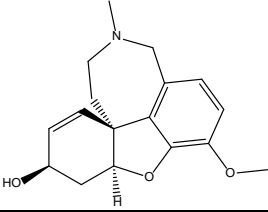
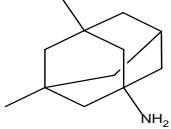
Tableau 1 : Représentation 2D des ligands utilisé dans le Docking moléculaire

N°		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

N°		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

N°		
16		
17		
18		

Tableau 2 : Structure 2D des médicaments utilisé dans le Docking moléculaire

N°	Composé	Structure 2D
19	Donépézil ($C_{24}H_{30}ClNO_3$)	
20	Rivastigmine ($C_{14}H_{22}N_2O_2$)	
21	Galanthamine ($C_{17}H_{21}NO_3$)	
22	Memantine ($C_{12}H_{21}N$)	

RESULTATS

ET

DISCUSSION

1. Site actif de l'acétylcholine estérase

Le site actif de l'AChE est une gorge de 20 Å de profondeur divisée en cinq régions, chacune d'entre elles étant responsable de l'activité de l'enzyme, principalement composée d'acides aminés aromatiques.

La région principale est le site estératique situé à la base de la gorge et contient la triade catalytique (His447, Glu334, et Ser203) à côté se trouve le site anionique, composé de résidus aromatiques (Trp86, Tyr133, Tyr337 et Phe338) les deux autres régions sont les suivantes.

Le trou d'oxyanion composé des résidus (Gly122, Gly121 et Ala204) et la poche acyle créée par les acides aminés aromatiques Phe295 et Phe297. Enfin, le site anionique périphérique (PAS) est situé à l'entrée de la gorge guidant la liaison de nombreux inhibiteurs, le PAS est composé de résidus aromatiques Tyr72, Asp74, Tyr124, Trp286 et Tyr341 dans la hAChE.

Une représentation graphique de la gorge complète est présentée dans la figure 15 (Ochoa *et al.*, 2016).

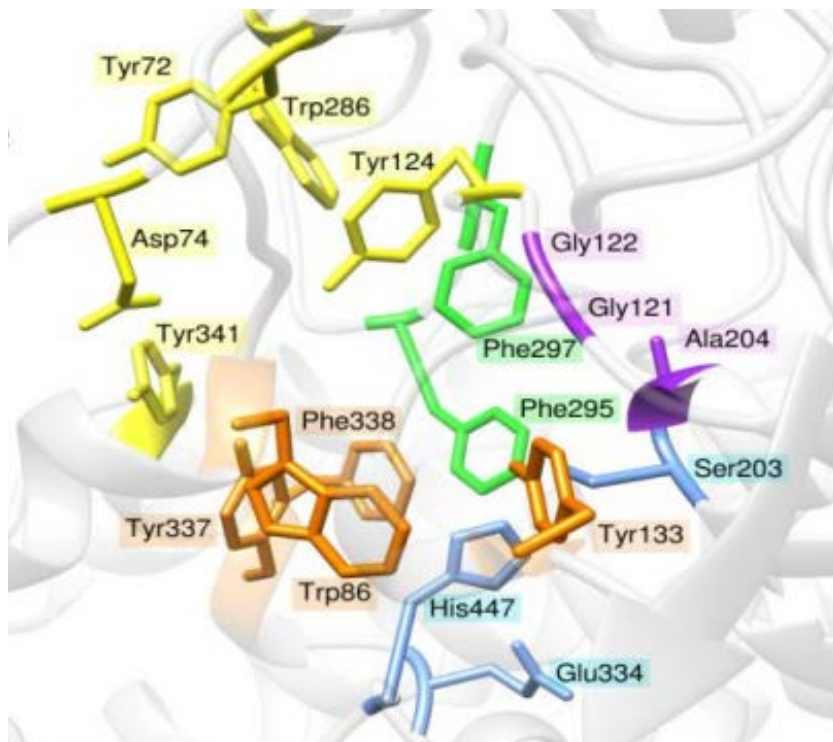


Figure 15 : Site actif de l'AChE, (PDB :4M0E)

Les résidus de PAS colorés en jaune le site anionique coloré en orange la poche acyle colorée en vert le trou oxyanion violet et le site estératique en bleu

2. Site actif de la butyrylcholinestérase

La gorge du site actif de hBChE représentée par une surface grise. Les principaux contributeurs au site périphérique (Asp70, Tyr332 ; Vert), le site de liaison à la choline (Trp82, Tyr128, Phe329 ; Rose), la triade catalytique (Ser198, Glu325, His438 ; Jaune), trou d'oxyanion (Gly116, Gly117, Ala199 ; Bleu) et la poche de liaison à l'acyle (Leu286, Val288 ; Gris) sont représentés par des bâtons.

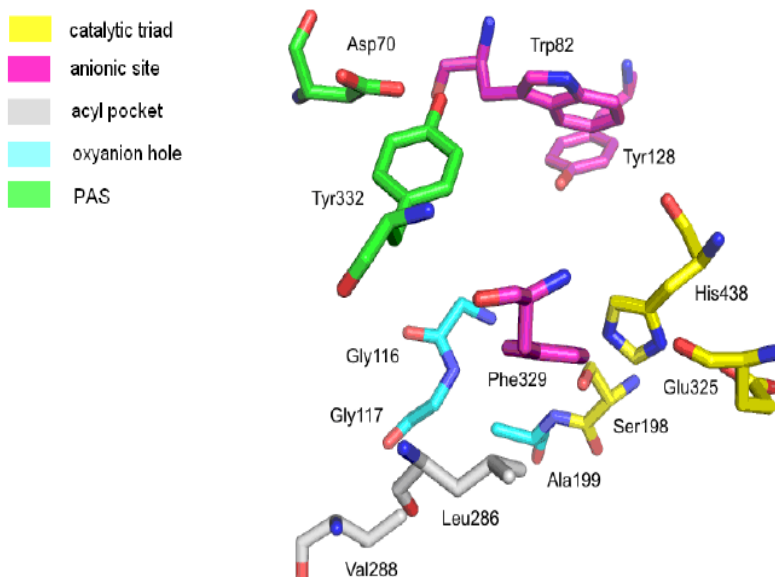


Figure 16 : Site actif de la butyrylcholinestérase humaine (hBuChE), (PDB : 1P0I)

3. Résultat de Docking moléculaire

Dans le but de caractériser les interactions entre inhibiteur-enzyme, Nous avons effectué des expériences en utilisant le programme Discovery Studio pour étudier le positionnement optimal des inhibiteurs dans les sites actifs de deux enzymes (hAChE: 4M0E, hBChE: 1P0P). L'objectif était de prédire le mode d'interaction en trouvant la position correcte du ligand par rapport à son récepteur.

3.1. L'étude des interactions ligand-AChE

Les interactions entre le site actif de l'enzyme hAChE et les ligands ont été comptées lors de l'amarrage moléculaire et les valeurs sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Les résultats du Doking moléculaire Ligand-AChE

N°	Energies (kcal/mol)	Résidus très proches	Type interactions	Distances Å°
1	-9.0	TYR72 TRP286 GLN291 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Liaison hydrogène donneur PI Interaction carbone- hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	2.88 2.90 3.57 3.88
2	-8.4	ASP74 TRP286 VAL294 TYR124 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Sigma Interaction carbone- hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Sigma	1.82 3.75 3.58 2.29 3.58
3	-9.8	SER293 TYR124 ARG296 GLN291 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	2.01 2.37 2.83 2.88 3.96
4	-10.2	SER203 TYR337 TRP86	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Sigma	2.17 2.29 3.50
5	-10.6	PHE295 TRP286	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Sigma	2.24 3.50
6	-9.8	PHE295 VAL294 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène liaison hydrogène carbone Interaction Pi-Pi empilé	3.05 3.41 3.91
7	-9.9	TYR337 TRP286	Défavorable donneur-donneur Interaction Pi-Pi empilé	1.39 3.80
8	-9.2	TYR124 TRP286	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	2.98 3.56
9	-9.5	PHE295 TRP286	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	1.95 3.69
10	-9.2	PHE295 TRP286	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	1.85 3.69
11	-8.5	PHE295 TYR337 TRP286 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé Interaction Pi-Pi empilé	1.90 2.51 3.66 3.97

