



Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences de la Matière

# MÉMOIRE DE MASTER

Sciences de la matière  
Filière : Chimie  
Spécialité : Chimie pharmaceutique

---

Présenté et soutenu par :  
**Toumi Sonia**

## Etude de l'inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase par les méthodes de la modélisation moléculaire

---

### Jury :

Mr	<b>Melkmi Nadjib</b>	Pr	Université de Biskra	<b>Président</b>
Mr	<b>Daoud Ismail</b>	M.C.A	Université de Biskra	<b>Rapporteur</b>
Mme	<b>Almi Imane</b>	M.C.B	Université de Biskra	<b>Examinatrice</b>

Année universitaire : 2022 / 2023

## ***Remercîment***

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

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

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

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à **Mme Asma Fettah** pour toujours être à mes côtés, pour sa fatigue et pour ses conseils qui ne m'ont pas quitté ces dernières années, et je tiens à la remercier pour toute sa patience et toutes les expériences que j'ai apprises d'elle.

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

## ***Dédicace***

Je dédie ce travail, comme preuve de respect, de gratitude, et de reconnaissance à mes chers parents. Quoi que je dise ou que je fasse, je n'arrivai jamais à vous remercier comme il se doit. C'est grâce à vos encouragements, vos bienveillances et votre présence à mes côtés, que j'ai réussi ce respectueux parcours.

Je souhaite que vous soyez fière de moi, et que j'ai pu répondre aux espoirs que vous avez fondé en moi.

À ma tante et ma deuxième mère qui depuis des années m'encourage, me comprend et a toujours été à mes côtés, que dieu lui donne du bonheur, santé et réussite.

À Grand-père et grand-mère, je suis tellement reconnaissant pour toutes les prières que vous avez dites pour moi

À mes chères sœurs Sara, Malek, Nour, Loudjine et surtout ma cousine Lina pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

À mes amies Saadaoui Fatima et Laouamer Ikram Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

À tous ma famille et mes amis.

À travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci, vraiment merci beaucoup à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire.

## Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie dégénérative et un type de démence qui provoque des troubles de la mémoire, de la pensée et du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients. Jusqu'à présent, aucun traitement curatif n'existe pour soigner cette maladie.

Notre travail consiste à étudier les interactions entre une série des molécules nouvellement synthétisés (dérivés de des carbamates de salicylanilide-N-monosubstitués et de 4-chlorophényl-N-monosubstitués) et deux enzymes: l'**AChE** et le **BuChE** impliquées dans la maladie d'Alzheimer en utilisant deux méthodes de la modélisation moléculaire (docking moléculaire et dynamique moléculaire) et un calcul des propriétés ADME-T et le remplacement bioisostère.

Tout d'abord, la discussion des résultats de docking moléculaire basée sur trois paramètres : énergie de score, RMSD et les types d'interactions formées entre ligands et résidus de sites actifs des cibles étudiées. Ensuite, la dynamique moléculaire a été utilisée pour étudier la stabilité des meilleurs complexes obtenus par le docking moléculaire. L'analyse des résultats obtenus montre que les ligands **L3** et **L4** sont des inhibiteurs puissants de l'enzyme de l'**AChE** et les ligands **L8** et **L19** de l'enzyme de **BuChE**. En plus, le calcul des propriétés ADME-T confirme que ces ligands respectent les règles : Lipinski, Veber et Egan, ceci nous a permis de les sélectionner comme étant probablement les meilleurs candidats pour l'inhibition des deux enzymes: l'**AChE** et le **BuChE**.

**Mots-clés** : Maladie d'Alzheimer, AChE/BuChE, Dérivés des carbamates, Docking/Dynamique moléculaire, ADME-T, Bio-isostère,

## المخلص

مرض الزهايمر (AD) هو مرض تنكسي ونوع من الخرف يسبب اضطرابات الذاكرة والتفكير والسلوك التي تؤثر على الحياة اليومية للمرضى. حتى الآن، لا يوجد علاج لهذا المرض. يتكون عملنا من دراسة التفاعلات بين سلسلة من الجزيئات المصنعة حديثاً (مشتقات الساليسيلانيليد N-الكربامات الأحادية المستبدلة و 4-كلوروفينيل N-أحادي الاستبدال) وإنزيمين: إنزيم AChE و BuChE المتورطين في مرض الزهايمر باستخدام طريقتين من النمذجة الجزيئية (الالتحام الجزيئي والديناميك الجزيئية) وحساب خصائص ADME-T واستبدال الأيزوستيري الحيوي.

أولاً، مناقشة نتائج الالتحام الجزيئي بناءً على ثلاثة معايير: الطاقة، RMSD وأنواع التفاعلات المتكونة بين الروابط ومخلفات المواقع النشطة للأهداف المدروسة. بعد ذلك، تم استخدام الديناميك الجزيئية لدراسة استقرار أفضل المجمعات التي تم الحصول عليها عن طريق الالتحام الجزيئي. يوضح تحليل النتائج التي تم الحصول عليها أن المركبات L3 و L4 هي مثبطات قوية لإنزيم AChE و L8 و L19 من إنزيم BuChE. بالإضافة إلى ذلك، يؤكد حساب خصائص ADME-T أن هذه المركبات تحترم القواعد: Lipinski و Veber و Egan، وهذا يسمح لنا بتحديدنا على أنها ربما أفضل المرشحين لتثبيط الإنزيمين: AChE و BuChE.

**الكلمات المفتاحية:** مرض الزهايمر، AChE / BuChE، مشتقات الكربامات، ديناميك الإرساء / الجزيئية، ADME-T، الأيزوسترات الحيوية.

# Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

Les références ..... 3

## Chapitre I : les méthodes de la modélisation moléculaire

<b>I.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>4</b>
<b>II.</b>	<b>Méthodes de la modélisation moléculaire .....</b>	<b>4</b>
II.1	Les méthodes quantiques .....	5
II.1.1	La méthode de Hückel .....	5
II.1.2	Les Méthodes ab-initio .....	6
a.	La méthode de Hartree-Fock .....	6
b.	La méthode post-Hartree-Fock .....	6
II.1.3	la méthode de la Théorie de La fonctionnelle de la densité (DFT) .....	7
II.1.4	les méthodes semi-empirique .....	7
II.2	Mécanique moléculaire .....	8
II.2.1	Principe de la mécanique moléculaire .....	9
II.2.2	Champ de force .....	9
II.2.3	La fonction d'énergie potentielle .....	10
II.2.4	Les différentes énergies .....	11
a.	Energie d'interaction entre les atomes liés .....	11
b.	Énergie d'interaction entre les atomes non liés .....	12
II.2.5	Minimisation de l'énergie .....	13
II.3	Amarrage moléculaire .....	14
II.3.1	Le principe de docking moléculaire .....	15
II.3.2	Les outils de docking moléculaire .....	15
a.	Les ligands ..	15
b.	Le récepteur .	16
II.3.3	Les type de docking moléculaire .....	16
II.3.4	Programmes de docking moléculaire .....	16
II.3.5	Protocole générale de docking moléculaire .....	16
II.4	Dynamique moléculaire .....	17
II.4.1	le Principe de dynamique moléculaire.....	17
II.4.2	Calcul de dynamique moléculaire .....	18
II.4.3	Applications de DM.....	18
II.5	Les propriétés ADME .....	19
II.5.1	La pharmacocinétique .....	19

a. Absorption.....	19
b. La Distribution .....	20
c. Métabolisme ou biotransformation du médicament .....	20
d. Elimination .. .....	21
II.6 Bio-isostère .....	22
II.6.1 classification de bio-isostère .....	22
II.6.2 Paramètres affectés par la substitution bio-isostérique .....	23
II.6.3 Remplacement bio-isostérique: pourquoi?.....	23
<b>III. Les références .....</b>	<b>24</b>

## Chapitre II : Partie (A) : Protéines, Enzyme et Acide aminé

<b>I. Introduction .....</b>	<b>31</b>
<b>II. Les protéines .....</b>	<b>31</b>
II.1 La définition des protéines .....	31
II.2 La liaison peptidique.....	32
II.3 Structure générale des protéines .....	32
II.3.1 Structure primaire .....	32
II.3.2 Structure secondaire.....	33
a. Les hélices alpha ( $\alpha$ ) .....	33
b. Les feuillets $\beta$ .....	34
II.3.3 Structure tertiaire .....	34
II.3.4 Structure quaternaire .....	35
II.4 Classification des protéines .....	36
II.4.1 Classification en fonction de la composition .....	36
II.4.2 Classification selon leur forme globale .....	36
II.5 Rôle des protéines .....	36
<b>III. Les enzymes .....</b>	<b>37</b>
III.1 Définition .....	37
III.2 Nomenclature .....	37
III.3 Classification des enzymes .....	38
III.4 Notions de spécificité .....	38
III.5 Le site actif .....	39
III.6 Cofacteurs.....	40
III.7 Complexe Enzyme-Substrat.....	40
III.8 Inhibition enzymatique .....	41
III.8.1 Inhibiteurs réversibles.....	41
a. Inhibiteurs compétitifs .....	42

b. inhibiteurs non compétitifs ou mixte.....	42
c. inhibiteurs incompétitifs .....	43
<b>IV. Les acides aminés .....</b>	<b>43</b>
IV.1 Définition des acides aminés .....	43
IV.2 classification des principaux acides aminés .....	44
IV.2.1 Polaires chargés .....	44
IV.2.2 Polaires non chargés .....	44
IV.2.3 Non polaires .....	45
IV.2.4 Les acides aminés aux propriétés particulières .....	45
V.3 Rôle des acides aminés .....	45
V.4 Domaines d'utilisation des acides aminés .....	46
<b>V. Les références .....</b>	<b>47</b>

### **Partie (B) : Maladie d'Alzheimer**

<b>I. Introduction .....</b>	<b>50</b>
<b>II. Généralités .....</b>	<b>50</b>
II.1 Définition de la maladie d'Alzheimer .....	50
II.2 Histoire de la maladie .....	51
<b>III. physiopathologie de la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>52</b>
<b>IV. Les signes d'alerte chez les sujets atteints de la MA.....</b>	<b>54</b>
<b>V. Les stades de la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>55</b>
<b>VI. Diagnostic .....</b>	<b>56</b>
<b>VII. Les facteurs de risques .....</b>	<b>56</b>
<b>VIII. Traitement de la maladie d'Alzheimer .....</b>	<b>57</b>
VIII.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase .....	57
VIII.2 Mécanisme .....	58
<b>IX. Les références .....</b>	<b>59</b>

### **Chapitre III : Résultats et Discussion**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>61</b>
<b>II. Méthodes et Matériels .....</b>	<b>63</b>
II.1. Préparation et optimisation des enzymes et des ligands .....	63
II.1.1. Préparation et optimisation du modèle .....	63
II.2. Préparation des inhibiteurs .....	64
II.3 Le processus de docking moléculaire .....	66

II.3.1	Etapes du Docking Moléculaire .....	66
II.3.1.1	Principe .....	66
II.3.1.2	Structure de l'enzyme.....	66
II.4	Simulation de la dynamique moléculaire .....	67
II.5	Bioisostère .....	67
II.6	Propriétés ADME-T.....	68
<b>III.</b>	<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>68</b>
III.1.	Simulation de docking moléculaire.....	68
III.1.1.	Interaction : AChE–Ligands (enzyme 1 : 4EY7).....	68
III.1.2.	Interaction : BuChE –Ligands (enzyme 2 :4BDS).....	73
III.2.	Dynamique moléculaire.....	78
III.2.1	Interaction : AChE–Ligands (PDB: 4EY7) .....	79
III.2.2	Interaction : BuChE –Ligands (PDB :4BDS) .....	81
III.3.	Remplacement bioisostérique .....	83
III.4.	Évaluation des propriétés ADME .....	84
III.4.1	Propriétés physico-chimiques .....	84
III.4.2	Propriétés pharmacocinétiques.....	85
<b>IV.</b>	<b>Les références .....</b>	<b>87</b>
	<b>Conclusion générale .....</b>	<b>93</b>
	<b>Annexe</b>	

# Liste des figures

## Chapitre I

<b>Figure I.1</b> : représentation schématique des champs de force en mécanique moléculaire ..9	
<b>Figure I.2</b> : Les différentes interactions entre atomes liés et non liés. ....11	
<b>Figure I.3</b> : Déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction.....14	
<b>Figure I.4</b> : La théorie de serrure-clé pour construire le complexe Ligand-Cible. ....14	
<b>Figure I.5</b> : Principe général d'un programme de docking. ....15	
<b>Figure I.6</b> : Protocole générale de docking moléculaire.....17	
<b>Figure I.7</b> : Représentation schématique d'absorption de médicament. ....19	
<b>Figure I.8</b> : Représentation schématique du métabolisme hépatique.....20	
<b>Figure I.9</b> : Représentation schématique d'élimination du médicament de l'organisme. ..21	
<b>Figure I.10</b> : Carbonyle O vs S divalent isostérique remplacer. ....22	

## Chapitre II (Partie A et B)

<b>Figure II.1</b> : Formation d'une liaison peptidique. ....32	
<b>Figure II.2</b> : Structure primaire d'une protéine.....33	
<b>Figure II.3</b> : Angles dièdres $\Phi$ et $\psi$ de la rotation de la liaison peptidique. ....33	
<b>Figure II.4</b> : Représentation schématique d'une hélice $\alpha$ et d'un feuillet $\beta$ .....34	
<b>Figure II.5</b> : Structure tertiaire d'une protéine.....35	
<b>Figure II.6</b> : La structure quaternaire de l'hémoglobine humaine .....35	
<b>Figure II.7</b> : Représentation schématique de la notion de spécificité. ....39	
<b>Figure II.8</b> : Modèle de Fisher (clé et serrure).....39	
<b>Figure II.9</b> : Représentation schématique de Cofacteur apoenzyme et holoenzyme. ....40	

<b>Figure II.10</b> : Complexe Enzyme – Substrat. ....	41
<b>Figure II.11</b> : Mécanisme réactionnel de l'inhibition compétitive. ....	42
<b>Figure II.12</b> : Mécanisme réactionnel de l'inhibition non compétitive. ....	42
<b>Figure II.13</b> : Mécanisme réactionnel d'un inhibiteur incompétitif. ....	43
<b>Figure II.14</b> : Mécanisme d'inhibition irréversible.....	43
<b>Figure II.15</b> : Structure générale d'un acide aminé. ....	44
<b>Figure II.16</b> : Les structures chimiques des acides aminés. ....	46
<b>Figure II.17</b> : Coupe coronale de cerveaux humains normaux et une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. ....	51
<b>Figure II.18</b> : D. Augusta (1ère patiente MA) .....	51
<b>Figure II.19</b> : Aloïs Alzheimer (1864-1915).....	51
<b>Figure II.20</b> : Emil Kraepelin (1856-1926). ....	52
<b>Figure II.21</b> : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neuro-fibrillaires de la maladie. ....	53
<b>Figure II.22</b> : Les premiers signes de la maladie .....	54
<b>Figure II.23</b> : Comparaison d'images IRM cérébrales de personnes en bonne santé et d'un sujet atteint de MA. ....	56
<b>Figure II.24</b> : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	58

## Chapitre III

<b>Figure III.1</b> : Protocole de calcul. ....	62
<b>Figure III.2</b> : Représentation schématique de : (a) Forme dimère de l'AChE et (b) : Forme monomère de BuChE.....	63
<b>Figure III.3</b> : Structures de base des composés étudiées.....	64
<b>Figure III.4</b> : Modèle simplifié et cavité sélectionnée de 4EY7.....	69
<b>Figure III.5</b> : Schéma en 2D et 3D des interactions entre les meilleurs ligands (L3 et L4) et les résidus de site actif de l'AChE.....	73
<b>Figure III.6</b> : Modèle simplifié et la cavité choisie de 4BDS.....	74

<b>Figure III.7 :</b> Schéma en 2D et 3D des interactions entre les meilleurs ligands (L8 et L19) et les résidus de site actif de le 4BDS .....	78
<b>Figure III.8:</b> Variation de l'énergie potentielle des 2 complexes (4EY7-L3 et 4EY7-L4) en fonction du temps. ....	80
<b>Figure III.9:</b> Schéma en 2D des interactions entre les ligands L3 et L4 et les résidus de site actif de le AChE après simulation de DM. ....	80
<b>Figure III.10:</b> Variation de l'énergie potentielle des 2 complexes (4BDS-L8 et 4BDS-L19) en fonction du temps. ....	81
<b>Figure III.11:</b> Schéma en 2D des interactions entre les ligands L8 et L19 et les résidus de site actif de le BuChE après simulation de DM. ....	82

# Liste des tableaux

## Chapitre I

<b>Tableau I.1</b> : Fonctions d'énergie associées aux atomes liés.....	11
<b>Tableau I.2</b> : Fonctions d'énergie associées aux atomes non liés.....	12
<b>Tableau I.3</b> : deux classifications principales de bio-isostères. ....	22

## Chapitre II (Partie A et B)

<b>Tableau II.1</b> : Les différents types d'enzymes. ....	38
<b>Tableau II.2</b> : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences). .....	55

## Chapitre III

<b>Tableau III.1</b> : Données cristallographiques des enzymes: AChE et de BuChE. ....	64
<b>Tableau III.2</b> : Structures chimiques des salicylanilides SAL-1 à SAL-4 et des carbamates 1 à 5 et leurs valeurs IC50 pour l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. ....	66
<b>Tableau III.3</b> : Différentes propriétés de la cavité 1 détectée par MOE de l'AChE. ....	70
<b>Tableau III.4</b> : S-score, IC50, RMSD et les interactions entre les meilleurs ligands (L3, L4) et les résidus du site actif de l'AChE (PDB ID : 4EY7).....	71
<b>Tableau III.5</b> : Différentes propriétés de la cavité 1 détectée par MOE de la BuChE. ....	75
<b>Tableau III.6</b> : S-score, IC50, RMSD et les interactions entre les résidus du site actif et les atomes des ligands sélectionnés (L8, L19) pour (PDB ID : 4BDS). ....	76
<b>Tableau III.7</b> : Différents analogues des ligands L3, L4, L8 et L19 obtenus par in silico bioisostérique .....	84
<b>Tableau III.8</b> : Différents paramètres physico-chimiques pour les composés L3, L4, L19, et L8 et leurs analogues. ....	85
<b>Tableau III.9</b> : ADMET/propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés L3, L4, L19, et L8 et leurs analogues. ....	86

## Liste des abréviations

**3D** : 3-Dimensional.

**Å** : Angström.

**ACh** : Acétylcholine

**AChE** : Acétylcholinestérase

**AChEI** : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

**ADMET**: Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité.

**ALa**: alanine

**AM1** : Austring Model 1

**AMBER** : Assisted Model Building with Energy Refinement

**Arg**: arginine

**Asn**: asparagine

**Asp**: acide aspartique

**AVQ** : Activités de la vie quotidienne

**BBB**: Blood–Brain Barrier permeability,

**BChE** : Butyrylcholinestérase

**Caco-2**: Colon adenocarcinoma,

**CHARMM** : Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics

**Cl** : La clairance totale

**CNDO** : Complete Neglected of Differential Overlap

**CNS**: Central Nervous System permeability,

**Cys**: cystéine

**DFT** : La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

**DNF** : Dégénérescences neuro-fibrillaires

**E** : Enzyme

**Gln**: glutamine

**Glu**: acide glutamique

**Gly**: glycine

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HF** : Hartree-Fock

**HIA**: Human intestinal absorption,

**His**: histidine

**HMO** : Orbitales Moléculaires de Hückel.

**I** : Inhibiteurs

**IRM** : L'imagerie par résonance magnétique

**Iso: isoleucine**

**K** : Le degré kelvin

**L'OMS** : L'Organisation mondiale de la Santé

**Leu:** leucine

**Log P:** Logarithm of partition coefficient of compound between n-octanol and water,

**Lys:** lysine

**MA** : Maladie Alzheimer

**MCI** : Mild Cognitive Impairment

**MD** : Dynamique moléculaire

**Met:** méthionine

**MM** : Mécanique Moléculaire

**MM2, MM3 et MM4** : Allinger Molecular Mechanics

**MMFF94** : Merck Molecular Force Field

**MMSE** : Minor Mental State Examination

**MNDO** : Modified Neglect of Diatomic Overlap

**MOE** : Molecular Operating Environmen

**n-HA:** Number of hydrogen bond acceptors,

**n-HD:** Number of hydrogen bonds donors.

**n-ROT:** Number Of Rotatable, MW: Molecular Weight,

**PA** : Protéines plasmatique

**PDB** : Protein Data Bank.

**Phe** : phenylalanine

**PM3** : Parametric Method 3

**PM6** : Parametric Method 6

**Pro:** proline

**Ps** : Pico second

**Renal OCT2 substrate:** Organic cation transporter 2,

**RMN** : Résonance magnétique nucléaire

**RMSD** : Root-Mean-Square Deviation

**S** : Substrat

**Sér:** sérine

**SNC** : Système nerveux central

**SPCD** : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

**TEP** : Tomoscintigraphie par émission de positrons

**The:** thréonine

**TPSA:** Topological Polar Surface Area

**Trp:** tryptophane

**Tyr:** tyrosine

**UFF** : United Force Field

**Val:** valine

**VD** : Volume de distribution

**VDss(human):** The volume of distribution,

**VDW** : Van der Waals

**μM** : Micro molaire.



# **Introduction générale**

# Introduction générale

Les maladies neuro-dégénératives regroupent un ensemble de pathologies affectant le système nerveux (SN). Dans son ensemble, la neuro-dégénérescence frappe les individus de tous âges, mais elle devient de plus en plus fréquente avec l'âge, affectant une très grande proportion de personnes âgées. Il existe deux principales maladies neuro-dégénératives : la maladie d'Alzheimer (MA), qui affecte majoritairement les fonctions cognitives, et la maladie de Parkinson (MP), qui affecte principalement les fonctions motrices [1].

La maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives. Dans les étapes précoces de la MA, on observe une accumulation progressive d'oligomères solubles de peptides bêta-amyloïde dans le cerveau. Ceci participerait à l'entrée massive de calcium dans le neurone et activerait la microglie (réaction inflammatoire), ce qui entraîne la mort du neurone. Donc il est préalable de prévenir la formation de ce peptide ou au moins diminuer sa génération ou déposition. De ce fait il est demandé de bloquer ou inhiber qui est responsable de la formation des AB peptides [2].

Jusqu'à nos jours, il n'y a pas de remède définitif pour la maladie d'Alzheimer. La maladie s'accompagne d'une diminution des taux d'acétylcholine (ACh) dans la zone synaptique du cerveau [3]. Pour compenser le manque d'acétylcholine, les médecins recommandent couramment les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) (Tacrine, Donépézil, Rivastigmine, Galantamine). 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 [4]. Cependant, il existe une autre enzyme de la même famille, la butyrylcholinestérase (BuChE) est connue pour catalyser l'hydrolyse de l'acétylcholine [5-8], bien que moins efficacement que l'AChE. L'inhibition de ces enzymes réduit le renouvellement de l'acétylcholine et donc augmenter les effets cholinergiques et diminuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer [9].

D'autre part, La modélisation moléculaire est l'application de méthodes théoriques, telles que la mécanique quantique et la mécanique moléculaire, et d'autres méthodes de calcul pour résoudre des problèmes liés à la structure moléculaire et pour évaluer les propriétés physicochimiques des molécules étudiées [10].

Parmi les méthodes les plus couramment utilisées dans le domaine de la modélisation moléculaire est : le docking moléculaire (ou l'amarrage moléculaire) et la dynamique moléculaire qui sont prédite la conformation (position et orientation relatives) la plus favorable de deux molécules en interaction et formant un complexe stable [11].

# Introduction générale

L'étude des bioisostères connaît actuellement un essor important lié à leur intérêt considérable en tant que remplaçants de groupes fonctionnels, conduisant à des composés biologiquement actifs (analogues).

En plus, la conception de médicaments nécessite à prédire les propriétés d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité (ADME-Tox) de ces analogues dans le but d'identifier des molécules à visée thérapeutique et il est permis d'éliminer celles qui ne seraient pas de bons candidats-médicaments.

Enfin, dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude de l'inhibition de l'Acétylcholinestérase (AChE) et de la Butyrylcholinestérase (BuChE) par une série de composés nouvellement synthétisés à l'aide de méthodes de modélisation moléculaire : docking/dynamique moléculaire, et recherche des nouveaux bioisostères, ainsi d'évaluer les propriétés ADME-T pour le traitement de la progression de la maladie d'Alzheimer.

Pour cela ce contenu de ce mémoire est composé de trois chapitres :

- **Introduction générale** : Dans laquelle nous rappelons quelques points sur la maladie d'Alzheimer et identifions l'objectif principal de ce travail.
- **Le premier chapitre** : Il couvre les principales approches et les différentes méthodes de la modélisation moléculaire.
- **Le deuxième chapitre** : Il est divisé en deux parties:  
**Partie (A)**: Les protéines, les enzymes et les acides aminés  
**Partie (B)**: Un bref résumé sur la maladie d'Alzheimer.
- **Le troisième chapitre** : Nous discutons les résultats obtenus.
- **Une conclusion générale** : Conclure l'ensemble du travail réalisé.

