

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة عمار ثليجي- الأغواط
Université Amar TELIDJI Laghouat
كلية العلوم
Faculté des sciences
قسم البيولوجيا
Département de biologie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

**Étude *in-silico* de l'activité inhibitrice de
l'acétylcholinestérase par des flavonoïdes dans le cas de
traitement de la maladie d'Alzheimer**

Présente par :

Melle YOUSFI IKRAM

Melle TAIBI IMANE

Soutenu publiquement devant les membres de jury :

Présidente : ZAKHROUF Zohra

MAA Université Laghouat

Examinatrice : NEBEG Halima

MCB Université Laghouat

Encadreur : SIFI Ibrahim

MCA Université Laghouat

Année universitaire 2021 – 2022

المخلص

الهدف من دراستنا هو إيجاد مواد جديدة لتثبيط إنزيم أستيل كولين استراز ان سيلكو , يقوم هذا الانزيم بتنظيم الرسالة العصبية من خلال التحلل السريع للأستيل كولين. استخدمنا تقنيات المعلوماتية الحيوية لدراسة 7 مركبات ((-)) بينوستروبين ، 2 ، '4- ثنائي هيدروكسي -3' ، 6 ، '6 -ديميثوكسي كالكون ، 6-8- ديبرونيل ايغودستيل , 4- , ايدغوكسيل انشوكاغبين ، 6- ابيغني, اسيرين .المعزولة من نباتات طبية عن طريق النمذجة الجزيئية والالتحام الجزيئي ، هذه الطريقة تجعل من الممكن تطوير دواء فعال جديد لعلاج مرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر, أستيل كولين ,استراز أستيل كولين

Résumé

Le but de notre étude est trouver de nouveaux substances pour inhiber l'enzyme de l'acétylcholinestérase in-silico. Cette enzyme régule le message nerveux par la dégradation rapide de l'acétylcholine, nous avons utilisé les technique bio-informatique pour études 7 composés ((-)) nostrobin, 2',4'-dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone, 6-8-diprenyleriodictyol, , 4-hydroxy lonchocarpin, , Eserine) isolé de la plante ;médicinales par la modalisation moléculaire et par le docking moléculaire, ce méthode permettre de développé un nouveau médicament efficace pour traiter la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : Acétylcholinestérase, Acétylcholine, maladie d'Alzheimer,

Abstract

The aim of our study is to find new substances to inhibit the enzyme of acetyl cholinesterase in-silico. This enzyme regulates the nerve message through the rapid breakdown of acetylcholine, we used bioinformatics techniques to study 7 compounds ((-)) pinostrobin, 2',4' -dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone, 6-8-diprenyleriodictyol, , 4-hydroxy lonchocarpin, Eserine) isolated from the ;medicinal plant by molecular modeling and by molecular docking, this method allows developed a new effective drug to treat Alzheimer disease.

Key words: Acetylcholinesterase, Alzheimer disease, Acetylcholine

Dédicace :

Ce travail est dédié tout particulier à mes chers parents qui m'ont toujours au me combler d'amour et de tendresse, aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, mon amour éternel, ma considération pour tous les sacrifices que vous avez consentit juste pour mon bien être. J'avoue que je n'aurais jamais été la personne que je suis sans vous

A ma maman d'amour, toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut d'exprimer ma gratitude, mon amour, mon respect et ma reconnaissance... merci pour tes prières et tes encouragements c'est par lesquels que j'ai pu surmonter tous les obstacles, tu es unique.

A mon pilier, mon exemple, mon guide et ma référence A la personne qui m'a toujours compris et soutenu à la personne qui était toujours là pour moi a afin de me suivre et me guider... à mon papa adoré, tu es mon dole.

A mes frères et mes sœurs qui m'ont toujours soutenu, merci pour l'environnement positif que vous m'avez toujours fourni.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible.

A mes chère (es) amis(ies) et colegues...

A tous qui m'ont aidé, encouragé, et qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents, qui ont été pour moi un bon exemple
À suivre dans la vie, qui n'ont jamais cessé de m'encourager en m'offrant de
Leur patience, de leur réconfort, de leur affectueux et fructueux soutien tout au
Long de cette période de recherche qui m'ont été d'une très grande valeur.

A mes chères sœurs Nadia et feriel, A mes frères Abdenour et zakaria.

A mon beau-frère, Ahmed

A toute ma famille, proche soit-elle ou lointaine.
A tous mes cher (es) amis (ies) et collègues ...

Merci à tous du fond du cœur...

Remercîments :

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

C'est avec une profonde reconnaissance et une considération particulière que nous adressons nos remerciements, **Dr : SIFI Ibrahim**, pour avoir accepté de diriger et superviser mon mémoire de fin d'études en Mastère, pour vos conseils précieuse, pour ses remarques pertinentes et surtout pour le temps qu'elle nous a accordée et ceci malgré ses nombreuses charges. Je vous remerciée largement pour votre soutien et votre aide tout long de ces années 'd'étude.

Nous exprimons toute notre gratitude au **Dr. ZAKHROUF Zohra**, de l'honneur qu'elle nous a fait de présider le jury de notre soutenance.

Nos vifs remerciement vont au **Dr. NEBEG Halima**, qui a accepté de faire partie du jury, examiner et d'évaluer notre travail.

Nous remercie également tous les enseignants du département de biologie pour leur contribution à cette formation. Merci à tous ceux qui nous a contribués de près ou de loin à l'élaboration de mémoire.

sommaire

Introduction	ii
I. Chapitre 1: Synthèse bibliographique	1
1. LA MALDIE DALZHAIMER.....	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Les symptômes de la maladie Alzheimer	2
1.3. Traitement de la maladie d'Alzheimer.....	3
Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :	3
Les antagonistes du récepteur glutamatergique NMDA : mémantine (AMM 2002)(pharmacomedical, 2022).....	3
2. Acétylcholinestérase	4
2.1. Généralité :.....	4
2.2. Mécanisme d'action de l'acétylcholinestérase	5
II. Chapitre 2 :Matériels et Méthodes.....	7
1. Matériel utilises.....	8
1.1. Micro-ordinateur.....	8
1.2. Le réseau web	8
1.3. Banques des données.....	8
1.3.1 PDB : (Protéine Data Bank).....	8
1.3.2 Pubchem.....	9
1.4. Programmes et logiciels utilise.....	9
2. Docking moléculaire : (amarrage moléculaire).....	12
2.1. Les étapes de docking	12
La première étape « docking » :.....	12
La deuxième étape « Scoring » :	13
2.2. Préparation de Docking moléculaire :.....	13
2.3. Simulation du Docking moléculaire.....	14
3. Chapitre 3 : Résultats et Discussions	17
1. Site actif de l'acétylcholinestérase.....	18
2. Résultat de dockings moléculaire	19
2.1. Etude des interactions ligand-ACHE.....	19
2.2. L'interaction de l'estérase inhibiteur	20
2.3. L'analyse visuelle des interactions :	24
3. Résultat in vitro	29

3.1. La relation entre in-silico et in-vitro	30
4. Résultat de ADMET.....	31
4.1. Résultats ADMET des Ligands	31
4.2. Résultats ADMET des médicaments.....	33
CONCLUSION.....	35
REFERANCE	37

Liste des figures :

Figure 1: Représentation de cerveau sain (à gauche) et cerveau à un stade avance d'Alzheimer (à droite).	2
Figure 2: représentation de la structure 3D de L'AChE par pymol (PDB-4M0E).....	4
Figure 3: schéma représenté la réaction d'hydrolyse de l'ACH par ChemDraw	5
Figure 4: le rôle et le mécanisme de l'AChE au niveau de synapse	6
Figure 5: l'interface de la page d'accueil de RCSB PDB	8
Figure 6: l'interface d'accueil du pubchem	9
Figure 7: l'interface graphique de ChemDraw.....	10
Figure 8: l'interface graphique de Moe.....	11
Figure 9: interface graphique de ADMET	12
Figure 10: Représentation schématique du Docking moléculaire.....	13
Figure 11: site actif de l'acétylcholinestérase	18
Figure 12: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Pinostrobin	25
Figure 13: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour 2',4'-dihydroxy-3',6'- dimethoxychalcone.....	25
Figure 14: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour 6-8-diprenyleriodictyol	26
Figure 16: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour 4-hydroxylonchocarpin.....	26
Figure 18: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Eserine	27
Figure 19: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Donépézil	27
Figure 20: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Rivastigmine.	28
Figure 21: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Galanthamine	28
Figure 22: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Memantine.....	29

Liste des tableaux :

Tableau 1: Représentation schématique des ligands utilisé dans le Docking moléculaire.	14
Tableau 2: structure des médicaments utilisé dans le docking moléculaire.....	15
Tableau 3: les résultats du docking moléculaire	19
Tableau 4: les résultats du docking moléculaire dans l'enzyme.	20
Tableau 5: l'inhibition de l'acétylcholinestérase par les flavonoïdes	29

Liste d'abréviation :

Å : Angström

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholinestérase

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme e, Elimination et Toxine

BBB : La barrière hémato-encéphalique

CYP : cytochrome p450

HIA: Human Intestinal Absorption

H-HT: Human Hepatotoxicity

IC50 : Concentration Inhibitrice Médiane

Log P : Le coefficient de partage

MA : Maladie d'Alzheimer

MOE : Molecular Operating Environmen

PBB : Plasma Protein Binding

PDB : Protein Data Bank

RMSD : Racine de la moyenne des carrés" (Root Mean Square Deviation)

T1/2: Half Life

VD: Volume Distribution

Introduction

La plus fréquente des démences du sujet âgé chez l'être humain, la maladie d'Alzheimer « maladie de la mémoire », décrite pour la première fois par le psychiatre et neuropathologiste allemand Dr. Aloï Alzheimer en 1906, après avoir étudié le cerveau.(Lane *et al.*, 2004)

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro dégénérative qui atteint cérébrale progressive conduisant à la mort neuronale, caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles cognitives.

D'après le site de l'organisation mondiale de la santé (OMS) compte 50 millions de personnes atteintes de démence dans le monde et il apparaît chaque année près de 10 millions de nouveaux cas.(Padulosi *et al.*, 2002)

Bien que la démence touche principalement des personnes âgées entre 65 et 85 ans mais parfois plus jeunes également- sont les victimes, (seuls 4 % à 5 % des cas d'Alzheimer commencent avant cet âge) Après 65 ans, elle concerne environ deux fois plus de femmes que d'hommes.(Abayomi *et al.*, 2017)

L'évolution de la recherche au cours des dernières décennies, a permis d'étude les neurotransmetteurs dans le cerveau. On a remarqué que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont de plus faibles quantités d'acétylcholine dans le cerveau car la destruction de leurs cellules nerveuses réduit la production de ce neurotransmetteur.(Schmelzer *et al.*, 2008)

Ce déficit en acétylcholine est dû à l'action de la molécule d'acétylcholinestérase au niveau de fente synaptique.

Les nouvelles stratégies de la médecine et la pharmacopée est base sur l'utilisation des plantes a propriété thérapeutique (plus de 200 000 espèces végétale) pour développe de médicament et pour ses soins de santé.

Pour augmenter le taux de neurotransmetteur circulant dans le cerveau, les médecins font habituellement appel aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ces molécules empêchant la dégradation de l'acétylcholine au niveaux de la fente synaptique, c'est a cette approche du traitement par inhibition de la cholinestérase pour soulagent quelques symptôme lies a la maladie d'Alzheimer.(Francis *et al.*, 1999)

Donc le but de ce travail de rechercher des molécules pour inhiber de l'AChE, en utilisant le Docking moléculaire pour comprendre le mécanisme d'action de cette enzyme. Cette méthode largement utilise pour développe déférents médicaments et découvre nouvelles substances thérapeutiques à partir des plantes médicinales.

Le travail de ce mémoire est présenté en trois parties :

- Premièrement une introduction générale dans laquelle nous avons donné un aperçu sur : la maladie d'Alzheimer, relation d'acétylcholinestérase avec maladie Alzheimer et le docking moléculaire.
- Deuxièmes, un chapitre sur le matériel et les méthodes utilisés tels que le docking moléculaire et leurs logiciels.
- Troisièmes, nous avons analysé et discuté les résultats obtenus.

