

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE 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

Domaine : Science de la nature et de la vie (S.N.V)

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

**Etude *in-silico* de l'inhibition de l'acétylcholinestérase
par des molécules extraite de plante médicinale**

Présenté par :

M^{lle}. KRIRICH Narimane

Membre de jury :

Président(e) : Pr. GOUZI Hicham
Examineur : M. KRANTAR Kamel
Promoteur : Dr. SIFI Ibrahim
Co-promoteur : M^{me} LAMRANI Meriem

Promotion 2020/2021

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et
miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce
Modeste travail.

La première personne que Je tiens à remercier est mon promoteur Dr.

SIFI Ibrahim pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont
constitué un apport considérable sans lui ce travail n'aurait pas pu être
mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa
haute personnalité.

Mes vifs et sincères remerciements à ma co-promotrice Mme. Lamrani
Merime pour son soutien.

Je remercie également tous les membres du jury, Professeur Gouzi
Hicham, Docteur Krantal Kamel

D'avoir accepté d'examiner ce modeste travail et Merci de l'attention
que vous avez accordé à mon mémoire.

Je présente mes meilleurs remerciements aux enseignants de notre
département qui nous ont aidés tout au long de notre cursus
universitaire.

Mes derniers remerciements, vont à tous ceux qui ont contribué de prêt
ou de loin à l'aboutissement de ce travail

Dédicace

À Qui j'offre mon éducation et ma réussite, source de sagesse et de tendresse,
ma très chère maman. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as
consentis pour mon éducation et ma formation.

À Mon père, celui qui m'a appris le respect et le sens du devoir.

À ma chère sœur Yousra, celle que j'aime profondément.

À mon cher Hamza pour ses encouragements

Constants et son amour

À mes cher frères « Omar et Nour el dine».

À Toute ma famille Kririch.

À Tous mes chers amis de tous les temps et tous mes collègues de l'université.

**Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit
possible, je vous dis merci**

الملخص

عملنا هو جزء من البحث عن مثبطات جديدة لإزيم استيل كولين استيراز ، والذي يمثل هدفًا علاجيًا مثبتًا في علاج مرض الزهايمر ، لذلك أجرينا استبيانيًا حول الأدوية العشبية الأكثر شيوعًا للوقاية من هذا المرض . حيث قمنا بدراسة خمس مركبات لنبات حب الرشاد بواسطة النمذجة الجزيئية عن طريق الارساء الجزيئي . و مقارنته مع الجزيئات المدروسة (الدونيبيزيل، قالونتمين ، ميمونتين وغيفاستجمين). سمح لنا الالتحام الجزيئي باقتراح SDG كمشبط محتمل لأسيتيل كولينستراز بطاقة ربط تبلغ 9.1 ك كال /مول

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر؛ تثبيط اسيل كولين استيراز ؛ إرساء جزيئي.

Résumé

Notre travail s'inscrit dans le courant de la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, cible thérapeutique validée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, nous avons donc mené une enquête sur les médicaments à base de plantes médicinales les plus populaires pour la prévention de cette maladie. Où nous avons étudié cinq composés de la plante *Linum usitatissimum* L par la modélisation moléculaire par le docking moléculaire. Et en le comparant avec les molécules étudiées (Donepezil, rivastagimine, Galanthamine, Memantine). Le Docking moléculaire nous a permis de proposer le SDG comme inhibiteur potentiel de l'acétylcholinestérase avec une énergie d'interaction de 9,1 kcal.

Mots clés : Inhibition acétylcholinestérase ; Docking moléculaire ; maladie d'Alzheimer.

Abstract

Our work is part of the current search for new inhibitors of acetylcholinesterase; a validated therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease, so we conducted a survey of the most popular herbal drugs for the prevention of this disease. Where we studied five compounds of *Linum usitatissimum* L by molecular modeling by molecular docking . And comparing it with the studied molecules (Donepezil, rivastagimine, Galanthamine, Memantine). Molecular docking allowed us to propose SDG as a potential inhibitor of acetylcholinesterase with an extraction energy of 9.1 kcal.

Keywords: Acetyl cholinesterase inhibition; molecular docking; Alzheimer's disease.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	VI
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTES DES FIGURES	VIII
INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I. LA MALADIE ALZHEIMER.....	5
I. 1. HISTORIQUE.....	5
I. 2. DÉFINITION.....	5
I. 3. SYSTÈME NERVEUX	6
I. 4. SYMPTÔMES ET ÉVOLUTION DE LA MALADIE :.....	8
I. 5. LES FACTEURS INFLUENT LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE	9
I. 6. TESTS UTILISÉS POUR DIAGNOSTIQUER LA MALADIE	10
II. ACÉTYLCHOLINESTERASES (ACHE) (DÉFINITION)	11
II. 1. RÔLE PHYSIOLOGIQUE.....	11
CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	14
I. MATÉRIEL.....	15
I. 1. ORDINATEUR	15
I. 2. LE RÉSEAU WEB	15
I. 3. BANQUES DE DONNÉES	15
I. 4. PROGRAMMES UTILISÉS	16
I. 5. SWISSADME.....	17
I. 6. LE RÉCEPTEUR.....	21
I. 7. LES LIGANDS	21
II. AMARRAGE MOLECULAIRE	22
III. MÉTHODES	23
III. 1. AMARRAGE MOLECULAIRE	23
III. 2. ANALYSE DES RESULTATS.....	23
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.....	24
I. RESULTATS.....	25
I. 1. AMARRAGE MOLECULAIRE.....	25
CONCLUSION.....	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	35

Liste des abréviations

AChE	Acetylcholinesterase
ADT	AutoDock Tools
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AU	Acide Urique
COX-2	Cyclooxygénase-2
FAD	Flavin Adénine Dinucléotide
FADH2	Flavine Adénine Dinucléotide Réduit
Mo	Molybdène
Mo-pt	Molybdoptérine
NAD+	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit
PDB	Protein Data Bank
SDG	Secoisolariciresinol Diglucoside

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs seuils des différentes propriétés physico-chimiques définissant la règle de Lipinski	19
Tableau 2 : Les résultats de docking moléculaire	25

Listes des figures

Figure 1 : Dr. Alois Alzheimer 1862-1915.....	5
Figure 2 : Schéma récapitulatif (visualisation des régions du cerveau).....	6
Figure 3 : Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau atteint d'Alzheim.....	8
Figure 4 : Représentation de la structure 3D de l'AChe (PDB ID: 4M0E)	11
Figure 5 : Rôle de l'AChe au niveau des synapses	12
Figure 6 : Hydrolyse de l'acétylcholine par l'AChe	13
Figure 7 : Interface d'accueil du PDB.....	15
Figure 8 : Interface d'accueil du PubChem.....	16
Figure 9 : L'interface graphique AutoDock Tools v1.5.7	17
Figure 10 : L'interface du Discovery Studio	17
Figure 11 : L'interface graphique de SwissADME	18
Figure 12 : La structure 2D des cinq ligands.....	21
Figure 13 : Principe général d'un programme de Docking (Sedrati et Bakhti .,2020)	22
Figure 14 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Linamarin	26
Figure 15 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Linustatin	27
Figure 16 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Lotaustralin	28
Figure 17 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Neolinustatin	29
Figure 18 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour SDG.....	30
Figure 19 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Donepezil	31

Introduction

INTRODUCTION

Avec le vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer est devenue un problème majeur de santé publique. C'est une maladie neuro-dégénérative des tissus cérébraux entraînant la perte progressive et irréversible des fonctions mentales. Principale cause de démence chez les personnes âgées, la maladie d'Alzheimer touche environ 24 millions de personnes à travers le monde (Cummings, Cole., 2002).

Ce mot provoque à lui seul de la peur, de l'inquiétude face à une maladie si déroutante et mystérieuse, car les gens sont terrorisés à l'idée de perdre la mémoire, et beaucoup de malades souffrent de la honte que leur procure cette maladie. Selon un rapport récent (2016) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 47,5 millions de personnes souffrent de démence, avec 7,7 millions de nouveaux cas chaque année. En fait, la démence devrait toucher 5 à 8% des personnes de plus de 60 ans dans la population générale. En outre, le nombre de personnes atteintes de démence devrait être de 75,6 millions en 2030 et de 135,5 millions en 2050, soit presque le triple de la population touchée. Parmi les différentes causes de démence, la MA est observée dans 60 à 70% des cas (Kahlouche , Ziouane .,2018).

De nombreuses études indiquent que les lésions engendrées lors de la maladie d'Alzheimer touchent principalement les voies cholinergiques. Il en résulte une diminution parfois massive des taux de neurotransmetteurs circulant dans le cerveau. Le déficit en acétylcholine peut atteindre jusqu'à 90% dans les stades sévères de la maladie et concerne le néocortex, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, le striatum et le thalamus (Khan, 2009 ; Y-M. Liu et al., 2017).

Pour compenser le déficit en Acétylcholine, les médecins font habituellement appel aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ces molécules empêchant la dégradation de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique ont montré leur efficacité en soulageant quelques symptômes liés à la maladie d'Alzheimer. C'est à cette approche du traitement par inhibition de l'AChE que nous nous intéressons dans le présent travail (Gustafson .,1993).

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à utiliser la modélisation moléculaire, en utilisant le « moléculaire docking » pour étudier l'inhibition de la cholinestérase (acétylcholinestérase et butylcholinestérase) par un groupe de plantes médicinales connues pour aider à protéger contre la maladie d'Alzheimer afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de cette enzyme et contribuer au développement d'inhibiteurs.

INTRODUCTION

Les plantes médicinales sont également utilisées par la médecine moderne, constamment à la recherche de nouvelles molécules pour le développement de médicaments. On estime que 80 % de la population mondiale dépend directement des plantes médicinales pour ses soins de santé (wiley, limited.,1982).

Récemment, la méthode de docking moléculaire a gagné beaucoup d'intérêt dans des nombreuses stratégies de développement de médicaments, elle permet d'identifier des nouvelles substances thérapeutiques sur la base de la structure d'une cible protéique (Behihou , Ikhlef ., 2018).

L'objectifs de notre travail est l'utilisations des molécules d'origine naturel trouvez en abondances dans les plantes médicinales et de faire un criblage pour mettre en évidence les meilleurs inhibiteurs de l'acétylcholinestérase humaine et d'élucider les mécanismes d'interaction entre ces inhibiteurs et l'enzyme étudié.

CHAPITRE I

Synthèse Bibliographique

I. la maladie Alzheimer

I. 1. Historique

C'est le Dr Alois Alzheimer, un neurologue allemand, qui a donné son nom à cette maladie, qu'il a identifiée en 1906 au moment de l'autopsie d'une femme morte de démence. Il avait observé dans le cerveau de celle-ci des plaques anormales et des enchevêtrements de cellules nerveuses désormais considérés comme les signes physiologiques principaux de la maladie d'Alzheimer (AMAUCHE , BOUZID .,2020).