## Les références

- [1] Kawamata, H., & Manfredi, G. (2011). Introduction to neurodegenerative diseases and related techniques. *Neurodegeneration: Methods and Protocols*, 3-8.
- [2] De Ferrari, G. V., Canales, M. A., Shin, I., Weiner, L. M., Silman, I., & Inestrosa, N. C. (2001). A structural motif of acetylcholinesterase that promotes amyloid  $\beta$ -peptide fibril formation. *Biochemistry*, 40(35), 10447-10457.
- [3] Lane, R. M., Potkin, S. G., & Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(1), 101-124.
- [4] Gustafson, L. (1993). Physostigmine and tetrahydroaminoacridine treatment of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88(S149), 39-41.
- [5] Giacobini, E. (2000). *Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. Distributed in the United States by Blackwell Science.*
- [6] Mesulam, M. M., Guillozet, A., Shaw, P., Levey, A., Duysen, E. G., & Lockridge, O. (2002). Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience*, 110(4), 627-639.
- [7] Li, B., Stribley, J. A., Ticu, A., Xie, W., Schopfer, L. M., Hammond, P., ... & Lockridge, O. (2000). Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the acetylcholinesterase knockout mouse. *Journal of neurochemistry*, 75(3), 1320-1331.
- [8] Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., & Quinn, B. (2002). Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiology of disease*, 9(1), 88-93.
- [9] Pilotaz, F. (1998). L'huperzine A: un nouvel inhibiteur des cholinestérases pour la maladie d'Alzheimer.
- [10] Chermette, H. (1993). La modélisation moléculaire: un nouvel outil pour les chimistes. *Spectra 2000*, 22(171), 15-22.
- [11] Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3), 402-406.



# Chapitre I

## Les Méthodes de la Modélisation Moléculaire



### **I. Introduction**

La modélisation moléculaire a été mieux intégrée comme outil complémentaire. En 1998, John a reçu le prix Nobel de chimie. A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans les domaines de la chimie computationnelle et de la modélisation moléculaire [1]. La modélisation moléculaire est un terme général qui comprend diverses techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle pour représenter, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [2]. C'est un domaine scientifique multidisciplinaire : il exploite les lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques pour calculer la structure et les propriétés d'entités chimiques et biochimiques (protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, solides, cristaux, etc.) Le but est la compréhension ou la prédiction de phénomènes d'intérêt pour ces disciplines [3].

Les techniques de modélisation moléculaire comprennent l'amarrage, la dynamique moléculaire et les études de propriétés ADME-T. Ce dernier calcul est donc un outil en biologie, pharmacie et médecine, utilisé pour étudier les interactions (ligand-cible) d'intérêt thérapeutique qui influencent les mécanismes dans lesquels cette protéine est impliquée [4].

Objectifs de la modélisation moléculaire : dans ces lignes nous citons les buts principaux de la chimie théorique [5] :

- Visualisation moléculaire et dessin à partir de données structurales.
- Utilisation de bases de données pour identifier les systèmes moléculaires.
- Obtenir des informations sur le mouvement dynamique des molécules et leurs énergies.
- Déterminer les propriétés moléculaires et les distances interatomiques.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés moléculaires et macromoléculaires.
- Corrélations entre les propriétés moléculaires et les structures moléculaires spécifiques
- Évaluer la validité des structures moléculaires.

### **II. Méthodes de la modélisation moléculaire**

La modélisation moléculaire met en jeu des méthodes de calcul théorique dont les principes font appel à la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et à la mécanique quantique afin de déterminer la géométrie des atomes d'une molécule ainsi que ses propriétés physicochimiques [6,7]. Il existe trois principales méthodes de modélisation moléculaire : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et dynamique moléculaire [8].

## II.1 Les méthodes quantiques

En 1925, une nouvelle mécanique a été créée grâce aux efforts de nombreux chercheurs tels que W. Heisenberg et E. Schrödinger, N. Bohr, M. Born et beaucoup d'autres. C'est « la Mécanique quantique » qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physicochimiques [9-10]. Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à de petites molécules [11]. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité [12].

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. La mécanique quantique a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [9, 13, 10, 11]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [14]:

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

Où:

$\Psi$  : Fonction d'onde de la molécule.

$\mathbf{H}$  : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (cinétique des électrons, cinétique des noyaux, répulsion entre électrons, répulsion entre noyaux et le terme d'attraction électrons noyaux).

$\mathbf{E}$  : Energie totale d'une molécule.

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER.

Les principales variantes sont : la méthode de Huckel, méthode de champ auto-cohérent (Méthodes ab initio, Méthodes semi-empiriques) et les méthodes basées sur la fonctionnelle de la densité [15].

### II .1.1 La méthode de Hückel

La méthode de Hückel [16] ou HMO (Orbitales Moléculaires de Hückel), proposée par Erich Hückel en 1930, est une méthode utilisée pour calculer les énergies des orbitales moléculaires des électrons  $\pi$  dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués, comme le benzène,

l'éthylène ou encore le buta-1,3-diène [17]. Elle a été plus tard utilisée pour les molécules conjuguées contenant des atomes autres que le carbone comme la pyridine, le pyrrole et le furane. L'inconvénient de cette méthode c'est qu'elle est limitée aux hydrocarbures conjugués [18].

Les méthodes quantiques les plus sophistiquées sont les méthodes dites ab-initio et la DFT qui tiennent compte de tous les électrons mais qui souffrent cependant de certaines limitations, en particulier les résultats dépendent de la base choisie (définition de la fonction d'onde) et nécessitent un temps de calcul très long, même pour des molécules de taille moyenne [19].

### **II.1.2 Les Méthodes ab-initio**

Les méthodes ab initio des méthodes de chimie numérique basées sur la chimie quantique [20]. La méthode ab initio la plus simple de calcul de structure électronique est le schéma Hartree-Fock (HF), dans laquelle la répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte. Seul son effet moyen est inclus dans le calcul. Lorsque la taille de la base est augmentée, l'énergie et la fonction d'onde tendent vers une limite appelée limite Hartree-Fock [21].

Les calculs ab-initio sont répartis en deux classes :

#### **a. La méthode de Hartree-Fock**

La méthode Hartree-Fock (HF) est également appelée méthode du champ auto cohérent [22]. Est couramment utilisée pour résoudre l'équation de Schrödinger des atomes, des molécules, des nanostructures et des solides, mais elle est maintenant utilisée comme point de départ pour la solution [23]. En fait, cette méthode considère l'influence de la densité électronique et du principe de Pauli (les électrons appartenant au même système ne peuvent pas être dans le même état quantique en même temps) à travers la forme du déterminant de Slater [24], mais elle oublie toutes les autres contributions de type corrélations associées à des systèmes comportant plusieurs sujets en interaction [25].

#### **b. La méthode post-Hartree-Fock**

La méthode post-Hartree-Fock est un ensemble de méthodes développées pour améliorer la méthode Hartree-Fock [26]. Ils augmentent la corrélation électronique, qui est une méthode plus précise que la méthode Hartree-Fock, qui ne fait que la moyenne, y compris la force de répulsion entre électrons [27].

Ces deux méthodes ne conviennent que pour les systèmes avec seulement des dizaines d'atomes pour les méthodes HF, les méthodes post HF ne conviennent que pour les systèmes avec seulement dix atomes [28].

### **II.1.3 la méthode de la Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)**

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [29]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Hohenberg et Kohn, en 1964 [30], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(r)]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [31] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations mono électroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

Les premières applications de la DFT pour la recherche sur la structure électronique moléculaire a commencé à apparaître dans les années 90 avec le développement des fonctionnels d'échange et de corrélation [32], les plus précises et les plus rapides pour le calcul des propriétés électroniques de grands systèmes moléculaires. Enfin, il est à signaler qu'un prix Nobel a été attribué à Kohn et à Pople [33-34] en 1998 dans le cadre de développement de cette méthode.

Cette méthode qui fait partie des méthodes ab-initio est l'une des méthodes les plus utilisées pour les calculs théoriques de la structure électronique des solides [35]. L'objectif principal de la DFT est d'utiliser la densité électronique comme base de calcul pour remplacer la fonction d'onde multi-électrons [36].

### **II.1.4 les méthodes semi-empirique**

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques qui peuvent être utilisées pour résoudre l'équation de Schrödinger d'un système multi-électrons. Contrairement à d'autres méthodes, les

méthodes semi-empiriques utilisent des données adaptées aux résultats expérimentaux pour simplifier les calculs [37].

- **Approximation CNDO** : (Complete Neglected of Differential Overlap) Première méthode semi-empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Cette méthode [38] repose sur des hypothèses simplificatrices beaucoup plus sévères. Elle tire son nom du fait que toutes les intégrales bi-électroniques qui dépendent du recouvrement et densités de charge entre des atomes différents sont nulles.
- **Approximation MNDO** : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977 [39]. Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [40] qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **Approximation AM1** : (Austin Model 1) [41] Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **Approximation PM3** : (Parametric Method 3) [42 ,43] Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1.
- **Approximation PM6** : (Parametric Method 6) La méthode la plus récente proposée par James J. P. Stewart en 2007 [44] utilisée en chimie quantique, réécrite à partir de la base avec un nouveau paramétrage plus précis pour tous les principaux éléments et les métaux de transition.

Généralement, la PM3 peut donner des meilleurs résultats que la méthode AM1 [45-46].

## II.2 Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire est une méthode non quantique appelée parfois " calcul par champ de force empirique", mais elle a un intérêt pour les grands systèmes ; comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques [47-49], elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformations stables [49].

La première idée de cette méthode a été développée depuis 1930 par Andrews [50], où les forces régissant les interactions entre atomes liés et non liés ont une forme simple, facilement calculable. Ensuite, Westheimer en 1956 [51] grâce au développement des ordinateurs accomplit avec succès les premiers calculs par mécanique moléculaire, puis d'importants

développements ont été apportés entre autres par Hendrikson [52], Schleyer [48] et Allinger [53].

### II.2.1 Principe de la mécanique moléculaire

La méthode ne considère pas les électrons car elle ne s'intéresse qu'aux noyaux (atomes), qui sont représentés par des masses ponctuelles chargées et reliées par des ressorts de force variable. Chacune de ces forces est décrite par une fonction d'énergie potentielle, et la combinaison de toutes ces fonctions s'appelle un "champ de force" [54-49].

### II.2.2 Champ de force

Un champ de force est un modèle mathématique qui représente l'énergie potentielle des molécules en mécanique moléculaire [55] qui est montre réellement la moyenne des interactions électroniques entre les atomes [53]. Il décrit la relation entre les positions des atomes dans le système et l'énergie potentielle lors de la simulation [56], et précise à la fois la formule (la fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent [57].

Il existe plusieurs champs de force générés selon le système étudié [54]. Les principaux champs de forces utilisés en mécanique moléculaire ci-dessous :

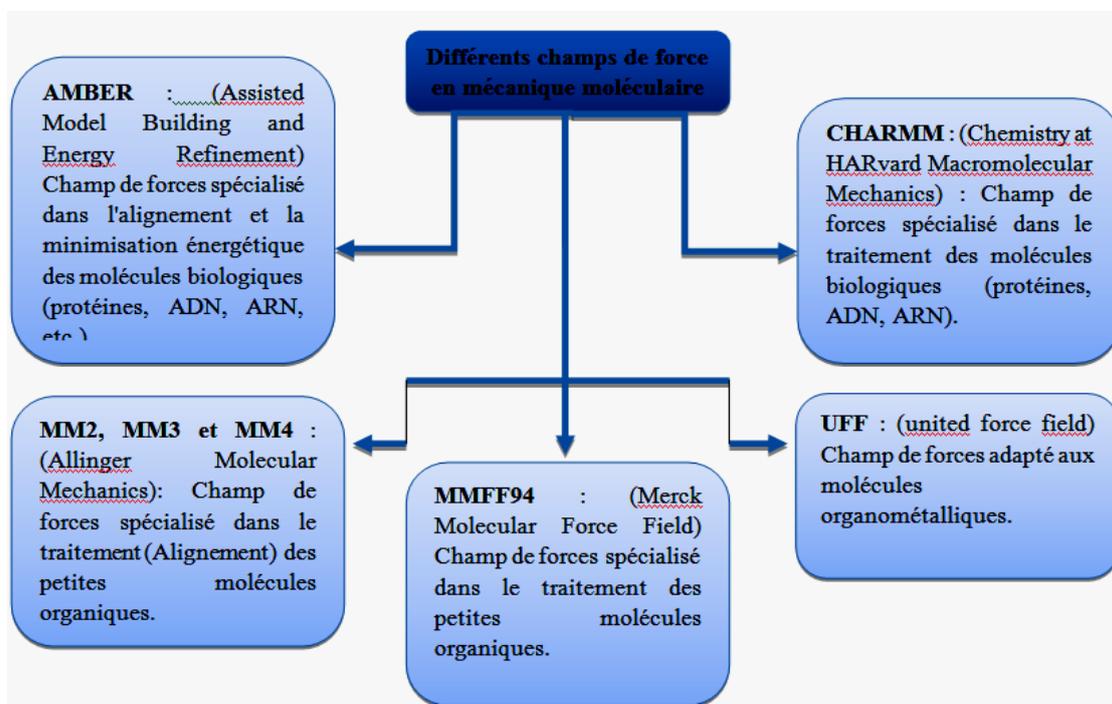


Figure I.1 : Représentation schématique des champs de force en mécanique moléculaire.

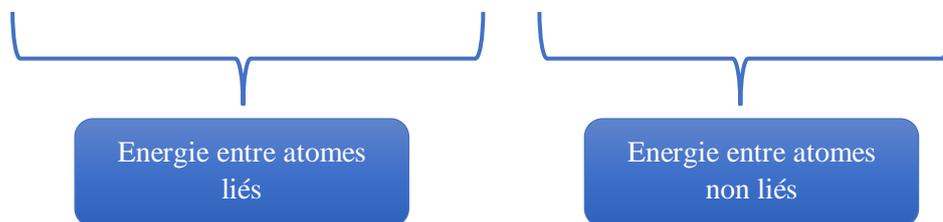
### II.2.3 La fonction d'énergie potentielle

La fonction d'énergie potentielle définit l'énergie empirique, dans laquelle l'énergie totale est décomposée en la somme des termes additifs représentant chacune des interactions atomiques. Il est exprimé comme la somme des contributions de divers types d'interactions entre les atomes liés et non liés [49-58]. Elle comme l'expression générale suivante :

$$E_{\text{total}} = E_{\text{liés}} + E_{\text{non-liés}} \quad (\text{II.2})$$

Les interactions entre atomes liés (intramoléculaires) correspondent aux énergies de liaison (stretching), aux angles de valence (bending), aux angles dièdres (torsion) et aux énergies de torsion. Les interactions entre atomes non liés (intermoléculaires) tel que les interactions de Van der Waals et les interactions électrostatiques ainsi que par l'énergie des liaisons hydrogène [59,60]. Par conséquent, l'énergie stérique s'exprime par le terme d'énergie suivant [61].

$$E = E_{\text{Stretching}} + E_{\text{bending}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{VdW}} + E_{\text{electro}} + E_{\text{hydrogen}} \quad (\text{II.3})$$



Où:

- Le terme « **Stretching** » représente l'élongation des liaisons.
- Le terme « **Bending** » représente la variation des angles.
- Le terme « **Torsion** » se rapporte à l'énergie de torsion des angles dièdres.
- Le terme « **VdW** » rend compte des énergies d'interaction non covalente entre atome non liés.
- Le terme « **Elec** » rend compte des énergies d'interaction électrostatiques entre atomes non liés.
- Le terme « **Hydrogen** » rend compte des liaisons d'hydrogènes [62].

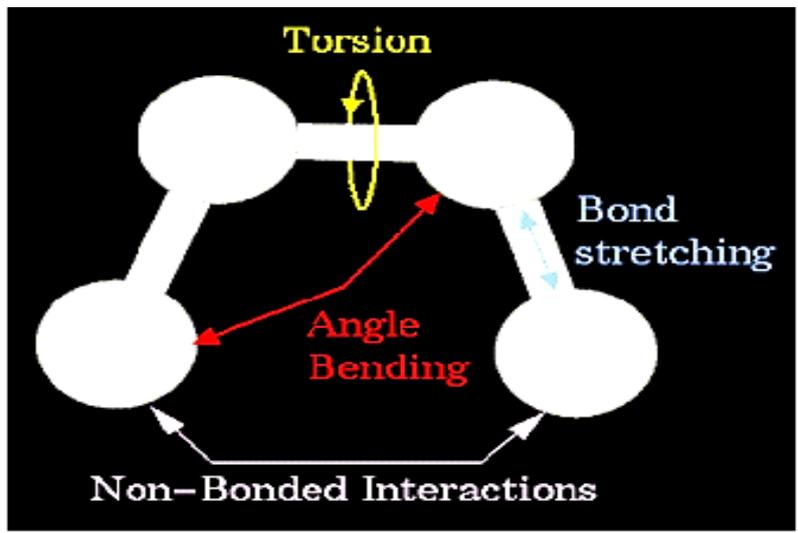


Figure I.2 : Les différentes interactions entre atomes liés et non liés.

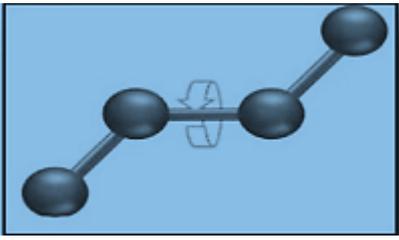
**II.2.4 Les différentes énergies**

**a. Énergie d'interaction entre les atomes liés**

Les interactions liées qui sont employées pour modéliser toutes les interactions intramoléculaires liées. Ils expliquent l'interaction des paires avec des quatuors d'atomes liés.

Tableau I.1 : Fonctions d'énergie associées aux atomes lié.

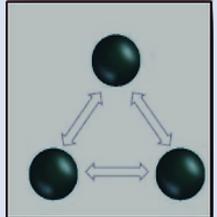
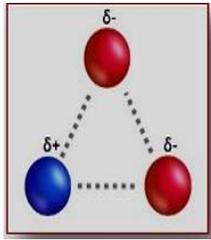
Les interactions entre atomes liés	Description	Expression générale	Illustration
<b>Energie d'élongation des liaisons (stretching)</b>	Est un terme destiné à réguler la distance entre deux atomes liés de façon covalente.	$E_{\text{élong}} = \sum_{\text{liaisons}} K_b (b - b_0)^2$ b <sub>0</sub> : longueur de liaison à l'équilibre K <sub>b</sub> : constante de force	
<b>Energie de déformation des angles de valence (bending)</b>	Définit l'énergie impliquée dans les variations d'angle θ entre deux liaisons contiguës, autour d'une valeur d'équilibre θ <sub>0</sub> .	$E_{\text{angles}} = \sum_{\text{angles valence}} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$ k θ : constante de force θ : angle à l'équilibre	

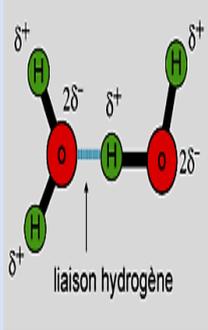
<b>Energie de torsion</b>	Définit l'énergie impliquée dans la rotation d'une partie d'une molécule autour d'une liaison	$E_{\text{torsion}} = \sum_{\text{angles torsion}} K_{\phi} (\phi - \phi_0)^2$ $K_{\phi}$ : constante de force $n$ : périodicité ( $n= 1, 2, 3, 4,6$ )	
---------------------------	---	--	---

### b. Énergie d'interaction entre les atomes non liés

Les structures moléculaires ne sont pas seulement déterminées par les interactions Intramoléculaires liées, mais sont également fortement dépendantes des forces non liées entre les atomes. Dans la plupart des termes non liés sont divisés en trois types : les interactions électrostatiques, les interactions de van der Waals et par l'énergie des liaisons hydrogène.

**Tableau I.2 :** Fonctions d'énergie associées aux atomes non liés.

Les interactions entre atomes non liés	Description	Expression générale	Illustration
<b>Energie e de Van der Waals</b>	Les interactions de Van Der Waals sont des interactions faibles à une distance déterminée entre deux atomes non liés. Elle est répulsive à très courte distance et attractive jusqu'à l'infini	$E_{vdw} = \sum_{i < j} \left[ \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} \right) - \left( \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \right]$ <p><math>A_{ij}, B_{ij}</math> : paramètres dépendant de la nature des atomes <math>i</math> et <math>j</math>  <math>r_{ij}</math> : La distance entre les deux atomes.</p>	
<b>Energie des interactions électrostatiques</b>	le terme électrostatique (ou coulombien) entrent en ligne de compte non seulement les interactions ions – ions où les atomes sont porteurs de charges formelles, mais également toutes les autres interactions dites polaires.	$E_{elec} = \sum_{i < j} \left( \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \right)$ <p><math>q_i, q_j</math>: charges partielles des atomes <math>i</math> et <math>j</math>, distants de <math>r_{ij}</math>.  <math>\epsilon_{ij}</math>: constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule elle-même).</p>	

<p><b>Energie des liaisons hydrogène</b></p>	<p>Les liaisons hydrogène sont le résultat d'interactions électrostatiques (70 %) et de van der Waals (30 %) entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) avec une seule paire d'électrons et un atome d'hydrogène avec un atome électronégatif.</p>	<p><math>E_{\text{hydrogène}}</math></p> $= \sum_{i < j} \left[ \left( \frac{A'}{r_{AD}^{12}} \right) - \left( \frac{B'}{r_{AD}^{10}} \right) \right] \cos^m \theta_{A-H-D} \cos^n \theta$ <p>A', B' : paramètres dépendant de la nature du donneur et de l'accepteur de liaisons H, distants de rAD. <math>\theta_{A-H-D}</math> : angle formé par l'accepteur (A), l'hydrogène (H) et le donneur (D). <math>\theta_{AA-A-H}</math> : angle formé par l'antécédent de l'accepteur (AA), A et H. m, n : exposants donnés par le type de D et A, m = 0, 2, 4 ; n = 0, 2.</p>	
--	--	---	---

**II.2.5 Minimisation de l'énergie**

La mécanique moléculaire vise à trouver le minimum de la fonction énergétique. Pour avoir l'énergie minimale globale, il faut passer par tous espace de variables indépendantes, ce qui n'est pas possible avec leurs grands nombres. La fonction d'énergie totale à de nombreux minima et maxima. Il n'y a pas de méthode mathématique générale pour trouver le minimum global de cette fonction. Par conséquent, des méthodes d'analyse numériques ont utilisées pour trouver des minima locaux.

Les minima locaux sont inévitables car les longueurs de liaison et les angles de valence sont rapidement optimisés au stade initial de la minimisation. Mais si cela ce dernier atteint une valeur d'équilibre, tandis que les autres mouvements de torsion sont supprimé en raison de la nécessité de réduire davantage l'énergie globale du système déplacer plusieurs atomes [63].

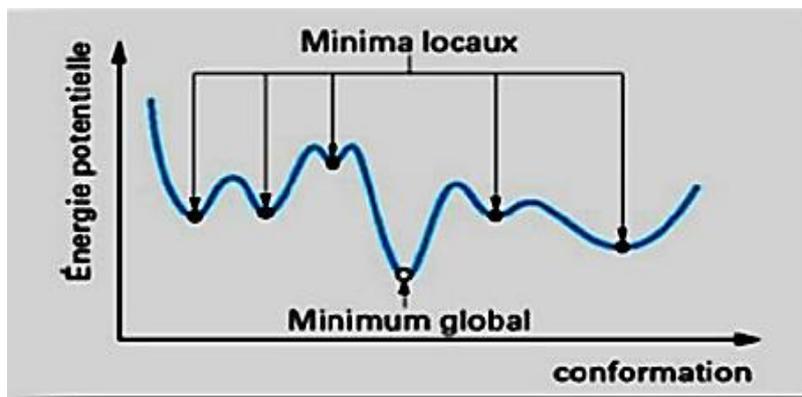


Figure I.3 : Déterminer les minimas de l'énergie globale d'interaction.

Les différentes méthodes de minimisation les plus couramment utilisées sont :

- La méthode de la plus grande pente appelée «Steepest descent».
- La méthode du gradient conjuguée.
- La méthode de Newton Raphson [62].

### II.3 Amarrage moléculaire :

L'amarrage moléculaire (docking) aide à prédire les interactions ligand-récepteur. Il étudie le type de liaison et la position du ligand au site de liaison de la cible (généralement protéine). Il est principalement basé sur la théorie de la serrure-clé, il compare le récepteur à une serrure et le ligand à une clé. Le ligand doit avoir la bonne taille et une forme précise pour pouvoir adapter le récepteur.

Cette théorie est principalement importante pour se connecter à un récepteur inflexible [64].