Enfin, tirer une conclusion générale à partir des résultats obtenus au cours de ce travail

***I. Chapitre 1: Synthèse
bibliographique***

1. LA MALADIE D'ALZHEIMER

1.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, "neuro" signifie "cerveau" et "dégénérescence" signifie qu'il y a détérioration. Cela signifie que les cellules cérébrales (neurones) sont progressivement perdues au fil du temps. D'une certaine manière, c'est une panne de cerveau. (YACINE *et al.*, 2015)

La maladie d'Alzheimer (MA) qui touche aujourd'hui plus de 40 millions de personnes dans le monde et dont on prévoit qu'elle augmentera de façon exponentielle au cours des prochaines décennies. Parce qu'aucun traitement curatif n'existe, la recherche sur la physiopathologie de la maladie, ainsi que le test de nouveaux médicaments, sont obligatoires. A ces fins, les modèles animaux constituent un outil précieux, quoique perfectible (Esquerda *et al.*, 2017).

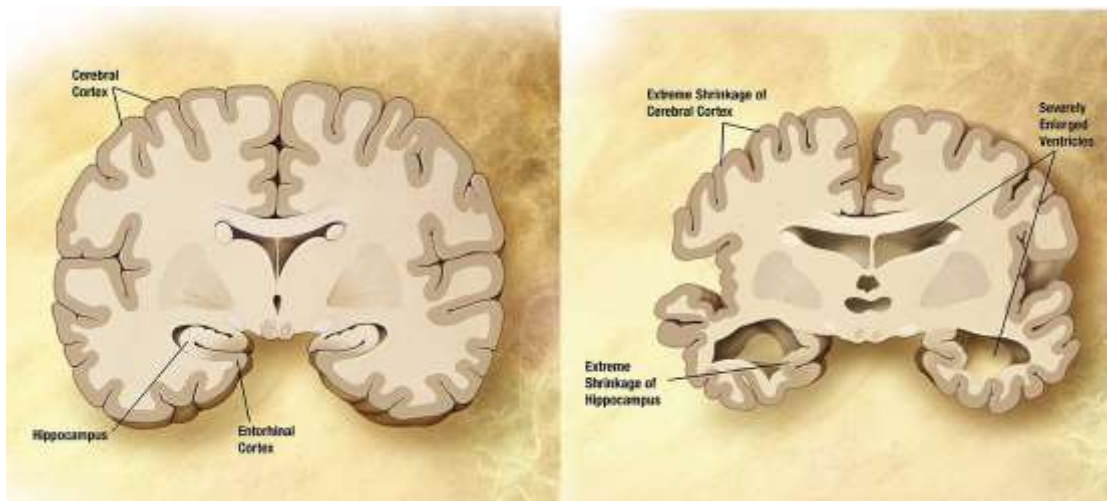


Figure 1: Représentation de cerveau sain (à gauche) et cerveau à un stade avancé d'Alzheimer (à droite).

1.2. Les symptômes de la maladie Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se développe lentement dans le cerveau depuis des décennies. Ainsi, lorsque les premiers symptômes apparaissent, on pense que la moitié des neurones sont déjà perdus dans la zone où se déclare la maladie (l'hippocampe). (Rashid *et al.*, 2020)

Initialement, la maladie d'Alzheimer présente souvent des problèmes de mémoire. Ensuite, d'autres fonctions cérébrales sont affectées avec une progression variable selon les patients. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les tâches routinières deviennent plus difficiles et l'adaptation à de nouvelles situations devient plus difficile. (Rashid *et al.*, 2020)

Les principaux symptômes peuvent varier d'un jour à l'autre en fonction de l'environnement et de l'atmosphère du patient : (Förstl *et al.*, 1999; Taler *et al.*, 2008)

-Problèmes de mémoire.

- **Troubles de l'orientation dans le temps et l'espace.**
- **Mouvements difficiles à réaliser (apraxie).**

-Troubles du langage ("aphasie") et des chiffres.

- **Troubles de l'écriture (dysorthographe).**
- **Incapacité à reconnaître et à nommer des objets ou des personnes.**

-Troubles du sommeil.

-Troubles de l'humeur.

-Problèmes de comportements perturbateurs.

1.3. Traitement de la maladie d'Alzheimer

Deux classes pharmacologiques sont actuellement disponibles dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (pharmacomedical, 2022) :

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : donépézil (AMM 1997), rivastigmine (AMM 1998), galantamine (AMM 2000)(pharmacomedical, 2022)

Ces trois inhibiteurs de cholinestérase sont efficaces dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Malgré les petites différences dans le mode d'action des trois inhibiteurs de cholinestérase, il n'y a aucune preuve de différences entre eux en termes d'efficacité. Les preuves d'une vaste étude montrent qu'il y a moins d'effets secondaires avec le donépézil qu'avec la rivastigmine (Birks, 2006)

Les antagonistes du récepteur glutamatergique NMDA : mémantine (AMM 2002)(pharmacomedical, 2022)

Le glutamate est un neurotransmetteur libéré au niveau de la synapse lors de la mémoire. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le glutamate s'accumule libéré par les synapses et devient toxique pour empêcher la détection des signaux nerveux(Mokrani *et al.*, 2020)

2. Acétylcholinestérase

2.1. Généralité :

L'acétylcholinestérase (AChE), est une enzyme cholinergique (synapses chimiques) du système nerveux central, principalement présente au niveau des jonctions neuromusculaires post-synaptiques, en particulier dans les muscles et les nerfs, Il appartient à la famille des enzymes carboxylestérases. (Richbart *et al.*, 2021)

En biochimie un cholinestérase est un enzyme qui catalyse et hydrolyse immédiatement et rapidement d'un ester de la choline (acétylcholine, butyrylcholine) (neurotransmetteurs naturel), en acide acétique et en choline (inactivation), ACh peut être hydrolysée cependant par d'autre enzyme présent dans divers tissus

Le terme de cholinestérase a été proposé en 1932, il est parmi les enzymes les plus rapides de la nature, a été trouvée dans le tissu nerveux de toutes les espèces animales.

C'est une enzyme essentielle à la transmission de l'influx nerveux,

C'est la base des fonctions cognitives (mémoire, jugement et orientation ...).

No License File - For Evaluation Only (0 days remaining)

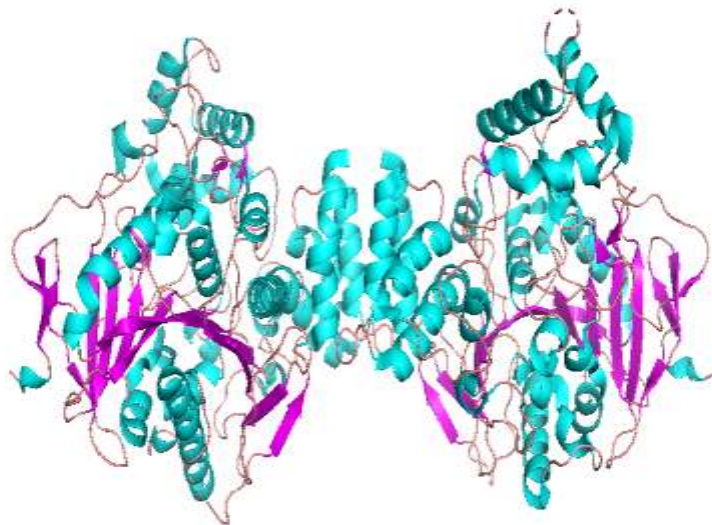


Figure 2: représentation de la structure 3D de L'AChE par pymol (PDB-4M0E)

La structure de l'enzyme possède 2 chaînes identiques et 2 sites catalytique et périphérique, cette protéine contient 542 résidus. Il se compose d'une feuille beta mixte centrale à 12 bords entouré de 14 hélices alpha.

2.2.Mécanisme d'action de l'acétylcholinestérase

L'AChE est une glycoprotéine synthétisée dans le corps cellulaire qui catalyse ACh et certains autres esters de choline qui fonctionnent comme des neurotransmetteurs. il jouent un rôle majeur dans la physiologie cérébrale, et particulier le médiateur de la mémoire.

L'acétylcholine (ACh) libérée au niveau des synapses des neurones par le présynaptique il permet la transmission du message nerveux d'un neurone au suivant (neurone postsynaptique). Par effet de potentiel d'action.

Au niveau de synapse l'enzyme de l'acétylcholinestérase (AChE) hydrolysée et dégradée le neurotransmetteur acétylcholine(ACh) en deux partie et libère choline et acide acétique (clivage enzymatique). Cette réaction est très rapide. (HASNI, 2020)

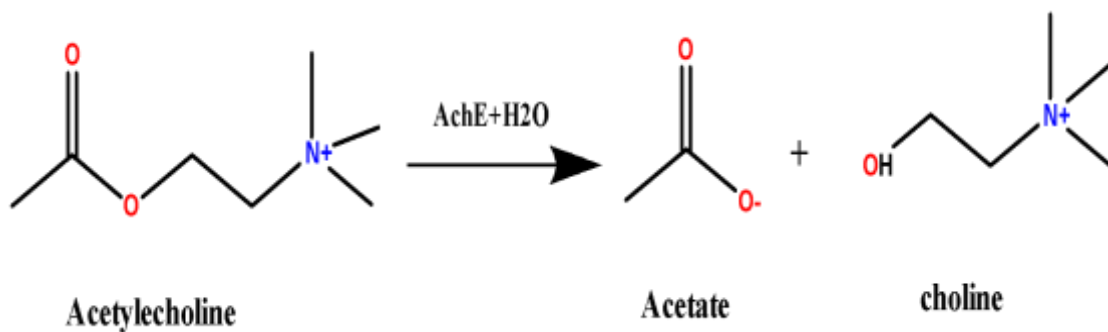


Figure 3: schéma représenté la réaction d'hydrolyse de l'ACH par ChemDraw

La choline qui résulte de l'hydrolyse de l'ACh par l'Ache est recyclé et recaptée par les terminaisons axoniques des motoneurones (recapture à haute affinité) où elle sera utilisée, comme précurseur de l'acétylcholine et permettre la transmission d'un nouveau signal (passage des informations). (Jacques, 2006)

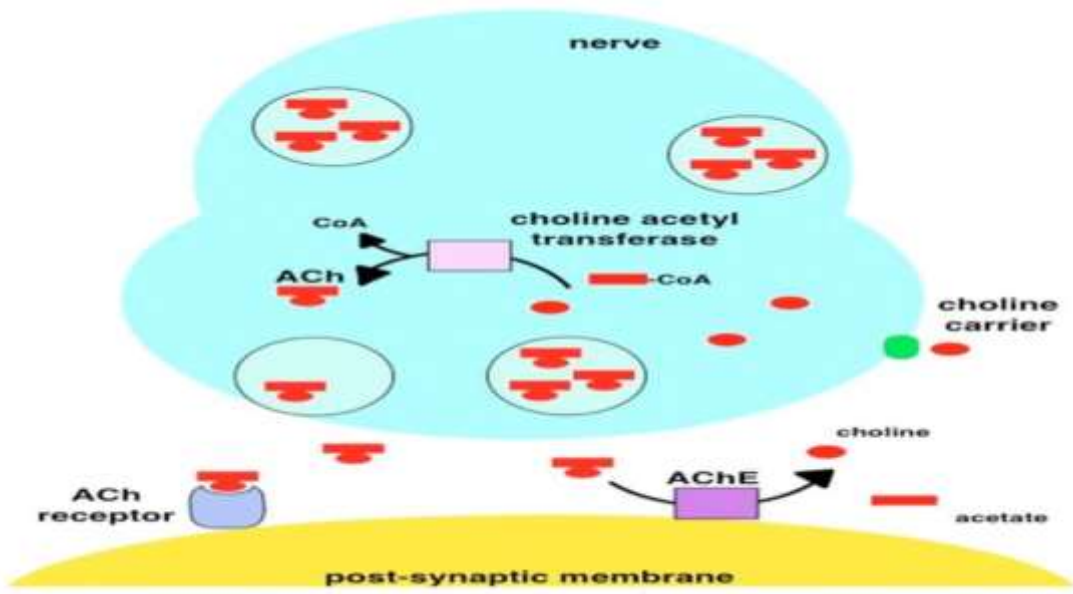


Figure 4: le rôle et le mécanisme de l'AChE au niveau de synapse

***II. Chapitre 2 : Matériels et
Méthodes***

1. Matériel utilises

1.1. Micro-ordinateur

Nous avons utilisé dans notre recherche un micro-ordinateur personnel, ont été installé tous les logiciels qui nous avons besoin sous le système d'exploitation Windows 7 professionnel (64 bit). Ayant une mémoire vive de 4Go et un processeur 2.50 GHz Intel core i5.