L'histoire de la maladie d'Alzheimer s'inscrit dans celle du concept de démence comme dans celle de la vie d'Alzheimer.

- 1906 : première description des symptômes par un médecin allemand Alois Alzheimer.
- 1960 : Alzheimer enfin connue comme une maladie.
- 1963 : identification d'un gène comme facteur de risque de la maladie.
- 1997-2000 : premiers tests de traitements et essais sur modèle animal.

De nos jours : la recherche continue (Abderrahmane, Ouali.,2017).

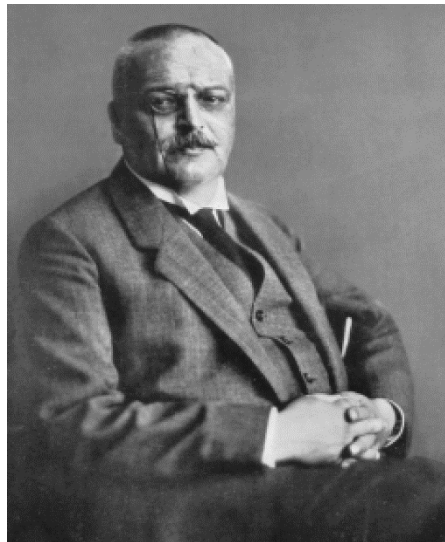


Figure 1 : Dr. Alois Alzheimer 1862-1915

I. 2. Définition

La maladie d'Alzheimer se définit comme une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients) .

Deux mécanismes de lésions sont repérés. Le premier étant l'accumulation au niveau de cerveau d'une protéine amyloïde. Ces protéines forment une plaque sénile qui va progressivement entrainer la mort des neurones . Le deuxième est une «dégénérescence neurofibrillaire» due à un excès de protéine TAU qui colonise progressivement l'ensemble de cerveau (Alzheimer.,2006).

I. 3. Système nerveux

I. 3.1. Description et évolution du cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer

Le cerveau est composé de 100 milliards de cellules nerveuses (neurones) qui forment un immense réseau de communication par des connexions entre elles. Il existe toute une organisation des cellules nerveuses réparties en groupes qui ont tous un rôle précis (pensée, apprentissage, mémoire, vue, odorat, ouïe), chaque cellule nerveuse est approvisionnée, génère de l'énergie, construit un équipement et se débarrasse des déchets. Traitement et stockage des informations, communication entre les cellules, tout cela fait fonctionner le système nerveux, qui doit être convenablement oxygéné (Degandt.,2019). A savoir que lorsque les pertes de mémoire apparaissent, des changements microscopiques ont déjà eu lieu dans le cerveau.

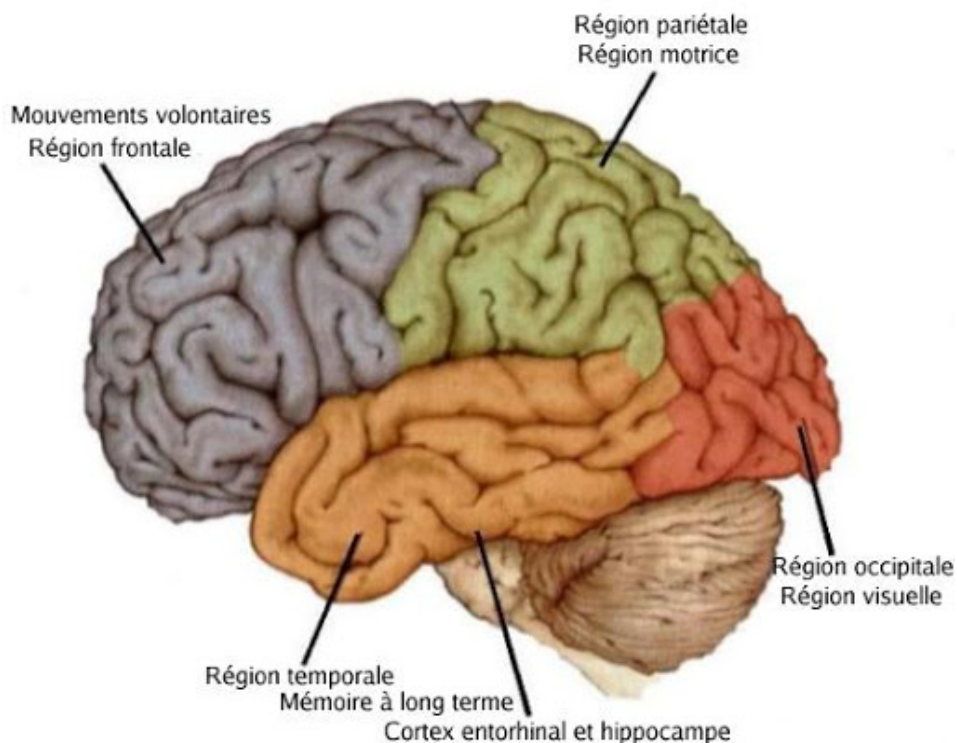


Figure 2 : Schéma récapitulatif (visualisation des régions du cerveau)

L'encéphale, plus communément appelé le cerveau est l'organe le plus puissant du corps humain. Il peut être séparé en 3 parties : cerveau, cervelet et tronc cérébral.

- Le cerveau contrôle la pensée, la mémoire, la résolution des problèmes, les sensations ainsi que les mouvements.
- Le cervelet contrôle la coordination et l'équilibre.
- Le tronc cérébral contrôle les fonctions automatiques telles que la respiration, la digestion, le rythme cardiaque et la pression artérielle (Menei.;2021).

I. 3.2. Avancée des lésions

Les dégénérescences neurofibrillaires se développent d'abord dans la région de l'hippocampe, qui est essentiel à la mémoire et à l'apprentissage, et se propage ensuite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux à un stade avancé de la maladie .

Au fur et à mesure que la maladie affecte chaque région, elle entraîne la perte spécifique de certaines fonctions cognitives. Cela résulte en des symptômes ou des changements spécifiques dans le comportement de la personne (Abderrahmane, OUALI.,2017).

I. 3.3. Autres changements dans le cerveau

Autres changements dans le cerveau Dans un cerveau atteint d'Alzheimer :

- Le cortex se recroqueville et endommage les régions associées à la pensée, à la planification et à la mémoire.
- Le rétrécissement est particulièrement marqué dans l'hippocampe, la (formation de nouveaux souvenirs).
- Les ventricules (des espaces remplis de fluide à l'intérieur du cerveau) grossissent.
- Sur l'image qui convient, on voit nettement le rétrécissement de la substance blanche et grise, qui peut aller jusqu'à 50% (Zerroug.;2020).

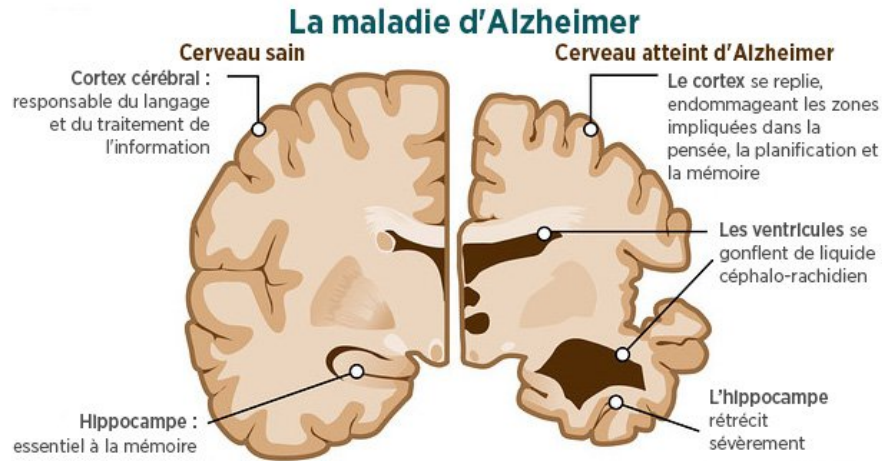


Figure 3 : Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau atteint d'Alzheimer

I. 4. Symptômes et Evolution de la maladie :

L'Alzheimer commence toujours par une phase asymptomatique qui peut durer plus de 20 ans, au fur et à mesure qu'elle affecte les régions du cerveau, elle va entraîner la perte de certaines fonctions ou habiletés.

I. 4.1. Symptômes cognitifs

Trouble de la mémoire

L'atteinte de la mémoire constitue l'élément central du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Ce trouble d'apparition progressive et précoce, représente en général l'élément pivot à l'origine de la consultation en raison de l'inquiétude qu'il suscite auprès de l'entourage mais également, et dans de nombreux cas, chez le patient lui-même (Amaouche, Bouzid., 2020).

Apraxie : Trouble de la gestuelle

L'apraxie est la difficulté à effectuer certains gestes connus, comme la manipulation d'objets. Ceci s'explique par une atteinte du lobe pariétal gauche qui provoque une lésion du système nerveux central. En aucun cas, l'apraxie signifie une atteinte des fonctions motrices, sensibles ou coordonnatrices, on a donc une lésion cérébrale (Albaret.,2021).

Aphasie : Trouble du langage

L'aphasie est une difficulté de s'exprimer et de comprendre un langage écrit ou parlé. Lorsque le malade s'exprime, on a un décalage entre ce qu'il a voulu exprimer et ce qu'il a réellement exprimé. Aucune atteinte des organes de phonation (langue, larynx), de l'audition, de la vue (Amaouche , Bouzid.,2020).

Agnosie : Troubles de la reconnaissance

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer deviennent incapables de reconnaître des visages et des objets. Le problème ne se situe pas au niveau de la vision ou de la mémoire, mais d'une incapacité du cerveau à traiter l'information visuelle, auditive, olfactive, etc. Autrement dit, le malade perçoit les contours d'un objet/ visage, mais ne peut lui donner une signification. Ce trouble peut constituer des problèmes de sécurité (Doudrich et al., 2006).

I. 4.2. Troubles psycho-comportementaux

Hallucination et délires :

En raison de changements complexes qui se produisent dans le cerveau, les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent voir ou entendre des choses qui n'ont aucun fondement dans la réalité. Les hallucinations impliquent d'entendre, de voir, de sentir ou de ressentir des choses qui ne sont pas vraiment (Talbert et al., 2011).

L'errance et des objets égarés :

Chez les personnes atteintes d'une démence, le phénomène d'errance n'est pas inhabituel et ils croient souvent avoir perdu leurs affaires et sont inquiètes tant qu'on ne les a pas retrouvées ; elles ont oublié où elles ont mis l'objet ou qu'elles l'ont donné à quelqu'un (Wainsten et al., 2017).

Changement d'humeur (labilité émotionnelle) ou de comportement :

Un malade peut changer brutalement d'humeur, passant du calme aux pleurs ou à la colère, sans raison apparente, dans des circonstances qui d'ordinaire ne provoqueraient pas une réaction pareille. Ces émotions extrêmes sont causées par la maladie, elles ne constituent pas une réaction à ce qui vient de se produire (Lücker et al., 2003).