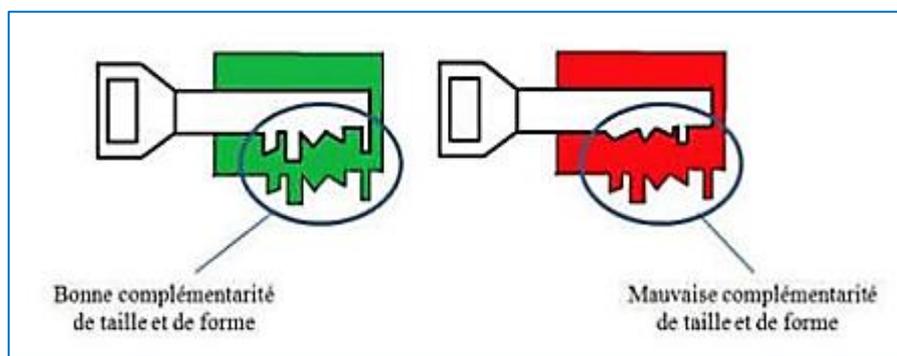


Figure I.4 : La théorie de serrure-clé pour construire le complexe Ligand-Cible.

### II.3.1 Le principe de docking moléculaire :

Le docking Moléculaire est l'étude des interactions non-liantes intervenant telles que: Les interactions V.d.W, Les interactions électrostatiques (dipôle-dipôle), Les interactions Hydrogènes [65].

Le docking comprend essentiellement deux étapes :

- **La première (docking)** : est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à prélever les conformations, la position et l'orientation (pose) possibles, en ne gardant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus bénéfique [66].
- **La deuxième (Le scoring)** : est l'étape de classement, comprend l'évaluation de la relation entre ligands et protéines et note les poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score vous aidera à maintenir la meilleure pose parmi toutes les poses suggérées [67].

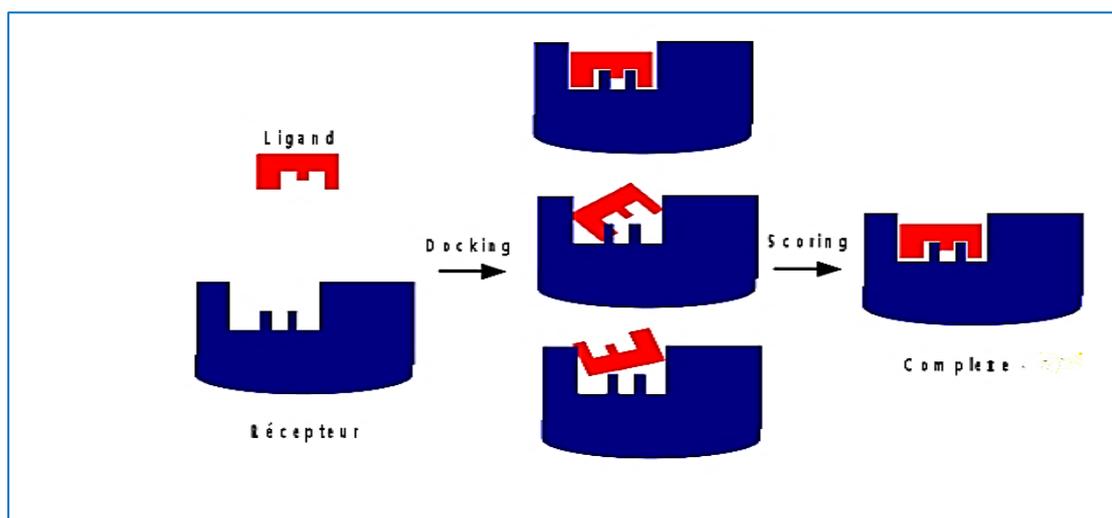


Figure I.5 : Principe général d'un programme de docking.

### II.3.2 Les outils de docking moléculaire

#### a. Les ligands

Les ligands sont des atomes, des ions ou des molécules qui ont des fonctions chimiques [3]. Chaque ligand peut interagir avec plusieurs sous-types du récepteur. La liaison peut être spécifique et réversible. La sélection des ligands est une étape très importante dans l'amarrage moléculaire. Les ligands sont endogènes ou naturels, tels que: hormones Neurotransmetteurs,

cytokines ou ligands exogènes: Médicaments qui imitent ou bloquent les effets des ligands endogènes.

### **b. Le récepteur**

Les récepteurs sont des macromolécules, en générale sont des protéines [68] spécialisées qui peuvent se lier de manière spécifique et réversible à une autre molécule appelée ligand. Pour avoir le récepteur, nous avons utilisé la structure 3D librement disponible de la protéine dans la base de données PDB [69].

### **II.3.3 Les type de docking moléculaire**

- a. Docking à corps rigide** : où le récepteur et le ligand sont traités comme des corps inflexible. Ce procédé reflète le principe de la clé et de la serrure « lock and key » [70-71].
- b. Docking semi flexible** : Les récepteurs sont fixes, mais les ligands sont traités comme flexibles. Ce type d'amarrage a l'avantage de nécessiter un temps de calcul relativement court, mais ne prend pas en compte les changements conformationnelles requis par la cible [72].
- c. Docking flexible** : tenant compte de la flexibilité du récepteur et du ligand. Les algorithmes de docking les plus courants utilisent le modèle récepteur rigide/ligand flexible [73].

### **II.3.4 Programmes de docking moléculaire**

A l'heure actuelle, plusieurs programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock, AutoDockVina, GOLD, FlexX, DOCK et ICM [74].

### **II.3.5 Protocole générale de docking moléculaire**

Les méthodes actuellement utilisées sont entièrement computationnelles et évaluatives visualiser. Ces méthodes peuvent être regroupées en quatre ou cinq étapes successives [75].

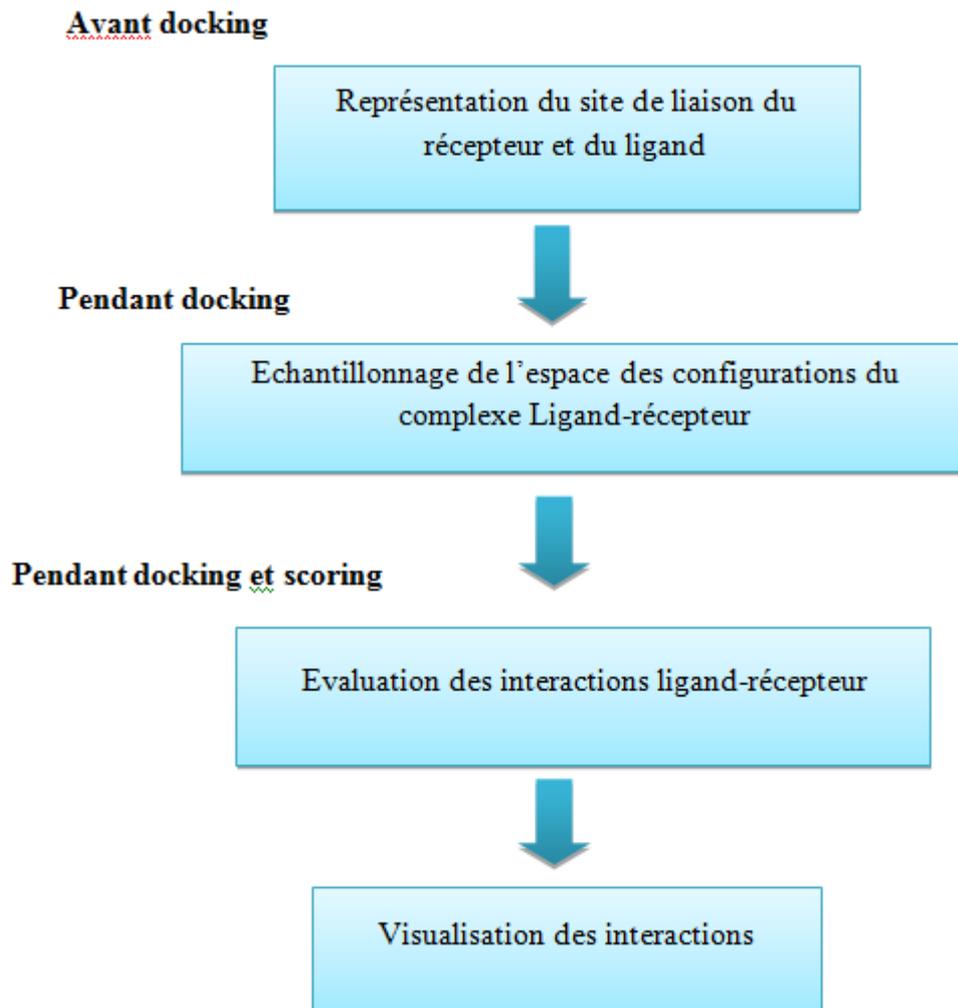


Figure I.6: Protocole générale de docking moléculaire.

## II.4 Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une approche de simulation qui considère les interactions entre les atomes et les molécules à des températures spécifiques au fil du temps, permettant l'évaluation des mouvements atomiques [76]. La première véritable simulation a été réalisée par Rahman [77], grâce à son travail sur la simulation de l'argon liquide.

### II.4.1 le Principe de dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation sur ordinateur par laquelle l'évolution en fonction du temps ou trajectoire, d'une molécule est décrite par les principes de la mécanique classique Newtonienne [78]. Chaque atome est traité comme une masse ponctuelle, le mouvement est déterminé par ensemble des forces qui agissent sur lui. La

dynamique moléculaire vise à simuler le mouvement des atomes dans le temps, à partir d'énergies potentielles calculées à l'aide de la mécanique moléculaire et à observer le comportement des molécules à une température donnée [78]. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie [58]. La base théorique de la dynamique moléculaire est l'équation de mouvement de Newton qui s'écrit sous la forme suivante :

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2}$$

Où:

$\vec{F}_i$ : Vecteur force agissant sur l'atome i.

$m_i$ : Masse de l'atome i.

$\vec{a}_i$ : Vecteur accélération de l'atome i.

$\vec{r}_i$ : La position de l'atome i.

#### **II.4.2 Calcul de dynamique moléculaire :**

La simulation MD est généralement effectuée en quatre étapes:

- 1-Phase de minimisation de la structure initiale destinée à éliminer le contact stérique.
- 2- L'étape dite de thermalisation, où la vitesse atomique est Augmentez progressivement jusqu'à ce que la température finale sélectionnée soit atteinte.
- 3- Phase d'équilibre où la vitesse ne change pas.
- 4-L'énergie cinétique est distribuée dans toute la molécule pour atteindre son état d'équilibre.
- 5-Enfin, dans la dernière étape appelée dynamique productive, les coordonnées et les vitesses enregistrées pour l'analyse finale de la dynamique.

Habituellement, avant d'effectuer des simulations de dynamique moléculaire, Le système est chauffé de 0 K à 300 K pendant 20 Ps, puis équilibrés à la même température pendant encore 20 Ps.

#### **II.4.3 Applications de DM**

Les applications importantes de la dynamique moléculaire sont:

- Analyse des modes normaux de vibration le long de la trajectoire
- Optimisation et raffinement des structures 3D à partir des données de Cristallographie et/ ou RMN. La mise en œuvre de cette méthode comprend Néanmoins, des outils de calcul particulièrement puissants (tels que CRAY) et

Cela prend du temps et de l'argent. Cependant, il est généralisé pour l'étude de peptides et petites protéines.

### II.5 Les propriétés ADME

#### II.5.1 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique a traditionnellement été définie comme l'étude du devenir des médicaments dans le corps, de l'absorption à l'élimination [79]. Il y a quatre phases: Absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME). Après absorption, la substance active est transportée par la circulation sanguine vers divers organes, en particulier les organes cibles, en même temps plus ou moins liée à des protéines plasmatiques ou fixée à des substances spécifiques. Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou rectale, la substance active passe par le foie (premier passage hépatique) et les reins où elle est métabolisée et excrétée [80].

#### a. Absorption

C'est la première étape pour amener le médicament à sa destination. Il est défini comme le mécanisme par lequel un médicament administré entre dans la circulation sanguine à partir du site d'administration. On distingue deux mécanismes importants d'absorption des médicaments.

- **Diffusion passive:** La diffusion a lieu après un gradient de concentration sans dépenser d'énergie jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint [81].
- **Diffusion active:** Ce transport actif s'effectue à contre-courant du gradient de concentration et nécessite de l'énergie et des transporteurs [81].

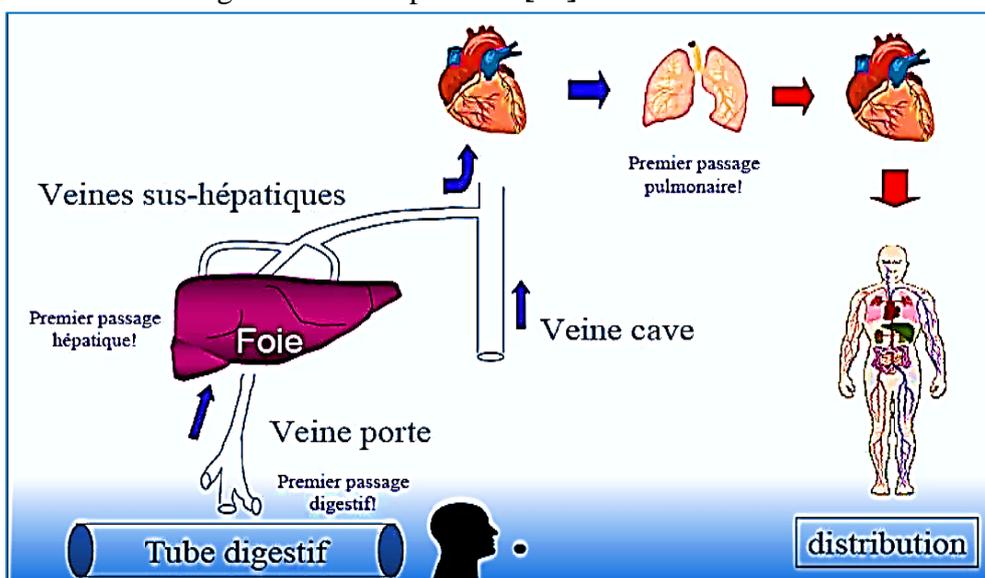


Figure I.7 : Représentation schématique d'absorption de médicament.

### b. La Distribution

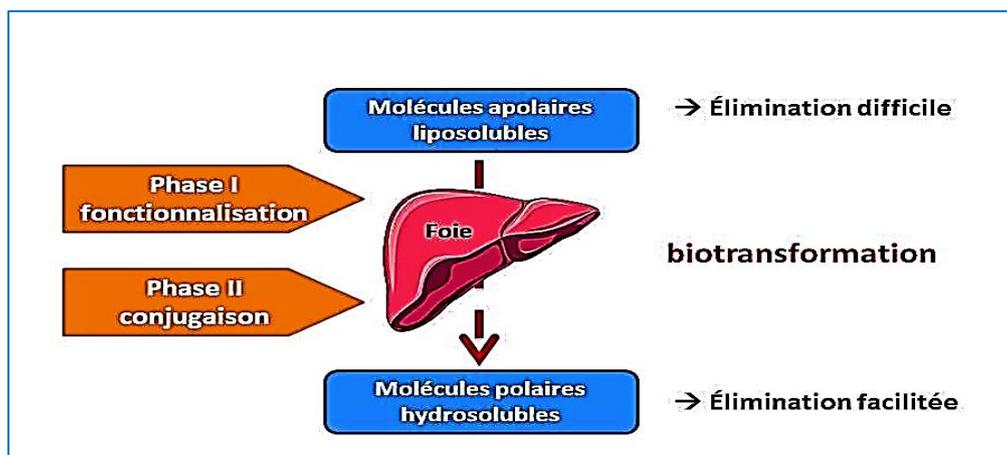
Une fois que le médicament est dans la circulation systémique, on parle de distribution. Sa fixation éventuelle au niveau tissulaire ou sur les protéines plasmatiques est la force de ses liaisons, régulant le taux d'élimination et donc la durée d'action [82].

Les facteurs qui affectent la distribution sont:

- **La liaison aux protéines plasmatiques** : Le PA est transporté du sang au site d'action principalement par les protéines plasmatiques suivantes : albumine, alpha-1 glycoprotéine, lipoprotéine, globuline
- **La diffusion tissulaire** C'est le mécanisme par le quelle médicament est distribué à tous les organes et tissus affectés
- **Le volume de distribution** : Est le volume théorique, représentant le volume de liquide requis pour diluer la quantité totale de médicament utilisée pour produire des concentrations plasmatiques.

### c. **Métabolisme ou biotransformation du médicament**

Le métabolisme correspond à la transformation des médicaments par des réactions enzymatiques. Cette modification est réalisée dans le but de le rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable. De nombreux tissus sont capables de cette transformation (peau, poumons, reins, intestins...). Néanmoins, le site principal de la biotransformation se trouve dans les enzymes microsoma les hépatiques [83]. La biotransformation implique deux types de réactions enzymatiques : Réactions enzymatiques de phase I et de phase II [84].



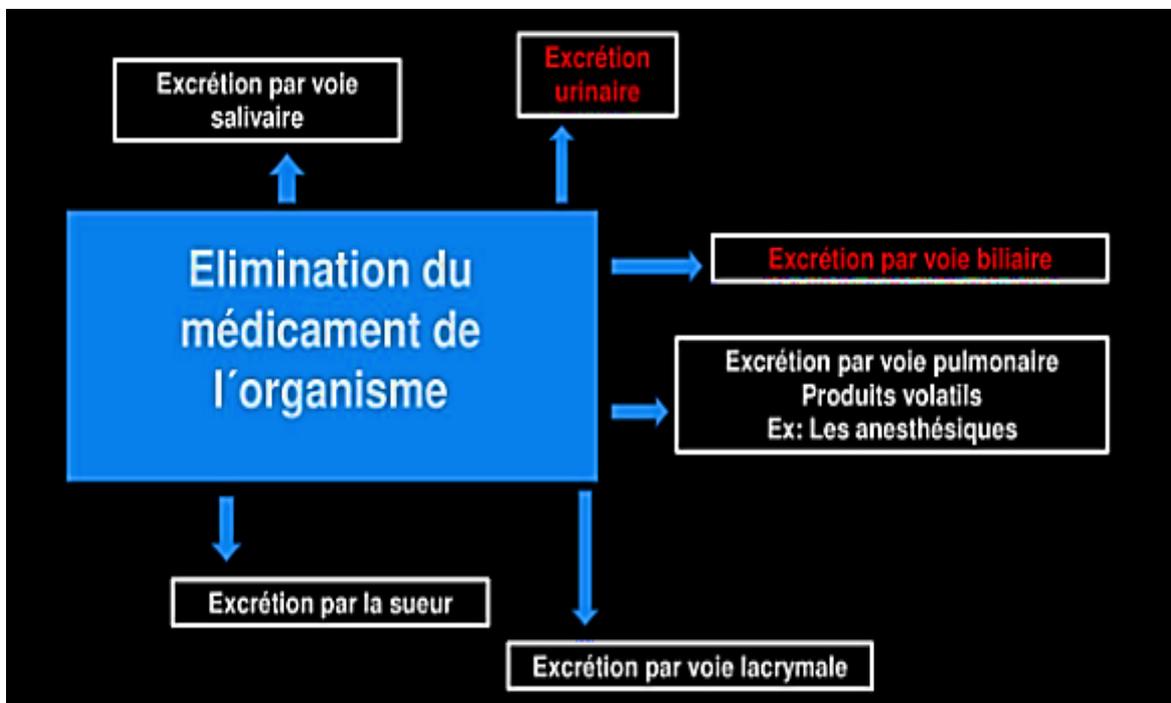
**Figure I.8** : Représentation schématique du métabolisme hépatique.

**d. Élimination**

L'élimination d'un médicament du corps peut se faire de différentes manières: urinaire, biliaire, respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire ou dans lait maternel. Les principales voies sont l'élimination rénale dans les urines, et éliminé par le foie dans la bile. Pour certaines voies d'élimination, peut subir une réabsorption du médicament contribuant à une élimination réduite ou retardée du médicament. Les mécanismes d'absorption décrits sont également été trouvés pour l'élimination (diffusion passive, transport actif, pinocytose, etc.) [85].

Les principaux paramètres physiologiques qui permettent d'estimer l'élimination du médicament sont:

- **La clairance totale (Cl):** C'est la quantité de plasma éliminée par unité de temps (heure) à Travers les différents organes impliqués dans la phase d'élimination [62].
- **Le temps de demi-vie d'élimination:** temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques du médicament soient réduites de moitié. Elle dépend de Vd et Cl [62].



**Figure I.9 :** Représentation schématique d'élimination du médicament de l'organisme.

**II.6 Bio-isostère :**

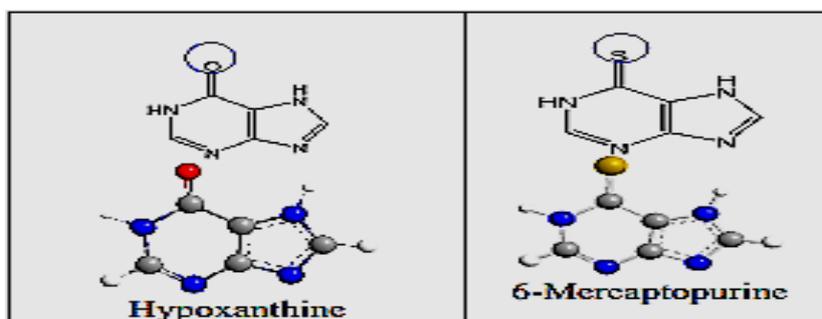
Bio-isostère est l'approche la plus couramment utilisée lors de la conception de quelque chose de nouveau molécule [86], c'est-à-dire Le remplacement dans un médicament d'un atome, d'un groupe d'atomes ou d'un cycle par un isostère correspondant, permet d'accéder à de nouveaux dérivés possédant des propriétés biologiques pouvant être agonistes, antagonistes voire totalement différentes .

**II.6.1 classification de bio-isostère**

**Tableau I.3 :** Deux classifications principales de bio-isostères .

Les bio-isostères classiques	Les bio-isostères non classiques
Atomes ou groupes mono-valents (NH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> , -OH, -F, -Cl, -Br, -Propyl, -SR, -Si <sub>3</sub> , -OH, -NH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> , -OR )	Cyclique et non cyclique.
Atomes ou groupes divalents (-CH <sub>2</sub> -, -O-, -S-, -Se-, -Te-, -COCH <sub>2</sub> R-, -CONHR-, -COOR-, -COSR)	Groupe fonctionnels
Atomes ou groupes trivalents (=N-, =P-, =CH-, =As-, =Sb- )	Rétro-isostérisme
Atomes tétravalents (=C=, =Si=, =N+ =, =P+ =, =As+ =)	_____
Ring équivalents (-CH=CH- & -S- [e.g. benzene, thiophene] - CH=, -N= [e.g. benzene, pyridine] -O-, -S-, - CH <sub>2</sub> -, -NH-[e.g. tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, cyclopentane, pyrrolidine] )	_____

**Exemple :** Substitution bioisostérique de l'oxygène carbonyle L'hypoxanthine avec S donne la 6-mercaptapurine (Anti métabolite anti-cancéreux puissant).



**Figure I.10 :** Carbonyle O vs S divalent isostérique remplacer.

### **II.6.2 Paramètres affectés par la substitution bio-isostérique**

- Taille
- Conformation
- Induction et effets mésomères
- Polarisabilité
- Capacité de liaison hydrogène
- Pka
- Solubilité
- Hydrophobicité
- Réactivité
- Stabilité [87-88].

### **II.6.3 Remplacement bio-isostérique: pourquoi?**

- Sélectivité accrue
- Moins d'effets secondaires
- Toxicité réduite
- Amélioration de la pharmacocinétique (solubilité-hydrophobicité)
- Stabilité améliorée
- Synthèse simple [87-88].

**III. Les références**

- [1] Morgan, D. O. (1995). Principles of CDK regulation. *Nature*, 374(6518), 131-134.
- [2] Kollman, P. A. (1996). Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. *Accounts of Chemical Research*, 29(10), 461-469.
- [3] A.R. Leach. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Prentice Hall, New Jersey, 2001.
- [4] Cramer, C. J., & Bickelhaupt, F. M. (2003). Essentials of computational chemistry. *ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH-*, 42(4), 381-381.
- [5] Niazi, S. K. (2007). *Handbook of Preformulation: Chemical, Biological, and Botanical Drugs*, 1sted.
- [6] Frenkel, D., Smit, B., & Ratner, M. A. (1996). *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications (Vol. 2)*. San Diego: Academic press.
- [7] Santiso, E. E., & Gubbins, K. E. (2004). Multi-scale molecular modeling of chemical reactivity. *Molecular Simulation*, 30(11-12), 699-748.
- [8] Dodziuk, H. (1996). *Modern conformational analysis: Elucidating novel exciting molecular structures (Vol. 20)*. John Wiley & Sons.
- [9] Dirac, P. A. (1964). *Lectures on quantum mechanics*, Yeshiva University. New York, 40-66.
- [10] Landau, L., & Lifschitz, E. (1967). *Physique théorique ("Landau-Lifchitz")*. Tome III: Mécanique quantique. Théorie non relativiste, Éditions Mir, Moscow.
- [11] Marle, C. M. (2003). De la mécanique classique a la mécanique quantique: pourquoi et comment quantifier. Dans *Feuilletages-Quantification gomtrique, textes des journées d'étude*, 16, 1-18.
- [12] Schrödinger, E. (1926). SCHRÖDINGER 1926C. *Annalen der Physik*, 79, 734.
- [13] Heisenberg, W. (1949). *The physical principles of the quantum theory*. Courier Corporation.
- [14] Schrodinger, E. (1926). On the relation between the quantum mechanics of Heisenberg, Born, and Jordan, and that of Schrodinger. *Ann. Phys. Leipzig*, 79, 734-756...