1.2. Le réseau web

Internet est très important dans notre travail pour obtenir la structure de l'enzyme précisée et le complexe protéique (protéine- ligand) ainsi avoir les meilleurs inhibiteurs pour cet enzyme.

1.3. Banques des données

1.3.1 PDB : (Protéine Data Bank)

PDB est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (3D) de macromolécules biologiques : protéines et acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN. Leur consultation est gratuite et peut se faire directement depuis le site web.

La PDB permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique (usage très divers). Le nombre de structures déposées a considérablement augmenté chaque jour, en 2021 la PDB contient de 180 000 structures et 6 000 à 7 000 ajoutés chaque année. (Abola *et al.*, 1984)



Figure 5: l'interface de la page d'accueil de RCSB PDB

1.3.2 Pubchem

PubChem est une base de données chimique ouverte gérée par les National Institutes of Health (NIH) Depuis 2004 .

Est une ressource publique d'information sur les produits chimiques, développée et maintenue par le National Center for Biotechnology Information (NCBI).ainsi, est une source d'informations clé pour les communautés de recherche biomédicale dans de nombreux domaines tels que la chimioinformatique, la biologie chimique, la chimie médicinale et la découverte de médicaments. Il répertorie environ de 111 000 000 compose en mettant en ligne gratuitement.(Kim *et al.*, 2015)

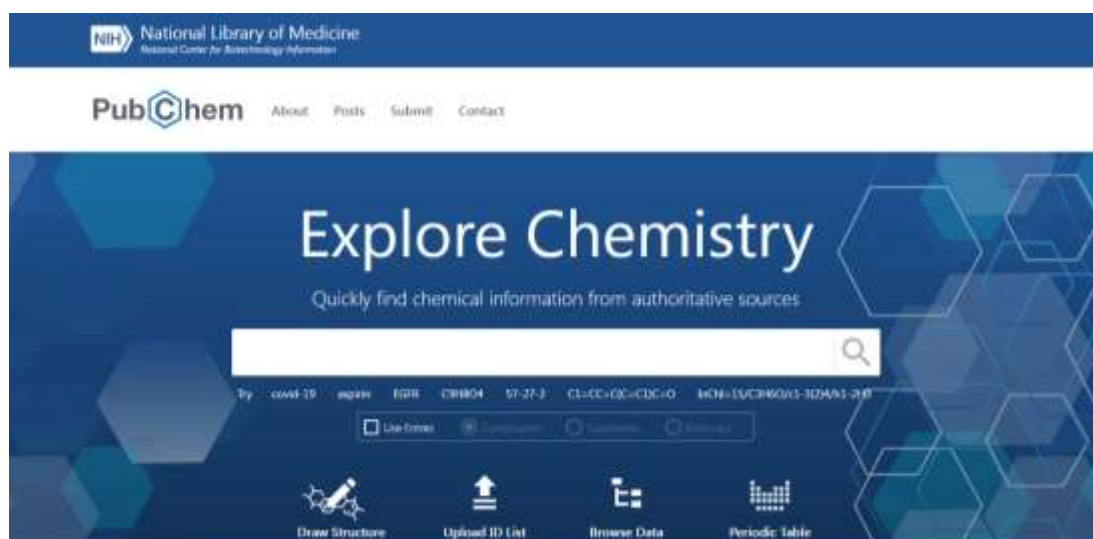


Figure 6: l'interface d'accueil du pubchem

1.4.Programmes et logiciels utilise

- Chemdraw

Chemedaw est un logiciel de chimie développé pour la premier fois en 1985 par David A, ce programme nous aidons dans nombreuse structure chimique, il peut convertir le nom d'une molécule en sa structure et vice versa, il peut aussi donne les propriétés de saturation et d'instauration, il est donc très utile .le logiciel existe maintenant en trois versions : ChemDraw Prime, ChemDraw Professional et ChemOffice+ Cloud. Cette déclinaison permet de satisfaire les besoins de tous les chercheurs, étudiants et professeurs impliqués dans la chimie et les domaines connexes. (Li *et al.*, 2004) (Mendelsohn, 2004)

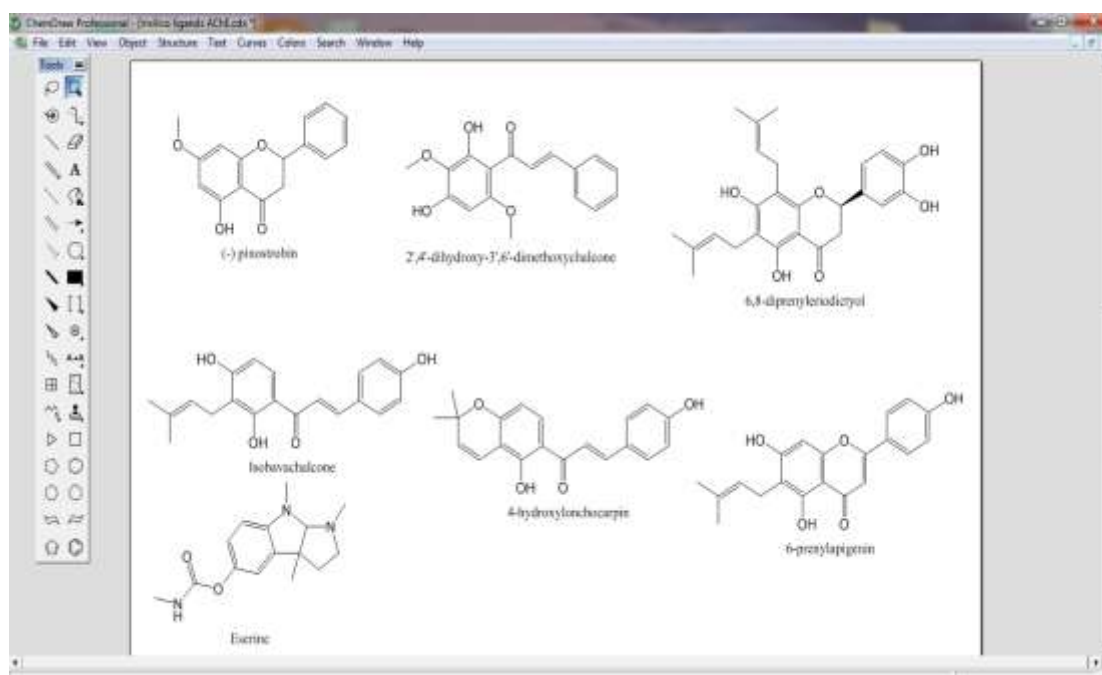


Figure 7: l'interface graphique de ChemDraw

- **Molecular Operating Environment (MOE)**

MOE, l'environnement d'exploitation moléculaire, est un système logiciel complet pour les sciences de la vie Développé par Chemical Computing Group ULC. (GCC).

Dans notre étude de docking, nous avons utilisé le logiciel MOE, c'est un programme de docking moléculaire le plus réussi et largement utilisés en 3D développement de méthodologie qui intègre la visualisation, la simulation et le développement d'applications. Destinés à prédire l'interaction de deux molécules ou plus pour donner la conformation la plus favorable et trouver les meilleures modes de liaison des protéines avec des ligand/inhibiteur plus stable.

Le MOE soutient fortement la conception de médicaments par la simulation moléculaire, l'analyse de la structure des protéines, les données, traitement de petites molécules, étude d'amarrage des protéines et des petites molécules, et ainsi de suite sous les opérations unifiées.(Roy *et al.*, 2007)

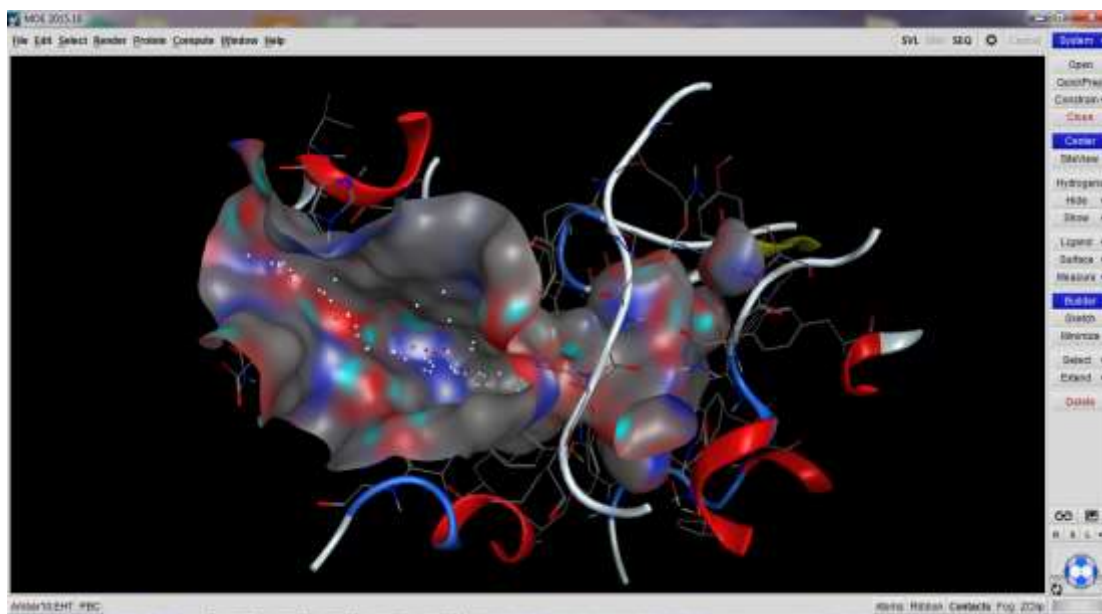


Figure 8: l'interface graphique de Moe

- ADMET Lab

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'élimination et de toxicité (ADMET) déterminées comme défavorables par les méthodes classiques expérimentales ont été identifiées comme étant la cause majeure d'échec dans le processus de développement des molécules à visée thérapeutique ([van de Waterbeemd et al., 2003](#)). Dès lors, la nouvelle démarche qui consiste à prédire précocement ces propriétés par les méthodes de sélection ou filtrage in silico, à partir de la structure 2D de la molécule, est devenue une étape incontournable qu'il est nécessaire d'utiliser au préalable avant d'entamer l'étape expérimentale. ([Ferreira et al., 2019](#))

La connaissance des propriétés ADMET des molécules notamment en ce qui concerne leur perméabilité membranaire, stabilité métabolique et toxicité passe par une connaissance préalable de leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques que l'on tentera de déterminer en faisant appel à des méthodes prédictives in silico. ([Mokrani et al., 2020](#))



Figure 9: interface graphique de ADMET

2. Docking moléculaire : (amarrage moléculaire)

Avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire s'est très vite introduit dans le domaine de la recherche en biologie.

Le docking c'est méthode qui permet étudier les différents interactions possible entre deux ou plusieurs molécules pour former un complexe stable ligand/protéine (Guedes. *et al.*, 2014)

Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée.

Ce technique a été développé pour aider à la mise au point de molécules à activité thérapeutique.