N°		Energies (kcal/mol)	Résidus très porches	Type interactions	Distances A°
12		-8.7	ASP74 TYR124 SER293 VAL294 TRP286 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène liaison hydrogène carbone Interaction Pi-Pi empilé Interaction Pi-Pi empilé	2.28 2.34 2.81 3.52 3.74 3.93
13		-10.2	PHE295 TYR337 TRP286	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	1.90 2.68 3.93
14		-9.8	PHE295 TYR337	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène	1.74 2.46
15		-8.9	GLY342 TRP286 GLU292	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-anion Interaction Pi-Sigma	2.01 3.75 3.82
16		-8.5	GLU313 PRO235 PRO410 LEU536	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène liaison hydrogène carbonee Interaction Alkyl Interaction Alkyl	2.16 3.51 3.66 3.98
17		-8.3	ARG296 TYR72 PHE295 TRP286 TYR337	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé Interaction Pi-Alkyl	2.41 2.80 3.01 3.97
18		-9.1	SER293 ASP74 ARG296 GLN291 TYR341	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-Pi empilé	2.39 2.52 2.89 3.08
19		-9.3	PHE295 GLU202	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction Pi-anion	2.09 4.42
20		-6.9	TRP286 TYR341	Interaction carbone- hydrogène Interaction Pi-Sigma	3.65 3.74
21		-7.3	PHE295 ASP74	Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène Interaction conventionnelle des liaisons hydrogène	2.77 2.86
22		-7.3	TRP86 TYR337	Interaction Pi-Sigma Interaction Pi-Sigma	3.39 3.76

3.2. L'analyse visuelle des interactions ligand-AChE

Molécule 17

($C_{19}H_{16}ClNO_4$; 357.79g/mol; Acide 2-[1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthylindol-3-yl]acétique).

Le composé chimique connu sous le nom de L'Indométhacin se fixe à l'intérieur de l'enzyme par des interactions conventionnelles de liaisons hydrogène avec **ARG296** et **TYR72**, qui se trouvent dans le PAS, ainsi que dans la poche d'acyl avec le **PHE295**. De plus, il y a des interactions hydrophobes de type Pi-Pi empilées avec **TRP286** du PAS, et des interactions de type Pi-Alkyl avec **TYR337** du site anionique. L'énergie d'interaction entre le ligand et l'enzyme est de **-8,3 kcal/mol**. Le mode de fixation est illustré dans la figure ci-dessous.

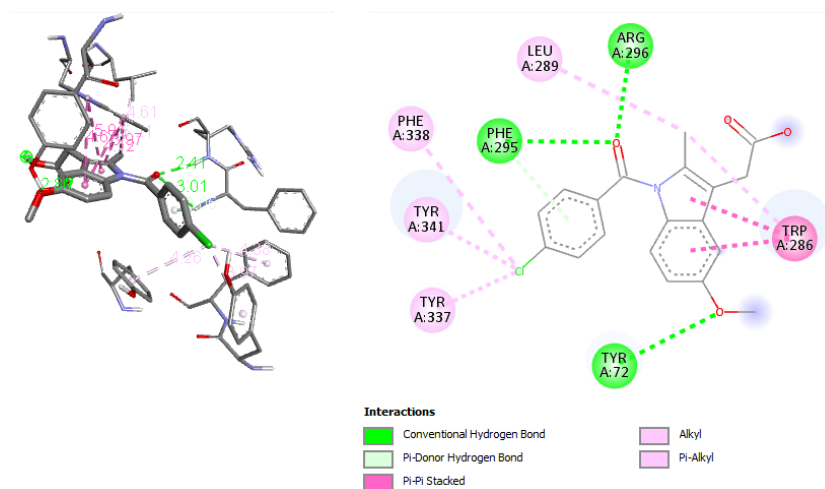


Figure 17 : Analyse visuelle des interactions Molécule17-AChE

Molécule 18

($C_{15}H_{10}O_7$; 302,24 g/mol; 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one).

Le composé chimique connu sous le nom de **Quercétine** se fixe à l'intérieur de l'enzyme dans la région PAS du site actif par des interactions conventionnelles de liaisons hydrogène avec **SER293**, **ASP74**, **ARG296** et **GLN291**. Il établit également une interaction hydrophobe de type Pi-Pi empilé avec le cycle aromatique **TYR341**. L'énergie d'interaction entre le ligand et l'enzyme est de **-9,1 kcal/mol**. Le mode de fixation est illustré dans la figure ci-dessous.

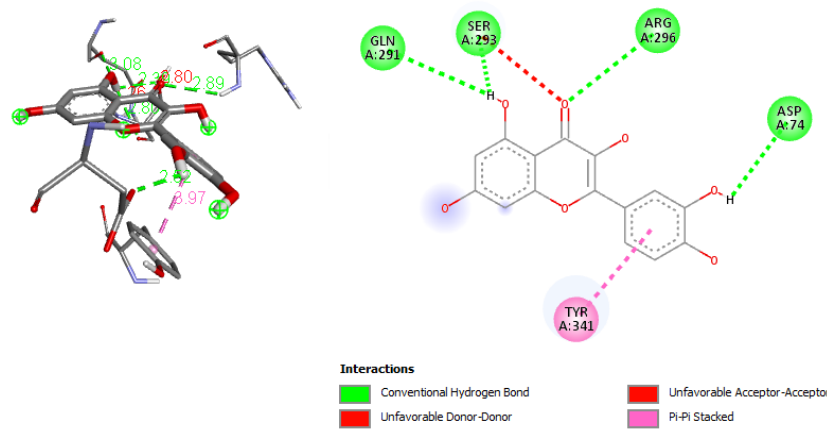


Figure 18 : Analyse visuelle des interactions Molécule18-AChE

Molécule 19

($C_{20}H_{20}O_4$; 324.375g/mol; 2-[(1-benzylpiperidin-4-yl) methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-one; hydrochloride).

Donépézil se fixe à l'intérieur de l'enzyme par des interactions conventionnelles de liaisons hydrogène avec **PHE295** de la poche d'acyl. Il établit également une interaction de type Pi-anion avec **GLU202** située dans le site anionique. L'énergie d'interaction entre le ligand et l'enzyme est de **-9.3 kcal/mol**. Le mode de fixation est illustré dans la figure ci-dessous.

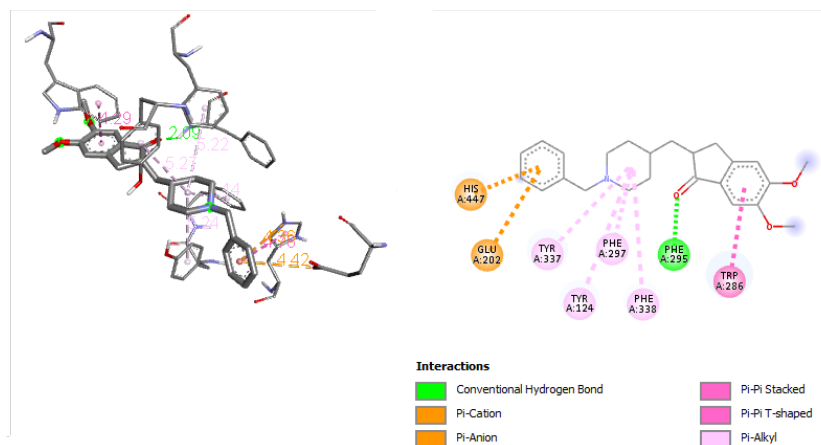


Figure 19 : Analyse visuelle des interactions Molécule19-AChE

Molécule 20

(C₂₀H₂₀O₄; 324.375g/mol; (1S,12S,14R)-9-methoxy-4-methyl-11-oxa-4-azatetracyclo[8.6.1.01,12.06,17]heptadeca-6(17),7,9,15-tetraene-14-ol).

Galanthamine se fixe à l'intérieur de l'enzyme dans la région PAS par des interactions carbone-hydrogène avec **TRP286**. De plus, il établit une interaction de type Pi-sigma avec **TYR341**. L'énergie d'interaction entre le ligand et l'enzyme est de **-6.9 kcal/mol**. Le mode de fixation est illustré dans la figure ci-dessous.

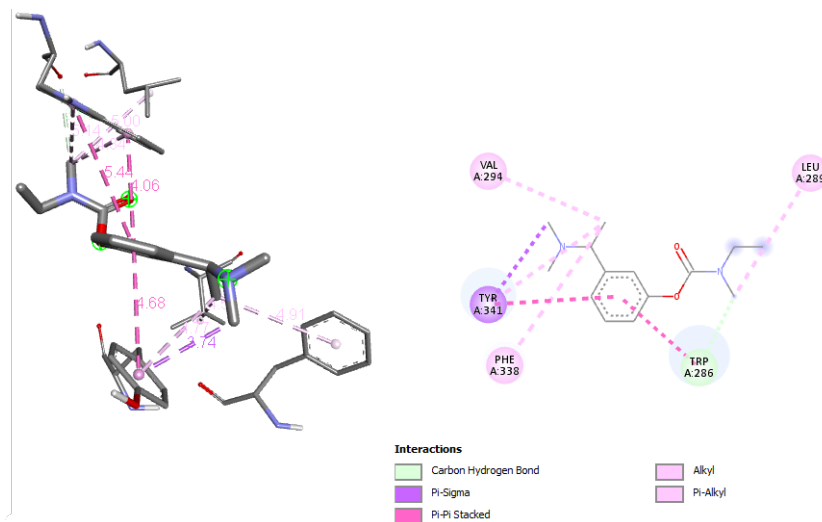


Figure 20 : Analyse visuelle des interactions Molécule20-AChE

Molécule 21

(C₂₀H₂₀O₄; 324.375g/mol; 3,5-dimethyladamantan-1-amine).