- [15] Boyd, D. B., & Lipkowitz, K. B. (1982). Molecular mechanics: The method and its underlying philosophy. *Journal of Chemical Education*, 59(4), 269.
- [16] Thomaz, D. V. (2020). Flavonoid chemistry and neuro protection. *Front. Drug Chem. Clin. Res*, 3, 1-3.
- [17] D. K. Mandal.(2018 ).“Chapter 1 - Molecular Orbitals,” in *Pericyclic Chemistry*
- [18] Hudson, R. F. (1992). The Extended-Hückel perturbation theory and the concept of orbital balance. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 261, 91-112.
- [19] Ripka, W. C., & Blaney, J. M. (1991). 'Topics In Stereochemistry. Eds. Eliel & Wilen..
- [20] N-levine. (1991).quantum chemistry. engle wood cliffs perticehall .
- [21] Cramer, C. J. (2002). *Essentials of computational chemistry* (England.
- [22] Blinder, S. M. (2019). Introduction to the Hartree-Fock method. In *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*.
- [23] Braun, M. (2014). Finite element Hartree–Fock calculations in three dimensions for atoms and small molecules. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 270, 100-108.
- [24] Liu, Z., Zhang, Z., & Huang, S. (2019). Existence and nonexistence of positive solutions for a static Schrödinger–Poisson–Slater equation. *Journal of Differential Equations*, 266(9), 5912-5941.
- [25] Zhao, Z., Wang, K., Li, S., Si, R., Chen, C., Chen, Z. B., ...& Ralchenko, Y. (2018). Multi-configuration Dirac–Hartree–Fock calculations of forbidden transitions within the 3dk ground configurations of highly charged ions ( $Z= 72-83$ ). *Atomic data and nuclear data tables*, 119, 314-353.
- [26] Townsend, J., Kirkland, J. K., & Vogiatzis, K. D. (2019). Post-Hartree-Fock methods: configuration interaction, many-body perturbation theory, coupled-cluster theory. In *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry* (pp. 63-117). Elsevier.
- [27] Mendizabal, F., Miranda-Rojas, S., & Barrientos-Poblete, L. (2015). A comparative study between post-Hartree–Fock methods and density functional theory in closed-shell aurophilic attraction. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1057, 74-79.
- [28] Martinez, J. P. (2017). Beyond computational difficulties: Survey of the two decades from the elaboration to the extensive application of the Hartree-Fock method. *Studies in History and Philosophy of Science Part B: Studies in History and Philosophy of Modern Physics*, 60, 123-135.

- [29] Stevens, W. J., Krauss, M., Basch, H., & Jasien, P. G. (1992). Relativistic compact effective potentials and efficient, shared-exponent basis sets for the third-, fourth-, and fifth-row atoms. *Canadian Journal of Chemistry*, 70(2), 612-630.
- [30] Hehre, W. J., & Pople, J. A. (1972). Self-consistent molecular orbital methods. XIII. An extended Gaussian-type basis for boron. *The Journal of Chemical Physics*, 56(8), 4233-4234.
- [31] Hehre, W. J., & Lathan, W. A. (1971). GAUSSIAN 70 Program, QCPE No 236, Ditchfield, R., Hehre, WJ, Pople, JA. *J. Chem. Phys.*, 54, 724.
- [32] Boulet, P., Daul, C. A., De Abreu, H. A., De Almeida, W. B., del Valle, C. P., Duarte, H. A., ... & Zhang, M. (2006). Baerends, EJ, 193 Bassan, A., 123 Blau, W., 87 Borel, A., 93. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 762, 203.
- [33] Kohn, W. (1999). Electronic structure of matter-wave functions and density functionals. *Rev. Mod. Phys.*, 71(5), 1253-1266.
- [34] Pople, J. A. (1999). Nobel lecture: Quantum chemical models. *Reviews of Modern Physics*, 71(5), 1267..
- [35] Malika, M. (2021). Etude des propriétés structurales et électroniques des Semi-conducteurs binaires à base d'Indium de type InX (X= N, P, As et Sb) (Doctoral dissertation, Faculté des Sciences et Technologies).
- [36] Qi, X., Zhang, H., Li, Y., & Chen, J. (2019). Density functional theory study of the structure and properties of C-doped pyrite. *Physica B: Condensed Matter*, 572, 168-174.
- [37] Chuong, H. D., Le, N. T. M., & Tam, H. D. (2019). Semi-empirical method for determining the density of liquids using a NaI (Tl) scintillation detector. *Applied Radiation and Isotopes*, 152, 109-114.
- [38] Pople, J. A. (1965). 3289; japople, dpsantry and gasegal. *J. chem. Phys.*, 43, 129.
- [39] Dewar, M. J., & Thiel, W. (1977). Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *Journal of the American Chemical Society*, 99(15), 4899-4907.
- [40] Pople, J. A., & Segal, G. A. (1966). Approximate self-consistent molecular orbital theory. III. CNDO results for AB<sub>2</sub> and AB<sub>3</sub> systems. *The Journal of Chemical Physics*, 44(9), 3289-3296.
- [41] Dewar, M. J., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., & Stewart, J. J. (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.

- [42] Stewart, J. J. (1989). I. Method Ati 2/L5 Z 9" 0. *Journal of Computational Chemistry*, 10(2), 209-220.
- [43] Stewart, J. J. (1989). Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. *Journal of computational chemistry*, 10(2), 221-264.
- [44] Stewart, J. J. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular modeling*, 13, 1173-1213.
- [45] Klein, E., Matis, M., Lukeš, V., & Cibulková, Z. (2006). The applicability of AM1 and PM3 semi-empirical methods for the study of N–H bond dissociation enthalpies and ionisation potentials of amine type antioxidants. *Polymer degradation and stability*, 91(2), 262-270.
- [46] Whitten, K. W., Davis, R. E., Peck, L., & Stanley, G. G. (2003). *General Chemistry Seventh Edition*, Cengage Learning, United States.
- [47] Chaquin, P. (2006). *Manuel de chimie théorique: application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire*. Ellipses.
- [48] Williams, J. E., Stand, P. J., & Schleyer, P. V. R. (1968). Physical organic chemistry: quantitative conformational analysis; calculation methods. *Annual Review of Physical Chemistry*, 19(1), 531-558.
- [49] Burkert, U. (1982). N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*. ACS, Washington, DC.
- [50] Andrews, D. H. (1930). The relation between the Raman spectra and the structure of organic molecules. *Physical Review*, 36(3), 544.
- [51] Newman, M. S. (1956). Steric effects in organic chemistry.
- [52] Hendrickson, J. B. (1967). Molecular geometry. V. Evaluation of functions and conformations of medium rings. *Journal of the American Chemical Society*, 89(26), 7036-7043.
- [53] Allinger, N. L. (1976). Calculation of molecular structure and energy by force-field methods. In *Advances in physical organic chemistry* (Vol. 13, pp. 1-82). Academic Press.
- [54] LOMAS J.S, (1986). L'actualité chimique, la mécanique moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaire 7-22p.
- [55] G. Monard . (2003). *Introduction a la ModelisationMoleculaire*.
- [56] MacKerell Jr, A. D. (2004). Empirical force fields for biological macromolecules: overview and issues. *Journal of computational chemistry*, 25(13), 1584-1604

- [57] Allinger, N. L. (1977). Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Journal of the American Chemical Society*, 99(25), 8127-8134.
- [58] Weiner, S. J., Kollman, P. A., Case, D. A., Singh, U. C., Ghio, C., Alagona, G., ... & Weiner, P. (1984). A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 106(3), 765-784.
- [59] Soldera, A., & Metatla, N. (2005). Study of the glass transition temperatures of stereo regular PMMAs using different force fields. *Inter Electron J Mol Design*, 4, 721-736.
- [60] Jensen, F. (1999). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*.
- [61] Canneaux, S. (2004). Etude théorique de processus atmosphériques: réaction du radical OH avec l'acétone et capture d'un composé organique volatil par une goutte d'eau: thèse pour le doctorat en sciences spécialité Chimie Informatique et Théorique (Doctoral dissertation, Reims).
- [62] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., & Olafson, B. D. (1983). DJ states, s. swaminathan, and M. Karplus. *J. Comput. Chem*, 4(2), 187-217.
- [63] Blaive, B., Legsai, G., & Lai, R. (1995). Utilization of d0, d1, d2 electron configurations to obtain parameters for transition metals in the molecular mechanics of dioxo-or diimido-tetrahedral complexes (Cr, Mo, Re, Os). *Journal of molecular structure*, 354(3), 245-250.
- [64] Kucera, T. (2016). VIRTUAL SCREENING IN DRUG DESIGN—OVERVIEW OF MOST FREQUENT TECHNIQUES. *Military Medical Science Letters*, 85(2), 75-79.
- [65] Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A. M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H., ... & Head, M. S. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. *Journal of medicinal chemistry*, 49(20), 5912-5931.
- [66] Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157.
- [67] Yan, C., & Zou, X. (2017). Modeling protein flexibility in molecular docking.
- [68] *Biotechnologiques et alimentaires*. Nancy (2009): Institut National Polytechnique de Lorraine. France

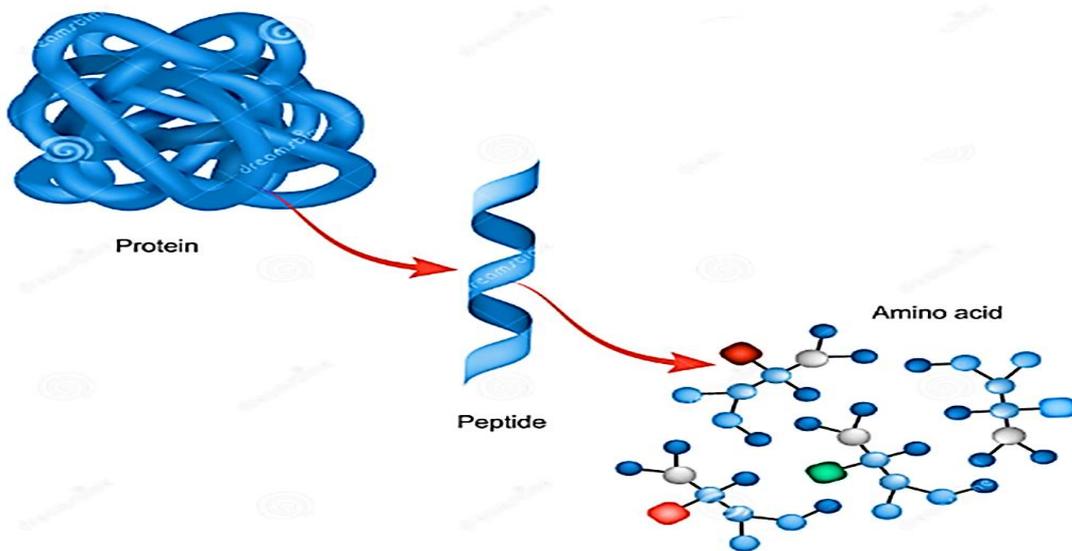
- [69] Martin, L. (2006). Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif: une application sur la protéine kinase FAK (Doctoral dissertation, Montpellier 2).
- [70] Lichtenthaler, F. W. (1995). 100 years "Schlüssel- Schloss- Prinzip": what made Emil Fischer use this analogy?. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33(23-24), 2364-2374.
- [71] Vuorinen, A., & Schuster, D. (2015). Methods for generating and applying pharmacophore models as virtual screening filters and for bioactivity profiling. *Methods*, 71, 113-134.
- [72] Alvarez, J. C. (2004). High-throughput docking as a source of novel drug leads. *Current opinion in chemical biology*, 8(4), 365-370.
- [73] Chaudhary, K. K., & Mishra, N. (2016). A review on molecular docking: novel tool for drug discovery. *databases*, 3(4), 1029.
- [74] DU TITRE, P. P. L. O. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER).
- [75] Lam, H., Bertini, E., Isenberg, P., Plaisant, C., & Carpendale, S. (2011). Empirical studies in information visualization: Seven scenarios. *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, 18(9), 1520-1536.
- [76] Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., ... & Schulten, K. (2005). Scalable molecular dynamics with NAMD. *Journal of computational chemistry*, 26(16), 1781-1802.
- [77] Alder, B. J., & Wainwright, T. E. (1957). Phase transition for a hard sphere system. *The Journal of chemical physics*, 27(5), 1208-1209.
- [78] Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (1990). Molecular dynamics of proteins with the OPLS potential functions. Simulation of the third domain of silver pheasant to vomucoid in water. *Journal of the American Chemical Society*, 112(7), 2773-2781.
- [79] Zhou, X., Zhang, X., & Wang, B. (2016). Online support vector machine: A survey. In *Harmony Search Algorithm: Proceedings of the 2nd International Conference on Harmony Search Algorithm (ICHSA2015)* (pp. 269-278). Springer Berlin Heidelberg.
- [80] Aiache, J. M., Aiache, S., & Renoux, R. (2001). *Initiation à la connaissance du médicament* (Vol. 5). Masson.

- [81] Aiache, J. M., Devissaguet, J. P., & Guyot-Hermann, A. M. (1982). Galenica 2. Biopharmacie, (2ème édition), Technique et Documentation, Lavoisier, Paris.
- [82] « Enseignement post – universitaire médicament et prévention ». (2000). revue de l'internat 2 ème partie N° 23
- [83] Valerio Jr, L. G. (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. Toxicology and applied pharmacology, 241(3), 356-370..
- [84] Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. Therapeutic advances in drug safety, 4(1), 5-7.
- [85] Garza, A. Z., Park, S. B., & Kocz, R. (2022). Drug elimination. In StatPearls [internet]. StatPearls Publishing.
- [86] Lipinski, C. A. (1986). Bioisosterism in drug design. Annual Reports in Medicinal Chemistry, 21, 283-291.
- [87] Patani, G. A. LaVoiee J//chem rev. 1996. V, 96, 3147-3176.
- [88] Wermuth, C. G., & de la Fontaine, J. (1996). Molecular variations based on isosteric replacements. The practice of medicinal chemistry, 2, 203-237



# Chapitre II (Partie A)

## Les protéines, les enzymes et les acides aminés



## I. Introduction

La biochimie propose d'écrire sous forme moléculaire les phénomènes biologiques, la première caractéristique des organismes vivants et leur composition chimique qui sont qualitativement différentes de celle de l'environnement dans lequel vivent ces organismes. Ainsi que les organismes vivants sont constitués par 99% de carbone, oxygène, azote et hydrogène (des macromolécules) [1]. Ces macromolécules elles-mêmes ont un degré d'organisation remarquable avec une structure tridimensionnalité complexe, même s'ils sont constitués d'un petit nombre d'éléments chimiques tels que les glucides, les lipides, les acides nucléiques et les protéines.

Les peptides et les protéines jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques et physiologiques chez les organismes vivants [2]. Les protéines, qui sont constituées d'acides aminés, jouent un rôle important dans la plupart des processus biologiques (catalyse enzymatique, transport et stockage des petites molécules et des ions, défense immunitaire, contrôle de la croissance) et de la différenciation cellulaire et peuvent également être un support mécanique pour la peau et os [3].

Par conséquent, leurs recherches sont d'une grande importance dans la compréhension du fonctionnement du corps humain et dans la lutte contre les maladies mortelles. Les protéines étant très complexes (la taille moyenne des protéines est de plusieurs milliers d'atomes), un traitement informatique est nécessaire pour analyser leur structure [4].

## II. Les protéines

### II.1 La définition des protéines

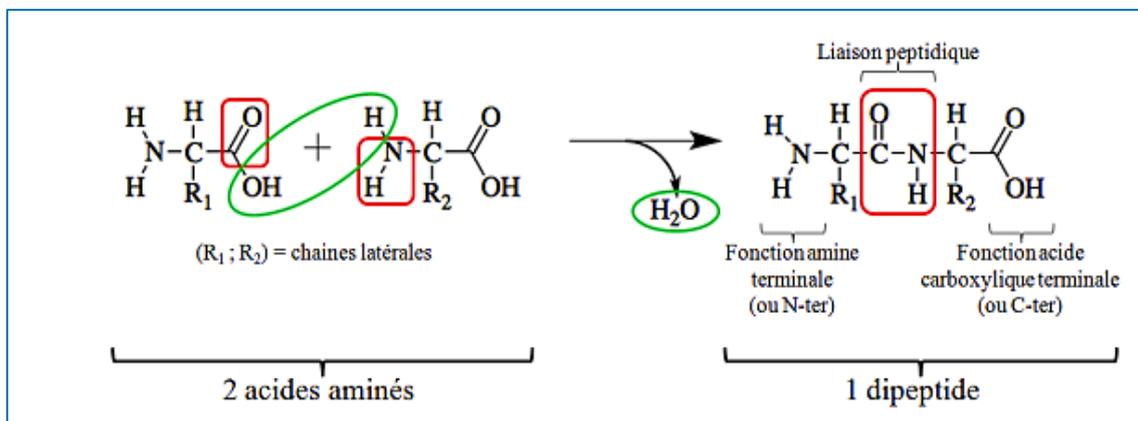
Le terme « protéine » vient du grec « prôtos » qui signifie « premier, essentiel », elles sont découvertes à la fin des années 1830 par un chimiste hollandais, Gerhard Mulder [4]. Ce sont de grosses molécules ou macromolécules impliquées dans de nombreuses fonctions organiques. Ils sont constitués d'acides aminés (ou résidus) liés entre eux par liaison peptidique entre le groupe  $\alpha$ -carboxylique d'un acide aminé et le groupe  $\alpha$ -aminé de l'acide aminé suivant. Ces chaînes de résidus (acides aminés) ont une structure flexibilité qui leur permet de se replier en une forme appelée structure native [5].

En Biochimie, une protéine se définit simplement comme une molécule complexe (macromolécule) composée d'une ou de plusieurs chaînes d'acides aminés, eux-mêmes liés par des liaisons peptidiques. La liaison peptidique se fait entre le groupement acide (COOH) d'un acide aminé et le groupement amine (NH<sub>2</sub>) de l'autre [6].

Les protéines contenant quatre éléments C, H, O, N majoritairement du soufre, sont des grosses molécules de masse molaire supérieure à  $10^4$  formées par la condensation d'un grand nombre d'unités qui s'appelle des aminoacides [7].

## II.2 La liaison peptidique

La liaison entre deux acides aminés est appelée liaison peptidique [8]. Une liaison amide est formée par une réaction de condensation entre le groupe  $\alpha$ -carboxyle d'un acide aminé et le groupe  $\alpha$ -amine d'un autre acide aminé. Il en résulte une chaîne d'acides aminés constituant un peptide ou une protéine selon le nombre d'acides aminés impliqués. Les groupes libres situés aux extrémités opposées de la chaîne peptidique sont appelés groupe N-terminal du groupe amine et groupe C-terminal du groupe carboxyle.



**Figure II.1** : Formation d'une liaison peptidique.

## II.3 Structure générale des protéines

Il existe quatre niveaux structuraux chez les protéines, de la structure primaire à la structure quaternaire [9].

### II.3.1 Structure primaire

La structure primaire correspond à la séquence proprement dite de la protéine, c'est-à-dire l'enchaînement des acides aminés par la liaisons peptidiques. Les liaisons peptidiques sont formées par condensation du groupe carbonyle en position  $\alpha$  d'un acide aminé et du groupe amine du suivant. Ainsi, les liaisons peptidiques sont à la base de la structure primaire, mais elles ne sont pas les seules qui existent [10].

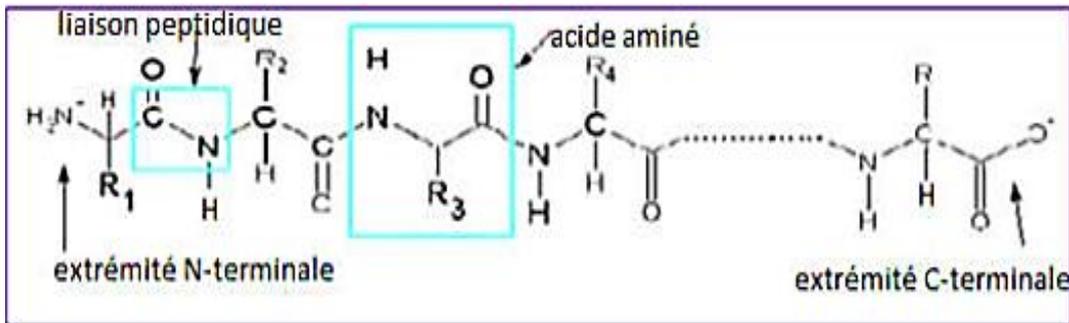


Figure II.2 : Structure primaire d'une protéine.

### II.3.2 Structure secondaire

La structure secondaire a été décrite par Linus Pauling en 1951. La structure secondaire [11-12] est le résultat d'un repliement local de la protéine produit par des interactions stériques et électrostatiques, caractérisé par des angles dièdres  $\omega$ ,  $\phi$ ,  $\psi$  de leurs résidus. Ce sont des structures qui sont stabilisées par la présence de nombreuses liaisons hydrogène entre les groupements C=O et NH du squelette [9].

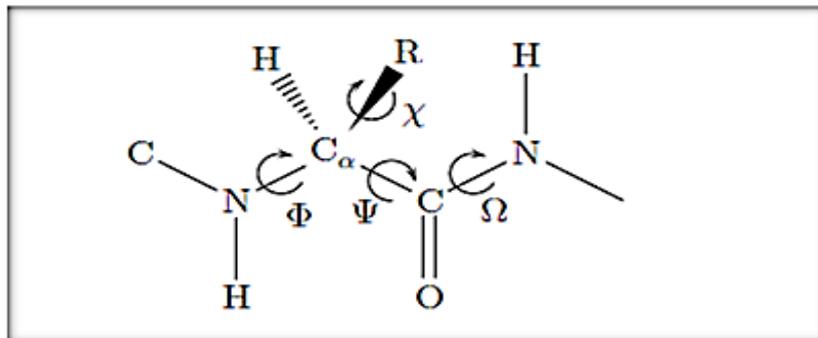


Figure II.3 : Angles dièdres  $\Phi$  et  $\psi$  de la rotation de la liaison peptidique.

On distingue deux angles de torsion principaux dans un résidu:

- $\Phi$ , angle C-N- $C\alpha$ -C ;
- $\Psi$ , angle N- $C\alpha$ -C-N ;
- L'angle  $\chi$  définit la rotation de la chaîne latérale du résidu [13].

La liaison peptidique étant plane, l'angle  $\Omega$  ( $C\alpha$ -C-N- $C\alpha$ ) est bloqué sur une valeur proche de  $180^\circ$ , ce qui maintient la liaison peptidique dans la conformation trans. C'est la forme la plus stable correspondant à la forme quasiment exclusivement observés dans les protéines.

✚ Il existe deux types de structure secondaire : l'hélice  $\alpha$  et le feuillet  $\beta$  :

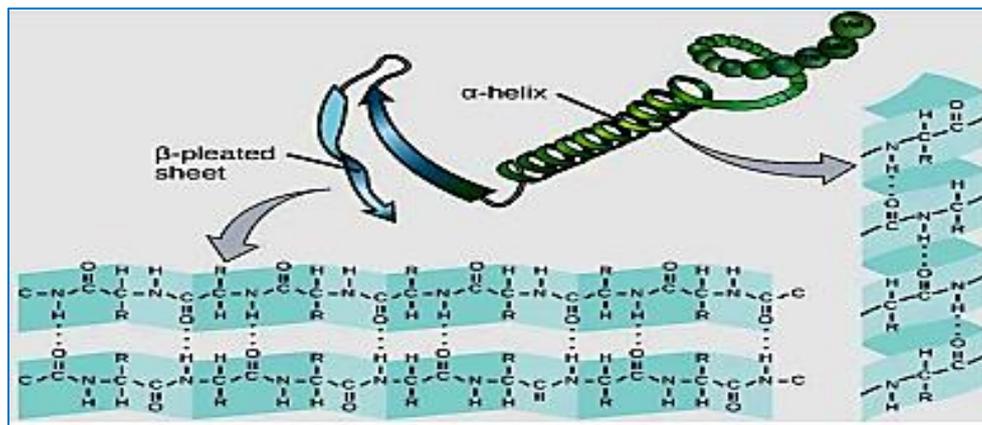
#### a. Les hélices alpha ( $\alpha$ )

L'hélice alpha est une structure secondaire résulte de l'enroulement des chaînes protéiques de sorte que les liaisons peptidiques qui forment le squelette sont capables de former des

liaisons hydrogène entre elles. L'hélice alpha( $\alpha$ ) est stabilisée par une liaison hydrogène entre les résidus. Ces liaisons sont formées entre l'atome d'hydrogène de l'azote peptidique et l'atome d'oxygène d'un groupement carbonyle distant de quatre résidus dans la structure primaire. Les hélices alpha sont rigides, par opposition aux autres parties de la protéine qui sont dans une conformation de pelote statistique [14].