Dans notre étude on a utilisé docking moléculaire pour étudier l'inhibition de l'acétylcholinestérase.(Agarwal *et al.*, 2016)

2.1.Les étapes de docking

La première étape « docking » : consiste à faire interagir une petite molécule organique (ligand) place dans le site actif de la protéine (récepteur) et à échantillonner, les conformations, positions et orientations possible en ne retenant que celle qui représentent les modes d'interaction les plus favorable c'est l'étape de section.(Arrault *et al.*, 2007)

La deuxième étape « Scoring » : consiste à une estimation de l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique, est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe c'est étape de classement. (Kadri *et al.*, 2021)

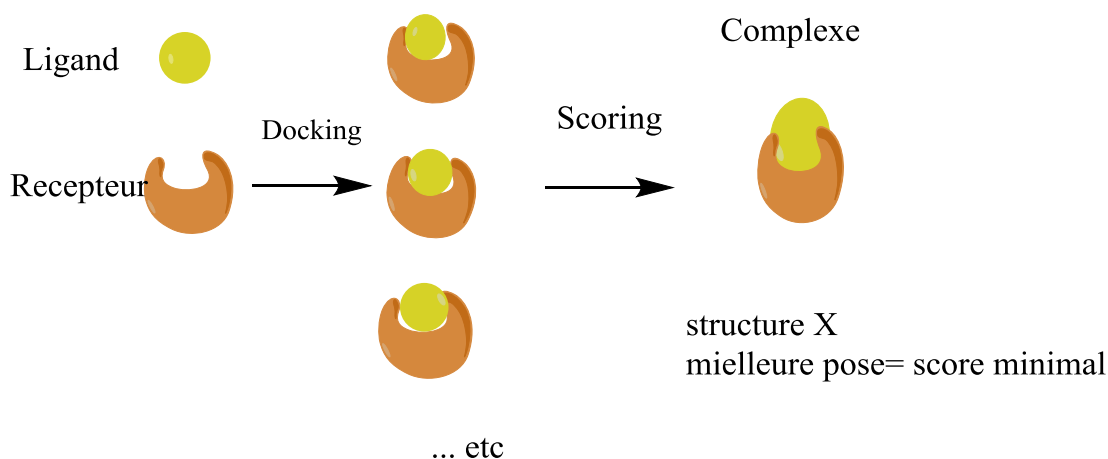


Figure 10: Représentation schématique du Docking moléculaire

2.2. Préparation de Docking moléculaire :

Nous avons utilisé le programme MOE pour le docking moléculaire.

Préparation de l'enzyme et le site actif :

La structure de l'enzyme de l'acétylcholinestérase provient de la PDB « Protéine Data Bank », la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques en 3D sous le code 4M0E sous format PDB.

On fait la Préparation de protéine par sélectionne et supprimée la chaine identique B de AchE (L'enzyme étant formée d'une seule chaîne A), après en éliminant toutes les molécules d'eau, correction de ce enzyme, puis isolement et création de site actif. Enfin enregistrée sous forme pdb files.

Préparation de ligand :

A l'aide des programmes Pubchem et Chemdraw, nous avons téléchargé et préparé toutes les molécules de ligand puis enregistré sous forme pdb.

Ensuite, ils sont entraînés dans la fenêtre d'application (logiciel MOE) et démarré le docking.

Les conformations préférées étaient celles qui ont l'énergie de fixation la plus faible dans le site actif. (Dewar *et al.*, 1985)

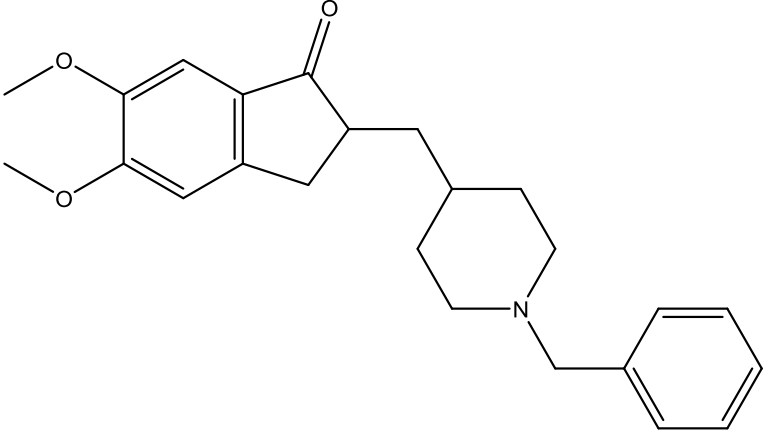
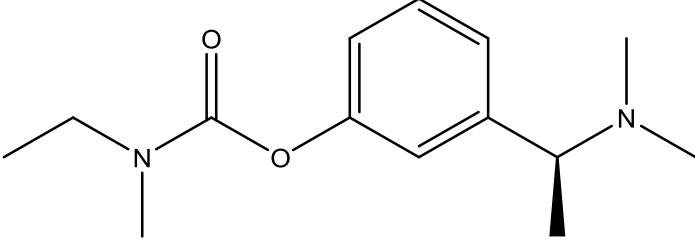
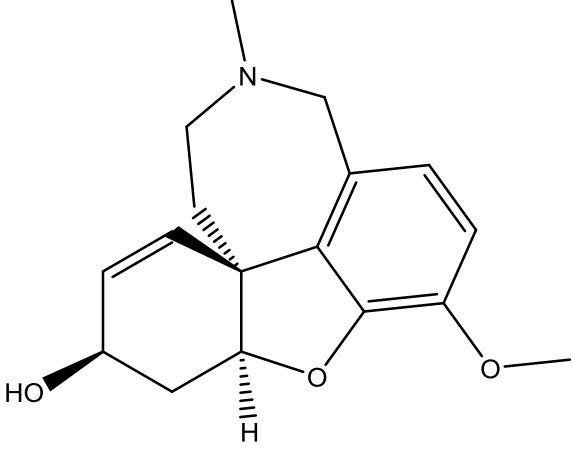
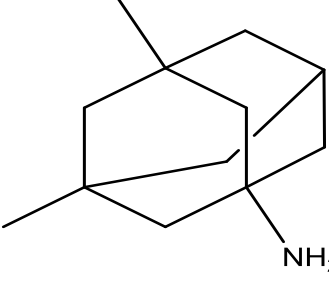
2.3. Simulation du Docking moléculaire

L'étude de l'interaction entre le site actif de la protéine 4M0E et les ligands pour former un complexe stable est réalisée à l'aide du logiciel MOE, une fois que le complexe ligand-récepteur est formé, celui-ci va adapter la conformation la plus stable, c'est à dire le niveau énergétique le plus faible. Le processus de docking comprend deux étapes fondamentales : la prévision de la conformation du ligand, ainsi que sa position et son orientation au sein de ces sites (généralement appelés pose) et l'évaluation de l'affinité de liaison. (Roy *et al.*, 2007)

Tableau 1: Représentation schématique des ligands utilisés dans le Docking moléculaire.

Composé	Structure par ChemDraw
(-)pinostrobin (C ₁₆ H ₁₄ O ₄)	
2',4'-dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone (C ₁₇ H ₁₆ O ₅)	
6-8-diprenyleriodictyol (C ₂₅ H ₂₈ O ₆)	
4-hydroxyonchocarpin (C ₂₀ H ₁₈ O ₄)	
Eserine (C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂)	

Tableau 2: structure des médicaments utilisé dans le docking moléculaire.

Composé	Structure par ChemDraw
<p>Donépézil ($C_{24}H_{30}ClNO_3$)</p>	
<p>Rivastigmine ($C_{14}H_{22}N_2O_2$)</p>	
<p>Galanthamine ($C_{17}H_{21}NO_3$)</p>	
<p>Memantine ($C_{12}H_{21}N$)</p>	

III. Chapitre 3 : Résultats et Discussions

1. Site actif de l'acétylcholinestérase

Le site actif c'est une zone dynamique d'une enzyme ou se lie et la reconnaissance de substrat et les acides aminés, il se forme alors un complexe enzyme-substrat.

La cholinestérase (AChE) enzyme hydrolysant l'acétylcholine en acétate et choline possède 542 acides aminés et deux sous-sites principaux :

Un site anionique chargé négativement (Glu-202) qui reconnaît et fixe la partie du substrat à la charge positive, c'est le site de fixation de la choline il stabilise l'ammonium de l'acétylcholine par interaction π cations.

Un site ésterasique comportant deux groupes réactionnels : un hydroxyle électrophile d'une sérine (Ser203) et un noyau imidazole nucléophile d'un résidu histidine (His447).

Les inhibiteurs non compétitifs (les terpènes, les flavonoïdes et d'autres composés phénoliques) qui se lient au site anionique périphérique (PAS) principalement représentés par les résidus Tyr72, Asp74, Trp124, Trp286, et Tyr341.

Ce type de cholinestérase cellulaire possède une forte activité enzymatique spécifique (érythrocytes et cellules nerveuse).

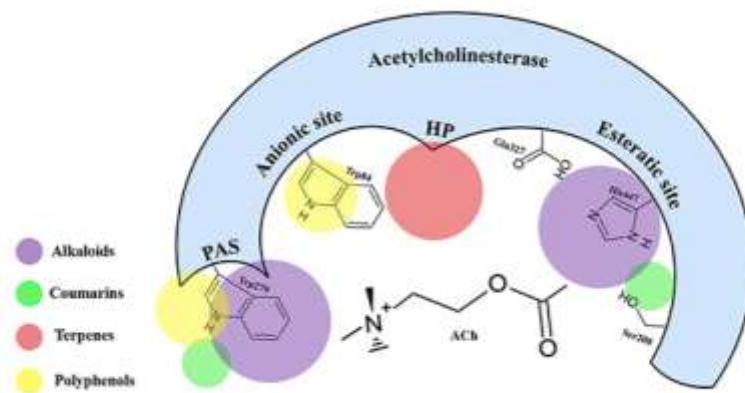


Figure 11: site actif de l'acétylcholinestérase

2. Résultat de dockings moléculaire

Pour définir la nature de l'interaction inhibiteur-enzyme, nous avons réalisé des expériences avec la liaison du meilleur complexe inhibiteur (ACHE) dans le site actif de l'enzyme(4M0E) au programme MOE. Le mode d'interaction inclut cela. Déterminer la position correcte du ligand par rapport à son récepteur.

2.1. Etude des interactions ligand-ACHE

Les interactions entre les sites actifs de l'enzyme ACHE et les ligands sont calculées lors de docking moléculaire, les valeurs sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3: les résultats du docking moléculaire

Les ligands	Energie (kcal /mol)	Résidus très proches	Type interactions	RMSD-refine	Distance
pinostrobin	-5.7	SER293, TRP286	H-donor H-pi	0.49	3.06 3.88
2',4'-dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone	-6.3	ASP74	H-donor	0.91	3.51
6-8-diprenyleriodictyol	-6.7	Trp286, Tyr341	Hydrophobe	0.95	
4-hydroxylonchocarpin	-6.8	Trp286	Hydrophobe	0.86	
Eserine	-6.1	TYR341	H-pi	0.90	3.66
Donépézil	-7.1	TRP286	pi-pi	1.44	3.99
Rivastigmine	-6.6	Tyr341, Tyr337, TRP86	H-pi	0.77	3.84
Galantamine	-6.1	Trp286, Tyr341, Glu291	Hydrophobe	0.70	
Memantine	-3.9	TRP86	H-pi	0.89	3.89

Les résultats de couplage (tableau 3) liés au nombre de solutions obtenues montrent que la 6-prénylapigénine a une meilleure activité inhibitrice que l'ACHE.

D'après les 7 composés étudiés, **pinostrobin**, **Eserine**, **2',4'-dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone**, **6-8-diprenyleriodictyol**, **4-hydroxylonchocarpin**, présente une meilleure énergie d'interaction avec l'ACHE humaine, qui est respectivement égale à -5.7, -6.1, -6.3, -6.7.