I. 5. Les facteurs influencent le développement de la maladie

La particularité de la maladie d'Alzheimer est qu'elle est liée au vieillissement. Les chiffres sont parlants. Les diverses causes de la maladie sont donc des accélérateurs du vieillissement. La maladie peut être provoquée par une multiplicité de facteurs. De plus, un facteur seul n'a pas de poids. C'est l'addition de différents facteurs qui augmente la probabilité de développer la maladie (Whitehouse, George., 2021).

Donc, aucun de ces facteurs n'est LA cause de la maladie mais plusieurs de ces facteurs mis ensemble aggravent la cascade d'évènements qui conduit à la dégénérescence puis mort des neurones.

I. 6. Tests utilisés pour diagnostiquer la maladie

Le médecin utilise les résultats de plusieurs examens médicaux pour poser un diagnostic.

Diagnostiquer rapidement la maladie permet de retarder l'aggravation des symptômes. Et donc de préserver le plus longtemps possible l'autonomie de la personne atteinte.

I. 6.1. La première étape

Est la consultation chez le médecin généraliste. C'est lui qui, après une évaluation globale, décide d'orienter la personne vers une consultation spécialisée (consultation mémoire ou centre de consultation mémoire et de recherche) ou vers un spécialiste libéral (neurologue ou psychiatre) (Abderrahmane, Ouali.,2017).

I. 6.2. Un diagnostic pluridisciplinaire

Il doit comprendre :

Le bilan neuropsychologique : Le bilan neuropsychologique permet de déterminer les troubles cognitifs du patient à travers une série de tests. Il évalue non seulement la mémoire mais aussi d'autres fonctions cognitives telles que l'orientation dans le temps et dans l'espace, le raisonnement, le langage, la compréhension et l'attention. Ces tests permettent de distinguer des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, même à un stade très précoce, des personnes saines puis des patients atteints de démence. Cet examen est réalisé par un/une neuropsychologue. Les tests sont adaptés au patient en fonction de son niveau socioculturel et en fonction du stade d'évolution de la maladie (Petersen et al.,1999).

L'imagerie cérébrale : L'IRM (imagerie par résonance magnétique) est un examen paraclinique utile dans la mesure où elle permet d'éliminer une autre affection cérébrale. Elle peut également fournir des éléments en faveur du diagnostic en montrant l'existence d'une atrophie des régions hippocampiques très évocatrices de la maladie d'Alzheimer (Hantson, Duprez.,2009).

II. Acétylcholinestérases (AChE) (définition)

La Cholinestérase est une famille d'enzymes qui catalyse l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) pour donner la choline et l'acide acétique C'est une réaction nécessaire pour permettre à un neurone cholinergique de revenir à son état de repos après son activation (COLLETIER.,2006).

Acétylcholinestérases retrouve dans de nombreux types de tissus citons les nerfs, les muscles, les tissus aussi connu comme acétylcholine acétylhydrolase, Elle se centraux et périphériques, les fibres motrices et sensorielles, et cholinergique et enfin les fibres cholinergiques (Mirjana et al.,2013)

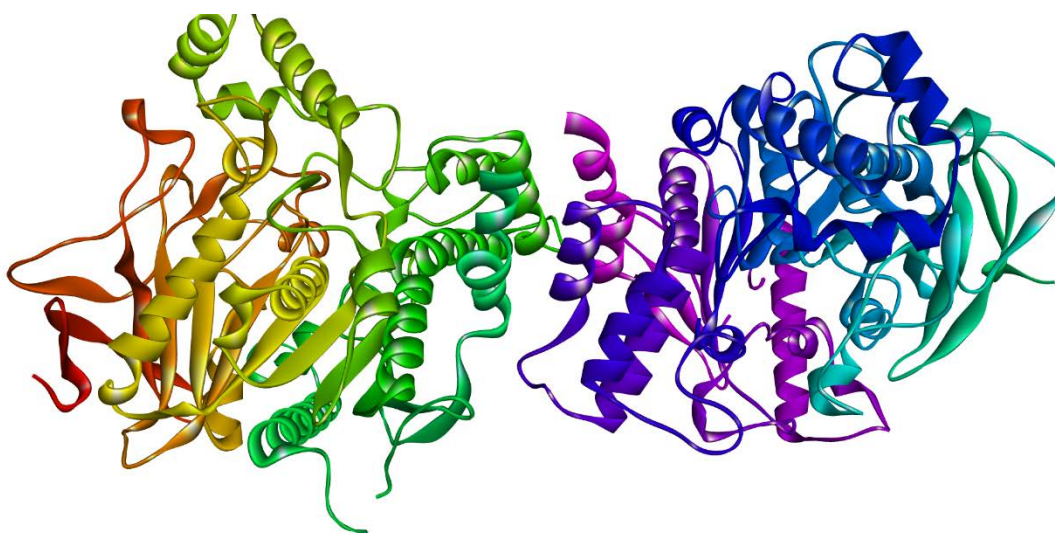


Figure 4 : Représentation de la structure 3D de l'AChE (PDB ID: 4M0E)

La structure de 4M0E a au total 2 chaînes identiques A , B ; chaque chaîne contient 542 acides aminés. D'après le programme AutoDock, les résidus du site actif sont: Tyr72 ; Asp74 ; Thr75 ; Tyr133 ;Gly121 ; Gly122 ; Ser203 ; Ala204 ; Trp286 ; His287 ; Ser293 ; Val294 ; Phe295 ; Arg296 ; Phe297 ; Tyr337 ; Phe338 ; Tyr341 et His447.

II. 1. Rôle physiologique

L'acétylcholine est un des neurotransmetteurs les plus étroitement impliqués dans les fonctions de stockage en mémoire, la consolidation et le rappel. C'est un messager chimique clé utilisé par les neurones à transmettre des signaux à l'autre qui souscrivent à notre traitement cognitif ainsi que nos pensées de base. Les niveaux optimaux de l'acétylcholine peuvent contribuer à une meilleure capacité de travail ou de mémoire à court terme, plus grand intelligence fluide, le raisonnement et la pensée logique compétences, pensée créative,

fonction exécutive, contrôle de l'attention, ainsi que plus vives rêves la nuit (Giacobini., 2004).

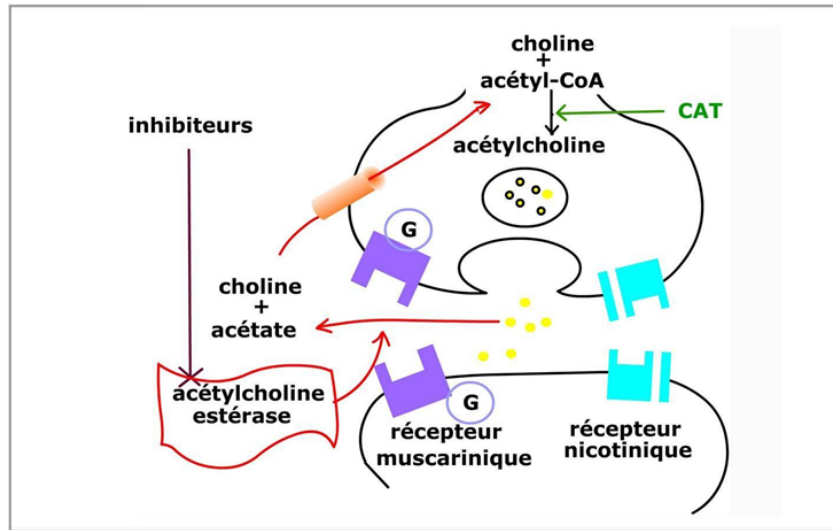


Figure 5 : Rôle de l'AChE au niveau des synapses

Les principales fonctions physiologiques de l'acétylcholinestérase sont bien connues. Elle intervient dans les systèmes nerveux périphérique et central et joue ainsi un rôle majeur au niveau de la transmission de l'influx nerveux en éliminant l'acétylcholine (ACh), un neurotransmetteur cationique.³ L'ACh est libéré par le neurone présynaptique sous l'effet d'un potentiel d'action et diffuse dans la synapse pour se fixer à un récepteur cholinergique. Le potentiel d'action est ainsi transmis au neurone postsynaptique. A ce moment, l'AChE hydrolyse rapidement l'ACh, interrompant la transmission de l'influx nerveux (Kitagawa.,2021).

Dans le système nerveux périphérique, lorsque l'ACh se lie à l'un de ses récepteurs sur les fibres musculaires notamment, des canaux à calcium s'ouvrent dans la membrane cellulaire, ce qui permet l'entrée d'ions calcium dans la cellule. S'ensuit alors une série d'étapes qui mènent à la contraction musculaire. Dans le système nerveux central, l'acétylcholine intervient notamment dans l'apprentissage et la mémoire à court terme (Quinn.,1987).

Il est important de noter que l'AChE se présente parmi les enzymes les plus rapides existant avec un « turn-over » de 1000 à 20000 molécules par secondes selon l'espèce considérée. Or, plusieurs études ont montré de faibles niveaux d'acétylcholine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (COLLETIER.,2006).

L'inhibition de l'AChE contribue sans nul doute, à l'amélioration des niveaux de l'ACh en soulageant ainsi les symptômes liés à la maladie d'Alzheimer.

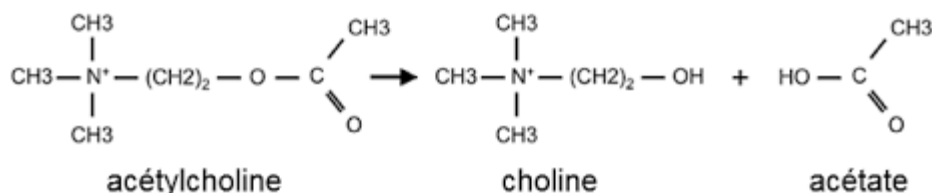


Figure 6 : Hydrolyse de l'acétylcholine par l'AChE

Le mécanisme d'action de l'acétylcholine-estérase est proche de celui de la chymotrypsine (une enzyme digestive fabriquée au niveau du pancréas et qui donne son nom à une des grandes catégories de protéinases à sérine présentes chez l'Homme). Un résidu à sérine nucléophile réagit avec l'acétylcholine, qui possède un groupement ester formant ainsi un complexe intermédiaire « acétyl-enzyme ». Par la suite il va y'avoir clivage de l'ACh pour libérer la choline en premier lieu. Il reste alors le complexe acétyl-enzyme qui sera hydrolysé dans une dernière étape pour donner l'acide acétique. Les produits de cette réaction sont retransportés vers la terminaison pré-synaptique pour ensuite reformer l'acétylcholine qui servira à transmettre d'autres signaux (Colletier.,2006).

CHAPITRE II

Matériel et Méthodes

I. Matériel

I.1. Ordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur ayant une RAM de 4,00 GO et un processeur i3 de la 4^{ème} génération, sous Windows 10 Education.