### b. Les feuillets $\beta$

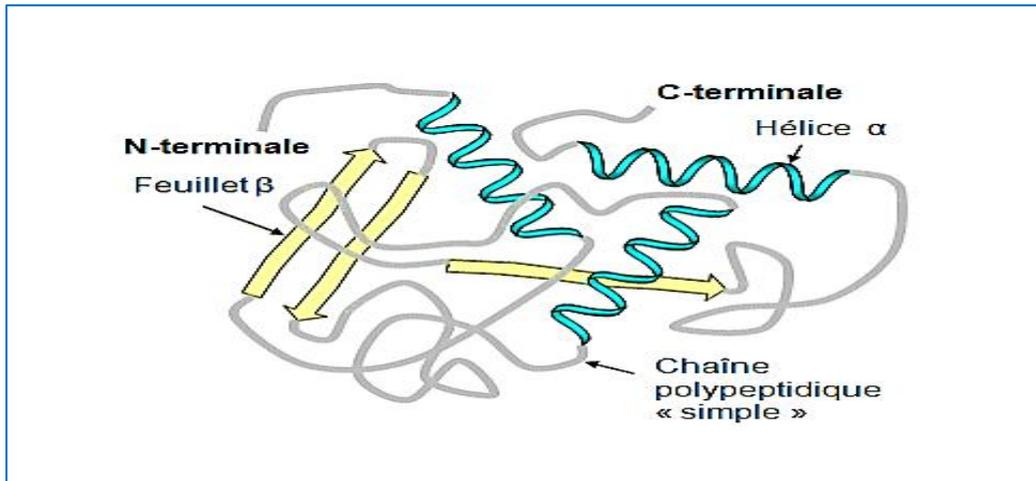
Dans les feuillets bêta ( $\beta$ ), les liaisons hydrogène intermoléculaires stabilisent l'alignement ordonné des chaînes peptidiques. Si les chaînes vont dans le même sens, elles sont appelées feuillets bêta parallèles, et si elles vont dans des directions opposées, elles sont dites antiparallèles. Ne donne pas d'élasticité à la structure [14].



**Figure II.4** : Représentation schématique d'une hélice  $\alpha$  et d'un feuillet  $\beta$ .

### II.3.3 Structure tertiaire

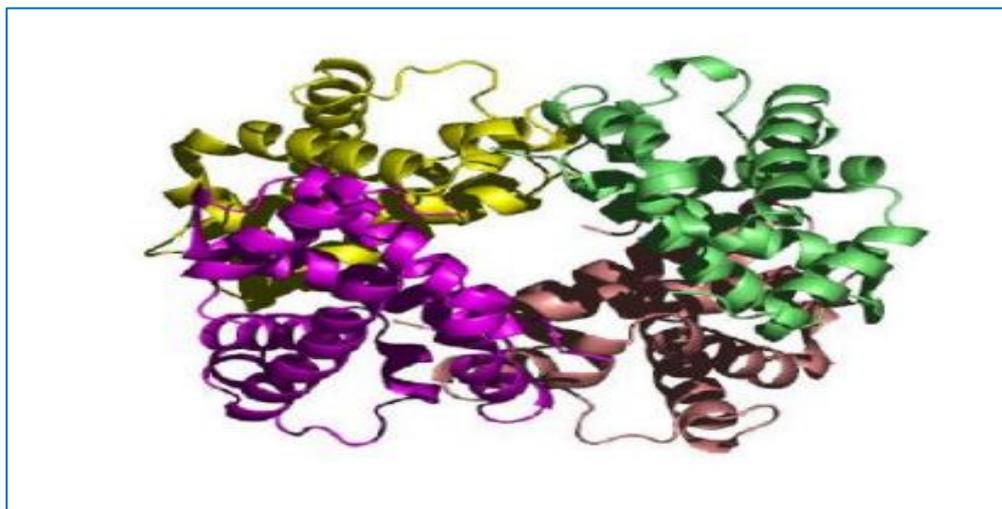
La structure tertiaire de la protéine correspond au repliement et à l'assemblage de divers éléments de la structure secondaire. Cette structure correspond en fait à la structure tridimensionnelle (structure 3D) de la protéine. Ce sont des interactions non liées électrostatiques et de type van der Waals, ainsi que des ponts salins, des liaisons hydrogène et des ponts disulfures qui permettent la stabilisation de ce type de structure [15].



**Figure II.5 :** Structure tertiaire d'une protéine [16].

### II.3.4 Structure quaternaire

Cette structure est le résultat de l'association de plusieurs chaînes ou sous-unités polypeptidiques. Ces sous-unités peuvent être identiques comme c'est le cas avec l'hémoglobine composée de 4 sous-unités identiques représentées par des couleurs différentes ou bien radicalement différentes comme dans le cas de la protéine du virus du tabac



**Figure II.6 :** La structure quaternaire de l'hémoglobine humaine [17].

Trois méthodes expérimentales permettent actuellement de déterminer la structure de la protéine :

- Résonance magnétique nucléaire (RMN)
- Microscopie électronique
- Analyse de la structure cristalline aux rayons X

Cette dernière technique est responsable de la plupart structures issues d'une base de données de structures accessibles gratuitement appelée "Protein Database" (PDB), soit plus de 40 000 structures protéiques. La RMN fournit, quant à elle, 6 200 structures contre seulement 150 dans le cas de la microscopie électronique. Le nombre de structures définies est présenté dans les 30 dernières années, toutes techniques confondues [18].

## **II.4 Classification des protéines**

Les protéines sont classées comme suit :

### **II.4.1 Classification en fonction de la composition**

- Les holoprotéines : Contient uniquement des acides aminés (Albumine).
- Les hétéroprotéines : Sont constituées d'une chaîne polypeptidique (apoprotéine) liée de manière covalente ou non covalente à une partie non protéique appelée groupement prosthétique [19].

### **II.4.2 Classification selon leur forme globale :**

- Les protéines globulaires : leur rapport axial (rapport de la dimension maximale à la dimension plus petite dimension) est inférieur à 10, elles sont sphéroïdes ou ovoïde, solubles dans l'eau Les enzymes et les hormones appartiennent à cette catégorie et sont donc les plus étudiées. Voici quelques exemples de protéines globulaires : Albumine et globuline, hémoglobine.
- Les protéines fibreuses : leur rapport axial est supérieur à 10 : ce sont des scléroprotéines, des fibres ou fibrilles qui ne se dissolvent pas dans l'eau. Ils jouent un rôle structural ou protecteur. Par exemple: Collagènes du tissu conjonctif, du cartilage et des tendons et kératine de la peau et des phanères [10-.20].

## **II.5 Rôle des protéines**

Leurs rôles sont nombreux, à savoir :

- Protection : Comme les anticorps de l'immunité humorale, ils protègent le soi (le corps vivant) du non soi (les substances étrangères).
- Régulation : Les protéines sont impliquées dans la communication intracellulaire qui permet la coordination du métabolisme au niveau cellulaire et entre les différents niveaux de l'organisation hiérarchique des organismes multicellulaires.
- Facilités de transport : Les protéines endogènes (canaux) transportent les ions et les molécules à travers les membranes cellulaires.

- Hormones : La plus part des hormones sont des peptides. Exemples : l'insuline, l'hormone de croissance.
- Energie : les protéines sont les réserve d'acide aminé en toutes les substances énergétiques.
- Enzyme : dans la conservation et la perpétuation de la structure vivante, ces catalyseurs de la réaction biochimique ont une place primordiale.
- Structure : Protéines qui soutiennent et protègent les structures biologiques : du collagène tissu conjonctif animal, tubuline des microtubules cytoplasmiques [16].

### III. Les enzymes

Les enzymes sont catalyseurs biologiques ou biocatalyseurs, c'est-à-dire des substances capables d'accélérer des réactions chimiques. Responsables de l'ensemble des réactions qui se déroulent à chaque instant au sein des cellules vivantes, elles sont les outils permettant le fonctionnement du vivant, ce sont des biocatalyseur

Ces biocatalyseurs jouent un rôle important. Le fait qu'ils interviennent dans la transformation biochimique des molécules vivantes. Par conséquent, cette méthode catalytique a un grand potentiel pour les applications industrielles telles que les détergents, le traitement de l'amidon, la production d'aliments pour animaux, ainsi que le blanchiment biologique du papier et l'extraction de pétrole et du gaz naturel [21].

#### III.1 Définition

Les enzymes sont des catalyseurs de nature protéique qui agissent en très petites quantités pour catalyser la conversion du substrat et conduire à la formation de produits [22]. Une fois la réaction terminée, l'enzyme se trouve dans l'état initial suivant : Même quantité, même structure, par exemple glucose oxydase [23].

#### III.2 Nomenclature

Les noms de la plupart des enzymes se composent du nom de la substance de départ (substrat) et de la réaction chimique accélérée suivis du suffixe "ase" [24]. Chaque enzyme a un code recommandé par la Commission internationale d'enzymologie et constitué l'acronyme E.C. suivi de quatre chiffres, séparés par des points.

- Le premier chiffre indique la classe de l'enzyme (type de la réaction catalysée).
- Le deuxième nombre représente la sous-classe, qui est le mécanisme de la réaction.
- Le troisième chiffre indique la nature des molécules impliquées dans la réaction.

- Le quatrième chiffre indique le numéro d'ordre de l'enzyme [25].

### III.3 Classification des enzymes

On peut classer les enzymes en six catégories suivant la réaction biochimique qu'elles réalisent :

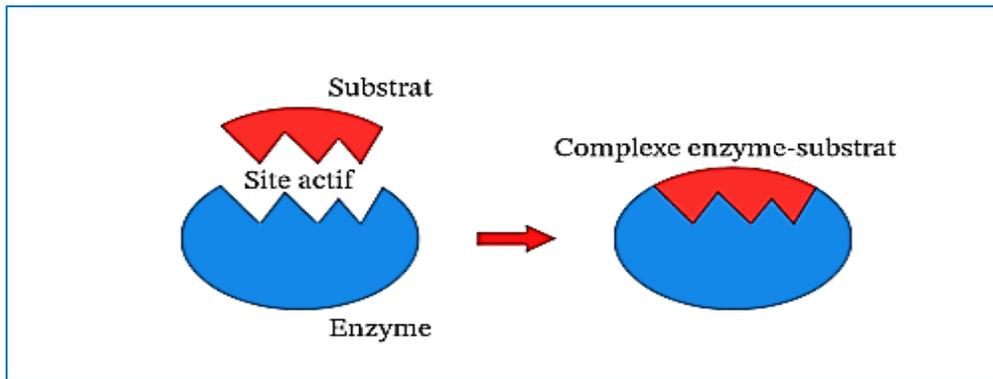
**Tableau II.1** : Les différents types d'enzymes [26].

Les classes	Enzymes	fonction	exemples
<b>Classe 1</b>	Oxydoréductases	catalysant des réactions d'oxydoréduction	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alcool déshydrogénase</li> <li>• Peroxydase</li> </ul>
<b>Classe 2</b>	Transférases	assurant le transfert de groupement fonctionnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucose 6-phosphate</li> <li>• Methyltransférase</li> </ul>
<b>Classe 3</b>	hydrolases	catalysant des réactions d'hydrolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• b-galactosidase</li> <li>• Lipase</li> </ul>
<b>Classe 4</b>	Lyases	ce sont des enzymes qui enlèvent un groupement au substrat en laissant une double liaison ; ou au contraire, fixent un groupement sur une double liaison	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pyruvate décarboxylase</li> </ul>
<b>Classe 5</b>	Isomérasés	catalysant des réactions isomérisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• maleate (cistans) isomérase</li> </ul>
<b>Classe 6</b>	Ligases	formation de liaison couplée à l'hydrolyse d'ATP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acétate coA ligase</li> <li>• ADN polymérase</li> </ul>

### III.4 Notions de spécificité

Chaque enzyme a la double spécificité de reconnaître les molécules avec lesquelles elle interagit et le type de réaction qu'elle catalyse [27].

Lorsque la réaction est terminée, la structure de l'enzyme ne change pas. Leur mécanisme d'action repose sur la reconnaissance spécifique du substrat par un domaine particulier chez l'enzyme (site actif ou site catalytique). L'activité enzymatique est liée à la structure tertiaire de l'enzyme, et en particulier à la structure du site actif. Des facteurs tels que le pH ou la température, qui peuvent affecter cette structure tridimensionnelle ou encore l'état d'ionisation du site actif, influencent fortement l'activité enzymatique. Par conséquent, chaque enzyme a une température et un pH auxquels elle présente une activité optimale [28].



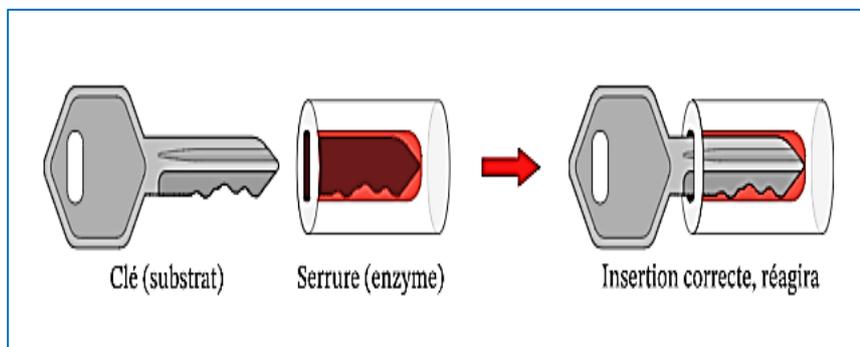
**Figure II.7:** Représentation schématique de la notion de spécificité.

### **III.5 Le site actif**

Les enzymes ont une région spécifique appelée le site actif. Le site actif d'une enzyme est la partie qui implante le substrat. C'est une entité tridimensionnelle et son site actif n'occupe qu'une fraction du volume de l'enzyme.

Deux modèles ont été proposés pour expliquer cette particularité.

- **Modèle de Fisher (1890)** : Modèle clé et serrure : La forme du substrat (clé) est complémentaire de la forme du site actif de l'enzyme (la serrure).



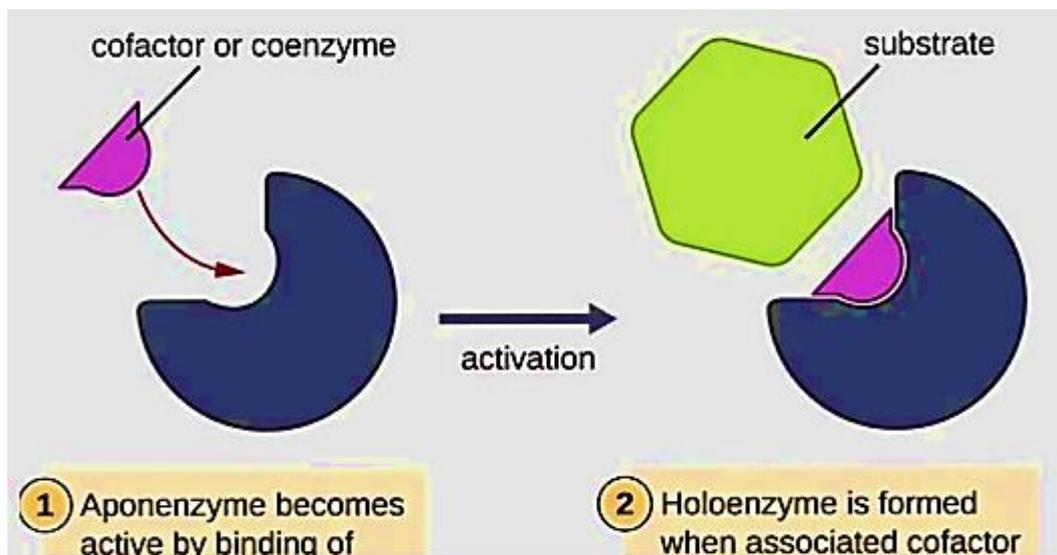
**Figure II.8 :** Modèle de Fisher (clé et serrure).

- **Modèle de Koshland (1985)** : modèle de l'ajustement induit L'enzyme n'est pas rigide mais flexible, l'enzyme et le substrat adaptent mutuellement leurs formes respectives, qui ne sont complémentaire qu'au sein du complexe enzyme substrat [29].

### III.6 Cofacteurs

De nombreuses enzymes nécessitent la présence de « cofacteurs » pour jouer leur rôle de catalyseurs. Les cofacteurs peuvent être organiques (flavine) ou inorganique (ions métalliques, fer, soufre). Certains cofacteurs sont des molécules plus complexes synthétisées par les cellules, nous les appellerons coenzymes.

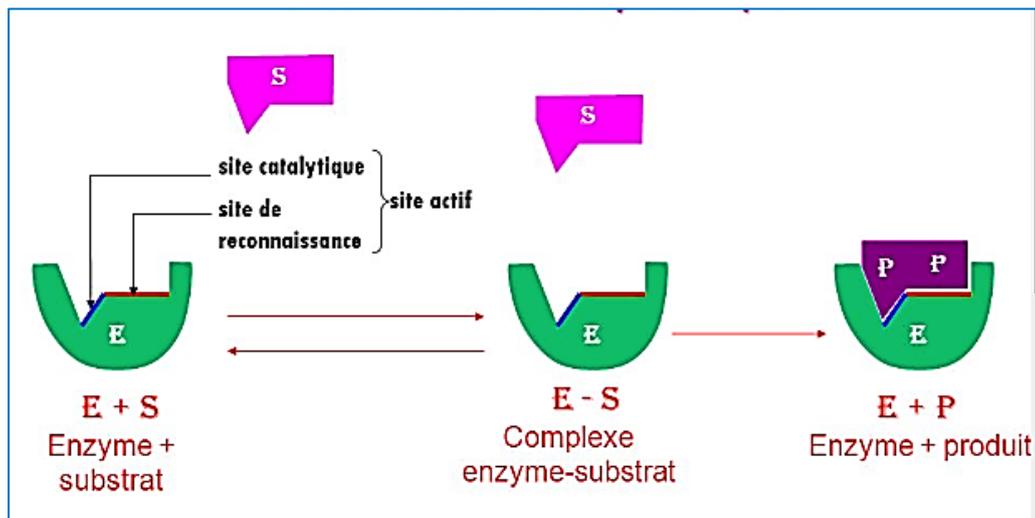
Une enzyme inactive sans cofacteur est appelée apoenzyme et lorsque le cofacteur y est fixé et que l'enzyme est fonctionnelle, elles sont appelées holoenzymes [30].



**Figure II.9 :** Représentation schématique de Cofacteur apoenzyme et holoenzyme.

### III.7 Complexe Enzyme-Substrat

Lorsque le substrat se rapproche de l'E, on constate une restriction des possibilités de rotation et de translation du substrat. Cela est dû à la faible interaction entre l'enzyme et le substrat. Ces interactions sont nécessaires à la réaction. En effet, les réactions intramoléculaires sont accélérées lorsque les mouvements internes des molécules sont bloqués. De plus, l'enzyme favorise l'orientation des molécules de substrat. En effet, lorsque le substrat se lie à l'enzyme, cela provoque une modification de la conformation qui amène les groupements fonctionnels du site actif dans une position favorable à la catalyse. Il existe donc une faible interaction entre E et S. Cette adaptation induite permet également la formation d'interactions faibles supplémentaires qui stabiliseront l'état de transition [31].



**Figure II.10 :** Complexe Enzyme – Substrat.

Les diverses interactions des mécanismes catalytiques utilisés par les enzymes sont en six:

- Catalyse acide-base.
- Catalyse covalente.
- Catalyseur d'ions métalliques.
- Catalyseur électrostatique.
- Catalyse par effets de proximité et d'orientation.
- Catalyse par liaison préférentielle au complexe de l'état de transition [32].

### **III.8 Inhibition enzymatique**

Une substance qui ralentit une réaction s'appelle un inhibiteur enzymatique. Les inhibiteurs sont généralement des molécules structurellement proches du substrat, qui ne donnent pas de réaction ou réagissent beaucoup plus lentement que le substrat. L'étude des effets inhibiteurs est souvent utilisée pour déterminer le mécanisme catalytique d'une réaction enzymatique, pour mieux connaître la spécificité d'une enzyme ainsi que pour obtenir des données physiques et chimiques sur le site actif de l'enzyme [33].

#### **III.8.1 Inhibiteurs réversibles**

Il existe trois grandes catégories d'inhibition réversible: Inhibiteurs compétitifs, inhibiteurs non compétitifs et inhibiteurs non compétitifs.

### a. Inhibiteurs compétitifs

Les inhibiteurs(I) compétitifs sont des analogues du substrat(S) de l'enzyme(E). Dès lors ils peuvent entrer en compétition avec lui pour se lier au site actif de l'enzyme ou pour se lier à un autre site induit un changement conformationnel au niveau du site actif. Il y a donc formation de deux complexes (EI) et (ES) [34].

Le mécanisme de la réaction est illustré dans le schéma suivant :

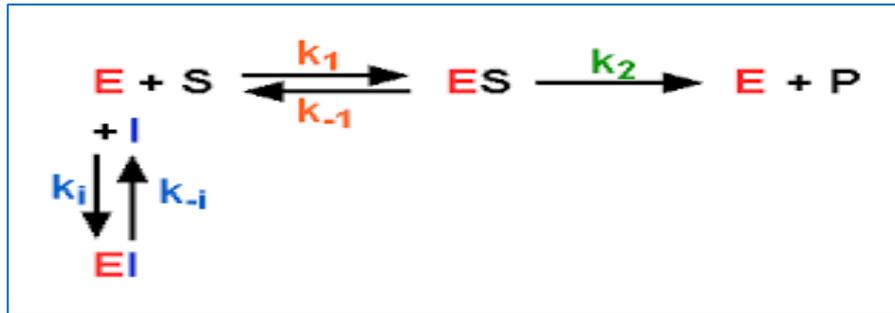


Figure II.11 : Mécanisme réactionnel de l'inhibition compétitive.

### b. inhibiteurs non compétitifs ou mixte

Les inhibiteurs non compétitifs peuvent se lier à l'enzyme seule autant qu'au complexe enzyme-substrat vu que leur site de liaison ne se retrouve pas dans le site actif de l'enzyme. Deux complexes peuvent être formés, (EI) ou un inhibiteur de substrat enzymatique (ESI), qui inactive la réaction enzymatique [35].

Les inhibiteurs mixtes peuvent se lier à l'enzyme au même moment que le substrat. Dans ce cas, la liaison de l'inhibiteur affecte la liaison du substrat et vice-versa. Même s'ils se lient au site actif, ces inhibiteurs causent généralement un effet allostérique en se liant à un site différent [36].

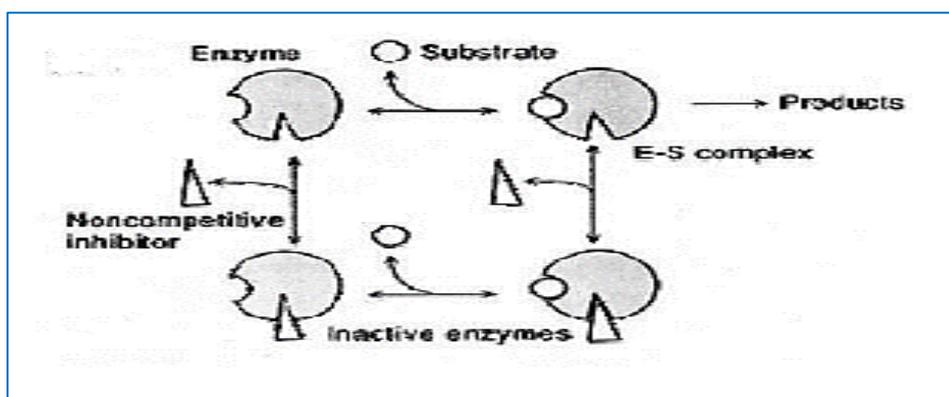


Figure II.12: Mécanisme réactionnel de l'inhibition non compétitive.

### c. inhibiteurs incompétitifs

Ce type d'inhibition est également appelé inhibition par blocage complexe intermédiaire. L'enzyme et le substrat forment d'abord le complexe enzyme-substrat (ES), puis l'inhibiteur se lie à l'ES pour former le complexe ternaire ESI [37].