La mémantine se lie à l'intérieur de l'enzyme dans deux régions différentes. Elle établit des interactions conventionnelles de liaisons hydrogène avec **PHE295** de la poche dacyl et **ASP74** dans le PAS. L'énergie d'interaction entre le ligand et l'enzyme est de **-7.3 kcal/mol**. Le mode de fixation est illustré dans la figure ci-dessous.

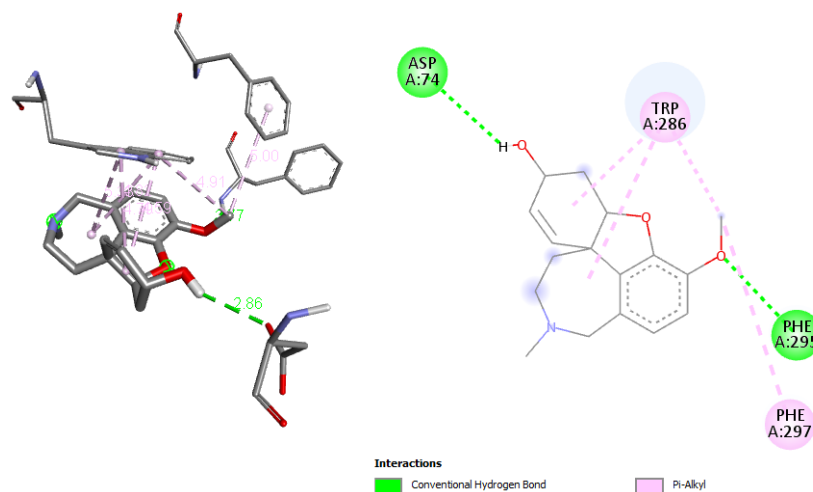


Figure 21 : Analyse visuelle des interactions Molécule21-AChE

Molécule 22

($C_{20}H_{20}O_4$; 324.375g/mol; [3-[(1S)-1-(dimethylamino)ethyl]phenyl] N-ethyl-N-methylcarbamate).

La **rivastigmine** se fixe à l'intérieur du site anionique de l'enzyme par une interaction Pi-sigma avec **TRP86** et **TYR337**. L'énergie d'interaction entre le ligand et l'enzyme est de **-7.3 kcal/mol**. Le mode de fixation est illustré dans la figure ci-dessous.

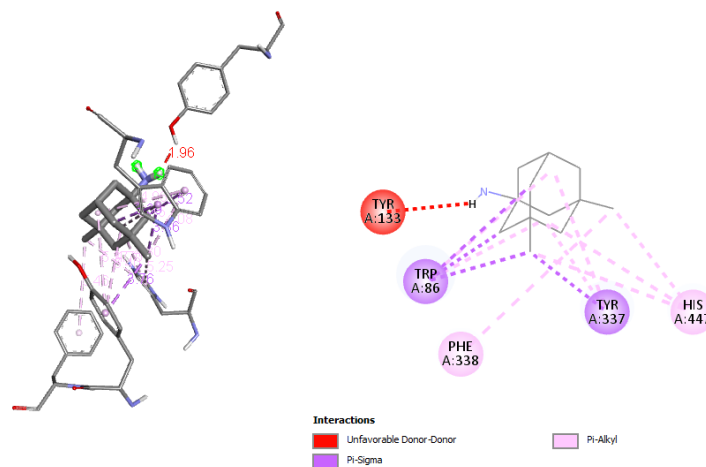


Figure 22 : Analyse visuelle des interactions Molécule22-AChE

3.3. Étude des interactions Ligand-BChE

Les interactions entre le site actif de l'enzyme **BChE** et les ligands ont été comptées lors de l'amarrage moléculaire et les valeurs sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Les résultats de Doking moléculaire Ligand-BChE

N°	Noms des composés	Energie (kcal/mol)	Résidus très proches	Type interactions	Distance A°
1		-9.0	GLU 197 TYR 128 TRP 82 GLY 439 ALA 328	2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. 2 Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Pi-Sigma.	2.23 2.39 3.03 3.10 3.81
2		-8.6	PRO 285 ASP 70 ALA 328 TRP82 TYR 332 TRP 82 PHE 329	2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Alkyle. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. 2 Interaction Pi-Pi empilée. Interaction Pi-Sigma.	2.34 2.37 3.48 3.69 3.70 3.81 3.96
3		-10.3	GLU 197 ASP70 GLY115	4 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène.	2.66 2.86 2.97
4		-9.6	GLU 197 TYR 128 ASP 70 TRP 82 TYR 332	3 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Pi-Pi empilée.	1.97 2.18 2.34 3.70 3.73
5		-10.2	TYR 332 TRP 82 TYR 332	Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. 2 Interaction Pi-Pi empilée.	3.08 3.77 3.85
6		-8.9	GLU 197 ASP 70 ASN 68 GLY 439	3 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène.	2.20 2.50 2.73 3.53
7		-8.9	TYR 128 GLU 197 GLY 439	2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène.	2.04 2.48 3.69
8		-8.6	TRP 82 HIS 438 GLY 115	Interaction Accepteur-Accepter défavorable. 2 Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène.	2.96 3.04 3.63
9		-9.1	GLY 115 TRP 82 TYR 128 TRP 82 GLY 439	3 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Pi empilée. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène.	2.19, 3.25 2.61 2.80 3.63 3.79
10		-8.0	HIS 438 GLY 115 ALA 328 PHE 329	2 Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Alkyle. Interaction Pi-Sigma.	3.52, 3.77 3.54 3.66 3.75

N°	Noms des composés	Energie (kcal/mol)	Résidus très proches	Type interactions	Distance A°
11		-8.6	THR 120 GLY 115 GLY 439 TRP 82	Interaction Doneur-Doneur défavorable. 2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Pi empilée.	1.40 2.97 3.57 3.61, 3.99
12		-8.8	GLY 115 GLU 197 ASP 70 TRP 82	Interaction Doneur-Doneur défavorable. 2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Pi empilée.	2.23 2.43 2.90 3.58
13		-9.4	SER 198 HIS 438 SER 287 THR 120 TRP 82	3 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Accepteur-Accepteur défavorable. Interaction Pi-Sigma.	2.05, 2.39 2.5 2.94 3.61, 3.82, 3.83
14		-9.5	UNK1:O HIS 438 TRP 82	2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Sigma.	2.26 2.44 3.67
15		-10.2	UNKO ALA 328 TRP 82	3 Interaction Pi-Sigma.	3.34 3.70 3.94
16		-10.5	ALA 328 TRP 82 ALA 328	2 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Sigma.	2.29 2.55 3.95
17	Indomethacin (Standard)	-8.9	GLY 439 TRP 82 GLY 116	Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Pi-Alkyle. Interaction empilée Amide-Pi .	3.29 3.56 3.75
18	Quercetine (Standard)	-9.6	ASN 83 GLY 116 TRP 82 THR 120	Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Pi-Pi empilée. Interaction Pi-Sigma.	1.84 3.26 3.68, 3.92 3.98
19	Donépézil (C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₃)	-9.1	TRP 82	Interaction Pi-Pi empilée.	3.77, 3.85
20	Rivastigmine (C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂)	-6.9	HIS 438 ALA 328 ALA 328 TRP 82	Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Alkyle. Interaction des liaisons Carbone-Hydrogène. Interaction Pi-Pi empilée.	3.25 3.67 3.74 3.76, 3.93
21	Gаланthamine (C ₁₇ H ₂₁ NO ₃)	-8.8	SER 198 GLU 197 HIS 438 TRP 82	3 Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Sigma.	2.00 2.05 2.28, 2.49 3.77
22	Memantine (C ₁₂ H ₂₁ N)	-7.1	HIS 438 TRP 82 ALA 328	Interaction conventionnelle des liaisons Hydrogène. Interaction Pi-Sigma. Interaction Alkyle.	2.31 3.74 3.81

3.4. L'analyse visuelle des interactions Ligand-BChE

Molécule 17

Le composé chimique connu sous le nom **Indométhacin (Standard)** a une formule moléculaire de **C₁₉H₁₆ClNO₄** et un poids moléculaire de **357,8 g/mol**. Son nom chimique complet est **2-[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]acetic acid**, sa structure est illustrée à la figure suivante. Une fois à l'intérieur de l'enzyme, le ligand se lie par une liaison **donneur H**, les flèches en pointillé indiquant la liaison carbone-hydrogène **GLY 439**, liaison Pi-Alkyle **TRP 82** et liaison Amide-Pi empilée **GLY 116**. La zone bleue indiquent l'interaction hydrophobe et est représenté par le **TRP 82**. L'énergie d'interaction entre le ligand et ces zones est de **-8.9 (Kcal/mol)**.