I.2. Le réseau WEB

Le réseau internet a été très utile dans notre étude pour l'obtention des complexes protéiques (protéine-ligand), des composés similaires ainsi que pour la simulation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de nos meilleurs inhibiteurs (Zemouri et Dehamchi., 2019).

I.3. Banques de données

I.3.1. Protein Data Bank

La majorité des structures protéiques sont disponibles via la PDB « Protein Data Bank ». C'est la plus grande base de données de structures 3D des macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN ...etc.) (<http://www.pdb.org>). Elle a été créée en 1971 au Brookhaven National Laboratory. Les structures 3D que propose cette banque sont accessible gratuitement pour les utilisateurs. Un grand nombre de structures d'une même molécule avec ou sans ligand permet d'avoir une information pertinente. Actuellement, la PDB compte plus de 152.000 structures macromoléculaires biologiques dont plus de 141 000 sont des protéines.

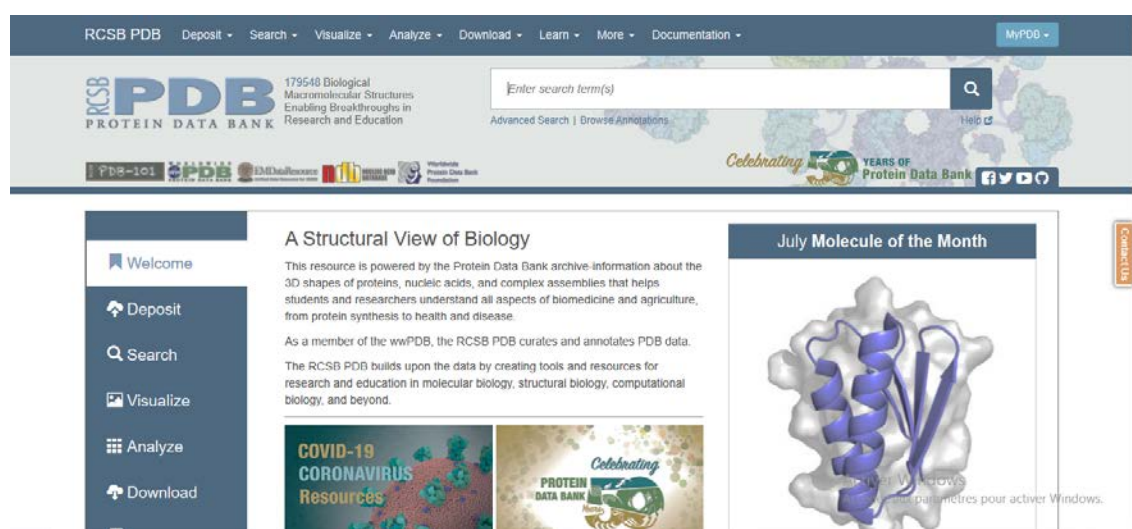


Figure 7 : Interface d'accueil du PDB

I.3.2. Pubchem

Est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis, sous l'autorité de la National Institutes of Health (NCI). Actuellement, la PubChem répertorie plus de 97.000.000 composés en mettant en ligne, gratuitement, pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres : chimique, biochimique, pharmacologique, production, toxicologie, environnemental,...etc. Cette chimiothèque est consultée gratuitement via une interface utilisateur Web : <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

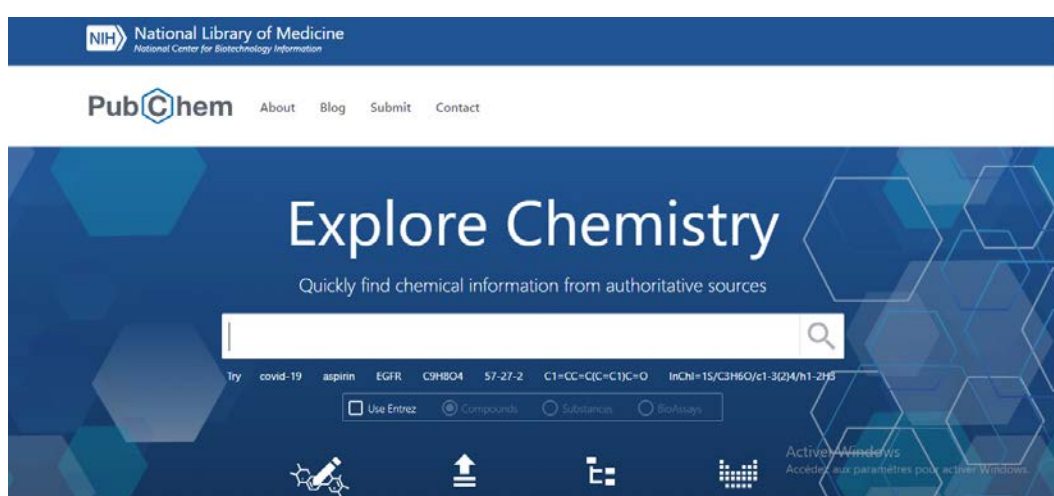


Figure 8 : Interface d'accueil du PubChem

I .4. Programmes utilisés

I.4.1. AutoDock

Nous avons choisi d'utiliser L'AutoDock parmi plus de 30 logiciels de docking qui sont actuellement disponibles, qui est un programme de docking moléculaire destinés à prédire la conformation la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur. Ce logiciel est distribué avec une suite d'outils graphiques pour préparer les expériences de criblage virtuel, ainsi que plusieurs tutoriels, améliorant ainsi son accessibilité (Laribi et Rabahi, 2017).

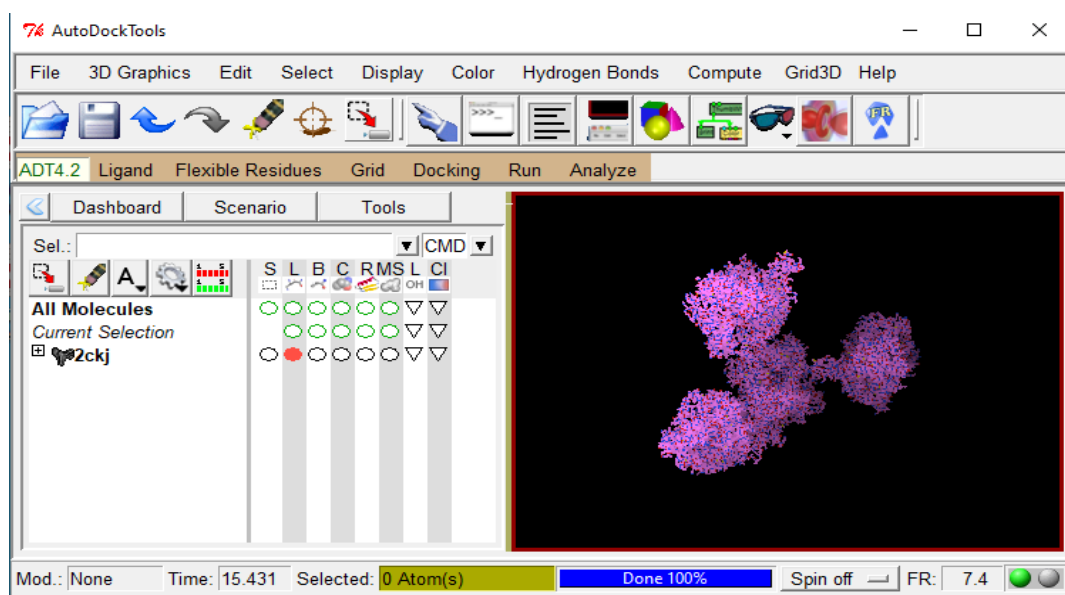


Figure 9 : L'interface graphique AutoDock Tools v1.5.7

I.4.2. Discovery Studio

La programme Discovery Studio version (21.1.0.20298) a été utilisé pour générer les diagrammes d'interactions Enzyme-inhibiteurs simplifiant l'analyse visuelle.

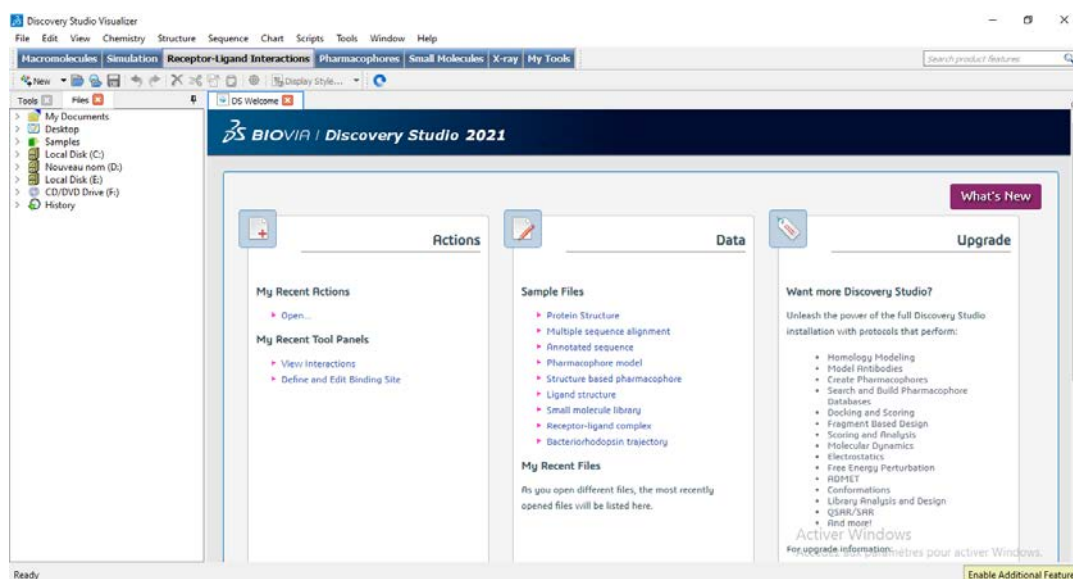


Figure 10 : L'interface du Discovery Studio

I.5. SwissADME

L'abréviation ADMET représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption, la distribution, la métabolisation, l'excrétion et Toxicité. Ce sont des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme. Ils expriment les concentrations du produit dans les différents tissus et système circulatoire de l'organisme.