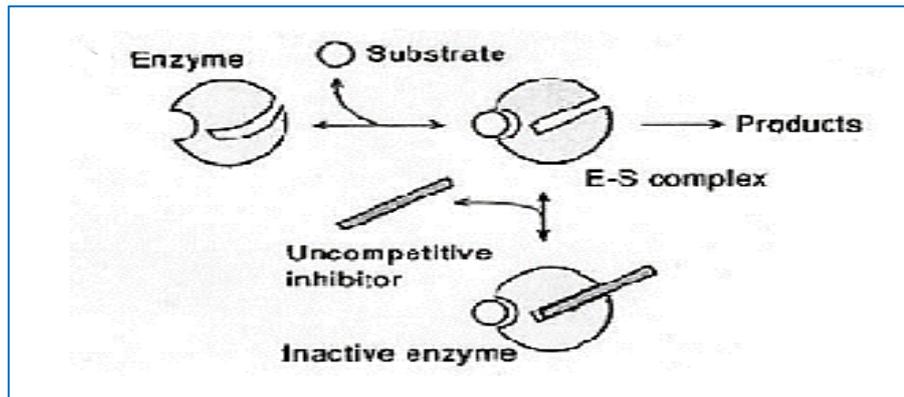


Figure II.13: Mécanisme réactionnel d'un inhibiteur incompétitif.

### III.8.1 Inhibiteurs irréversibles

L'action d'un inhibiteur est irréversible quand il se forme une liaison covalente entre l'enzyme et l'inhibiteur. Ce type d'inhibiteur est appelé inactivateur.

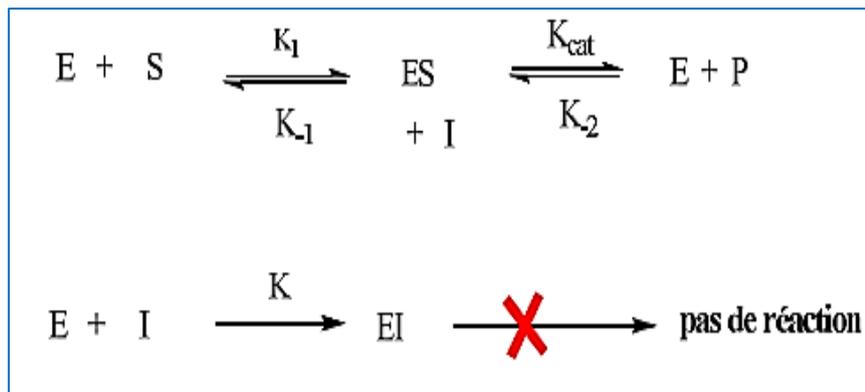


Figure II.14 : Mécanisme d'inhibition irréversible.

## IV. Les acides aminés

### IV.1 Définition des acides aminés

Un acide aminé est un composé bi-fonctionnel comportant un groupe acide carboxylique –COOH un groupe amine –NH<sub>2</sub> portés par le même atome de carbone C<sub>α</sub> (c'est un carbone chiral : il contient quatre groupes différents) qui porte aussi un atome d'hydrogène et un radical

-R. De tels composés protidiques sont appelés acides  $\alpha$ -aminés. Ils ont comme formule générale [38].

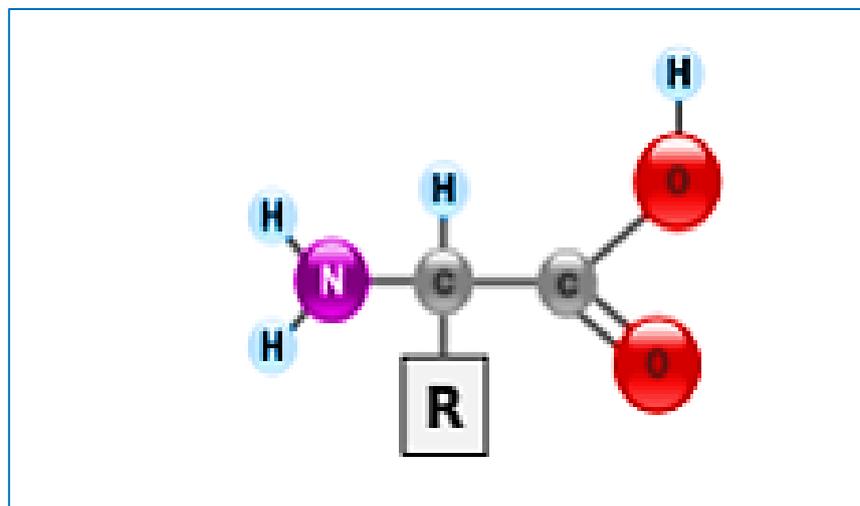


Figure II.15 : Structure générale d'un acide aminé.

## IV.2 classification des principaux acides aminés

Il est pratique de classer les acides aminés en fonction du caractère de leurs chaînes latérales, ils entrent à peu près dans quatre catégories : polaire chargés, polaire non chargés, non polaires, et acides aminés doués de propriétés particulières [39].

### IV.2.1 Polaires chargés

Les acides aminés de ce groupe sont l'acide aspartique, l'acide glutamique, la lysine et l'arginine, ces quatre acides aminés possèdent des chaînes latérales dont les charges peuvent devenir complètes car elles contiennent des acides et des bases relativement forts [40]. En prenant un pH de 7 comme référence. Les acides aminés "acides", tels que l'acide aspartique et l'acide glutamique, ont des groupes carboxyle supplémentaires qui sont généralement ionisés (chargés négativement). Les acides aminés "basiques" ont des groupes chargés positivement [39].

### IV.2.2 Polaires non chargés

Ils contiennent des groupes qui forment des liaisons hydrogène avec l'eau. En ce qui concerne les acides aminés chargés, ils sont souvent décrits comme hydrophiles (attirant l'eau). Ces acides aminés sont souvent très réactifs. Cette catégorie comprend l'asparagine et la glutamine (amides des acides aspartique et glutamique), la thréonine, la sérine et la tyrosine [39-41].

### IV.2.3 Non polaires

Les chaînes latérales de ces acides aminés sont hydrophobes et ne peuvent former des liaisons électrostatiques ou réagissent avec l'eau. Les acides aminés de cette catégorie sont l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine et la méthionine. Les chaînes latérales des acides aminés non polaires sont généralement dépourvues d'oxygène et d'azote, ces acides aminés diffèrent principalement par leur taille et leur forme, qui donnent à l'un ou l'autre la capacité de s'insérer avec précision dans un espace particulier au cœur d'une protéine, ou ils s'associent entre eux par des forces de Vander Waals et des interactions hydrophobes [39].

### IV.2.4 Les acides aminés aux propriétés particulières

La glycine, proline et cystéine ont des propriétés particulières qui les distinguent des autres. La chaîne latérale de la glycine ne contient qu'un atome d'hydrogène, et c'est pour cela que la glycine est un acide aminé tellement important. A cause de l'absence de chaînes latérales, les résidus glycine permettent le rapprochement très étroit de deux polypeptides (ou de deux segments d'un même polypeptide). En outre, la glycine est plus flexible que les autres acides aminés et sa présence est utile dans les parties du squelette qui doivent se déplacer ou servir de charnière (la particularité de la proline est la participation de son groupement -amine à un cycle ce qui en fait un acide aminé). La proline est un acide aminé hydrophobe qui ne trouve pas facilement place dans une structure secondaire organisée. La cystéine possède un groupement sulfhydryle réactif (-SH) elle est souvent liée par covalence à un autre résidu cystéine par un pont disulfure (-SS-) [39].

### IV.3 Rôle des acides aminés

Les acides aminés ont de nombreux rôles :

- **Structural** : ils sont les monomères des protéines, leur nature et l'ordre dans lequel ils s'enchaînent, leur rapports spatiaux mutuels, sont les déterminants de la structure et de la fonction des protéines.
- **Energétique** : Ils sont similaires aux glucides et aux acides gras. Les acides aminés sont des substrats énergétiques.
- **Métabolique**: Ce sont des précurseurs plus ou moins directs de molécules d'intérêt biologique et leur catabolisme fournit des atomes ou des groupements utilisables dans des réactions de synthèse.
- **Fonctionnel**: Certains ont des propriétés biologiques importantes. Ils agissent souvent

Comme des messagers chimiques dans la communication entre cellules [42].

#### IV.4 Domaines d'utilisation des acides aminés

Les acides aminés sont les principaux constituants des protéines et des enzymes chez les organismes vivants. Beaucoup d'acides aminés sont utilisés au domaine médecine, particulièrement comme ingrédients dans les infusions comme traitement postopératoire. Le tryptophane peut servir d'indicateur de sommeil, et d'antidépresseur. L'arginine est souvent prescrit lors des traitements des désordres hépatiques. Ils sont d'importants constituants de nombreuses denrées alimentaires. La L-lysine et le tryptophane sont les principaux acides aminés ajoutés aux aliments de bétail. L-cystéine agit comme un antioxydant dans les jus de fruits [43].

Il existe 20 acides aminés naturels se distinguent entre eux par la structure de R qui est nommé radical ou chaîne latérale, comme résumé dans la figure suivant :

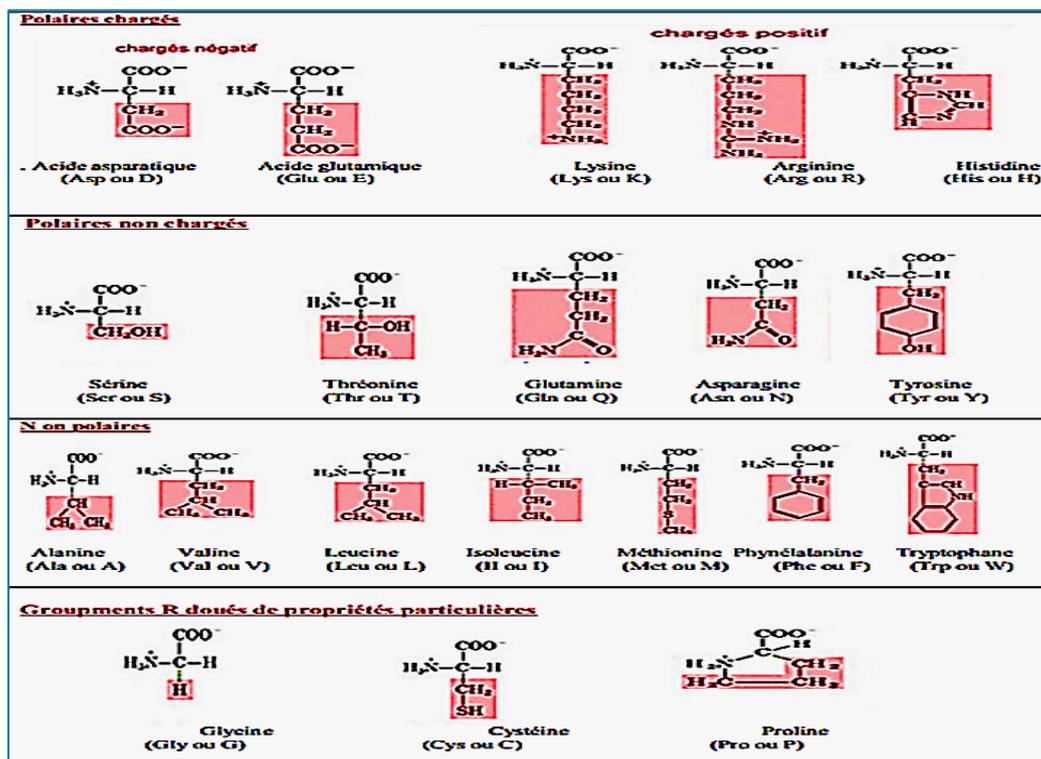


Figure II.16 : Les structures chimiques des acides aminés.

**V. Les références**

- [1] Kessous.C. (2006). Biochimie Structurale.
- [2] Kimmerlin, T., &Seebach, D. (2005). ‘100 years of peptide synthesis’: ligationmethods for peptide and proteinsynthesiswith applications to  $\beta$ -peptide assemblies. The Journal of peptide research, 65(2), 229-260.
- [3] G.Mauroy. (2005).Thèse de Doctorat De l'université de Reims Champagne-Ardenne.
- [4] Lodish, M. H. (2005). Biologie moléculaire de la cellule. De Boeck Supérieur.
- [5] Branden, C. I., &Tooze, J. (2012). Introduction to protein structure. Garland Science.
- [6] Petsko, G. A., Ringe, D., &Charmot, M. D. (2008). Structure et fonction des protéines. De Boeck Supérieur.
- [7] Frémont, L. (1986). Cholesterol, acides gras essentiels et atherosclerose. Mise au point. Revue française des Corps Gras, 33(10), 369-379.
- [8] Branden, C., &Tooze, J. (1999). The building blocks. Introduction to Protein Structure, 2nd Ed., Garland Publishing, New York, NY, 3-12.
- [9] Chevalier, C. (2005). BIOCHIMIE STRUCTURALE, les protides. Cours biochimie Protides IFTAB.
- [10] Kruh, J. (1989). Biochimie: études médicales et biologiques. Métabolismes. Hermann.
- [11] Stewart, J. J. (2007). Optimization of parameters for semiempiricalmethods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. Journal of Molecularmodeling, 13, 1173-1213.
- [12] Kinter, M., & Sherman, N. E. (2005). Proteinsequencing and identification using tandem mass spectrometry. John Wiley& Sons.
- [13] Wysocki, V. H., Tsaprailis, G., Smith, L. L., &Breci, L. A. (2000). Mobile and localized protons: a framework for understanding peptide dissociation. Journal of Mass Spectrometry, 35(12), 1399-1406.
- [14] Soury-Lavergne Navizet, I. (2004). Modélisation et analyse des propriétés mécaniques desprotéines, Thèse de Doctorat de l'université Paris.
- [15] Turner, P. C., McLennan, A. G., Bates, A. D., & White, M. R. (1997). Instant notes in molecularbiology (No. BOOK). BIOS ScientificPublishers Limited.
- [16] Weinman, S., & Méhul, P. (2004). Toute la biochimie. Dunod.
- [17] Thai, K. M., Le, D. P., Tran, T. D., & Le, M. T. (2015). Computationalassay of Zanamivirbindingaffinitywith original and mutant influenza neuraminidase 9 usingmoleculardocking. Journal of TheoreticalBiology, 385, 31-39.

- [18] Arrault, A. (2007). Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
- [19] Audigié, C., & Zonszain, F. (1991). Biochimie structurale. Wolters Kluwer France.
- [20] Moussard, C. (2006). Biochimie structurale et métabolique. De Boeck Supérieur.
- [21] Charnock, S. J., & McCleary, B. V. (2005). Les enzymes: Applications industrielles et analytiques. Revue des oenologues et des techniques vitivinicoles et oenologiques: magazine trimestriel d'information professionnelle, 32(116), 11-15.
- [22] J. Marie, C.A. Marie. (2000). Le préparateur en pharmacie, TEC et DOC, EM inter.
- [23] Benaoua, A., Ouanoughi, H., & Abouseoud, M. (2015). Séparation, purification et caractérisation de la lipase de *Ricinus communis*.
- [24] Bloner, TH. (2005). Des solutions hypoallergiques pour une meilleure qualité de vie. France.
- [25] Marouf, A., & Tremblin, G. (2015). Abrégé de biochimie appliquée. EDP sciences.
- [26] Michaelis, L., & Menten, M. L. (1913). Die kinetik der invertinwirkung. Biochem. z, 49(333-369), 352.
- [27] Garrett, R. H., & Grisham, C. M. (2000). Biochimie. De Boeck Supérieur.
- [28] Adinarayana, K. P. S., Reddy, P. A., & Babu, P. A. (2012). Structural studies on dockingselective COX-2 inhibitors. J. Bioinform. Res, 1(1), 21-26.
- [29] Dr KASSOUL.A. (2016). Cours d'ENZYMOLOGIE, faculté médecine.
- [30] Senge, M. O., MacGowan, S. A., & O'Brien, J. M. (2015). Conformational control of cofactors in nature—the influence of protein-induced macrocycle distortion on the biological function of tetrapyrroles. Chemical Communications, 51(96), 17031-17063.
- [31] Henri, V. (1903). Lois générales de l'action des diastases. Librairie Scientifique A. Hermann.
- [32] J.M. Berg, L. Tymoczko, L. Stryer. (2008). Biochimie, 6 édition, Medecine Science Flammarion, Italie.
- [33] Garrett, R. H., & Grisham, C. M. (2000). Biochimie. De Boeck Supérieur.
- [34] Lucas, S., Toffin, L., Zivanovic, Y., Charlier, D., Moussard, H., Forterre, P., ... & Erauso, G. (2002). Construction of a shuttlevector for, and spheroplast transformation of, the hyperthermo philicarchaeon *Pyrococcus* by ssi. Applied and environmental microbiology, 68(11), 5528-5536.

- [35] Harper, H. A., Granner, D. K., Murray, R. K., & Mayes, P. A. (2002). Biochimie de Harper. [Sainte-Foy, Québec]: Presses de l'Université Laval.
- [36] Smith, H. J., & Williams, H. J. (2005). Smith and Williams' introduction to the principles of drug design and action. CRC Press.
- [37] Moussard, C. (2020). Biochimie et biologie moléculaire. De Boeck Supérieur.
- [38] Jacques-Henry, W. (2001). Biochimie générale, 9<sup>ème</sup> édition Dunod.
- [39] Karp, G. (1998). Biologie cellulaire et moléculaire: concepts et expériences. De Boeck Université.
- [40] Chéron, N. (2011). Approche théorique de la réactivité des isonitriles en chimie organique (Doctoral dissertation, Ecole normale supérieure de lyon-ENS LYON).
- [41] P.C.turner, A.G. (2000). Mcleurrán et al, l'essentielle en biologie moléculaire, (ed), Berti.
- [42] VOLNET J., (1990). Aromathérapie: traitement de maladie par les essences des plantes. 1<sup>ème</sup> édition, Maloine, Paris.
- [43] Mokhtari, R. (2012). Synthèse et caractérisation de complexes de Cu (II) et de Ni (II) avec la diméthylglyoxime, l'éthylènediamine, une série d'acides aminés et des bases azotées (Doctoral dissertation, UMMTO).



## **Chapitre II (Partie B)**

### **La maladie d'Alzheimer**



## I. Introduction

Le terme « maladies neurologiques » désigne une vaste gamme de troubles touchant le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux. Il y a environ 600 maladies neurologiques connues. Elles touchent plus de 30 millions de personnes dans le monde[1]entraînant des souffrances puis la mort sélective de certains groupes de neurones du système nerveux, dont l'une des principales causes que nous citons est la maladie d'Alzheimer [2].

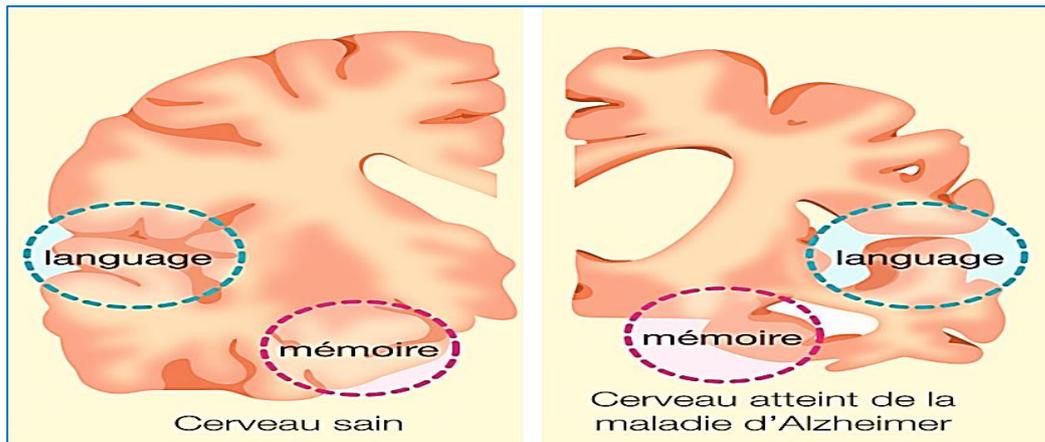
La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence et de syndromes apparentés, et on estime qu'elle touche environ 855 000 personnes avec plus de 225 000 nouveaux cas chaque année. Il s'agit donc d'un grave problème de santé publique. Il n'y a pas de cause spécifique à la maladie d'Alzheimer, mais les chercheurs croient que des facteurs environnementaux et génétiques peuvent provoquer un processus anormal dans le cerveau qui mène à la maladie d'Alzheimer. [3] cette maladie est responsable de 75 % de l'ensemble des démences. Elle atteint 5 % de la population âgée de plus de 65 ans et 20 % des personnes de plus de 80 ans [2]. Elle se caractérise par des altérations cognitive, à savoir des troubles de la mémoire épisodiques progressifs, qui finissent par entraîner la perte d'autonomie du patients [4].

Actuellement, seule une thérapie symptomatique de cette maladie est disponible, mais aucun traitement médicamenteux n'est disponible pour élucider l'étiologie [5].

## II. Généralités

### II.1 Définition de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénératives du système nerveux central (SNC) caractérisée par un déclin à long terme et progressif des fonctions cognitives: Mémoire, langage, raisonnement, etc. et des dommages spécifiques aux neurones [6]. Il survient plus souvent chez les personnes âgées, mais n'est pas un résultat normal du processus de vieillissement [7].



**Figure II.17** : Coupe coronale de cerveaux humains normaux et une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer.

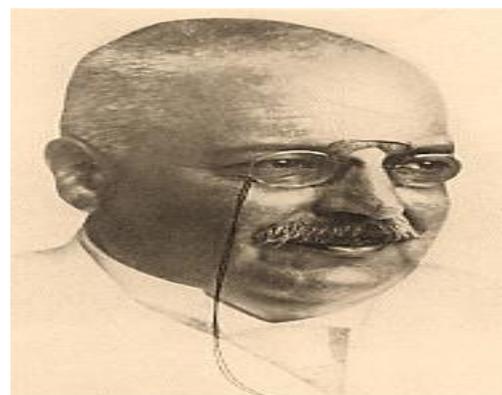
Selon L'OMS, la maladie d'Alzheimer est considéré comme une maladie cérébrale dégénérative primaire avec les étiologies inconnues, cette pathologie présente des altérations neuropathologies et neurochimiques caractéristique. Cette maladie est insidieuse et lente, elle s'évolue petit à petit c'est-à-dire progressivement durant plusieurs années [8].

## II.2 Histoire de la maladie

En 1901, le neuropsychiatre allemand Alois Alzheimer (1864-1915) décrit chez sa patiente âgée de 51 ans qui s'appelle Auguste D le développement progressif d'une altération des fonctions intellectuelles associée à une maladie mentale, caractérisée par des hallucinations, des troubles du langage, des difficultés gestuelles, de l'agitation, surtout problèmes de mémoire [9].



**Figure II.18** : D. Augusta (1ère patiente MA)

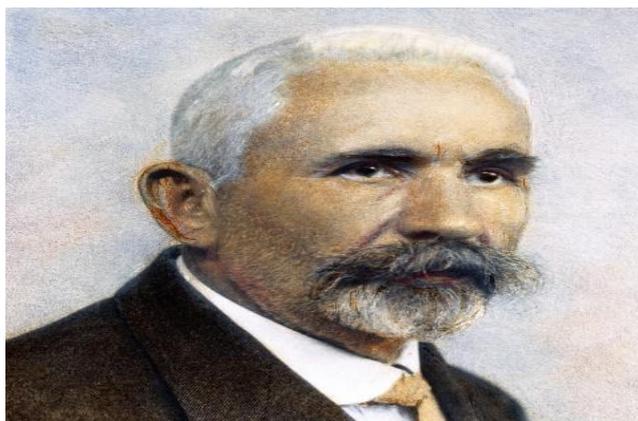


**Figure II.19** : Alois Alzheimer(18641915)

Auguste. D mourut après 4 ans et demi de début des troubles sets en 1906, lors d'une autopsie de son patient, Alois Alzheimer décrivit deux types d'anomalies : des plaques séniles

et des formations anormales situées à l'intérieur des neurones, qu'il appelait «dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF)» [10].

En 1910, Kraepelin (1856-1926) dans la huitième édition de son traité sur la maladie mentale propose de nommer le nom de son élève Alzheimer pour une forme particulière de démence qui survient chez des sujets relativement rapides [9].



**Figure II.20 :** Emil Kraepelin (1856-1926).

Entre 1970 et 2010, le terme démence de type d'Alzheimer est remplacé par maladie d'Alzheimer. Elle représente un pôle d'intérêt pour le chercheur étant donné l'accroissement du nombre des cas qui évalue à cause de l'augmentation de l'espérance de vie, les progrès scientifiques qui fournissent des outils, des techniques et des connaissances qui peuvent servir à l'exploration et à la compréhension de la maladie d'Alzheimer que ce soit pour le diagnostic ou pour la prévention et le traitement.