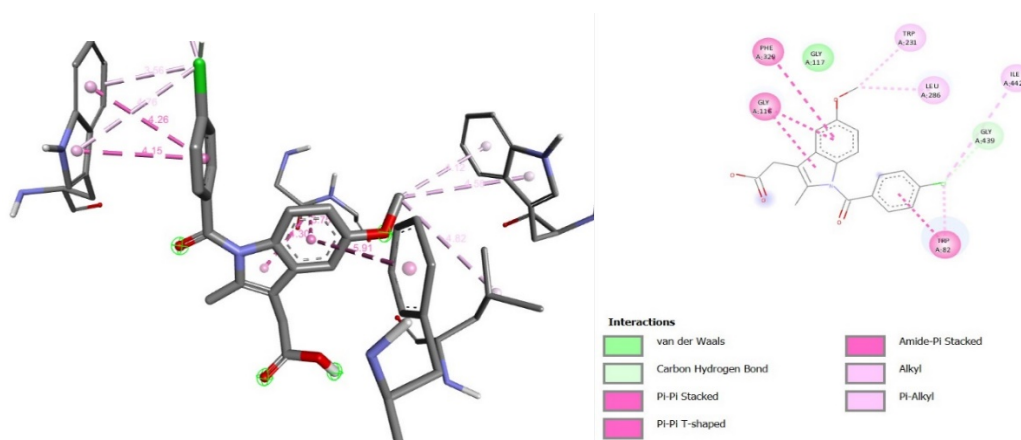


Figure 23 : Analyse visuelle des interactions Molécule17-BChE

Molécule 18

Le composé chimique connu sous le nom **Quercétine (Standard)** a une formule moléculaire de **C₁₅H₁₀O₇** et un poids moléculaire de **302,23 g/mol**. Son nom chimique complet est **2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one**, sa structure est illustrée à la figure suivante. Une fois à l'intérieur de l'enzyme, le ligand se lie par une liaison **donneur H**, les flèches en pointillé indiquant la liaison hydrogène **ASN 83**, liaison carbone-hydrogène **GLY 116**, liaison Pi-Pi empilée **TRP 82** et la liaison Pi-Sigma **THR 120**. Les zones bleues indiquent les interactions hydrophobes et sont représentées par **TRP 82** et **THR 120**. L'énergie d'interaction entre le ligand et ces zones est de **-9.6 (Kcal/mol)**.

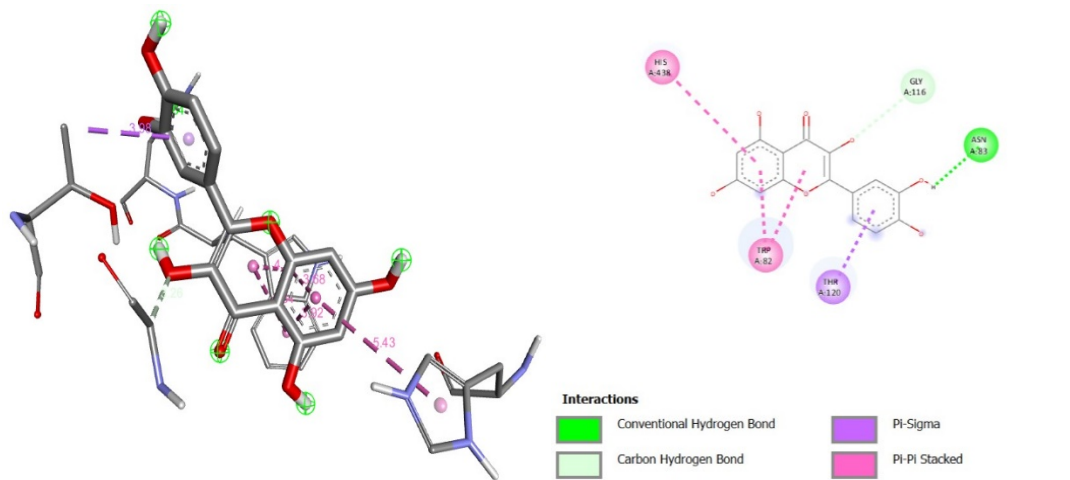


Figure 24 : Analyse visuelle des interactions Molécule18-BChE

Molécule 19

Le composé chimique a une formule moléculaire de **C₂₄H₃₀CINO₃** et un poids moléculaire de **416,0 g/mol**. Son nom chimique complet est **2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)méthyl]-5,6-diméthoxy-2,3-dihydroindén-1-one;hydrochloride**, sa structure est illustrée à la figure suivante. Une fois à l'intérieur de l'enzyme, le ligand se lie par une liaison **donneur H**, les flèches en pointillé indiquant la liaison Pi-Pi empilée **TRP 82**. La zone bleue indiquer l'interaction hydrophobe et est représenté par **TRP 82**. L'énergie d'interaction entre le ligand et ces zones est de **-9.1 (Kcal/mol)**.

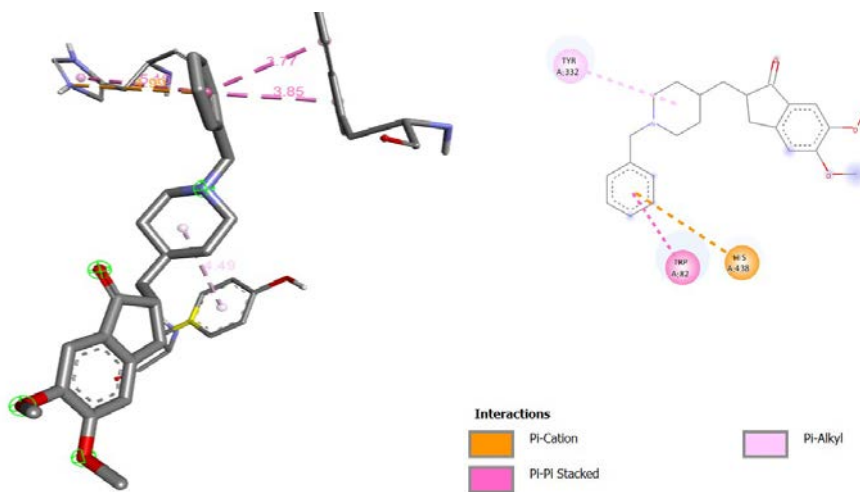


Figure 25 : Analyse visuelle des interactions Molécule19-BChE

Molécule 20

Le composé chimique connu sous le nom de **Galanthamine** ($C_{17}H_{21}NO_3$) a une formule moléculaire de $C_{17}H_{21}NO_3$ et un poids moléculaire de **287,35 g/mol**. Son nom chimique complet est **(1S,12S,14R)-9-methoxy-4-methyl-11-oxa-4-azatetracyclo[8.6.1.0^{1,12}.0^{6,17}]heptadeca-6(17),7,9,15-tetraen-14-ol**, sa structure est illustrée à la figure suivante. Une fois à l'intérieur de l'enzyme, le ligand se lie par une liaison **donneur H**, les flèches en pointillé indiquant les liaisons hydrogène **SER 198**, **GLU 197** et liaison Pi-Sigma **HIS 438**. La zone bleue indique l'interaction hydrophobe et est représentée par le **HIS 438**. L'énergie d'interaction entre le ligand et ces zones est de **-8.8 (Kcal/mol)**.