Les résultats obtenus par ces critères permettent d'analyser la performance et l'efficacité d'un produit afin de juger sa capacité à devenir un médicament et son intérêt à poursuivre son développement pour des études cliniques. On-peut-consulter-ce-serveur-via-le-lien : /http://www.swissadme.ch/

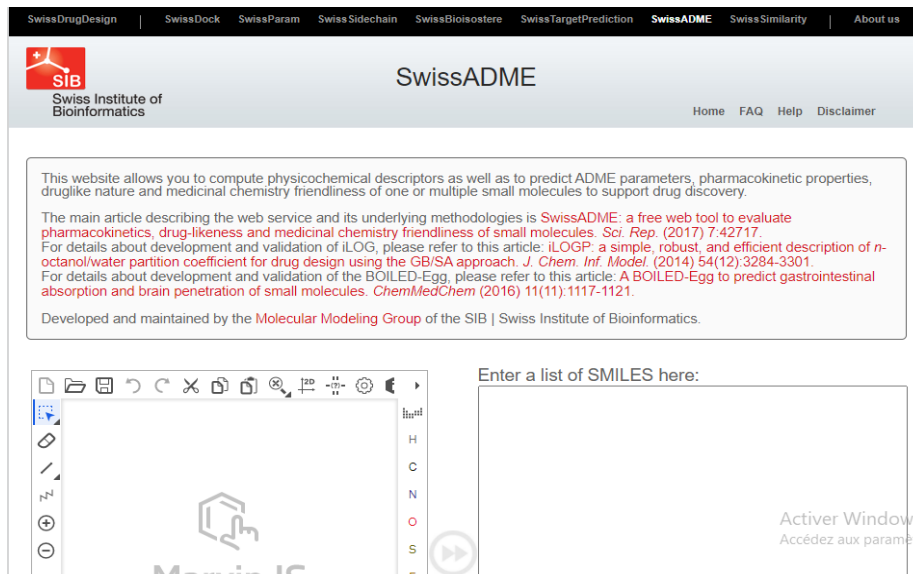


Figure 11 : L'interface graphique de SwissADME

I .5.1. Propriétés ADME

a. Absorption

De nombreux facteurs influent sur l'absorption des médicaments dans le tractus gastro-intestinal. Ils sont classés en trois catégories :

Physiologiques : ils ne peuvent pas être contrôlés, comme le passage gastrique, le pH gastro-intestinal, le temps de transit intestinal, le transport actif et efflux, et le métabolisme de la paroi intestinale.

Physicochimiques : l'intérêt de prédiction est donc centré sur les différentes propriétés physicochimiques des composés, telle que pKa, solubilité, lipophilicité, stabilité, diffusivité et la forme saline.

Facteurs de formulation : sont généralement optimisés expérimentalement (la forme cristalline et la taille des particules du médicament, et la forme galénique telle qu'une solution, une capsule, un comprimé, une émulsion, une suspension, un gel, et la vitesse de la libération qui est modifiée (rapide, standard ou lente)).

La perméabilité intestinale et la solubilité d'un médicament sont les propriétés les plus importantes qui déterminent l'absorption après administration orale. La prédiction de

l'absorption orale à partir de ces deux propriétés est une tâche très difficile Car elles dépendent du PH et de l'environnement complexe du tractus gastro-intestinal. Le modèle le plus largement utilisé pour cette prédiction est le modèle de la règle de cinq de Lipinski. Cette règle considère qu'une molécule sera peu soluble ou mal absorbée lorsque l'une de ses valeurs est dépassée.

Tableau 1 : Valeurs seuils des différentes propriétés physico-chimiques définissant la règle de Lipinski

Propriétés physico-chimiques	Critère de la règle de Lipinski
Poids moléculaire en Daltons	≤ 500
Coefficient de partage octanol/eau (log P)	$-2 \leq \log P \leq 5$
Nombre de donneurs de liaisons hydrogène	≤ 5
Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène	≤ 10

b. Distribution

Après l'absorption d'un composé par la membrane intestinale, il doit être distribué dans le corps pour atteindre sa cible. La distribution dépendra des propriétés physicochimiques et structurales du composé. La plupart des médicaments ont une distribution dans le corps avec des variations. Cette dernière est en grande partie déterminée par leur capacité à traverser les membranes et leur solubilité dans les lipides/eau. La distribution tissulaire est un facteur important qui détermine le profil pharmacocinétique d'un médicament. L'interaction initiale des composés se fera avec les protéines plasmatiques. Elle est prise en compte à l'aide de trois mesures simples permettant de prédire le volume de distribution d'un nouveau composé : liaison aux protéines plasmatiques humaines, logD expérimental et pKa. La concentration efficace à cibler et les effets secondaires potentiels influencent la quantité de liaison à ces protéines.

c. Pénétration de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est un élément important de la régulation de l'environnement interne du cerveau. Les médicaments agissant dans le système nerveux central doivent traverser le BHE. Les paramètres moléculaires « règle de cinq » ont été conçus pour faciliter les prédictions de la pénétration à la BHE. Ils participent à la détermination de la capacité des molécules à traverser la BHE. (Par exemple, des molécules de masse moléculaire.

d. Métabolisme

L'évolution métabolique d'un composé dépend de plusieurs variables. Ces derniers sont liés au produit chimique lui-même (structure chimique, propriétés physicochimiques, etc.) et au système biologique (enzyme et son environnement). Un médicament rapidement métabolisé nécessitera plusieurs doses quotidiennes ou une perfusion continue pour maintenir un taux plasmatique thérapeutique adéquat. De même, un médicament très stable, difficilement métabolisé, pourrait avoir une demi-vie prolongée, ce qui pourrait influencer sur sa sécurité. Une des spécificités du métabolisme est l'oxydation du médicament (de la phase I). Les principaux enzymes impliqués dans cette oxydation sont les isoformes du cytochrome P450 (CYP) humain (CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1 et le CYP3A4, dont le CYP3A4). Les CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 sont responsables d'environ 80% des réactions connues du métabolisme des médicaments oxydants. En raison de l'importance du cytochrome P450 dans le métabolisme des médicaments, de nombreuses méthodes ont été développées pour prédire *in silico* les substrats et les inhibiteurs. Elles sont principalement basées sur les propriétés physicochimiques du composé ou basées sur la connaissance de la structure et du mécanisme des enzymes. L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 est indésirable en raison du risque d'effets secondaires graves liés aux interactions médicamenteuses. Des logiciels ont été utilisés pour la modélisation pharmacophore d'enzymes métabolisant les médicaments telles que le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2D6 et le CYP3A4, ainsi que des transporteurs tels que la P-glycoprotéine et les composés organiques transporteurs de cations. Ces modèles peuvent être utiles pour prédire les propriétés de l'ADME au cours du processus de découverte de médicaments et sont recommandés pour le criblage à haut débit.

e. Elimination

Les médicaments sont éliminés de l'organisme par métabolisme et excrétion. Les voies d'élimination les plus courantes sont l'excrétion rénale et/ou biliaire. Le rein est le principal contributeur à l'excrétion du médicament et de certains métabolites. Les grosses molécules et de nombreux médicaments conjugués à l'acide glucuronique sont généralement excrétés dans la bile. La filtration à travers les membranes glomérulaires est le principal mécanisme d'excrétion dans les urines. Cependant, certains médicaments sont 104 excrétés par des mécanismes de transport actifs servant de substrats aux transporteurs épithéliaux tubulaires ou biliaires. Les systèmes de transport actifs de médicaments responsables de leurs éliminations sont les transporteurs de peptides, les transporteurs d'anions organiques et de

cations peuvent également transporter des composés et/ou leurs métabolites sur la surface basolatérale des membranes rénale ou hépatique. D'autres familles de transporteurs, tels que : P-gp, BCRP et MDR, assurent la médiation de l'efflux sur les surfaces apicales, entraînant la sécrétion et l'élimination. L'excrétion passive peut théoriquement être prédite à l'aide de certaines des approches permettant de prédire la distribution tissulaire, car elle est déterminée par des paramètres physicochimiques similaires, et des propriétés physiologiques (débit sanguin, liaison aux protéines, lipophilie, pKa), éventuellement avec des limites différentes. La modélisation in silico des substrats de la P-gp et de l'inhibiteur peut être utilisée pour prédire l'excrétion car elle agit comme une pompe à effluent de l'intérieur de la cellule rénale dans le conduit collecteur (Allam.,2020).

I.6. Le récepteur

Dans ce travail, nous avons choisi l'acétylcholinestérase de code PDB : 4M0E.

I.7. Les ligands

Nos cinq ligands sont dessinés par le logiciel ChemDraw avec la structure 2D. Ces ligands extraits de graine de lin qui est une graine oléagineuse, produite par le lin cultivé (*Linum usitatissimum* L.), qui est une plante herbacée annuelle, appartient à la famille des *Linaceae*. Elle est très répandue dans le monde entier et très célèbre en médecine traditionnelle.

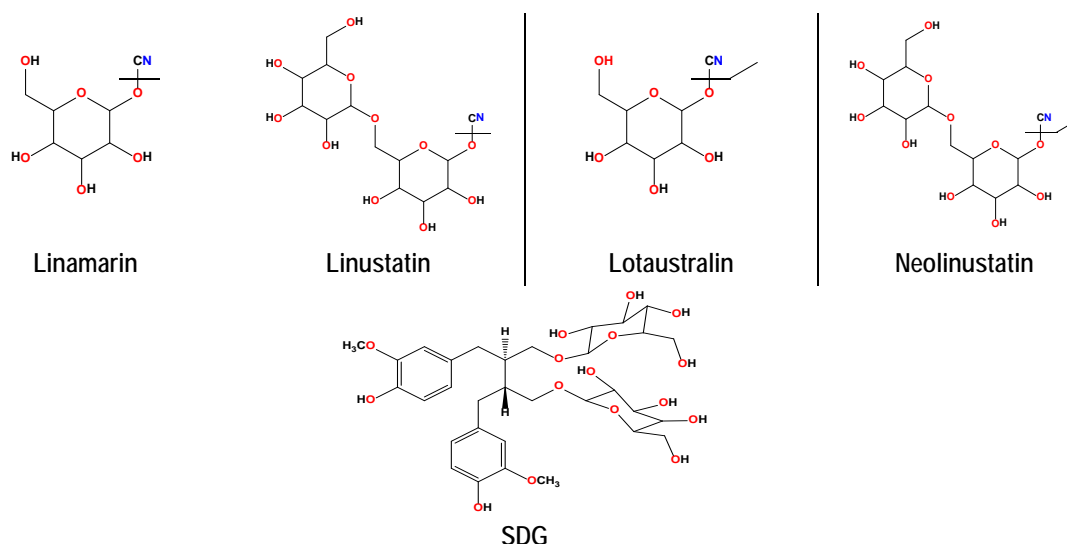


Figure 12 : La structure 2D des cinq ligands

II. Amarrage moléculaire

Docking (amarrage moléculaire) est un nom donné aux simulations moléculaires dans les quelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme docking seul est couramment employé pour désigner un "docking protéine-ligand". Le docking moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe forme de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur.

Une simulation par docking s'accomplit en deux étapes essentielles :

- ✓ La première étape dite **Docking** permet au ligand d'adopter plusieurs conformations et plusieurs positions au niveau du site actif de la protéine afin de retenir celle la plus favorable.
- ✓ La deuxième étape dite **Scoring** consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine pour donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées (**Sedrati et Bakhti .,2020**).