### **III. physiopathologie de la maladie d'Alzheimer**

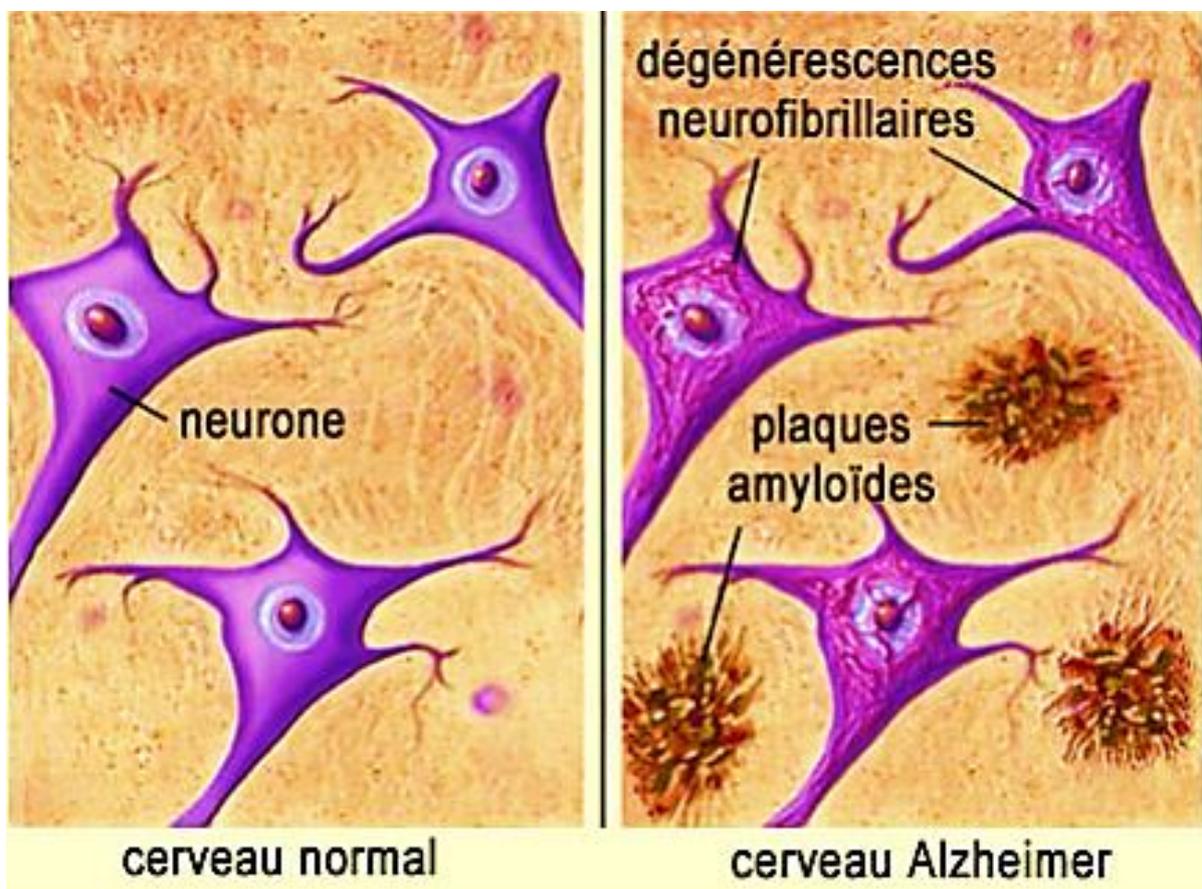
À ce jour, les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas bien comprises. D'autre part, Deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ont été observées lors de l'examen neuropathologie microscopique post-mortem, sont :

- **Les plaques séniles :** Également appelées plaques amyloïdes, lésions sphériques extracellulaires représentant des dépôts au niveau central de substance amyloïde [11] qui recouvrent les neurones et leurs prolongements dont la formation est provoquée par l'agrégation anormale du peptide amyloïde
- **Les dégénérescences neuro-fibrillaires :** Ils sont constitués d'accumulations de filaments anormaux. Ce sont en fait des paires de filaments appariés en hélice que l'on retrouve dans

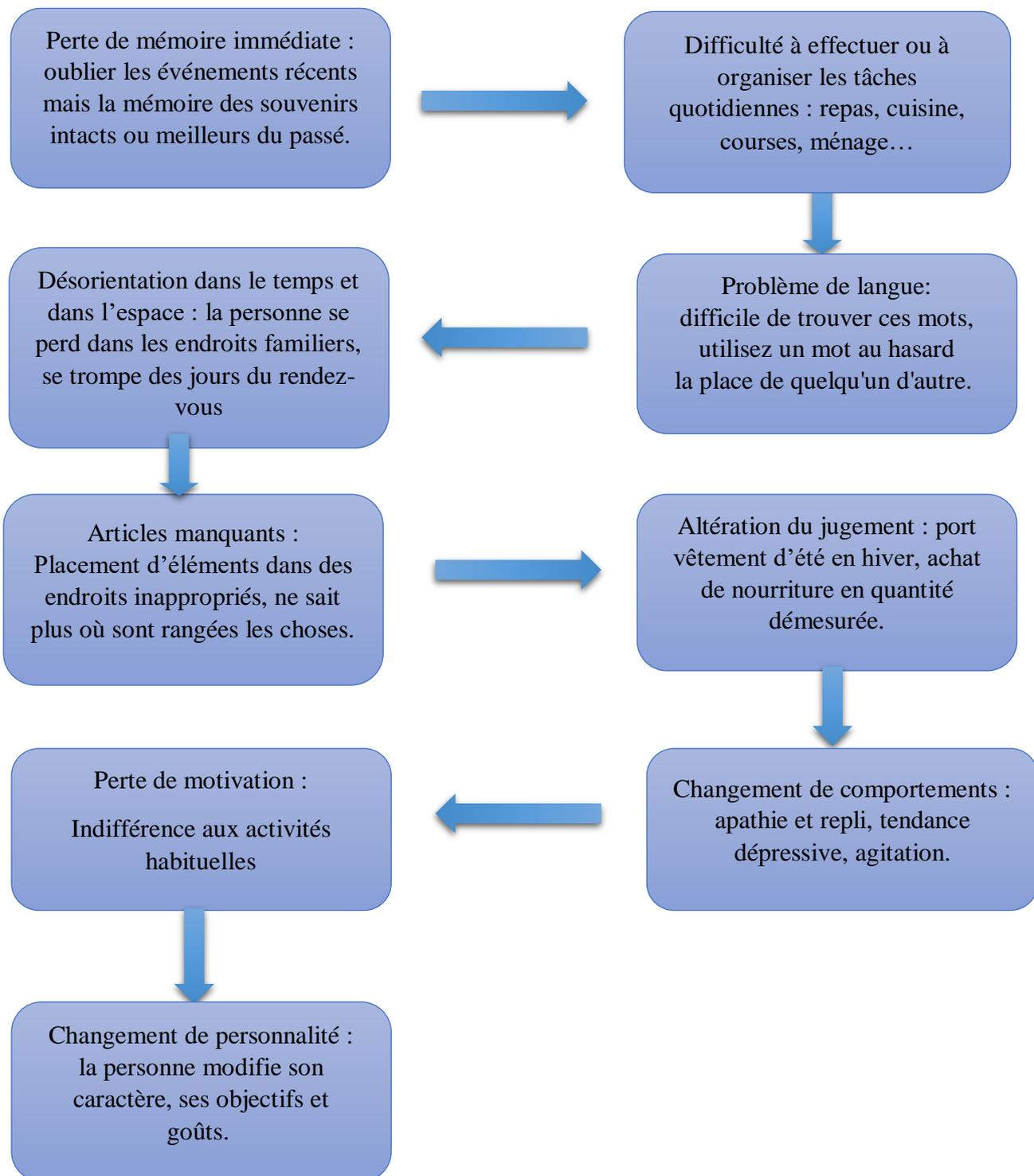
les cellules nerveuses en dégénérescence. Ces paires de filaments résultent de l'agrégation d'une protéine Tau pathologique hyper phosphorylée [12].

- **D'autres lésions** : comme une atrophie cérébrale importante et sur le plan neurobiologique par un déficit en acétylcholine dû à la destruction du noyau de Meynert et à la perte synaptique et neuronale [13-14].

Le mécanisme qui lie les deux premières lésions reste encore inconnu. Leur association est responsable de dysfonctionnement neuronal, de perte synaptique et de mort cellulaire.



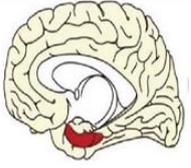
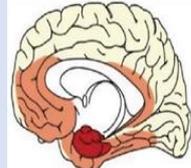
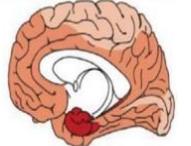
**Figure II.21:** les plaques amyloïdes et les dégénérescences neuro-fibrillaires de la maladie.

**IV. Les signes d'alerte chez les sujets atteints de la MA****Figure II.22:** Les premiers signes de la maladie [15].

## V. Les stades de la maladie d'Alzheimer

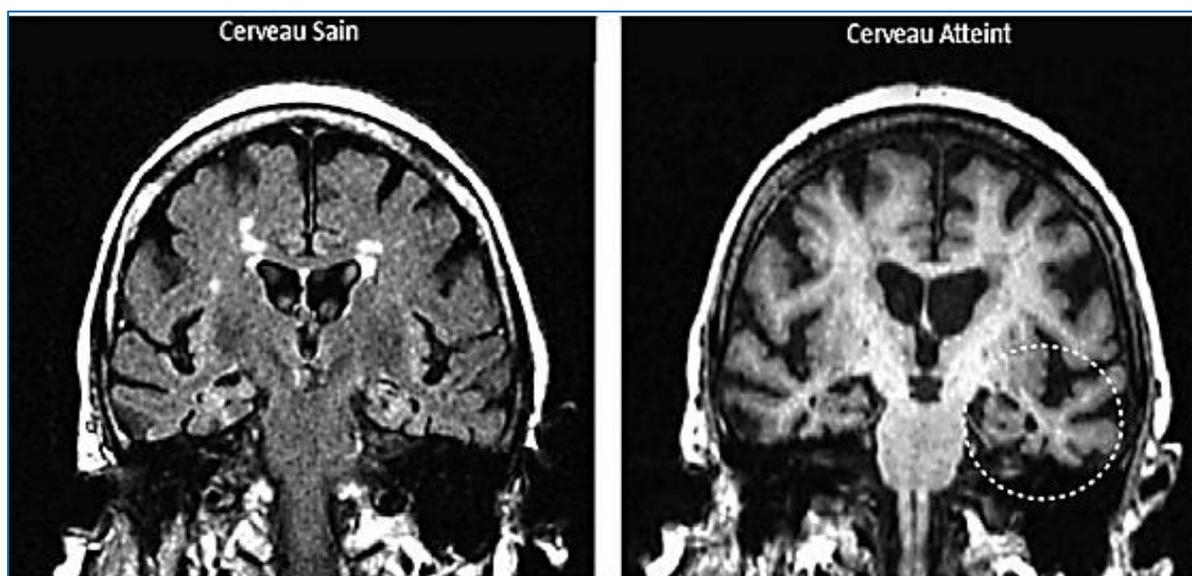
La maladie d'Alzheimer s'aggrave avec le temps. Elle se caractérise par trois grandes phases : le stade prodromique ou MCI (de l'anglais, Mild Cognitive Impairment) qui correspond au début de la phase symptomatique, la phase de démence (légère à modérée) et la phase de démence très sévère. Selon le stade de la maladie, divers symptômes apparaissent tels que des problèmes de mémoire, des problèmes de langage, d'orientation, de motricité, d'agressivité et de personnalité.

**Tableau II.2** : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences) [15].

Stades du développement D'Alzheimer	La description Et les symptômes	La durée
<b>Stade prodromal (MCI)</b>	les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de mémoire objective</li> <li>• Perte d'intérêt</li> <li>• AVQ normales</li> </ul>	Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans
<b>Stade léger</b> 	les lésions cérébrales ont atteint le seuil symptomatique (La maladie se propage aux lobes latéraux temporaux et pariétaux) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de mémoire épisodique</li> <li>• Perte de la fonction instrumentale</li> <li>• SPCD: apathie, dépression</li> <li>• Difficulté de concentration ou durée d'attention limitée</li> <li>• Anosmie</li> </ul>	Cette phase peut varier de 2 à 4 ans
<b>Stade modéré</b> 	L'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave (La maladie se propage au lobe frontal) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression des déficits cognitifs</li> <li>• AVQ élémentaire perturbées</li> <li>• SPCD multiples</li> </ul>	Cette phase peut durer 2 à 6 ans
<b>Stade sévère</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La maladie se propage au lobe occipital</li> <li>• les plaques et les enchevêtrements se propagent dans tout le cerveau</li> <li>• le tissu cérébral se rétrécit considérablement.</li> <li>• SPCD multiples</li> <li>• Dépendance total : habillage, alimentation, hygiène</li> </ul>	Cette phase peut durer de 2 à 4 ans

## VI. Diagnostic

Jusqu'à présent, le diagnostic de MA était posé lorsque les patients ou leurs proches se plaignaient de manifestations cognitives durant au moins six mois. Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), le diagnostic se fait par des tests neuropsychologiques tels que le MMSE (Minor Mental State Examination) ou le test de Folstein, le test de l'horloge ou le test des traces ou Trail-Making Test. Par ailleurs, d'autres investigations peuvent également être réalisées comme l'imagerie par résonance magnétique structurale (IRM) qui permet de mesurer le volume cérébral, la Tomoscintigraphie par émission de positrons (TEP) pour évaluer la densité des peptides A $\beta$  au niveau cérébral ou encore le métabolisme cérébral. Cependant, ces méthodes présentent des inconvénients car elles ne permettent pas de diagnostiquer la maladie avec certitude [16].



**Figure II.23** : Comparaison d'images IRM cérébrales de personnes en bonne santé et d'un sujet atteint de MA [17].

## VII. Les facteurs de risques :

- **L'âge** : L'âge est le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Une récente enquête américaine sur les personnes âgées a montré que l'incidence de la démence augmente de 12,7% par ans chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans, de 21,2% par an

chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, pour atteindre 40,7% par ans chez les âgés de plus de 100 ans [18].

- **Le sexe** : Les femmes vivent plus longtemps que les hommes, ce qui est en soi un facteur de risque, sans négliger les risques de diabète et pathologie cardiovasculaire eux même facteurs de risque [19].
- **Les antécédents familiaux** : la présence d'une démence chez un parent multiplierait par deux ou quatre le risque de démence [20].
- **Les facteurs génétiques** : par exemple, l'association entre l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E(ApoE) sur le chromosome 19 implique la démence de type Alzheimer à début tardif [8].
- **Des facteurs de risque vasculaires** : qui peuvent être associés à la maladie d'Alzheimer comme obésité, hypertension, diabète de type 2, hypercholestérolémie, tabac, [21].
- **Facteurs environnementaux** : l'existence d'amalgame dentaire contenant le mercure et l'aluminium peut être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer [22].

## VIII. Traitement de la maladie d'Alzheimer

Jusqu'à présent, il n'existe aucun médicament sur le marché capable de traiter de manière curative la maladie d'Alzheimer. Le traitement est essentiellement symptomatique. Parmi ces médicaments, on retrouve trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) et un antagoniste des récepteurs (NMDA). Ils n'empêchent pas la progression de la maladie et leur efficacité est qualifiée de modérée.

### VIII.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

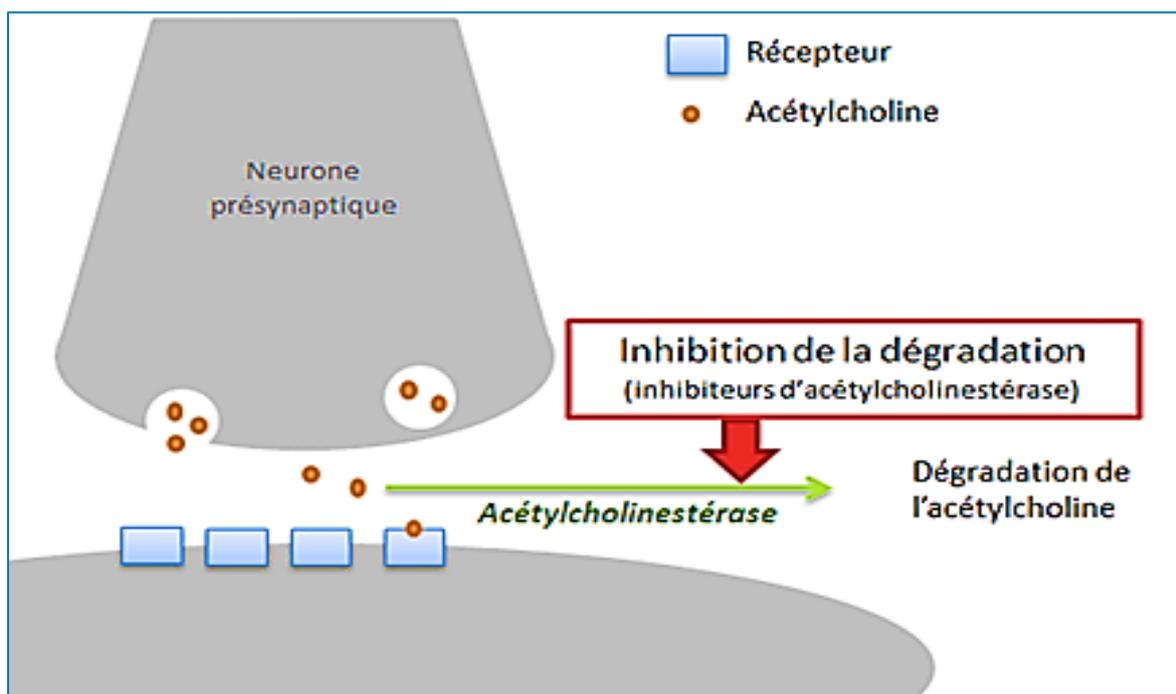
Il a été démontré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des concentrations réduites d'acétylcholine et que cette réduction est responsable de certains symptômes clés de la pathologie, de la cognition, de la capacité fonctionnelle et du comportement. Les premières approches thérapeutiques reposent sur l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer, modulant positivement la transmission par inhibition du métabolisme de l'AChE [23].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) qui existe aujourd'hui : Donépézil (Aricept®) en 1996, Rivastigmine (Exelon®) en 2000 et Galantamine (Reminyl®) commercialisé en 2001 [24].

### VIII.2 Mécanisme

Classiquement, l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique est dégradée par une enzyme appelée acétylcholinestérase. Par conséquent, la stratégie de ces traitements consiste à bloquer l'action de cette enzyme afin de limiter la diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau cérébral et donc d'améliorer les fonctions cérébrales chez les patients.

Par conséquent, les effets de ces médicaments supposent donc que les neurones pré-synaptiques soient suffisamment fonctionnels pour synthétiser l'acétylcholine. Ce qui explique leur indication uniquement dans les formes légères à modérées



**Figure II.24** : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase [25].

**IX. Les références**

- [1] Sheikh, S., Haque, E., & Mir, S. S. (2013). Neuro-degenerative diseases: multifactorial conformational diseases and their therapeutic interventions. *Journal of neurodegenerative diseases*, 2013.
- [2] France. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, & Gallez, C. (2005). *Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées*. Assemblée nationale.
- [3] L ATLEE, J. O. H. N. (2007). *Complications in Anesthesia 2e*.
- [4] Ceyzériat, K., Zilli, T., Millet, P., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Tournier, B. B. (2020). Learning from the Past: A Review of Clinical Trials Targeting Amyloid, Tau and Neuro inflammation in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer research*, 17(2), 112–125
- [5] Tang, M., & Taghibiglou, C. (2017). The mechanisms of action of curcumin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 58(4), 1003-1016.
- [6] Colvez, A., Joel, M. E., & Mischlich, D. (2002). *La maladie d'Alzheimer: quelle place pour les aidants?: expériences innovantes et perspectives en Europe*. Masson.
- [7] Tillement, J. P., Hauw, J. J., Papadopoulos, V., & Montastruc, J. L. (2015). *Vieillesse et démences: un défi médical, scientifique et socio-économique*.
- [8] Selmès, J. (2011). *La maladie d'Alzheimer: accompagnez votre proche au quotidien*. John Libbey Eurotext.
- [9] Croisile, B. (2009). *Tout sur la mémoire*. Odile Jacob.
- [10] Selmès, J., & Derouesné, C. (2004). *La maladie d'Alzheimer au jour le jour: guide pratique pour les familles et tous ceux qui accompagnent au quotidien une personne touchée par la maladie d'Alzheimer (Vol. 1)*. John Libbey Euro text.
- [11] Patry-Morel, C. (2006). *Maladie d'Alzheimer et troubles apparentés: rééducation, théorie et pratique, démarche sémiologique dans une approche cognitive et une perspective écologique*. Solal.
- [12] Touchon, J., & Portet. (2002). *La maladie d'Alzheimer*. Paris: Masson
- [13] Duyckaerts, C., Panchal, M., Delatour, B., & Potier, M. C. (2009, March). Neuropathologie morphologique et moléculaire de la maladie d'Alzheimer. In *Annales pharmaceutiques françaises (Vol. 67, No. 2, pp. 127-135)*. Elsevier Masson.
- [14] Duyckaerts, C., Colle, M. A., Delatour, B. & Hauw, J.-J. (2002). Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. In C. Duyckaerts & F. Pasquier (Eds.), *Démences (pp. 127-144)*. Paris : Doin.

- [15] Feldman, H. H., & Woodward, M. (2005). The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*, 65(6 suppl 3), S10-S17.
- [16] Knight, M. J., McCann, B., Kauppinen, R. A., & Coulthard, E. J. (2016). Magnetic resonance imaging to detect early molecular and cellular changes in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 139.
- [17] Elsiddig, A. A. I., GROSU, C., Ferrer Soler, C., Scheffler, M., Cotta Ramusino, M., Trombella, S. A. R. A., ... & Frisoni, G. (2018). L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer. *Rev Med Suisse*, 14, 1716-21.
- [18] James, B. D., & Schneider, J. A. (2010). Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implications. *Alzheimer's research & therapy*, 2(3), 1-2.
- [19] Lückner, L., Hovaguimian, F., Naville, A., & Groebli, F. (2003). La maladie d'Alzheimer: parcours du combattant. *Faculté de Médecine de Genève-Immersion en communauté-Juin*.
- [20] Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., ... & Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 52(1), 78-78.
- [21] HAAN, M. (2005). La prévention primaire de la démence en population: recherche de facteurs de risque modifiables. In *Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif. Recherche pratique et clinique*. Volume 10 (pp. 141-145).
- [22] Schenk, F., Leuba, G., & Büla, C. (2004). Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer: autour de la notion de plasticité. De Boeck.
- [23] Abernethy, D. R. (1987). Development of memory-enhancing agents in the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- [24] M Tata, A., Velluto, L., D'Angelo, C., & Reale, M. (2014). Cholinergic system dysfunction and neuro-degenerative diseases: cause or effect?. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 13(7), 1294-1303.
- [25] Faure, S. (2008). Médicaments de l'Alzheimer. *Actualités pharmaceutiques*, 474(47), 43-46.



# **Chapitre III**

## **Résultat et discussion**

## I. Introduction

Aujourd'hui, le développement de nouveaux médicaments devient de plus en plus facile pour les chimistes médicinaux [1] utilisant des ordinateurs simples avec une connaissance de base de la mécanique moléculaire [2] et de la mécanique quantique [3]. De même, la découverte de nouveaux médicaments qui activent ou inhibent l'activité biologique des protéines ne peut se faire qu'en prédisant leurs affinités respectives. À cette fin, des techniques de modélisation moléculaire ont été développées et elles sont collectivement tel que : docking moléculaire, dynamique moléculaire, la substitution bio-isostère et les propriétés ADME. Le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure de complexes moléculaires à partir de molécules isolées, ce qui est plus facile, moins cher et plus rapide que d'utiliser des méthodes expérimentales *in vitro*. Par conséquent, afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée [4]. D'autre part, la dynamique moléculaire est utilisée comme méthode pour confirmer les résultats de docking moléculaire. L'utilisation de ces méthodes a conduit à de nombreux succès dans le domaine de la découverte de nouvelles molécules bioactives (médicaments) [5, 6].

La maladie d'Alzheimer se manifeste, entre autres, par la détérioration des cellules nerveuses libérant une substance appelée Acétylcholine, responsable de la transmission des messages entre les cellules du cerveau. Dans un cerveau sain, l'acétylcholinestérase (AChE) est l'enzyme la plus importante qui régule les niveaux d'acétylcholine (ACh) dans le cerveau, tandis que la butyrylcholinestérase (BChE) joue un rôle mineur [7-9]. Les cholinestérases sont une famille d'enzymes qui catalysent l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) en choline et en acide acétique. Cette famille d'enzymes comprend deux classes principales :

- **Pseudo-cholinestérase (BuChE) :** aussi connue sous le nom de cholinestérase plasmatique ou butyrylcholinestérase. L'acétylcholine acylhydrolase est principalement présente dans le foie. Contrairement à l'acétylcholinestérase, la butyrylcholinestérase hydrolyse la butyrylcholine plus rapidement que l'acétylcholine.
- **Acétylcholinestérase (AChE) :** il est présent dans différents types de tissus tels que les nerfs, les muscles et les tissus centraux et périphériques, les fibres motrices et sensorielles, et cholinergique et enfin les fibres cholinergiques [10].