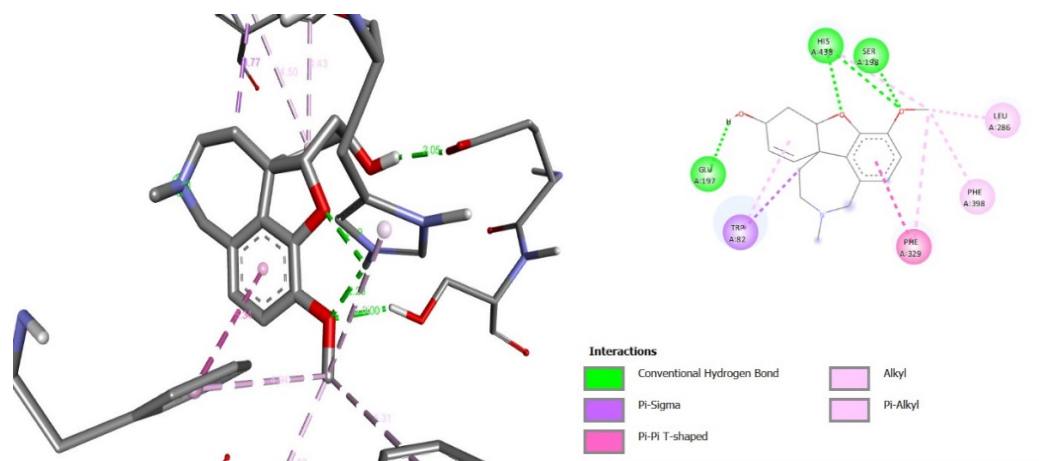


Figure 26 : Analyse visuelle des interactions Molécule20-BChE

Molécule 21

Le composé chimique connu sous le nom de **Memantine** ($C_{12}H_{21}N$) a une formule moléculaire de $C_{12}H_{21}N$ et un poids moléculaire de **179,30 g/mol**. Son nom chimique complet est **3,5-dimethyladamantan-1-amine**, sa structure est illustrée à la figure suivante. Une fois à l'intérieur de l'enzyme, le ligand se lie par une liaison **donneur H**, les flèches en pointillé indiquant la liaison hydrogène **HIS 438**, liaison Pi-Sigma **TRP 82** et liaison alkyle **ALA 328**. Les zones bleues indiquent les interactions hydrophobes et sont représentées par **HIS 438**, **TRP 82**. L'énergie d'interaction entre le ligand et ces zones est de **-7.1 (Kcal/mol)**.

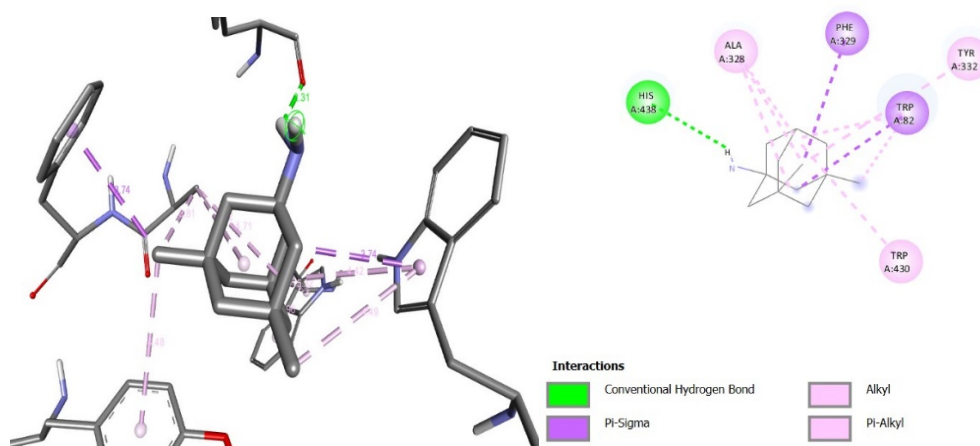


Figure 27 : Analyse visuelle des interactions Molécule21-BChE

Molécule 22

Le composé chimique connu sous le nom de **Rivastigmine** a une formule moléculaire de **C₁₄H₂₂O₂** et un poids moléculaire de **250,34 g/mol**. Son nom chimique complet est **[3-[(1S)-1-(diméthylamino)éthyl]phényl] N-éthyl-N-méthylcarbamate**, sa structure est illustrée à la figure suivante. Une fois à l'intérieur de l'enzyme, le ligand se lie par une liaison **donneur H**, les flèches en pointillé indiquant la liaison carbone hydrogène **HIS 438**, liaison alkyle **ALA 328**, liaison carbone hydrogène **ALA 328** et liaison Pi-Pi empilée **TRP 82**. Les zones bleues indiquent les interactions hydrophobes et sont représentées par **HIS 438**, **ALA 328**, **TRP 82**. L'énergie d'interaction entre le ligand et ces zones est de **-6.9 (Kcal/mol)**.

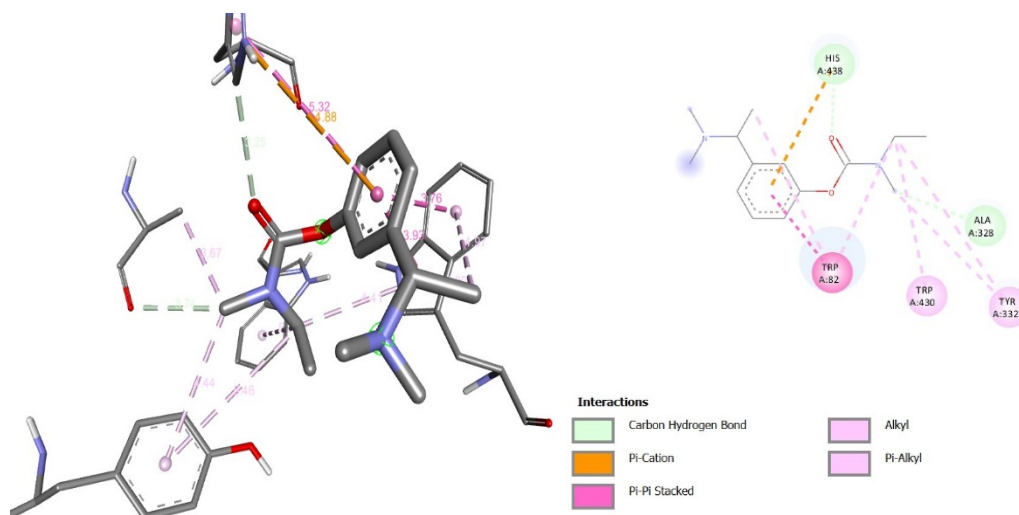


Figure 28 : Analyse visuelle des interactions Molécule22-BChE

4. Résultats de l'étude "ADMET" des ligands

4.1. Propriétés physicochimiques

Tableau 5 : Propriétés physicochimiques des ligands

	Poids moléculaire (MW)	Volume	Densité	La flexibilité	logS	logP	logD
Ligand 01	270.28	276.329	0.977	0.111	-4.451	3.187	3.41
Ligand 02	300.31	308.335	0.973	0.357	-3.599	2.832	2.974
Ligand 03	424.49	444.3	0.955	0.250	-3.239	3.403	6.349
Ligand 04	324.37	348.796	0.929	0.333	-3.712	3.215	4.816
Ligand 05	322.35	340.24	0.947	0.158	-3.752	3.853	4.611
Ligand 06	338.35	349.03	0.969	0.158	-3.205	2.808	5.043
Ligand 07	238.24	247.606	0.961	0.059	-4.935	2.574	2.707
Ligand 08	284.26	282.482	1.006	0.118	-4.29	2.24	2.574
Ligand 09	254.060	256.396	0.991	0.059	-3.949	3.397	2.058
Ligand 10	286.080	286.080	1.003	0.118	-4.132	3.816	3.003
Ligand 11	260.30	242.021	1.074	0.000	-3.498	1.878	1.937
Ligand 12	260.030	242.021	1.074	0.000	-3.493	1.811	1.670
Ligand 13	396.43	409.708	0.967	0.316	-3.291	6.057	3.782
Ligand 14	478.58	510.847	0.936	0.450	-4.565	8.223	4.801
Ligand 15	602.360	657.955	0.916	0.296	-3.770	8.542	5.865
Ligand 16	602.360	663.875	0.907	0.458	-3.717	8.312	5.001
Ligand 17	357.080	349.151	1.023	0.278	-5.424	4.251	2.863
Ligand 18	302.040	282.767	1.068	0.056	-3.671	2.155	1.767

4.2. Chimie médicale

Tableau 6 : Propriétés de chimie médicale des molécules

	Score SA	score NP	Règle de Lipinski	Règle Pfizer	Règle GSK	triangle d'or
Ligand 01	2.590	1.329	Accepté	Rejeté	Accepté	Accepté
Ligand 02	2.236	1.046	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Ligand 03	3.603	1.964	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté
Ligand 04	2.472	1.414	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté
Ligand 05	2.641	1.790	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté
Ligand 06	2.633	1.851	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté
Ligand 07	2.193	0.499	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Ligand 08	2.622	1.201	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Ligand 09	2.465	0.806	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Ligand 10	2.271	0.878	Accepté	Rejeté	Accepté	Accepté
Ligand 11	2.471	1.496	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Ligand 12	2.511	1.662	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Ligand 13	2.849	1.194	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté
Ligand 14	3.191	1.010	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté
Ligand 15	6.122	2.178	Rejeté	Accepté	Rejeté	Rejeté
Ligand 16	5.756	2.389	Rejeté	Accepté	Rejeté	Rejeté
Ligand 17	2.078	-0.721	Accepté	Rejeté	Rejeté	Accepté
Ligand 18	2.545	1.701	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté

4.3. Absorption

Tableau 7 : Propriété d'absorption des ligands

	Perméabilité MDCK	Human intestinal absorption
Ligand 01	1.75e-05	---
Ligand 02	1.94e-05	---
Ligand 03	1.28e-05	---
Ligand 04	1.74e-05	---
Ligand 05	1.92e-05	---
Ligand 06	1.35e-05	---
Ligand 07	1.21e-05	+++
Ligand 08	7.45e-06	-
Ligand 09	7.8e-06	+++
Ligand 10	1.7e-05	---
Ligand 11	5.9e-06	--
Ligand 12	7.1e-06	---
Ligand 13	1.5e-05	--
Ligand 14	1.3e-05	---
Ligand 15	1.4e-05	--
Ligand 16	1.6e-05	---
Ligand 17	2.4e-05	---
Ligand 18	7.7e-06	---

4.4. Distribution

Tableau 8 : Propriété de distribution des ligands

	Plasma Protein Binding	Volume distribution	Blood-Brain Barrier Penetration
Ligand 01	97.07%	0.532	--
Ligand 02	100.29%	0.416	--
Ligand 03	95.46%	0.853	---
Ligand 04	100.58%	0.625	---
Ligand 05	101.42%	0.51	---
Ligand 06	96.85%	0.649	---
Ligand 07	95.71%	0.894	--
Ligand 08	94.80%	0.5	---
Ligand 09	97.637 %	0.454	---
Ligand 10	89.013 %	0.946	---
Ligand 11	91.397 %	0.658	---
Ligand 12	94.387 %	0.652	---
Ligand 13	81.189%	0.920	---
Ligand 14	76.377%	1.915	---
Ligand 15	99.248 %	1.238	---
Ligand 16	98.755 %	2.286	---
Ligand 17	98.708 %	0.197	---
Ligand 18	95.496 %	0.579	---

4.5. Métabolisme

Tableau 9 : Propriété de métabolisme des ligands

	Inhibiteur du CYP1A2	Inhibiteur du CYP2C19	Inhibiteur du CYP2C9	Inhibiteur du CYP2D6	Inhibiteur du CYP3A4
Ligand 01	+++	+++	++	++	++
Ligand 02	+++	+	++	+	+
Ligand 03	--	++	++	++	-
Ligand 04	+++	++	++	+	--
Ligand 05	+++	+++	++	+++	++
Ligand 06	+++	++	++	++	-
Ligand 07	+++	--	--	+	--
Ligand 08	+++	---	-	+	--
Ligand 09	+++	---	-	+	--
Ligand 10	+++	++	++	++	-
Ligand 11	+++	---	+	-	--
Ligand 12	+++	---	+	-	--
Ligand 13	++	+++	++	++	--
Ligand 14	+	++	+++	-	--
Ligand 15	---	++	++	++	++
Ligand 16	---	++	++	+	+++
Ligand 17	+	+	++	---	--
Ligand 18	+++	---	+	-	-

4.6. Excrétion

Tableau 10 : Propriété d'excrétion des ligands

	Clearance	Temps demi-vie 1/2
Ligand 01	9.462	0.228
Ligand 02	10.006	0.811
Ligand 03	18.089	0.487
Ligand 04	14.167	0.781
Ligand 05	5.269	0.675
Ligand 06	6.571	0.666
Ligand 07	2.93	0.216
Ligand 08	7.672	0.492
Ligand 09	7.021	0.712
Ligand 10	3.780	0.362
Ligand 11	9.473	0.908
Ligand 12	8.158	0.926
Ligand 13	11.628	0.165
Ligand 14	12.943	0.033
Ligand 15	16.382	0.020
Ligand 16	20.231	0.039
Ligand 17	0.959	0.776
Ligand 18	8.284	0.929

4.7. Toxicité

Tableau 11 : Propriété de toxicité des ligands

	Hépatotoxicité Humaine	Toxicité AMES	Toxicité aiguë par voie orale chez le rat	Sensibilisation cutanée	Toxicité respiratoire
Ligand 01	--	-	-	+	++
Ligand 02	--	-	++	+++	++
Ligand 03	+	++	++	+++	-
Ligand 04	-	+	+	+++	+
Ligand 05	+	-	++	+++	++
Ligand 06	---	--	---	+++	--
Ligand 07	---	+	---	+++	+++
Ligand 08	---	+	---	+++	+++
Ligand 09	---	++	---	+++	+++
Ligand 10	--	+	--	+	+
Ligand 11	---	+	---	+++	--
Ligand 12	--	++	--	+++	--
Ligand 13	+++	--	---	++	-
Ligand 14	+++	--	---	++	-
Ligand 15	+++	---	--	---	+++
Ligand 16	-	---	++	---	+++
Ligand 17	+	--	+++	---	-
Ligand 18	---	+	---	+++	---

5. Résultats de l'étude "ADMET" des médicaments

5.1. Propriétés physicochimiques

Tableau 12 : Propriétés physicochimiques des médicaments

	Poids moléculaire (MW)	Volume	Densité	La flexibilité	logS	logP	logD
Donépézil	379.210	408.346	0.929	0.261	-4.307	4.191	3.631
Rivastigmine	250.170	271.172	0.923	0.857	-1.999	2.393	1.765
Galanthamine	287.150	295.184	0.973	0.050	-1.243	1.389	0.952
Memantine	179.170	201.436	0.889	0.000	-2.351	3.359	2.529

5.2. Chimie médicale

Tableau 13 : Propriétés de chimie médicale des médicaments

	Score SA	score NP	Règle de Lipinski	Règle Pfizer	Règle GSK	triangle d'or
Donépézil	2.677	-0.062	Accepté	Rejeté	Rejeté	Accepté
Rivastigmine	2.672	-0.977	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Galanthamine	4.227	2.115	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Memantine	5.136	0.528	Accepté	Rejeté	Accepté	Rejeté

5.3. Absorption

Tableau 14 : Propriété d'absorption des médicaments

	Perméabilité MDCK	Human intestinal absorption
Donépézil	2.1e-05	---
Rivastigmine	1.4e-05	---
Galanthamine	2e-05	---
Memantine	2.4e-05	---

5.4. Distribution

Tableau 15 : Propriété de distribution des médicaments

	Plasma Protein Binding	Volume distribution	Blood-Brain Barrier Penetration
Donépézil	87.743 %	1.589	+++
Rivastigmine	25.585 %	1.166	+++
Galanthamine	19.521 %	2.767	+++
Memantine	56.469 %	1.398	+++

5.5. Métabolisme

Tableau 16 : Propriété de métabolisme des ligands

	Inhibiteur du CYP1A2	Inhibiteur du CYP2C19	Inhibiteur du CYP2C9	Inhibiteur du CYP2D6	Inhibiteur du CYP3A4
Donépézil	--	-	---	+++	-
Rivastigmine	--	---	---	-	---
Galanthamine	---	---	---	+++	---
Memantine	---	---	---	-	+

5.6. Excrétion

Tableau 17 : Propriété d'excrétion des médicaments

	Clearance	Temps demi-vie
Donépézil	10.635	0.164
Rivastigmine	13.544	0.794
Galanthamine	4.169	0.540
Memantine	6.306	0.152

5.7. Toxicité

Tableau 18 : Propriété de toxicité des ligands

	Hépatotoxicité Humaine	Toxicité AMES	Toxicité aiguë par voie orale chez le rat	Sensibilisation cutanée	Toxicité respiratoire
Donépézil	-	---	--	--	+++
Rivastigmine	---	---	+++	-	+++
Galanthamine	-	---	+	++	+++
Memantine	++	---	+	---	+++

NB: Pour les paramètres de classification, les valeurs de probabilité de prédiction sont transformées en six symboles : 0-0,1(---), 0,1-0,3(--), 0,3-0,5(-), 0,5-0,7(+), 0,7- 0,9(++) et 0,9-1,0(+++)

6. Discussion des résultats

Après analysé les résultats du criblage virtuel des 22 molécules étudiées, nous avons identifié 08 molécules qui ont montré la meilleure énergie d'interaction avec AChE humaine (acétylcholinestérase). Toute molécule ayant un score d'interaction inférieur à 9,3 kcal/mol, par rapport à notre référence Donépézil, a été exclue. Les molécules retenues sont : M5, M13, M4, M7, M3, M6, M14 et M9 Ces molécules qui présentent une capacité élevée d'inhibition de l'AChE. La superposition des meilleurs inhibiteurs avec le donépézil dans le site actif de l'AChE nous a permis de décrire leurs modes de liaison dans le site actif de l'AChE.