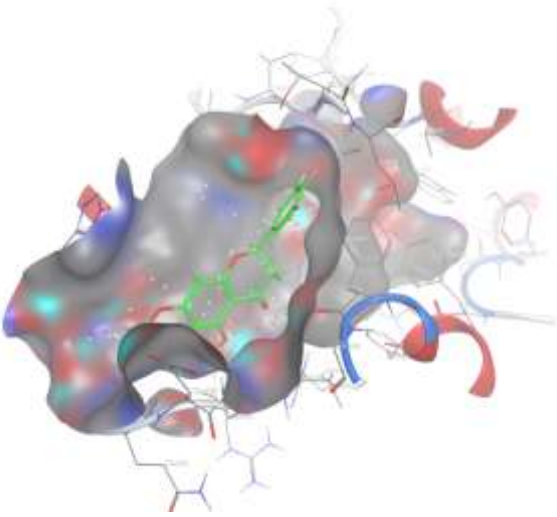
Par conséquent, ils ont le meilleur effet inhibiteur, c'est pourquoi nous l'avons choisi comme modèle pour interpréter leur interaction établie avec l'enzyme.

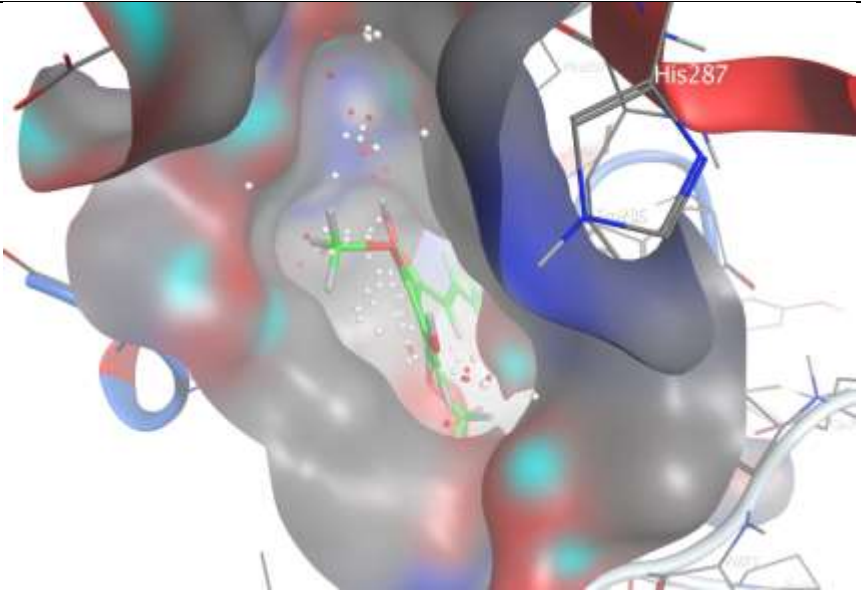
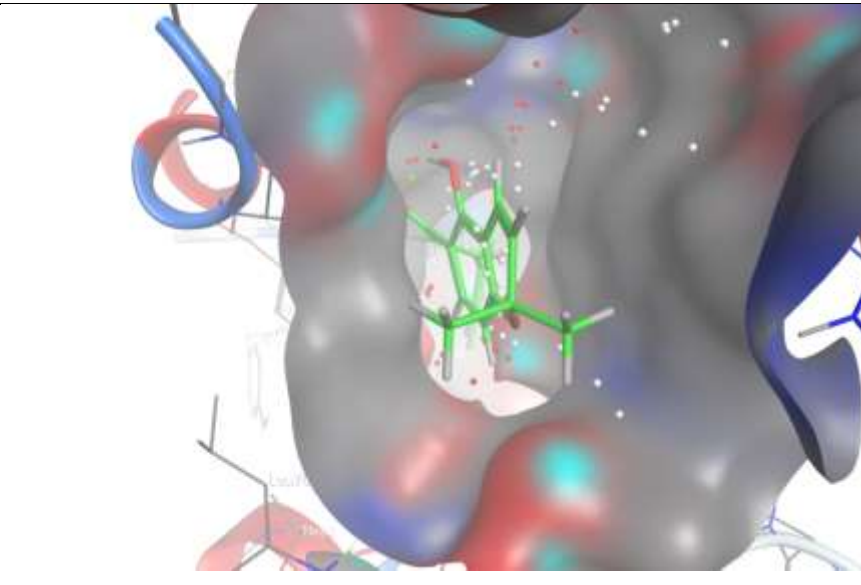
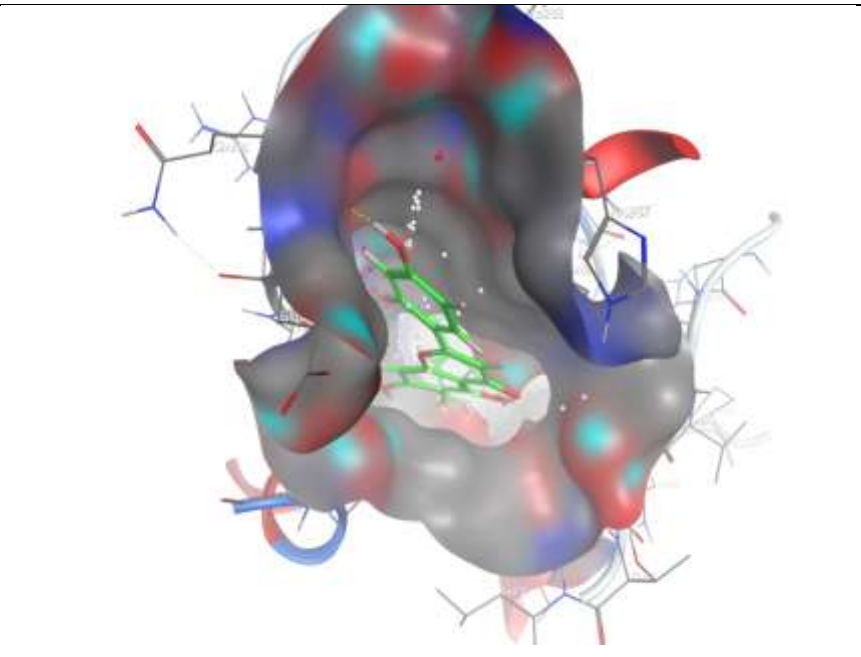
Les interactions de chaque composé avec les résidus fonctionnels d'ACHE ont montré que le ligand interagit avec la plupart des résidus dans la poche de liaison comme indiqué dans le tableau précédent.

2.2.L'interaction de l'estérase inhibiteur

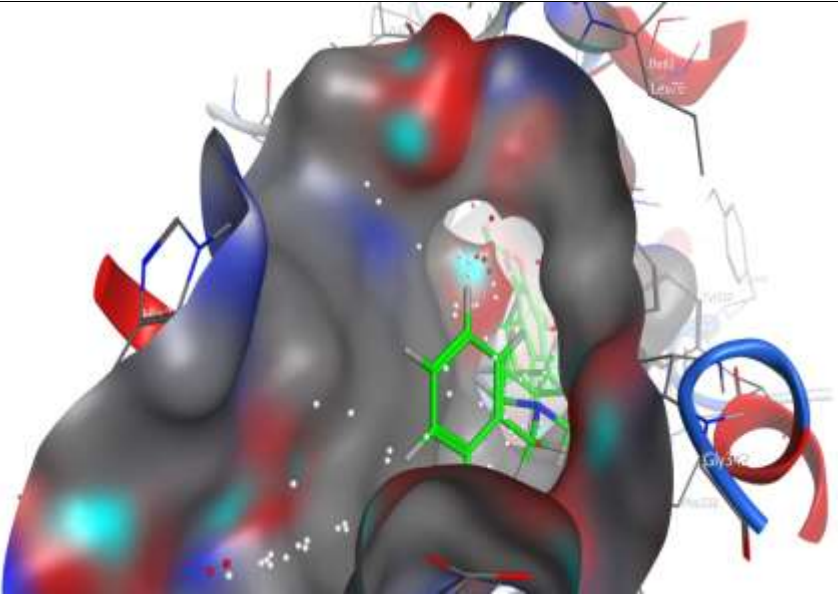
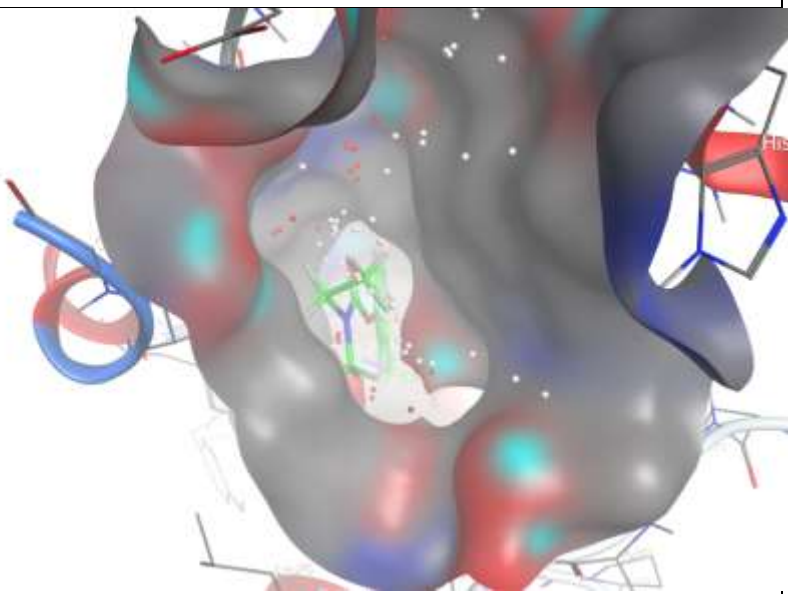
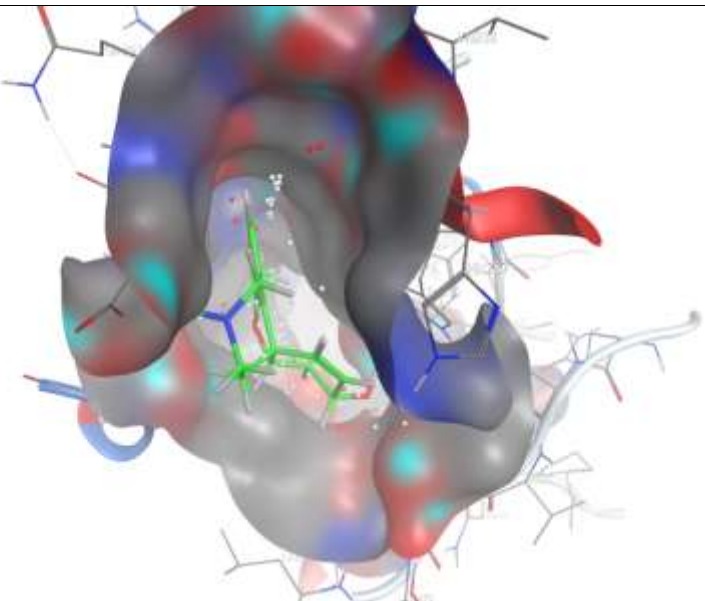
Les études d'amarrage des composés proposés expliquent leur interaction forte et faible avec divers acides aminés au niveau du site actif de l'AChE, qui est directement liée aux valeurs énergétiques fournies par le logiciel d'amarrage (MOE). La nature de l'interaction est également expliquée par ce logiciel en tant que composés avec liaison hydrogène, liaison ionique, liaison cationique et liaison pi-pi. interactions avec différents acides aminés. Tous les composés considérés ont été attachés à l'AChE et leurs résultats ont été présentés dans les tableaux suivants. (Raza *et al.*, 2020)