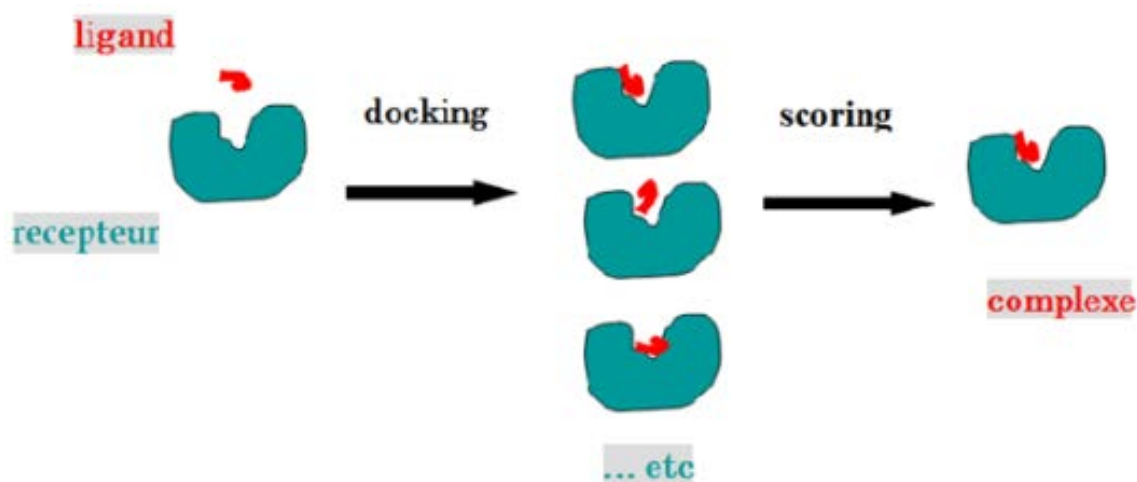


Figure 13 : Principe général d'un programme de Docking (Sedrati et Bakhti .,2020)

III. Méthodes

III .1. Amarrage moléculaire

Les structures 3D des composés : le linamarin, le linustatin, le lotaustralin, le neolinustatin et le SDG ont été obtenus à partir de la base de données PubChem compound, ils ont été assemblés avec le logiciel Discovery Studio. La structure 3D de l'acétylcholinestérase (PDB ID: 4M0E) a été obtenue à partir de la banque de données des protéines (PDB). Cette structure est choisie car elle est la seule qui est non mutée.

Pour les études de docking, la protéine a été préparée en éliminant toutes les molécules d'eau et les ligands en utilisant AutoDock Tools (ADT) (version 1.5.7). Les calculs d'amarrage ont été effectués avec le programme AutoDock Vina. Parce qu'il utilise des boîtes rectangulaires pour le site de fixation, le centre de la boîte a été défini et la boîte de docking a été affichée en utilisant ADT.

Le docking était spécifique avec une boîte de grille de 34 x 26 x 34 et des points de grille séparés de 1Å, positionnés au centre de la protéine (x = -9.075; y = -45.348; z = 28.037). Le nombre de tours de docking était de 10 et les conformations finales obtenues étaient de 10. Toutes ont été bien traitées. Les conformations préférées étaient celles de la plus faible énergie de fixation dans le site actif.

III .2. Analyse des résultats

Les résultats de docking générés ont été directement chargés dans le logiciel Discovery Studio, v21.1.0.20298. Le type d'inhibition a été confirmé par le taux de répétition des conformations préférées pour chaque composé.

CHAPITRE III

Résultats et Discussion

I. RESULTATS

I.1. Amarrage moléculaire

L'étude de l'interaction entre les acides aminés du site actif de enzyme de cholinestérase (4M0E) avec les inhibiteurs de cinq ligand de la plante *Linum usitatissimum* pour former un complexe stable à l'aide du logiciel AutoDock Tools 1.5.6 et dans un box de paramètres connus pour préciser la surface des calculs.

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct de ligand par rapport à son récepteur, lié au nombre de répétitions existant dans notre solution

Tableau 2 : Les résultats de docking moléculaire

Molécules	Taux de répétition %	Les acides aminés impliqués	Energie Kcal/mol	Type d'interaction	Distance des liaisons	N° de liaisons
Galanthamine	100	Asp 74, Trp 286, Phe297	-7.3	Hydrogène Hydrophob (pi-Alkyl)	2.85 4.56	1 4
Memantine	100	Tyr 133, Trp 86, Tyr 337	-7.3	Hydrogène Hydrophob (pi-Alkyl)	2.47 3.38	1 6
Linamarin	40	Tyr 124, Trp 286, Tyr 341	-6.3	Hydrogène Hydrophob (pi-sigma)	2.6 3.57	3 1
Linustratin	90	Tyr 124, Phe 295, Arg 296, Tyr 341	-7	Hydrogène	2.05	5
Iotaustralin	70	Tyr 86, Tyr 337, Gly 121	-6.4	Hydrogène Hydrophob (pi-sigma, pi-Alkyl)	2.37 3.75	3 3
Neolenustralin	40	Ser 293, Tyr 124, Phe 338, Phe295, Trp 286	-7.9	Hydrogène Hydrophob (pi-Alkyl)	2.27 4.78	7 1
SDG	60	Tyr 72, Tyr124, ASN283, Leu289, Trp286, His 287, Phe295, Ser293, Thr75, Leu576, Tyr341, Tyr337	-9.1	Hydrogène Hydrophob (pi-sigma , pi_pi staked pi-alkyl)	2.35 3.56	12 9
Donepezil	100	Phe 295, Glu 202, Tyr 124, Trp286, His 447	-9	Hydrogène Hydrophob (pi-Alkyl , pi-pi shaped pi-pi stacked) Electrostatic (pi-Anion)	3.05 4.29 4.41	1 6
rivastagimine	100	Trp286, Ryp124, Tyr341	-6.9	Hydrogène Hydrophob (pi-sigma ,pi_pi staked)	3.45 3.76	2 4

Linamarin: (C₁₀H₁₇NO₆ ; 247.24g/mol) ; 2-methyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxypropanenitrile. Linamarin est un monoglucoside d'acétone cyanohydrine. Comme le montre le tableau 1, ce composé caractérise par une faible activité inhibitrice envers l'AChE par rapport aux 4 inhibiteurs précités. De son côté, le programme AutoDock tools confirme parfaitement ces données expérimentales en donnant un score d'énergie égal à -6.3 Kcal/mol. Ce complexe est également stabilisé par des interactions hydrogène. Il forme deux liaisons par leurs groupements hydroxyle avec les résidus : TYR124, TRP286 et l'autre entre l'atome oxygène de hydroxynitrile et le résidu TYR124, séparés par distance 2.64 Å et une seule liaison hydrophobique de type pi-sigma distance 3.57 Å où il est entouré par le résidu TYR341. La conformation présentée à un taux de répétition de 40%.

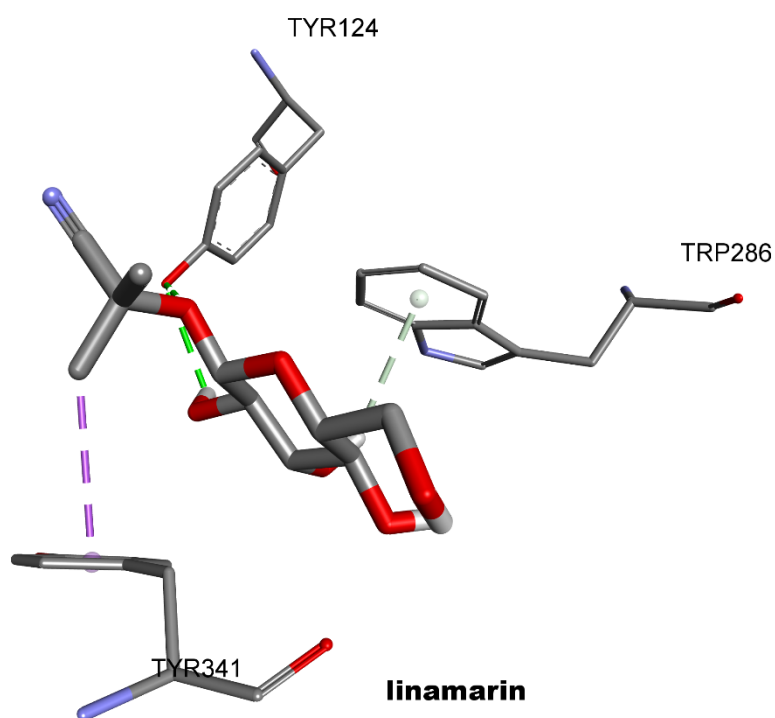


Figure 14 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Linamarin

Linustatin (C₁₆H₂₇NO₁₁ 409.39g/mol) 2-methyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxypropanenitrile .Ce composé est un Diglucoside d'acétone cyanohydrine . L'analyse virtuelle montre que le complexe AChE Linustatin est stabilisé par de nombreux interaction hydrogène avec les résidus. Il forme une liaison par leur groupement hydroxyle et le résiduTYR124, l'autre 3 liaisons entre fonction hydroxyméthyle du cycle A de l'inhibiteur et le résidus PHE295, ARG296, TYR341 avec distance de 2.05 Å et L'énergie d'interaction -7.00 Kcal/mol, aucune liaison hydrophobe n'est constatée dans la formation de ce complexe. La conformation présentée à un taux de répétition de 90%.

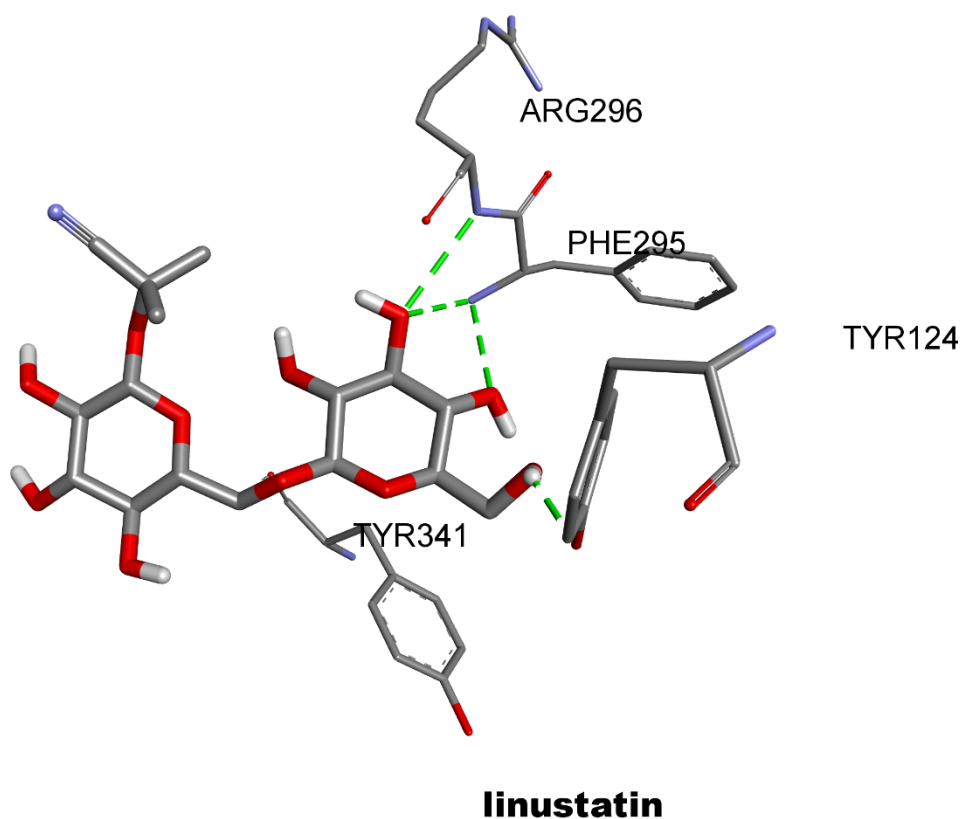


Figure 15 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Linustatin

Lotaustralin (C₁₁H₁₉NO₆ ;261.269g/mol) ; (2R) -2-méthyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R) -3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl) oxan-2-yl]oxybutanenitrile. est un monoglucoside d'acétone cyanohydrine. Le complexe AChE Lotaustralin est stabilisé par de nombreuses interactions hydrogènes, il forme une liaison entre la fonction hydroxyle et le résidu TRP86 et deux liaisons entre le cétone et les résidus TYR337, GLY121 séparés par une distance de 2.37 Å.