Les composés les plus actifs se sont liés de manière similaire à notre référence : Les noyaux hétérocycliques ont interagi avec les résidus du site anionique périphérique (PAS) spécifiquement avec les acides aminés TYR286, TYR86, TYR341 et les résidus du site anionique avec TYR337 et les substitutions dans les hétérocycles ont interagi avec les résidus de la poche acyle particulièrement avec PHE295 et avec la triade catalytiques de site estérasique avec le SER203 c'est le cas de M4(-10,2 kcal/mol), la molécule 4 imite la superposition de Donépézil dans lequel on l'a trouvé au fond du gorge près du la triade catalytiques.

D'après les travaux de Malik *et al.* (2022) et ses collègues ont synthétisé une série de chalcones et les ont étudiés pour leur mode de liaison à l'acétylcholinestérase. Les interactions moléculaires affichées par ces groupes ont été étudiées en utilisant l'amarrage moléculaire en utilisant AutoDock et Surflex-Dock, On a émis l'hypothèse que la fonctionnalité carbonyle jouerait un rôle dans la formation de liaisons hydrogène avec His et Ser dans notre cas des substitutions sur le cycle aromatique A avaient formé une liaison hydrogène avec SER203.

Les acides aminés aromatiques Phe, Trp et Tyr ont interagi avec les cycles aryle A et B dans une interaction π - π . De plus, l'affinité de liaison des composés a également été significativement affectée par les substitutions sur les cycles aromatiques A et B. Cela peut expliquer la forte affinité de la molécule 4 due à la présence du groupe prényle dans le cycle A.

La molécule 5 de la famille des flavones présente une énergie de liaison la plus élevée (-10,6 kcal/mol) parmi les 8 inhibiteurs, et elle partage un mode de liaison similaire avec la molécule mentionnée précédemment. Parmi les composés de cette famille chimique, les molécules M3 (-9,8 kcal/mol) et M6 (-9,8 kcal/mol) partagent un mode de liaison similaire, occupant à la fois le site

anionique et le PAS. Belaiba *et al.* (2023) ont testé 20 flavones dans le but d'évaluer leurs activités biologiques et ont réalisé une étude de docking *in silico* pour ces molécules. L'étude visait à démontrer le rôle important des positions et du nombre de groupes hydroxyle dans l'amélioration de leurs activités inhibitrices anti-ACHE. Cela suggère, dans notre étude, le rôle de cette fonction dans la formation de liaisons fortes et stables avec le site actif d enzyme. Au contraire, une étude menée par Yousfi et Taibi en (2022) a montré que les molécules 3 et 4 présentaient de faible énergie en utilisant le logiciel MOE, qui est un programme de modélisation moléculaire. Cela indique que le programme AutoDock est plus adapté que MOE.

Également, les dérivés des xanthones M13(-10,2 kcal/mol) et M14 (-9,8kcal/mol) ont démontré une affinité élevée et présentent une superposition similaire avec le donépezil. Les molécules ont pu pénétrer profondément à l'intérieur de la gorge et imiter la superposition de référence, la molécule 13 étant plus proche de la triade catalytique avec l'affinité la plus élevée après la molécule 05.

D'après les travaux de l'équipe de Yang *et al.* (2020), dans la synthèse, design et évaluation biologique de dérivés de xanthone pour un traitement possible de la maladie d'Alzheimer basé sur une stratégie multi-cible. Les études de cinétique enzymatique et de modélisation moléculaire ont indiqué que le groupe carbonyle et l'atome d'oxygène du xanthone peut se lier au PAS, tandis que le groupe amine terminal introduit pourrait interagir avec le CAS. Ces molécules ont le potentiel d'être développées en de nouveaux agents anti-Alzheimer. Cela peut expliquer l'affinité élevée de cette famille en raison de sa structure et les substitutions sur le cycle aromatique A et B peuvent avoir un impact significatif sur le mode de liaison et la stabilité de complexe ACHE-ligand.

De plus, les composés M7(-9,9 kcal/mol) et M9(-9,5 kcal/mol) dérivées d'antraquinones montrent un effet anti-AChE significatif et un mode de liaison similaire à notre référence.

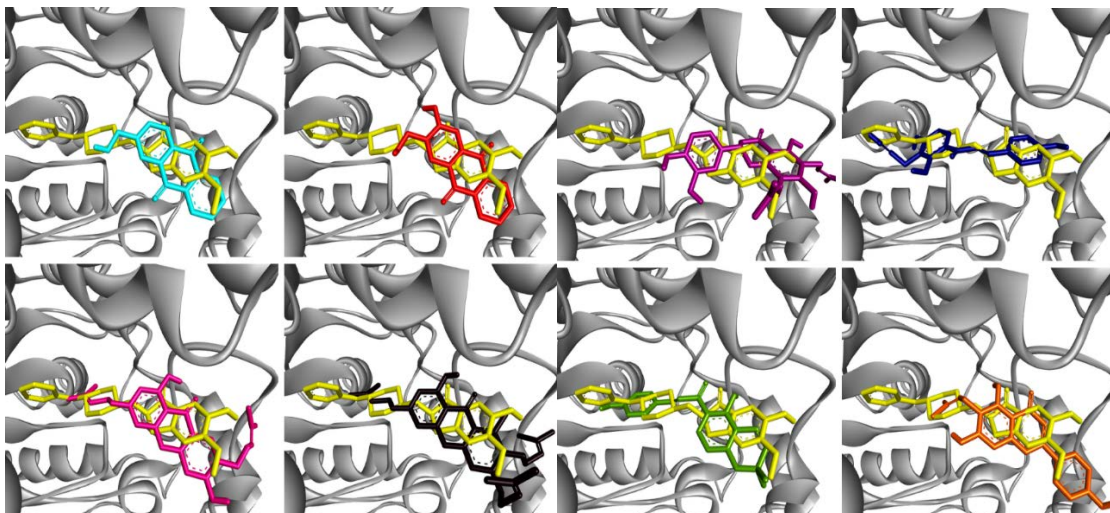


Figure 29 : La superposition des meilleurs inhibiteurs

M3(violet), M4(bleu), M5(vert), M6(orange), M7(turquoise), M9(rouge), M13(rose),
M14(noir) avec Donépzil (jaune) dans le site actif d'AChE (gris)

Contrairement aux travaux permanents sur l'acétylcholinestérase, l'inhibition du butyrylcholinestérase est considérée comme le premier travail du genre dans notre université. Par rapport aux médicaments commercialisés pour inhiber AChE et selon le tableau précédent qui nous montre les résultats du calcul, nous avons constaté que le donépézil a une bonne activité pour inhiber le BChE, ce qui confirme les résultats réalisés précédemment. Sur la base des 22 molécules étudiés, nous avons trouvé 10 molécules qui ont une meilleure affinité avec l'enzyme butyrylcholinestérase humaine, qui sont : M1 : -9.0, M3 : -10.3, M4: -9.6, M5 : -10.2, M9 : -9.1, M13 : -9.4, M14 : -9.5, M15: -10.2, M16 : -10.5 et M18 : -9.6.

D'après les travaux de Mascarenhas *et al.* (2021), ils ont travaillé sur criblage virtuel et amarrage moléculaire basés sur des pharmacophores pour identifier des inhibiteurs doubles prometteurs de l'acétylcholinestérase et de la BChE humaines, dix vecteurs tridimensionnels de médicaments des modèles d'inhibiteurs ont été construits. Le meilleur modèle de médicament ZINC de la base de données a été utilisé. L'amarrage moléculaire a montré que 37 composés se classaient au premier rang dans BChE ($-10,9 < \text{énergie d'affinité} < 2,3$ kcal/mol). Par la suite, une prédiction disponible dans le commerce a montré que ZINC43198636, ZINC43198637 et ZINC00390718 pourraient être des inhibiteurs potentiels contre BChE.

Grigorenko *et al.* (2019), également créer un mutant de la butyrylcholinestérase humaine (BChE), N322E/E325G par ordinateur, avec une nouvelle triade catalytique a été créé. La triade

catalytique de l'enzyme de type sauvage (S198·H438·E325) a été remplacée par S198·H438·N322E in-silico. L'étude montre que le double mutant conçu par ordinateur (N322E/E325G) avec une nouvelle triade catalytique (S198·H438·N322E) est un modèle approprié pour la conception de nouveaux mutants BChE humains actifs qui affichent une activité organophosphate hydrolase.