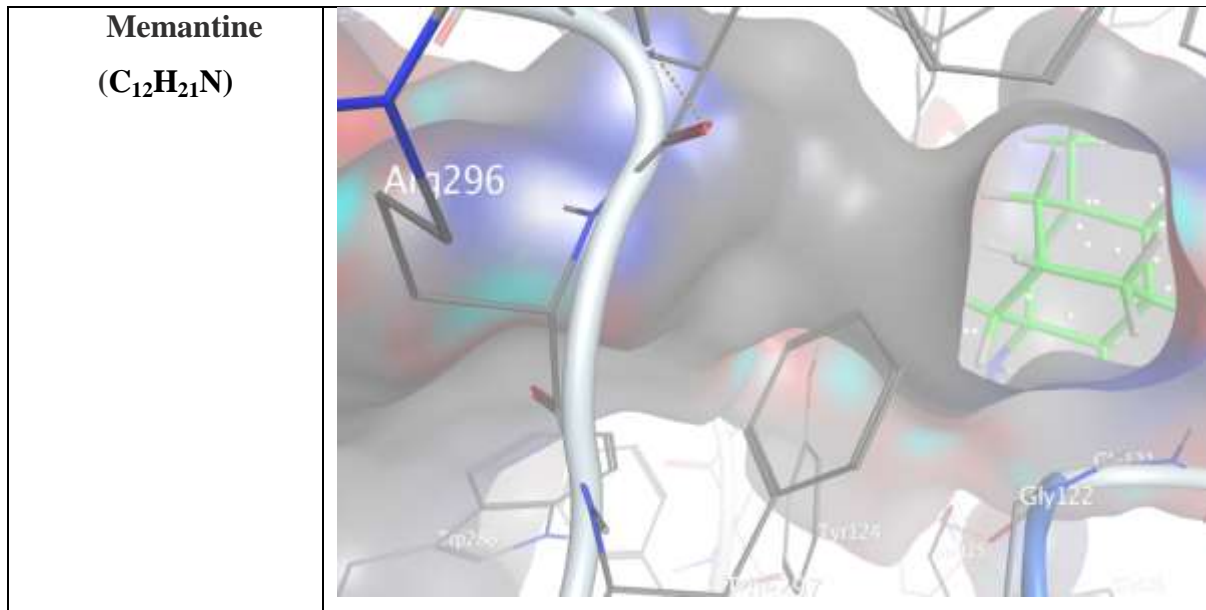
Tableau 4: les résultats du docking moléculaire dans l'enzyme.

composé	Interaction
Pinostrobin (C ₁₆ H ₁₄ O ₄)	

<p>2',4'-dihydroxy- 3',6'- dimethoxychalcone (C₁₇H₁₆O₅)</p>	 <p>A 3D molecular docking model showing the ligand 2',4'-dihydroxy-3',6'-dimethoxychalcone (green sticks) bound within a protein's binding pocket. The protein is represented by a grey surface and blue/red ribbons. A specific residue, His287, is highlighted in red. The ligand's structure is shown with red arrows indicating hydrogen bonds and a green dashed line representing a pi-pi interaction.</p>
<p>6-8- diprenyleriodictyol (C₂₅H₂₈O₆)</p>	 <p>A 3D molecular docking model showing the ligand 6-8-diprenyleriodictyol (green sticks) bound within a protein's binding pocket. The protein is represented by a grey surface and blue/red ribbons. The ligand's structure is shown with red arrows indicating hydrogen bonds and a green dashed line representing a pi-pi interaction.</p>
	 <p>A 3D molecular docking model showing a ligand (green sticks) bound within a protein's binding pocket. The protein is represented by a grey surface and blue/red ribbons. The ligand's structure is shown with red arrows indicating hydrogen bonds and a green dashed line representing a pi-pi interaction.</p>

<p>4- hydroxylonchocarpi n ($C_{20}H_{18}O_4$)</p>	
<p>Eserine ($C_{15}H_{21}N_3O_2$)</p>	

<p>Donépézil ($C_{24}H_{30}ClNO_3$)</p>	
<p>Rivastigmine ($C_{14}H_{22}N_2O_2$)</p>	
<p>Galanthamine ($C_{17}H_{21}NO_3$)</p>	



2.3.L'analyse visuelle des interactions :

Nous sélectionnons les meilleures poses de marge avec les scores obtenus à partir du logiciel et le type d'interaction actuellement présent dans les solutions de conception. Avec cette étude, nous avons sélectionné la meilleure pose damarge pour chaque inhibiteur avec le nombre d'itérations et le type d'interaction présente en 11 solutions.

Pinostrobin : ($C_{16}H_{14}O_4$; 270.28g/mol ; (2S)-5-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-one), est monohydroxyflavanone dont sa structure est représentée dans la figure 9. Le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme, Le mode de fixation représenté par liaison H-PI, H-donor, et les flèches pointillées correspondent à des liaisons hydrogènes, les zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par TRP286, Ser293, Glu292, Tyr341, Tyr72, avec une énergie d'interaction de -5.7 (Kcal /mol).

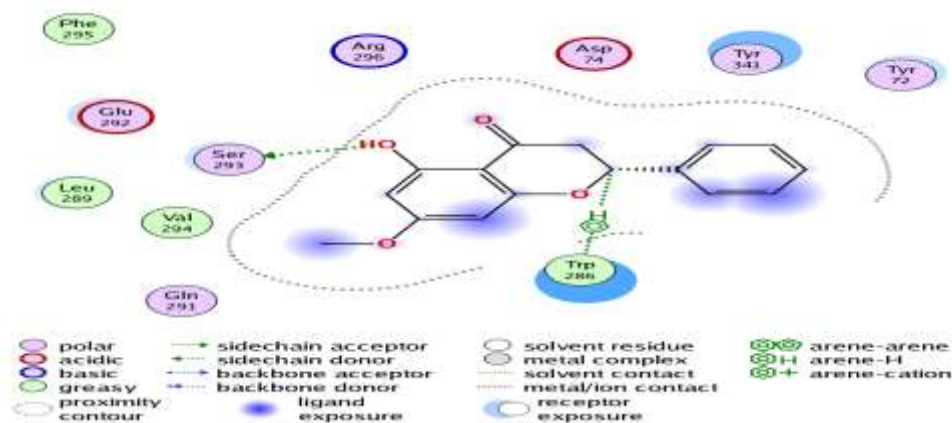


Figure 12: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Pinostrobin

2',4'-dihydroxy-3',6'- dimethoxychalcone: ($C_{17}H_{16}O_5$; 300.3g/mol; (E)-1-(2,4-dihydroxy-3,6-dimethoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one) est un produit naturel trouvé dans les *Persicaria amphibia*, *Moraceae* et autres organismes, sa structure représentée dans la figure 10. le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme. Le mode de fixation représenté par liaison et les flèches pointillées correspondent à des liaisons hydrogènes, les zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par Asp74, Phe 295, Tyr341, Trp286, Tyr124, Tyr337, Phe338 avec une énergie d'interaction de -6.3 (Kcal /mol)

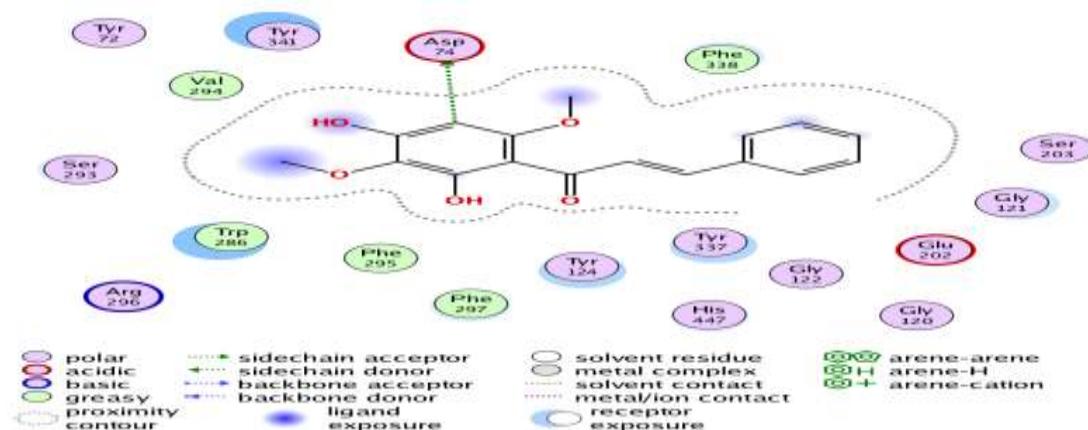


Figure 13: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour 2',4'-dihydroxy-3',6'- dimethoxychalcone

(6-8-diprenyleriodictyol : (C₂₅H₂₈O₆ ; 424.5g/mol ; (2S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6,8-bis(3-methylbut-2-enyl)-2,3-dihydrochromen-4-one) est une substance naturelle de *Dorstenia mannii*, sa structure représentée dans la figure 11. le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme, Le mode de fixation est les zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par Trp286, Tyr341, avec une énergie d'interaction de -6.7 (Kcal /mol).

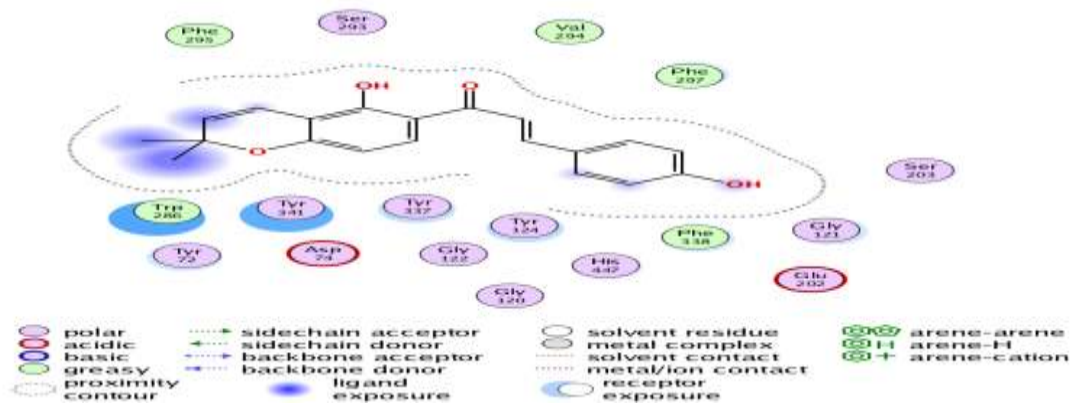


Figure 14: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour 6-8-diprenyleriodictyol

4-hydroxylonchocarpin :(C₂₀H₁₈O₄ ; 322.4g/mol ; (E)-1-(5-hydroxy-2,2-dimethylchromen-6-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one) est un produit naturel trouvé dans *Millettia ferruginea*, *Lonchocarpus sericeus* et d'autres organismes, sa structure représentée dans la figure 13. le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme, Le mode de fixation est les zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par Trp286, Tyr341, Tyr124, Tyr337 avec une énergie d'interaction de -6.8 (Kcal /mol).

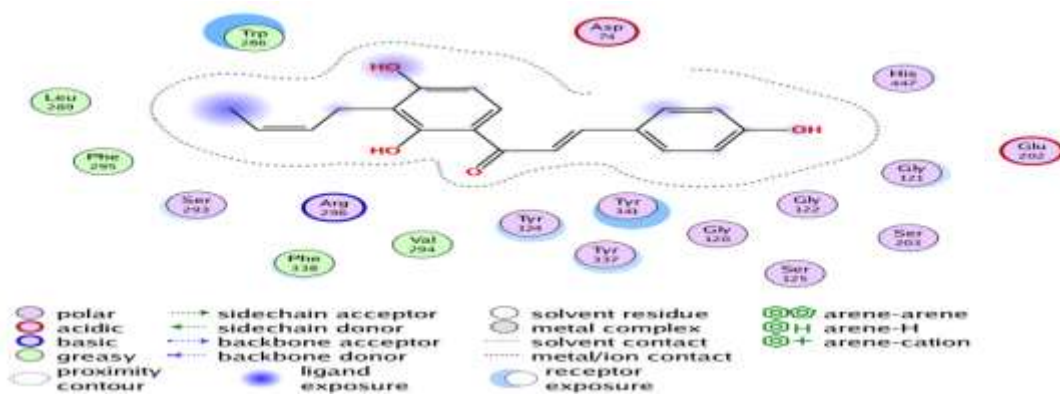


Figure 15: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour 4-hydroxylonchocarpin

Eserine :($C_{15}H_{21}N_3O_2$; 275.35g/mol ; [(3aR,8bS)-3,4,8b-trimethyl-2,3a-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]indol-7-yl] N-methylcarbamate) est un ester carbamate et un alcaloïde indole. Il agit comme un anti-myosis, un inhibiteur de la cholinestérase, sa structure représentée dans la figure 15. Le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme, Le mode de fixation représenté par liaison H-PI et des zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par Trp286, Tyr341, TRP86, Tyr337 avec une énergie d'interaction de -6.1 (Kcal /mol).