Ce complexe est également stabilisé par des interactions hydrophobiques de type pi-sigma, pi-Alkyl entre l'inhibiteur et les résidus : TRP86, TYR337 avec une distance de 3.75 Å et l'énergie d'interaction de -6.4 Kcal/mol. La conformation présentée à un taux de répétition de 70%.

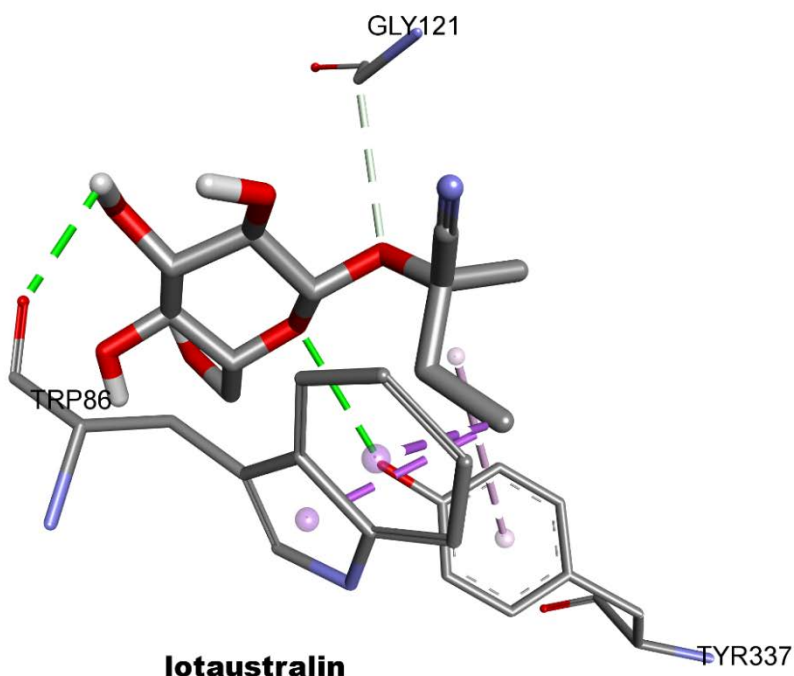


Figure 16 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Lotaustralin

Neolinustatin (C₁₇H₂₉NO₁₁ ; 423.4g/mol) (2R)-2-methyl-2-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxybutanenitrile. Cet composé est un Diglucoside d'acétone cyanohydrine . L'analyse visuelle montre que ce composé est bien positionné au sein du site actif de l'AChE en formant 7 liaisons hydrogènes entre leur fonction hydroxyle et les résidus SER293, TYR124, PHE338, PHE295 séparés par une distance 2.27 Å.

Le complexe l'AChE-neolinustatin est stabilisé également par interaction hydrophobique de type pi-Alkyl avec une distance 4.78 Å où il est entouré par le résidu TRP286 et L'énergie d'interaction - 7.9 Kcal/mol. La conformation présentée à un taux de répétition de 40%.

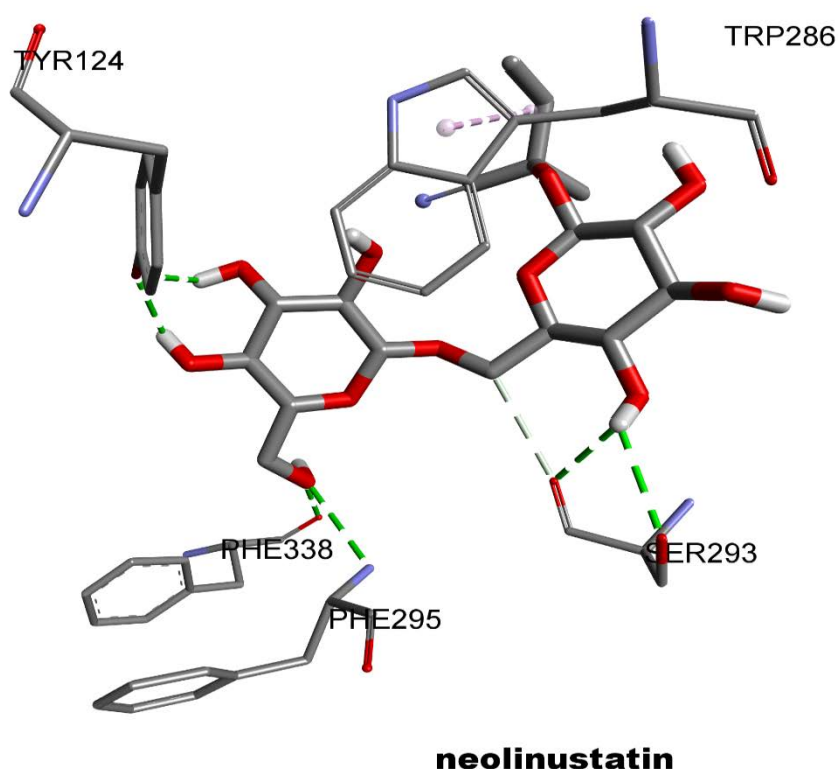


Figure 17 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Neolinustatin

SDG (C₃₂H₄₆O₁₆ ;686.7g/mol) (2R,3R,4S,5S,6R) -2-[(2R,3R) -2,3-bis[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-4-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxybutoxy]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-trio. Ce composé présente comme l'un des meilleurs inhibiteurs de l'AChE étudié jusque-là. Le docking moléculaire de ce composé dans le site actif de l'AChE donne l'une des meilleures énergies d'interaction obtenue soit – 9.1 Kcal/mol. Cette énergie résulte de la mise en place d'une 12 liaisons hydrogènes avec le site actif. Il forme trois liaisons par leurs groupements hydroxyle de cycle benzénique de ligand avec les résidus : TYR72, SER293, ASN283 et l'autre entre la fonction hydroxy méthyle et les résidus : THR75, LEU76, TYR124 , TYR337, TRP286 avec une distance de 2.35 Å.

Ce complexe est également stabilisé par des interactions hydrophobiques de type pi-sigma ,pi_pi staked pi-alkyl entre l'inhibiteur et les résidus LEU289, TRP286, HIS287, TYR341, TYR 337 avec une distance 3.56 Å. La conformation présentée à un taux de répétition de 60%.

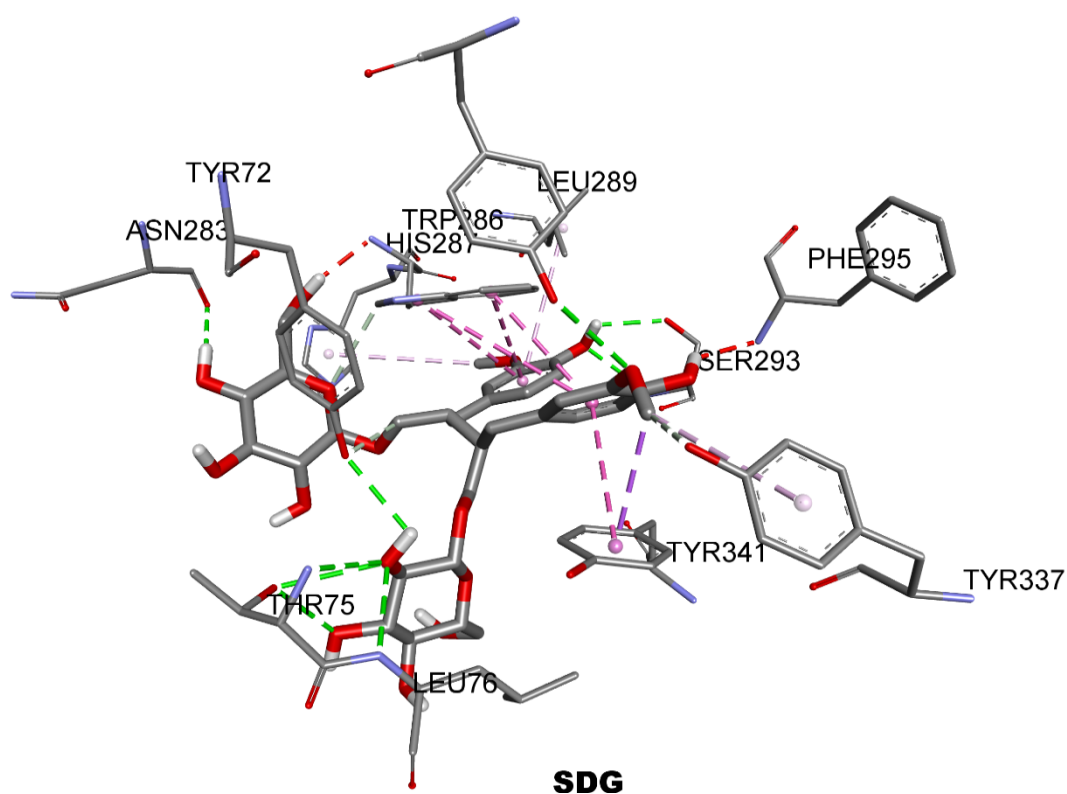


Figure 18 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour SDG

Donépézil (C₂₄H₂₉NO₃ ; 379,492 g/mol) ; (RS-2-[(1-benzyl-4-pipéridyl) méthyl] - 5,6-diméthoxy-2,3-dihydro indén-1-one) est un médicament de référence. L'énergie d'interaction entre le composé et le site actif de l'AChE donne lieu à un score de l'ordre de -9 Kcal/mol. Cet alcaloïde prend une position bien observée au sein du site actif. Il est bien entouré par les acides aminés du site actif formants une cavité, ce qui lui permet de faire, une liaison hydrogène entre la fonction carbonyle de l'inhibiteur et résidu PHE295 séparés par une distance de 3.05 Å, des nombreux d'interaction hydrophobiques de type pi-Alkyl, pi-pi shaped pi-pi stacked distance 4.29 Å et électrostatique de type pi-anion distance 4.41 Å avec ces acides aminés (GLU202, TYR124, TRP286, HIS447). La conformation présentée à un taux de répétition de 100%.