Aussi Wajid *et al.* (2019), ils ont travaillé sur la synthèse organique assistée par micro-ondes, relation structure-activité, études cinétiques et d'amarrage moléculaire de dérivés de benzamide non cytotoxiques en tant qu'exclus sélectifs de la butyrylcholinestérase qu'une série de 1 à 12 dérivés de benzamide avec différents groupes fonctionnels (-H, -Br, -F, -OCH₃, -OC₂H₅ et -NO₂) ont été synthétisés et évalués pour la butyrylcholinestérase (BChE) in-vitro. La relation structure-activité a montré que la substitution du groupe -Br affectait l'activité inhibitrice contre l'enzyme BChE. Le composé 3 a révélé la plus forte activité inhibitrice de BChE (IC = 0,8 ± 0,6 μM) par rapport au bromhydrate de galantamine standard (IC = 40,83 ± 0,37 μM). Des études de cinétique enzymatique ont indiqué que les composés 1, 3, 4 et 7 et 8 présentaient un mode d'inhibition différent contre BChE. Parmi les acides aminés catalytiquement importants, on trouve : Glu197, Hip438 et Phe329.

CONCLUSION

Dans cette étude, notre objectif est de valider, à l'aide de méthodes informatiques, les recherches et les résultats obtenus *in-vitro*, afin de mieux comprendre les premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Plus précisément, nous nous concentrons sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE), qui jouent un rôle dans cette maladie. Pour étudier les interactions entre les ligands naturels et les sites actifs des enzymes AChE et BChE, des simulations d'amarrage moléculaire ont été réalisées à l'aide d'AutoDock Vina pour 22 molécules.

Les résultats ont montré que les ligands M3, M4, M5, M9, M13 et M14 ont la capacité d'inhiber l'AChE et la BChE. Cependant, après les résultats du server ADMET, les ligands M15 et M16 ont été exclus.

Pour conclure, compte tenu des résultats de ce travail sur l'inhibition des enzymes de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase par la méthode de docking moléculaire, les ligands M13 et M14 ont une contribution significative à l'inhibition de ces enzymes, presque comparable au Donépizil, ce qui pourrait ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne les perspectives, nos résultats théoriques pourraient être validés par une étude expérimentale *in-vivo* et des tests cliniques afin de compléter et de prolonger ce travail.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Belaiba, M., Aldulaijan, S., Messaoudi, S., Abedrabba, M., Dhouib, A., & Bouajila, J. (2023). Evaluation of Biological Activities of Twenty Flavones and In Silico Docking Study. *Molecules*, 28(6), 2419.
- Benoit, M., Staccini, P., Brocker, P., Benhamidat, T., Bertogliati, C., Lechowski, L., . . . Robert, P. (2003). Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer: résultats de l'étude REAL. FR. *La revue de médecine interne*, 24, 319s-324s.
- Bensegueni, A., & Tlili, I. (2019). *Simulation par docking moléculaire des interactions enzyme-inhibiteur : cas de la Lanosterole 14 alpha-déméthylase*. (Master), Université Frères Mentouri Constantine 1.
- Buée, L., & Delacourte, A. (2002). La maladie d'Alzheimer: une tauopathie parmi d'autres? *médecine/sciences*, 18(6-7), 727-736.
- Colletier, J. P., Fournier, D., Greenblatt, H. M., Stojan, J., Sussman, J. L., Zaccai, G., . . . Weik, M. (2006). Structural insights into substrate traffic and inhibition in acetylcholinesterase. *The EMBO journal*, 25(12), 2746-2756.
- David, R., Mulin, E., Leone, E., & Robert, P. (2010). Les symptômes psychologiques et comportementaux dans la maladie d'Alzheimer. *Neurologie.com*, 2(7), 171-175.
- Delrieu, J., & Vellas, B. (2020). Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(3), 237-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.01.018>
- Doudrich, J., Dubois, B., Hauw, J.-J., & Petitpré, J. (2006). *Le livre vert de la maladie d'Alzheimer. État des lieux et perspectives*. Paris: Association France Alzheimer et maladies apparentées. Union Nationale des Associations Alzheimer.
- Dubois, B., & Michon, A. (2015). *Démences* (Traité de neurologie ed.). France: DOIN.
- Gervais, R., Talbert, M., & Willoquet, G. (2020). *Le guide pharmaco clinique* (6ème ed.): Wolters Kluwer France.
- Grigorenko, B. L., Novichkova, D. A., Lushchekina, S. V., Zueva, I. V., Schopfer, L. M., Nemukhin, A. V., . . . Masson, P. (2019). Computer-designed active human butyrylcholinesterase double mutant with a new catalytic triad. *Chemico-Biological Interactions*, 306, 138-146.
- Krolak-Salmon, P. (2020). Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer: le rôle central de la plaque amyloïde et de la protéine Tau (Vol. 20, pp. 120S122-120S126): Elsevier.

- Malik, Y. A., Awad, T. A., Abdalla, M., Yagi, S., Alhazmi, H. A., Ahsan, W., . . . Khalid, A. (2022). Chalcone Scaffolds Exhibiting Acetylcholinesterase Enzyme Inhibition: Mechanistic and Computational Investigations. *Molecules*, 27(10), 3181.
- Mascarenhas, A. M. S., De Almeida, R. B. M., De Araujo Neto, M. F., Mendes, G. O., Da Cruz, J. N., Dos Santos, C. B. R., . . . Leite, F. H. A. (2021). Pharmacophore-based virtual screening and molecular docking to identify promising dual inhibitors of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(16), 6021-6030.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(1), 130-135.
- Mirza, N., Waheed, M. W., & Waheed, W. (2022). A new tool for assessing the cultural adaptation of cognitive tests: demonstrating the utility of the Manchester Translation Evaluation Checklist (MTEC) through the Mini-Mental State Examination Urdu. *BJPpsych Open*, 9(1), e5. doi: 10.1192/bjo.2022.620
- Ochoa, R., Rodriguez, C. A., & Zuluaga, A. F. (2016). Perspectives for the structure-based design of acetylcholinesterase reactivators. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 68, 176-183.
- Peitzika, S.-C., & Pontiki, E. (2023). A Review on Recent Approaches on Molecular Docking Studies of Novel Compounds Targeting Acetylcholinesterase in Alzheimer Disease. *Molecules*, 28(3), 1084.
- Rigaud, A.-S. (2001). Symptômes de la maladie d'Alzheimer: point de vue du médecin. *Gérontologie et société*, 2497(2), 139-150.
- Saint-Aubert, L., Puel, M., Chollet, F., & Pariente, J. (2012). Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 168(11), 825-832.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455-461.
- Vellas, B., & Robert, P. (2013). *Traité sur la maladie d'Alzheimer*: Springer.
- Wainsten, J.-P. (Ed.) (2012) *Le Larousse médical* (6ème édition ed.). Larousse.
- Wajid, S., Khatoon, A., Khan, M. A., Zafar, H., Kanwal, S., Choudhary, M. I., & Basha, F. Z. (2019). Microwave-assisted organic synthesis, structure–activity relationship, kinetics and molecular docking studies of non-cytotoxic benzamide derivatives as selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(18), 4030-4040.

Yang, A., Yu, Q., Ju, H., Song, L., Kou, X., & Shen, R. (2020). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Xanthone Derivatives for Possible Treatment of Alzheimer's Disease Based on Multi - Target Strategy. *Chemistry & Biodiversity*, 17(10), e2000442.

Conférence 5 à 7 de l'Institut Pasteur de Lille, « [Maladie d'Alzheimer : avancées et recherches](#) » par Jean-Charles Lambert, le 23 septembre 2020.

La semaine du cerveau, conférence « [Maladie d'Alzheimer : quelles actualités sur la recherche ?](#) » par Nicolas Sergeant, le 7 juin 2021.

Références webographies :

RCSB PDB : Homepage [En ligne] <http://www.rcsb.org/>.

Pubchem: Homepage [En ligne] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

PYMOL : Homepage [En ligne] <https://pymol.org/2/>

SDV : Homepage [En ligne] <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/visualization/>

Chemdraw:Homepage[Enligne] <https://perkinelmerinformatics.com/products/research/chemdraw>.

Autodock : Homepage [En ligne] <https://autodock.scripps.edu/>

Admet lab2 : Homepage [En ligne] <https://admetmesh.scbdd.com/>

https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cl/d_08_cl_alz/d_08_cl_alz_1a.jpg

<https://www.alz.org/fr/quest-ce-que-la-maladie-d->

[alzheimer.asp#:~:text=Alzheimer%20est%20une%20maladie%20%C3%A9volutive,%C3%A0%20r%C3%A9pondre%20%C3%A0%20leur%20environnement.](https://www.alz.org/fr/quest-ce-que-la-maladie-d-alzheimer.asp#:~:text=Alzheimer%20est%20une%20maladie%20%C3%A9volutive,%C3%A0%20r%C3%A9pondre%20%C3%A0%20leur%20environnement.)