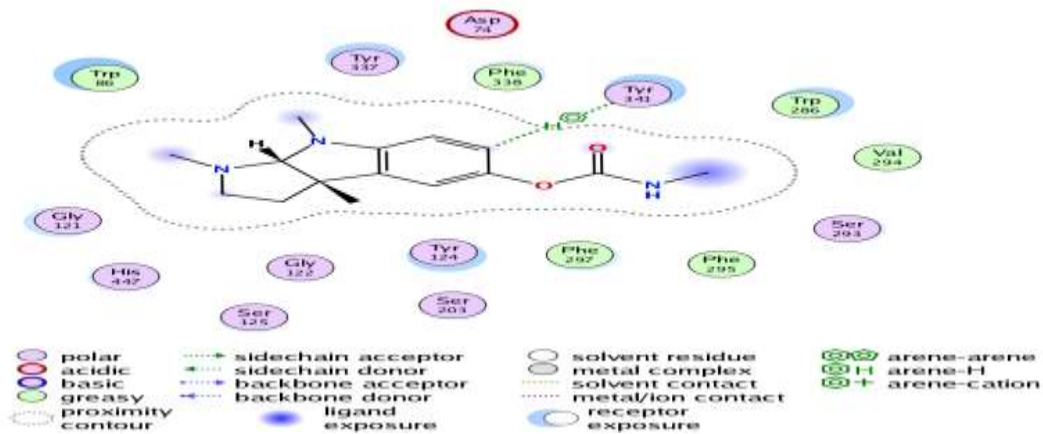


Figure 16: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Eserine

Donépézil :($C_{24}H_{30}ClNO_3$; 416g/mol ; 2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroindén-1-one;hydrochloride), est un médicament de la MA sa structure représentée dans la figure 16.est un compose fonction azote et des fonction carbonyle, le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme. Le mode de fixation représenté par liaison PI-PI et des zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par Trp286, Tyr341, TRP86 avec une énergie d'interaction de -7.1 (Kcal /mol).

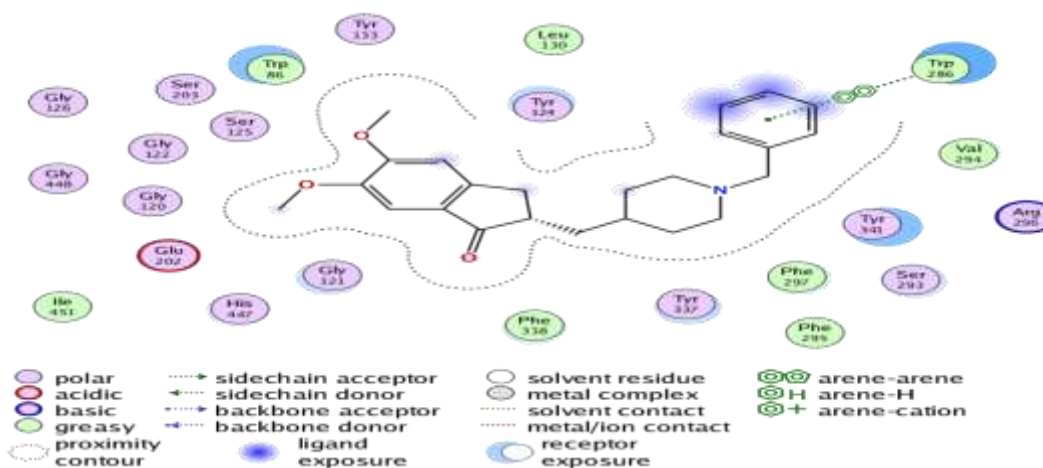


Figure 17: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Donépézil

Rivastigmine :($C_{14}H_{22}N_2O_2$; 250.34g/mol ; [3-[(1S)-1-(diméthylamino)éthyl]phényl] N-éthyl-N-méthylcarbamate), est un médicament de la MA sa structure représentée dans la figure 17. est un composé fonction azote et des fonction acétone, le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme. Le mode de fixation est les zones bleutées a des interactions hydrophobe représente par Tyr341, Tyr337, Trp86, avec une énergie d'interaction de -6.6 (Kcal /mol).

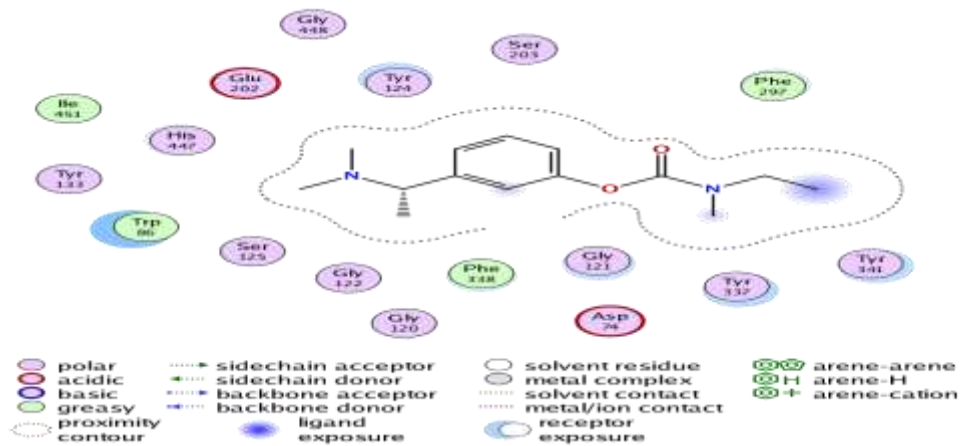


Figure 18: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Rivastigmine

Galanthamine :($C_{17}H_{21}NO_3$; 287.35g/mol ; (1S,12S,14R)-9-méthoxy-4-méthyl-11-oxa-4-azatétracyclo[8.6.1.01,12.06,17]heptadeca-6(17),7,9,15-tétraen-14-ol), est un médicament de la MA sa structure représentée dans la figure 18, Est un composé fonction azote et des fonction alcool et ester .le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme le mode de fixation est les zones bleutées a des interaction hydrophobe représente par TRP286 ,TYR341,Glu292 avec une énergie d'interaction de -6.1(Kcal /mol).

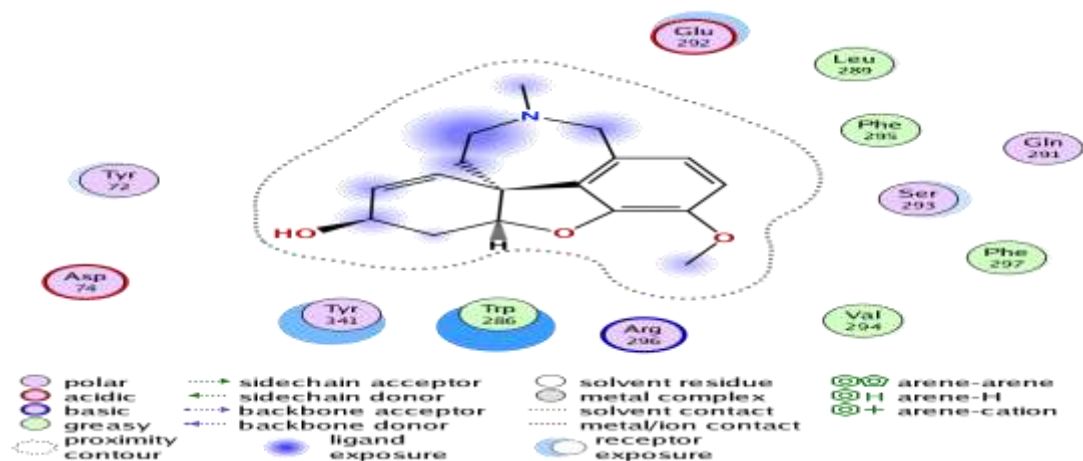


Figure 19: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Galanthamine

Memantine : ($C_{12}H_{21}N$; 179.3g/mol ; 3,5-dimethyladamantan-1-amine), est un médicament de la MA sa structure représentée dans la figure 19. Est un composé de fonction azote et de fonctions acétone. Le ligand se fixe à l'intérieur de l'enzyme. Le mode de fixation adopté par cette molécule permet à la liaison h-pi par TPS86 avec une énergie d'interaction de -3.9 (Kcal /mol).

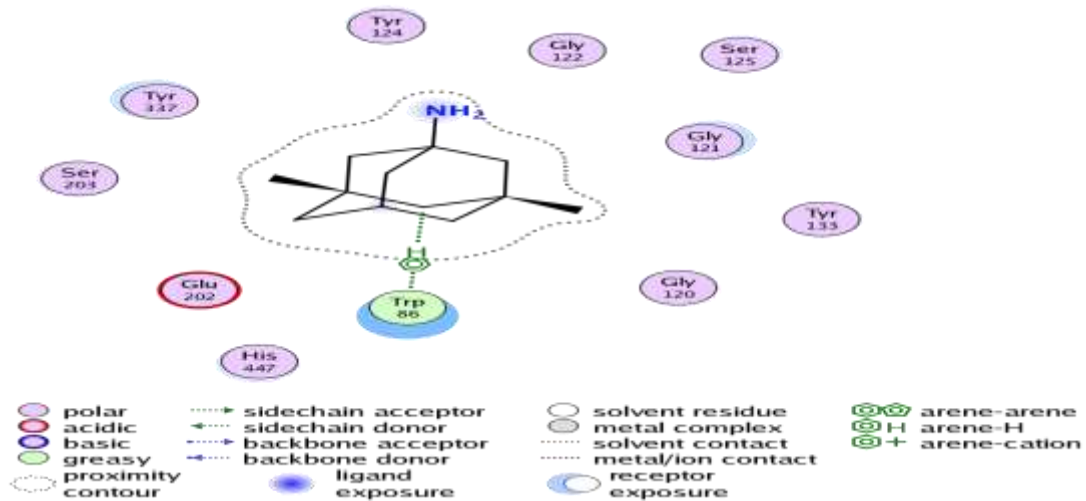


Figure 20: Représentation de la meilleure position obtenue par le docking pour Memantine

3. Résultat in vitro

Les résultats de la partie in vitro réalisé, sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase par des flavonoïdes, est présenté dans le tableau 5.

Tableau 5: l'inhibition de l'acétylcholinestérase par les flavonoïdes

Les composées	AChE IC50 (µg/ml)
(1)	-
(2)	6.05 ± 0.11a
(3)	6.38 ± 0.13a
(4)	5.93 ± 0.13b
(5)	6.59 ± 0.16a
(6)	8.76 ± 0.14c
Eserine	4.94 ± 0.05

* Pour les échantillons avec moins de 50% d'inhibition, la représentation signifie \pm SD de notre expérience indépendante, les valeurs avec des valeurs différentes de $p < 0,05$ de différence.

Activité inhibitrice contre l'AChE avec IC₅₀ inférieure à 8,76 μ g/ml (tableau 5). L'isobavachalcone 4 la plus active (IC₅₀ 5,93 μ g/ml) a montré une activité similaire pour une bonne administration d'ésérine (IC₅₀ 4,94 μ g/ml). Le composé 1 avait l'activité anti-AChE la plus faible avec moins de 50% d'inhibition à la plus forte concentration testée (64 μ g/ml). Il a déjà été rapporté que les flavonoïdes avaient de fortes propriétés anti-Alzheimer (MA) en améliorant l'acétylcholine. Tout de nombreux produits naturels, y compris les flavonoïdes et les chalcones, ont démontré une activité inhibitrice de l'AChE, ce qui peut être utile dans le traitement des maladies neurodégénératives telles que la MA. A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur l'activité inhibitrice des médicaments 1-6 de l'acétylcholinestérase.

3.1.La relation entre in-silico et in-vitro

D'après les résultats de l'étude in vitro (IC₅₀ <10 μ g/mL) indiquant l'activité inhibitrice significative de 50% de l'enzyme ACHE, nous avons tous des résultats inférieurs à 10 μ g/mL.