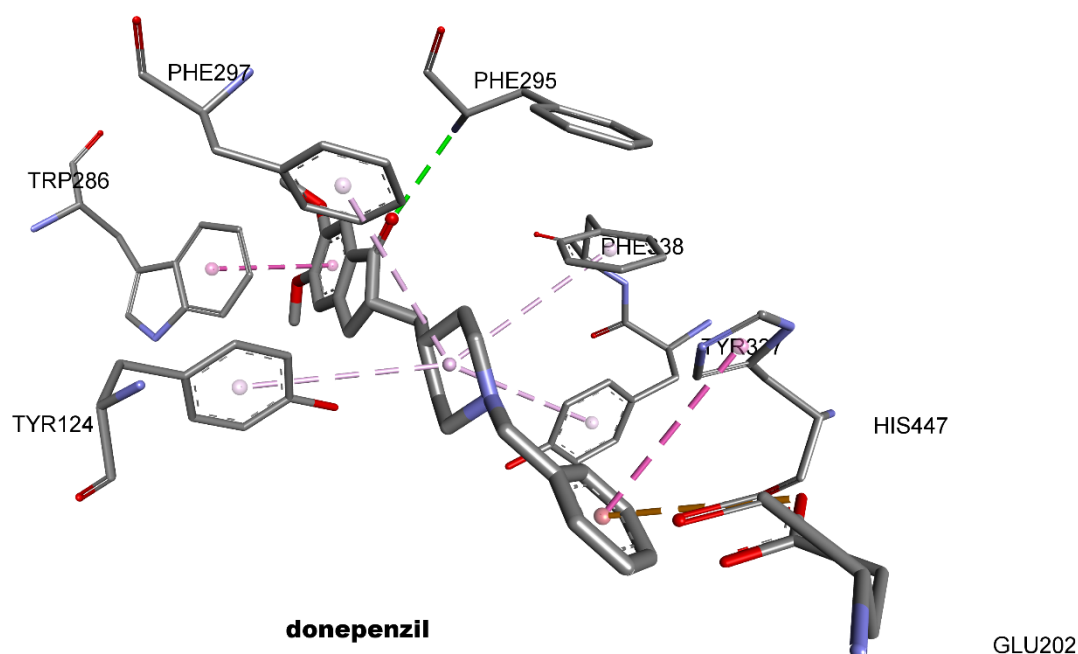


Figure 19 : Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Donepezil

Enfin après les résultats de docking moléculaire qui vise à inhiber l'enzyme (AChE) le SDG présente une meilleure contribution à l'inhibition de cette enzyme avec une énergie d'interaction de -9.1 Kcal/mol et équivalant à l'énergie du médicament donepezil.

Le SDG présente 12 liaisons d'hydrogène par contre le donepezil présente une seule liaison d'hydrogène, Il peut ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer.

Conclusion

L'objectif de ce mémoire est la recherche d'une nouvelle molécule thérapeutique dans le domaine de la pathologie de maladie d'Alzheimer, en utilisant le moyen de simulations bio-informatiques.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés à l'inhibition de l'enzyme de cholinestérase nommée acétylcholinestérase (AChE) qui est impliqué dans la maladie d'Alzheimer, et pour cela on a utilisé cinq ligands de la plante *Linum usitatissimum* L. Pour étudier la capacité de ces 5 produits, nous avons utilisés le Docking moléculaire pour expliquer les interactions et déterminé le meilleur inhibiteur.

Les résultats de notre amarrage montrent que le ligand SDG avec énergie d'interaction de - 9.1 kcal mol⁻¹, présente une meilleure activité inhibitrice pour l'AChE car il forme le complexe le plus stable avec AChE.

Les interactions qui gouvernent la stabilité de complexe SDG-Cholinestérase sont de type hydrophobiques et liaisons hydrogènes.

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

Références Bibliographique

- Albaret, J. M. (2021). Évaluation psychomotrice des praxies gestuelles.
- Alzheimer, F. Livre vert de la maladie d'Alzheimer, Etat des lieux et perspectives, 2006 ; P8,12. www.francealzheimer.org.
- AMAOUCHE Cherifa , BOUZID BAA Saliha.(2020). Les symptômes psychocomportementaux et la dépression dans la maladie d'Alzheimer . Université de Bejaia-Algérie.
- Aurélien. G, Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier - Faculté de pharmacie de Grenoble 2007; 17.
- Behihou Z., Ikhlef R. 2018. Criblage virtuel d'une chimiothèque pour identifier des nouveaux composés bioactifs. Mémoire de Master en Biochimie Appliquée. Mila : Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf. Algérie.P : 66.
- Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE. The Protein Data Bank.Nucleic Acids Res, 2000; 28: 235-242.
- Colletier, J. P. (2006). Etude des relations structure-dynamique-fonction au sein de l'acétylcholinestérase (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- Craig, L.A.,Hong,N.S.Mcbonald,R.j.(2011).Revisiting the Cholinergic hypothesis in the development of AL zheimer's.Neuroscience Biobehavioral Revicus,35(6).
- Cummings J.L., Cole G. 2002. Alzheimer disease. Journal of the American Medical Association. 287, 2335-2338.
- Degandt Anne-Laure, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. La Maladie d'Alzheimer et ses thérapeutiques. Université de Lille,2019.
- DockThor [En ligne] <https://dockthor.lncc.br/v2/>. Consulté le : [22-04-2019]
- Doudrich, J., Dubois, B., Petitpré, J. (2006). Le livre vert de la maladie d'Alzheimer. Paris. PP : 9-20.
- François Martz, Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques, thèse de doctorat de l'université paris 2007.

- Giacobini, E. (2004). Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacological research*, 50(4), 433-440.
- Gustafon L.1993. Physostigmine ant tetraaminoacridine treatment of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 149, 39-41..
- Hantson, P., & Duprez, T. (2009). Imagerie cérébrale et intoxications. *Réanimation*, 18(7), 598-605.
- J. wiley,S. Limited,1982. livre plantes médicinales médecine traditionnelle. en afrique.P :6-20.
- Jacques-Philippe COLLETIER.(2006). ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE – DYNAMIQUE – FONCTION AU SEIN DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE.thèse de doctorat. UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER – GRENOBLE I UFR de PHYSIQUE.
- JONES G., WILLETT P., GLEN R. C., LEACH A. R., TAYLOR R., Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking., *J. Mol. Biol.*, 1997, 267 : 727-48.
- Kahlouche ,A. Ziouane ,N.(2018). Maladie d'Alzheimer et antioxydants naturels.thèse de master en Toxicologie. Université des Frères Mentouri Constantine.
- Khan, M.T.H. (2009). Molecular interactions of cholinesterases inhibitors using in silico methods: current status and future prospects. *New Biotechnology*. 25:331-346
- Kitagawa, D. A., Rodrigues, R. B., Silva, T. N., Dos Santos, W. V., da Rocha, V. C., de Almeida, J. S., ... & Cavalcante, S. F. D. A. (2021). Design, synthesis, in silico studies and in vitro evaluation of isatin-pyridine oximes hybrids as novel acetylcholinesterase reactivators. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 1370-1377.
- L. Lücker et al . (2003).la maladie d'Alzheimer : parcours du combattant.Faculté de Médecine de Genève - Immersion en communauté .
- M. Abderrahmane, H. OUALI. Structure d'accueil et de recherche specialise en maladie d'alzheimer : application de l'effet placebo. thèse de Master en Habitat et projet urbain. Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostagane,2017.

- M.Achour. (2011). Thèse de master en informatique. Traitement des images IRM de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Thèse de master en INFORMATIQUE. Université Des Sciences
- Magis, C. (2007). Conception de ligands protéiques par bioinformatique et modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS).
- Makhloufi khadidja , Lazreg Ikram .(2019). Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux. thèse de Master en chimie pharmaceutique. Université Mohamed Khider de Biskra.
- Menei, P. (2021). Références bibliographiques. In *Voyage du cerveau gauche au cerveau droit* (pp. 261-272). EDP Sciences.
- Mirjana B., Danijela C.Z., Tamara K.D., Aleksandra L.M., Vasi V.M. 2013 Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*. 11, 315-335.
- Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S. et al, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function., *J. Comput. Chem.*, 1998, 19 : 1639-1662.
- Petersen, R c., Smith, G. E., Waring, S. c., Ivnik, R J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Chikhi A. 2007. Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase Substances antibactériennes à l'aide de techniques de "docking" (arrimage) moléculaire. Thèse de Doctorat en Microbiologie. Constantine: Université Mentouri de Constantine. Algérie.111p
- Quinn, D. M. (1987). Acetylcholinesterase: enzyme structure, reaction dynamics, and virtual transition states. *Chemical reviews*, 87(5), 955-979.
- Rarey m., Kramer b., Lengauer t., Klebe g., A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm., *J Mol Biol*, 1996, 261 : 470-489. [44] EWING T. J., MAKINO S., SKILLMAN A. G., KUNTZ I. D
- Talbert, M., Willoquet, G., Gervais, R. (2011). *GPC Guide Pharmaco Clinique*. 7 ème édition, Paris. PP: 1227-1240.

- Thiriou E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. Thèse de doctorat d'université: Chimie informatique et théorique. Nancy: Université de Nancy. France 2009: 291.
- Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 2010; 31(2): 455–461.
- Wainsten, J. P., et al. (2017). *Le Larousse Médical*. 6ème édition, Paris. PP: 36-37.
- Whitehouse, P., & George, D. (2021). *Penser autrement la maladie d'Alzheimer*.
- Zerroug Enfal. Analyse insilico de pésieure série de pharmaco moléculaires hétérocyclique appliquée à la conception de médicaments. Thèse de doctorat en chimie. Université Mohamed Hkader Biskra , 2020.
- Zuin, F. (2011). *Alzheimer: Comprendre cette maladie pour mieux l'accompagner*. Fernand Lanore.

Références webographies

- ❖ <https://bioinfo-fr.net/la-modelisation-moleculaire>
- ❖ [http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do]
- ❖ SwissADME [En ligne] <http://www.swissadme.ch/>.
- ❖ PubChem [En ligne] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- ❖ Pharmacorama-Connaissance des médicaments. acétylcholine,acétylcholiesterase.[en ligne] <http://www.pharmacorama.com/>. consulte le :[29/04/2015].
- ❖ culaire [En ligne] <http://bioinfo-pharma.ustrasbg.fr/labwebsite/publications/paper99.pdf>. Consulté le : [29-04-2019].
- ❖ <https://experiments.springernature.com/articles/>.