Et les résultats in silico ont confirmé une meilleure activité inhibitrice de l'ACHE que (Rmsd <2). les meilleures conformations des ligands ont été classés selon les trois paramètres : l'énergie score (S-score, kcal/mol), les interactions (types et distances) et la valeur de RMSD.(HASNI, 2020)

La qualité de l'ajustement a été évaluée sur la base des valeurs RMSD du ligand avec les intervalles suivants :

- rmsd 1,0 Å, bonne pose;
- Å < rmsd \leq 2,0 Å, pose proche;
- Å < rmsd \leq 3.0 Å, pose avec erreurs;
- rmsd > 3.0 Å, mauvaise pose

D'autre part, dans autres études IC₅₀>40 et plus. En revanche, dans une autre étude (IC₅₀> 40 μ M/ml) et plus. Ce ligand (donepizil) possède une valeur de (IC₅₀= 56.10 \pm 1.41 μ M) ce qui suggère qu'il peut inhiber l'enzyme. Notons aussi que ce ligand a une valeur moyenne d'IC₅₀ :50.15 \pm 0.26 μ M ce qui nous permet de trouver une bonne relation entre l'affinité (Score) et l'activité (IC₅₀). (HASNI, 2020)

4. Résultat de ADMET

La connaissance des propriétés ADMET des molécules notamment en ce qui concerne leur perméabilité membranaire, stabilité métabolique et toxicité passe par une connaissance préalable de leur propriété physicochimique et pharmacocinétique que l'on tentera de déterminer en faisant appel à des méthodes prédictives in-silico (Mokrani *et al.*, 2020).

Il est possible de décomposer le circuit du médicament dans l'organisme en quatre phases (HASNI, 2020) :

Absorption

L'absorption correspond donc au passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers de membranes biologiques.

Distribution

Est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée au site d'activité.

Métabolisme

Comprend les biotransformations ou modifications chimiques que subit une substance médicamenteuse dans l'organisme. Le résultat de ces biotransformations est généralement la réduction de la substance en une forme inerte, appelée métabolite inactif, plus facilement éliminable.

Élimination

Consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors d'organisme. Elle est assurée par divers organes : le rein le plus important, le foie et les poumons (HASNI, 2020)

4.1. Résultats ADMET des Ligands

Physicochemical Property :

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
Masse moléculaire	432.14	300.1	424.19	324.14	322.12	338.12	275.16
Volume	415.499	308.335	444.3	348.796	340.24	349.03	282.352
Densité	1.04	0.973	0.955	0.929	0.947	0.969	0.975
Log S	-3.289	-4.184	-3.131	-3.73	-3.752	-3.205	-3.174
Log P	0.811	2.93	6.359	4.835	4.611	5.043	1.78
Log D	1.56	2.702	3.318	3.299	3.853	2.808	2.086

Medicinal Chemistry (La Chimie Médicinal) :

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
NP score	1.862	1.046	1.964	1.414	1.79	1.851	1.146
Règle de Lipinski	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Règle de Pfizer	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Rejeté	Accepté	Accepté
Golden Triangle	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté

Absorption :

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
MDCK Permeability	3.9e-05	1.4e-05	1.3e-05	1.7e-05	1.9e-05	1.4e-05	2.2e-05
HIA	0.768	0.011	0.009	0.007	0.005	0.014	0.981

Distribution:

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
PPB	61.49%	100.0%	92.56%	100.6%	101.4%	96.85%	37.47%
VD	0.425	0.37	0.846	0.664	0.51	0.649	1.456
BBB Penetration	0.672	0.144	0.003	0.065	0.058	0.006	0.993

Metabolism:

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
CYP1A2 inhibitor	0.027	0.978	0.215	0.932	0.963	0.954	0.155
CYP2C19 inhibitor	0.03	0.52	0.859	0.89	0.902	0.89	0.082
CYP2C9 inhibitor	0.009	0.761	0.882	0.829	0.887	0.818	0.02
CYP2D6 inhibitor	0.047	0.677	0.765	0.893	0.921	0.823	0.535
CYP3A4 inhibitor	0.029	0.743	0.182	0.484	0.791	0.324	0.029

Excrétion :

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
CL	4.278	9.448	19.041	14.698	5.269	6.571	7.772
T1/2	0.17	0.769	0.42	0.856	0.675	0.666	0.607

Toxicities:

Propriété	Ligand1	Ligand2	Ligand3	Ligand4	Ligand5	Ligand6	Eserine
H-HT	0.083	0.037	0.84	0.436	0.597	0.273	0.031
Rat Oral Acute Toxicity	0.145	0.291	0.799	0.677	0.785	0.097	0.989
Skin Sensitization	0.051	0.928	0.949	0.947	0.92	0.931	0.38
Respiratory Toxicity	0.087	0.68	0.861	0.596	0.841	0.245	0.903

4.2. Résultats ADMET des médicaments

Propriétés physicochimiques

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
Molecular Weight	379.21	287.15	250.17	179.17
Volume	408.346	295.184	271.172	201.436
Densité	0.929	0.973	0.923	0.889
logS	-4.307	-1.607	-1.978	-2.351
logP	4.191	1.339	2.189	3.359
logD	3.631	0.805	1.637	2.529

Medicinal Chemistry :

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
NP score	-0.062	2.115	-0.977	0.528
Règle de Lipinski	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté
Règle Pfizer	Rejeté	Accepté	Accepté	Rejeté
Golden Triangle	Accepté	Accepté	Accepté	Rejeté

Absorption :

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
MDCK Permeability	2.1e-05	1.9e-05	1.4e-05	2.4e-05
HIA	0.003	0.004	0.021	0.006

Distribution:

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
PPB	87.74%	19.69%	42.94%	56.46%
VD	1.589	2.869	1.081	1.398
BBB Penetration	0.975	0.998	0.975	0.949

Metabolism:

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
CYP1A2 inhibitor	0.14	0.181	0.333	0.027
CYP2C19 inhibitor	0.413	0.036	0.077	0.038
CYP2C9 inhibitor	0.097	0.011	0.015	0.028
CYP2D6 inhibitor	0.986	0.914	0.386	0.495
CYP3A4 inhibitor	0.339	0.05	0.085	0.509

Excretion :

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
CL	10.635	4.481	13.812	6.306
T1/2	0.164	0.482	0.832	0.152

Toxicity:

Propriété	Donepezil	Galanthamine	Rivasgmine	Memantine
H-HT	0.381	0.519	0.052	0.777
Rat Oral Acute Toxicity	0.237	0.864	0.963	0.53
Skin Sensitization	0.193	0.605	0.26	0.046
Respiratory Toxicity	0.965	0.958	0.949	0.963

CONCLUSION

Le travail présenté dans ce mémoire concerne principalement est de confirmé les recherches et les résultats qui déjà réalise *in vitro* par des méthodes *in silico* dans le demains de la pathologie de maladie d'Alzheimer, en utilisant le moyen de simulation bio-informatique dans le but de la découverte de nouveaux inhibiteurs thérapeutique pour ralentir la progression d'une maladie neuro-dégénérative à savoir l'Alzheimer. .

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés à l'inhibition de l'enzyme de cholinestérase nommée acétylcholinestérase qui est impliqué dans la maladie d'Alzheimer et pour cela on a utilisé sept ligands du plant médicinales pour étude la capacité de ses substances, nous avons utilisé le docking moléculaire pour explique les interactions et déterminé le meilleurs inhibiteur.

En conclusion, compte tenu des résultats obtenus dans ce travail qui consiste a pour élucider l'inhibition d'AChE par la méthode docking moléculaire, il semble que affiche le composé proposé peut-être une meilleur contribution à l'amortissement pour réduire la progression de la maladie d'Alzheimer.

REFERENCE

- Abayomi, S., & Felicitas, C. (2017). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique* (Vol. 1): Académie suisse des sciences naturelles.
- Abola, E. E., Bernstein, F. C., & Koetzle, T. F. (1984). The Protein Data Bank. In B. P. Schoenborn (Ed.), *Neutrons in Biology* (pp. 441-441). Boston, MA: Springer US.
- Agarwal, S., & Mehrotra, R. J. J. C. J. J. c. (2016). An overview of molecular docking. *4*(2), 1024-1028.
- Arrault, A., Morin, A. L., & Marot, C. (2007). *Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données: application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma*.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, *2006*(1), Cd005593. doi:10.1002/14651858.Cd005593
- Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., & Stewart, J. J. P. (1985). Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, *107*(13), 3902-3909. doi:10.1021/ja00299a024
- Esquerda, C. G., Montoliu, G. L., Güell, B. J., & Villegas, S. (2017). Mouse Models of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, *57*(4), 1171-1183. doi:10.3233/jad-170045
- Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discov Today*, *24*(5), 1157-1165. doi:10.1016/j.drudis.2019.03.015
- Förstl, H., & Kurz, A. (1999). Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *249*(6), 288-290. doi:10.1007/s004060050101
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *66*(2), 137-147. doi:10.1136/jnnp.66.2.137
- Guedes., Isabella, A., Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor–ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, *6*(1), 75-87. doi:10.1007/s12551-013-0130-2
- HASNI, F. (2020). Etude de l'inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BuChE) par des méthodes de la modélisation moléculaire.
- Jacques, P. C. (2006). *Etude des relations structure-dynamique-fonction au sein de l'acetylcholinestérase*. Université Joseph-Fourier - Grenoble,
- Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES.
- Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., . . . Bryant, S. H. (2015). PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Research*, *44*(D1), D1202-D1213. doi:10.1093/nar/gkv951 %J Nucleic Acids Research
- Lane, R. M., Kivipelto, M., & Greig, N. H. (2004). Acetylcholinesterase and Its Inhibition in Alzheimer Disease. *27*(3), 141-149.
- Li, Z., Wan, H., Shi, Y., & Ouyang, P. (2004). Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *44*(5), 1886-1890. doi:10.1021/ci049794h
- Mendelsohn, L. D. (2004). ChemDraw 8 Ultra, Windows and Macintosh Versions. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *44*(6), 2225-2226. doi:10.1021/ci040123t
- Mokrani, E.-H., & Bensegueni, A. (2020). *Identification par criblage virtuel et analyses biologiques de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer*. جامعة الإخوة منتوري قسنطينة,
- Padulosi, S., Leaman, D., & Quek, P. (2002). Challenges and Opportunities in Enhancing the Conservation and Use of Medicinal and Aromatic Plants. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, *9*(4), 243-267. doi:10.1300/J044v09n04_01

- pharmacomedical. (2022). MÉDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : LES POINTS ESSENTIELS. Retrieved from <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels>
- Rashid, M. H., Zahid, M. F., Zain, S., Kabir, A., & Hassan, S. U. (2020). The Neuroprotective Effects of Exercise on Cognitive Decline: A Preventive Approach to Alzheimer Disease. *Cureus*, 12(2), e6958. doi:10.7759/cureus.6958
- Raza, M. A., & Fatima, K. (2020). Molecular modeling approach for designing of amino-derived anti-Alzheimer agents: A computational study. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 33(10), n/a. doi:<https://doi.org/10.1002/poc.4076>
- Richbart, S. D., Merritt, J. C., Nolan, N. A., & Dasgupta, P. (2021). Chapter One - Acetylcholinesterase and human cancers. In K. D. Tew & P. B. Fisher (Eds.), *Advances in Cancer Research* (Vol. 152, pp. 1-66): Academic Press.
- Roy, U., & Luck, L. A. (2007). Molecular modeling of estrogen receptor using molecular operating environment. *Biochem Mol Biol Educ*, 35(4), 238-243. doi:10.1002/bmb.65
- Schmelzer, H. G., Gurib, F., A., Arroo, R., & Lemmens, R. H. M. J. (2008). Plant resources of tropical Africa,. In (pp. 1-100).
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(5), 501-556. doi:10.1080/13803390701550128
- van de Waterbeemd, H., & Gifford, E. (2003). ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov*, 2(3), 192-204. doi:10.1038/nrd1032
- YACINE, B., & MAYA, B. (2015). Thème.