Dans ce chapitre que s'inscrit notre travail. Il concerne l'étude des interactions entre les différents inhibiteurs nouvellement synthétisés contiennent 29 molécules avec ces deux enzymes : Acétylcholinestérase (AChE) et Butyrylcholinestérase (BuChE), dans le but de

mieux comprendre les mécanismes d'action de ces deux enzymes afin de traiter ou ralentir la progression de la maladie neuro-dégénérative « Alzheimer » par les méthodes de la modélisation moléculaire (docking moléculaire, dynamique moléculaire, et de la méthode bioisostère et avec les propriétés ADME) .

Dans ce cadre, nous avons fait un diagramme qui résume toutes les étapes de calcul que nous avons effectuées dans ce travail (Figure III.1) :

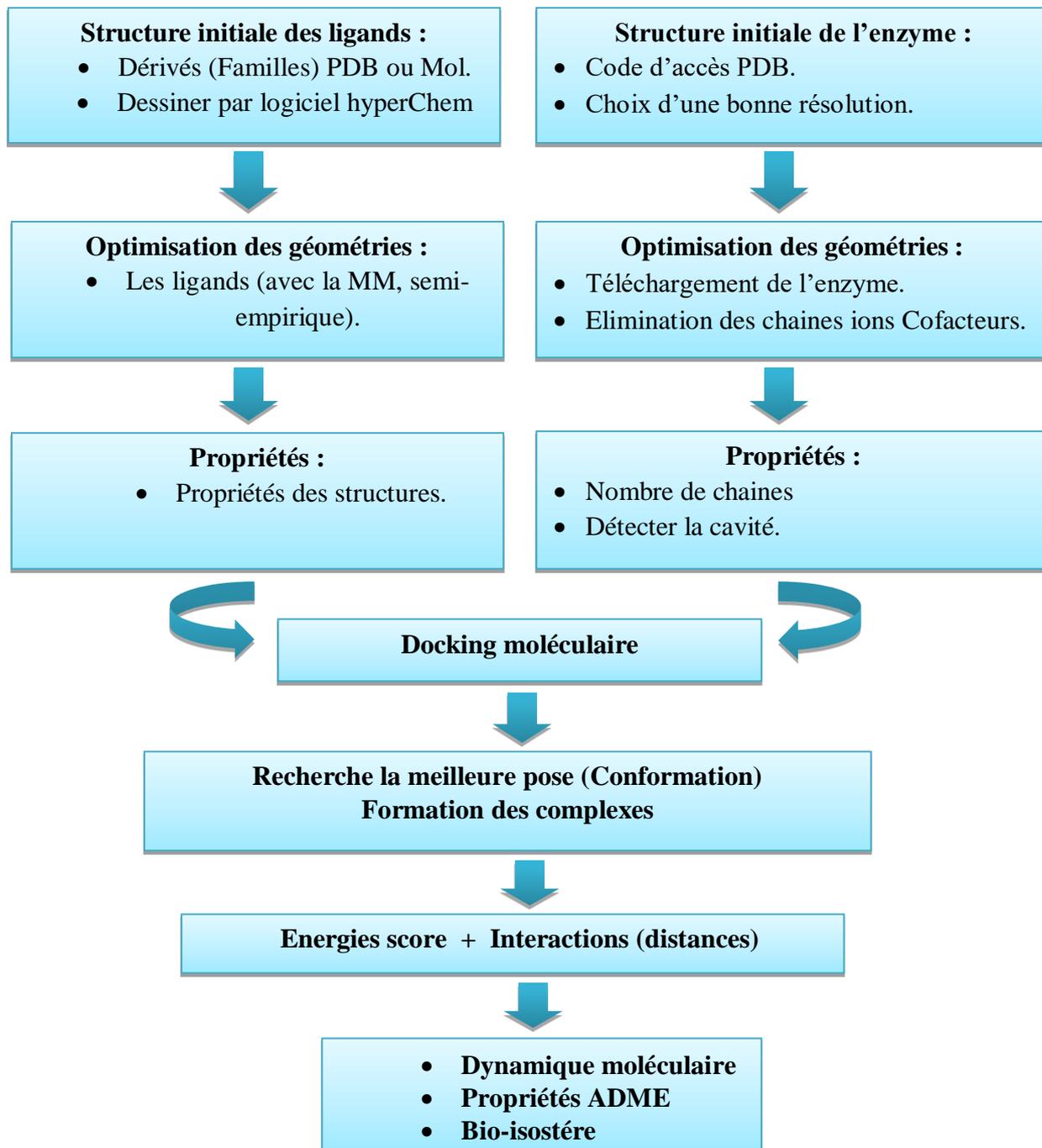


Figure III.1 : Protocole de calcul.

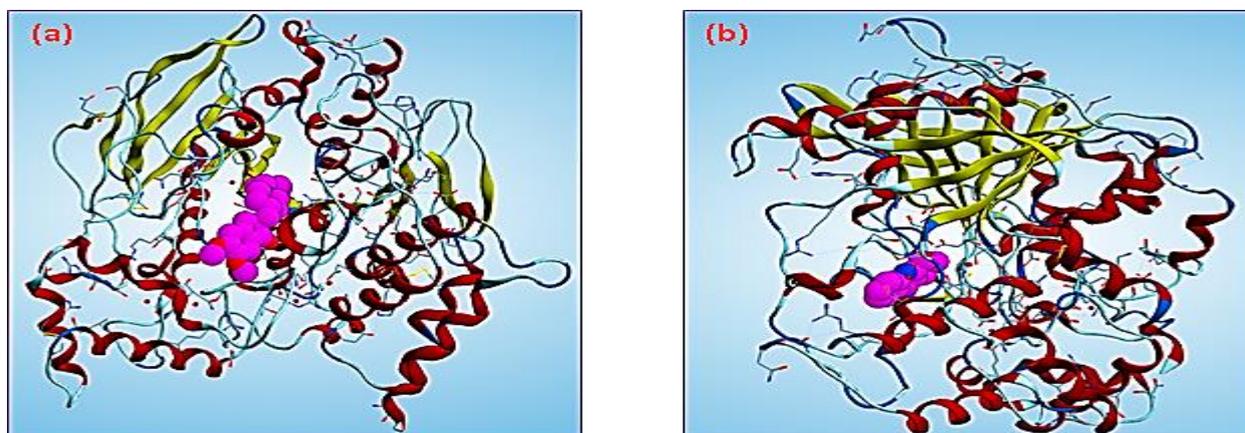
## II. Méthodes et Matériels

### II.1. Préparation et optimisation des enzymes et des ligands

#### II.1.1. Préparation et optimisation du modèle

Les deux enzymes ont été téléchargées à partir de la base de données Book haven Protein Data Bank ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)). Cette banque de donnée présente une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (3D) de macromolécules biologiques: protéines essentiellement, et acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement obtenues soit par cristallographie (rayons X), soit par RMN.

- L'acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID : 4EY7) [11] est complexé avec le Donépezil ( $C_{24}H_{29}NO_3$ : 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl) méthyl] pipéridine) [12].
- Le butyrylcholinestérase (BuChE) (PDB ID : 4BDS) [13] est complexé avec le Tacrine ( $C_{13}H_{14}N_2$ : YLJREFDVOIBQDA-UHFFFAOYSA-N) [14].
- La structure tridimensionnelle (3D) montre que l'enzyme d'acétylcholinestérase est cristallisé se forme de dimère (il contient chaînes : A et B) et le butyrylcholinestérase cristallisé se forme d'un monomère (voir Figure III.2).

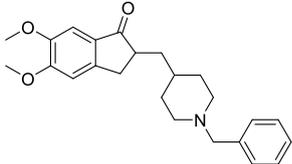
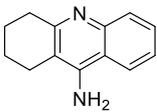


**Figure III.2 :** Représentation schématique de : (a) Forme dimère de l'AChE et (b) : Forme monomère de BuChE.

Tous les ions et les co-facteurs ont été enlevés, mais nous avons gardé les molécules d'eau dans les cavités des enzymes car ils peuvent jouer un rôle fondamentalement [15] et assurent un relais entre le ligand et le site actif et ainsi créer des réseaux de liaisons hydrogène [16].

Les structures 3D de nos enzymes ont été obtenues par diffraction des rayons X et quelques propriétés sont regroupées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Données cristallographiques des enzymes: AChE et de BuChE.

Enzymes	Inhibiteur de co-cristallisation	Classification	Longueur de la séquence	Chaines	Résolution (Å)
AChE(PDB ID : 4EY7)	 Donepezil	Hydrolase/ inhibiteur d'hydrolase	542	A, B	2,50
BuChE(PDB ID : 4BDS)	 Tacrine	Hydrolase	529	A	2,10

## II.2. Préparation des inhibiteurs

Dans cette étude, nous avons sélectionné une série de 29 molécules nouvellement synthétisées "les salicylanilides et les carbamates de 4-chlorophényl-N-monosubstitués [17]. (Figure III.3) comme inhibiteurs potentiels de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase.

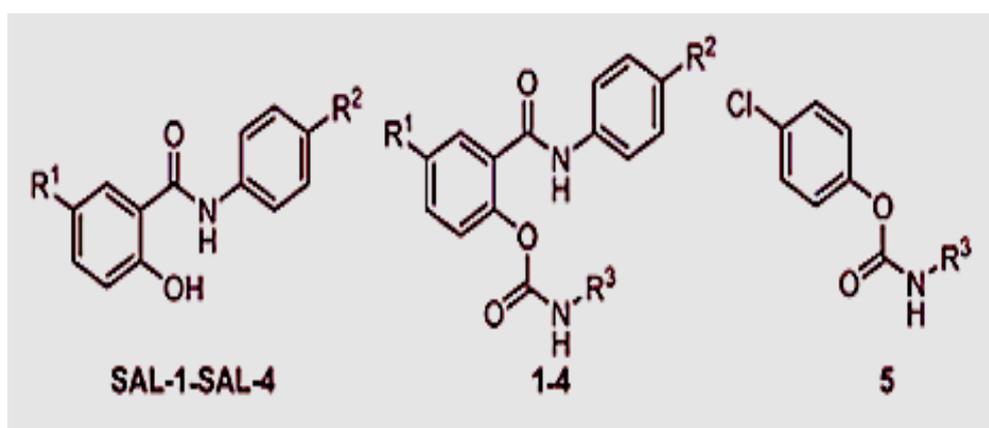


Figure III.3 : Structures de base des composés étudiées.

**Tableau III.2 :** Structures chimique des salicylanilides SAL-1 à SAL-4 et des carbamates 1 à 5et leurs valeurs IC50 pour l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase [17].

Ligands		Substitution			IC <sub>50</sub> (AChE) μM	IC <sub>50</sub> (BChE) μM
Comp*	Comp**	R1	R2	R3		
SAL-1	L1	H	H	-	49,71 ± 3,73	205,73 ± 12,15
1a	L2	H	H	Cyclohexyl	49,97 ± 0,93	89,96 ± 4,63
1b	L3	H	H	Phenyl	44,12 ± 1,62	122,31 ± 12,90
1c	L4	H	H	Benzyl	44,00 ± 0,08	69,33 ± 0,06
1d	L5	H	H	Phenethyl	57,33 ± 2,71	72,59 ± 4,08
1e	L6	H	H	Adamantan-1-yl	43,33 ± 0,78	122,25 ± 1,11
SAL-2	L7	Cl	F	-	48,27 ± 8,90	132,99 ± 15,81
2a	L8	Cl	F	Cyclohexyl	49,77 ± 4,32	80,13 ± 3,02
2b	L9	Cl	F	Phenyl	50,96 ± 0,85	235,28 ± 15,57
2c	L10	Cl	F	Benzyl	43,88 ± 0,69	125,13 ± 2,54
2d	L11	Cl	F	Phenethyl	61,00 ± 4,33	23,15 ± 0,68
2e	L12	Cl	F	Adamantan-1-yl	60,46 ± 0,36	170,03 ± 2,45
SAL-3	L13	Cl	Cl	-	76,53 ± 2,17	169,60 ± 3,09
3a	L14	Cl	Cl	Cyclohexyl	45,51 ± 0,62	70,75 ± 2,73
3b	L15	Cl	Cl	Phenyl	48,99 ± 1,53	143,00 ± 13,61
3c	L16	Cl	Cl	Benzyl	57,71 ± 0,32	129,68 ± 1,24
3d	L17	Cl	Cl	Phenethyl	51,50 ± 0,54	5,34 ± 0,21
3e	L18	Cl	Cl	Adamantan-1-yl	55,72 ± 1,23	104,48 ± 2,06
SAL-4	L19	Cl	Br	-	58,25 ± 4,87	118,74 ± 6,65
4a	L20	Cl	Br	Cyclohexyl	40,54 ± 0,78	55,49 ± 4,50
4b	L21	Cl	Br	Phenyl	37,40 ± 2,93	78,67 ± 0,22
4c	L22	Cl	Br	Benzyl	46,17 ± 0,39	68,34 ± 1,29
4d	L23	Cl	Br	Phenethyl	46,42 ± 0,29	43,84 ± 0,98
4e	L24	Cl	Br	Adamantan-1-yl	49,75 ± 2,75	71,55 ± 1,47
5a	L25	-	-	Cyclohexyl	53,71 ± 0,42	77,94 ± 1,77
5b	L26	-	-	Phenyl	45,24 ± 1,33	137,38 ± 6,99
5c	L27	-	-	Benzyl	58,80 ± 1,82	170,03 ± 7,96
5d	L28	-	-	Phenethyl	57,37 ± 0,57	145,05 ± 0,27
5e	L29	-	-	Adamantan-1-yl	57,63 ± 3,02	208,78 ± 0,24

Toutes les structures tridimensionnelles (3D) des composés ont été dessinées et optimisées à l'aide le logiciel Hyperchem 7.0 par la méthode de mécanique moléculaire en utilisant le champ de force MM+, suivi par un autre calcul basé sur la méthode semi-empirique AM1 [18]. Enfin, une base de données a été créée contenant tous les ligands convertis à l'extension \*.mdb dans le but d'utiliser comme entrée de logiciel MOE [19].

### **II.3 Le processus de docking moléculaire**

Le processus de docking consiste à rapprocher deux entités moléculaires : une petite molécule organique (ligand) avec un récepteur, généralement de nature protéique (enzyme) [20] dans le but de déterminer les différents modes d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des meilleurs orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur [21].

Il existe plusieurs logiciels pour faire cette simulation. Le programme MOE a été utilisé pour notre recherche dans deux raisons :

1<sup>ère</sup> : il est facile à manipuler et d'exécuter.

2<sup>ème</sup> : les résultats obtenus par ce logiciel sont importants et très significatifs dans plusieurs études de recherches.

#### **II.3.1 Etapes du Docking Moléculaire**

##### **II.3.1.1 Principe**

Connaître les structures 3D des cibles et des inhibiteurs pour calculer et d'étudier l'interaction d'une série de molécules avec l'enzyme.

##### **II.3.1.2 Structure de l'enzyme**

Nous avons besoins d'une structure 3D de la cible (enzyme) structures expérimentales : PDB On l'obtient grâce à trois méthodes suivantes :

- Diffraction des rayons X
- RMN
- Modélisation par homologie

Dans notre étude, nous avons choisi la méthode de diffraction des rayons X en raison de son excellente précision et le remplissage des cages de diffraction laisse peu ou pas d'ambiguïté.

Sur la base des défauts existants dans la structure, nous savons que : ions, molécules d'eau, détergents, glycols et anticorps, une purification enzymatique sera donc nécessaire pour simplifier et faciliter le processus d'amarrage moléculaire (qui ne prend pas de temps).

#### **II.4 Simulation de la dynamique moléculaire**

La méthode de simulation de la dynamique moléculaire est basée sur la deuxième loi de Newton ou l'équation du mouvement ; c'est une simulation du mouvement des atomes et des molécules d'un système donné. Elle est employée pour étudier les conformations des macromolécules et la compréhension des mécanismes réactionnels des protéines dans les structures biologiques. Le meilleur conformère des enzymes AChE et BuChE avec des ligands obtenus par le docking moléculaire a été suivi par un calcul de dynamique moléculaire.

Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel MOE. Le champ de force MMFF94x et l'algorithme NPA ont été utilisés pour définir les interactions du système. Des étapes et des protocoles de dynamique moléculaire ont été choisis pour optimiser l'équilibre du système à 100 ps, et la production a été effectuée à 500 ps tout en maintenant une température et une pression normales.

#### **II.5 Bioisostère**

Bio-isostère est un concept puissant largement appliqué dans le développement de médicaments et reste un facteur tactique important dans la pratique moderne de la chimie médicinale [22 ,23].

Bioisostère offre une valeur potentielle dans les campagnes de conception de médicaments en offrant la possibilité de sonder l'effet de la taille et de la forme stériques, la modulation des propriétés dipolaires et électroniques, la lipophilicité et la polarité, ou le pK<sub>a</sub> sur une réponse biologique, qui peut être un mimétisme fonctionnel ou un antagonisme de un régulateur biologique. En plus d'influencer la puissance et la fonction, les isotopes se sont avérés utiles pour résoudre les problèmes liés aux propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques, à la spécificité, à la toxicité et aux voies de stimulation de l'activité métabolique in vivo [22-24].

## **II.6 Propriétés ADME-T**

Un bon candidat médicament est une molécule ayant de bonnes propriétés pharmacocinétiques (système ADME) et une faible toxicité et effets secondaires [25].

Nous avons prédit in silico les propriétés physicochimiques de 29 molécules à l'aide de l'outil web SwissADME [5], dans le but d'étudier la biodisponibilité d'un médicament qui est dépend en grande partie de sa solubilité et de sa capacité à pénétrer la membrane intestinale, qui à son tour est liée aux propriétés physicochimiques du composé telles que la solubilité dans l'eau, LogP, le nombre de liaisons rotatives, la surface non polaire, etc. Les composés qui ne respectent pas la fameuse règle de cinq de Lipinski et les règles de Verber ont généralement une mauvaise pharmacocinétique Propriétés [26].

Nous avons également utilisé un programme PkCSM [27] qui joue un rôle important dans le filtrage des molécules médicamenteuses selon la quantité d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion et leur toxicité dans l'organisme. Il prédit le maximum de paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques qu'on veut évaluer. En important la structure chimique en question du format SMILES.

## **III. Résultats et discussion**

### **III.1. Simulation de docking moléculaire**

Le logiciel MOE est basé sur la méthode semi-flexible et est couramment utilisé pour le docking Cible-ligand, le ligand était considéré comme flexible et la chaîne principale de l'enzyme était maintenue figée, tandis que les chaînes latérales restaient flexibles. Il utilise le champ de force MMFF94x pour optimiser les conformations lors des calculs.

#### **III.1.1. Interaction : AChE–Ligands (enzyme : 4EY7)**

L'enzyme d'acétylcholinestérase constituée de plusieurs sites actifs. Le logiciel MOE 2014 nous a permis d'identifier et d'exposer les résidus formant des sites actifs (cavités) grâce à l'option « Site Finder » [28].

La cavité 1 a été choisie (voir **Tableau III.3**) pour effectuer notre étude de docking moléculaire pour les raisons suivantes :

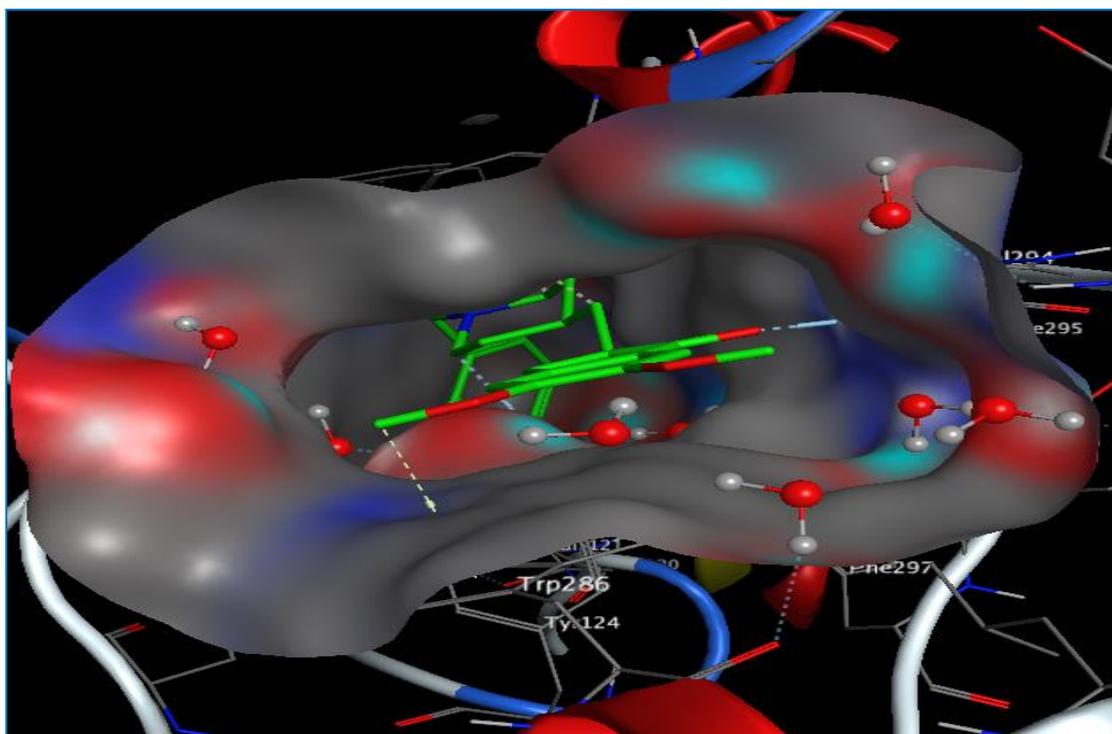
- Le ligand de référence (Donépezil) est complexé avec l'AChE.
- Le site 1 a un volume important par rapport autres cavités.
- Les mêmes résidus de site actif sont cités dans de la littérature.

**Tableau III.3 :** Différentes propriétés de la cavité 1 détectée par MOE de l’AChE.

Site	Size (a)	PLB (b)	Hyd (c)	Side (d)	Residues
1	202	3,86	57	96	1 :(GLN71 TYR72 VAL73 ASP74 THR75 LEU76 GLY82 THR83 TRP86 ASN87 PRO88 TYR119 GLY120 GLY121 TYR124 SER125 GLY126 ALA127 LEU130 TYR133 GLU202 SER203 TRP286 LEU289 GLN291 GLU292 SER293 VAL294 PHE295 ARG296 PHE297 TYR337 PHE338 TYR341 HIS447 GLY448 ILE451)

**a :** Le nombre de sphères alpha comprenant le site, **b :** Le score de Propension pour le ligand pour les résidus de contact dans le récepteur, **c :** Le nombre d’atomes de contact hydrophobes dans le récepteur, **d :** Le nombre d’atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur.

- Le site le plus favorable pour faire notre étude possède le volume le plus important, et complexé avec le ligand de référence (Co-cristallisé).
- La cavité sélectionnée pour notre étude de 4EY7 complexé avec le Donepezil est donnée dans la **Figure III.4**.



**Figure III.4:**Modèle simplifié et cavité sélectionnée de 4EY7.

Les énergies de score, les distances des interactions et RMSD pour les différents complexes sont reportées dans le tableau III.4. La visualisation des interactions de ces composés avec les résidus de site actif de l’AChE a été réalisée à l'aide du logiciel Discovery (*Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, 2020*), dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs de 4EY7 (**Figure III.5**).

**Tableau III.4** : S-score, IC<sub>50</sub>, RMSD et les interactions entre les meilleurs ligands (L3, L4) et les résidus du site actif de l’AChE (PDB ID : 4EY7).

Ligands	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	S-score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaison entre les atomes de ligands et résidus de site actif					
				Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Résidus	Catégories	Type de liaison	Distance (Å)
L3	44,12 $\pm$ 1,62	-8,432	1,789	O	HH	TYR341(A)	Hydrogen bond	Conventional H-bond	2,83
				H	OH	TYR124(A)	Hydrogen bond	Carbon H-bond	2,66
				6-ring	5-ring	TRP86(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,34
				6-ring	6-ring	TRP86(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	3,87
				6-ring	5-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,90
				6-ring	6-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	3,80
				6-ring	6-ring	PHE338(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,35
				6-ring	6-ring	TYR341(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,80
L4	44,00 $\pm$ 0,08	-8,238	2,030	O	H1	HOH856(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	3,08
				O	HH	TYP124(A)	Hydrogen bond	Conventional H-bond	3,04
				6-ring	5-ring	TRP86(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,33
				6-ring	6-ring	TRP86(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	3,86
				6-ring	5-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	5,35
				6-ring	6-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	3,97
				6-ring	6-ring	PHE338(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,36
				6-ring	6-ring	TYR341(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,90
Lréf (E20)	/	-11,339	0,320	N14	OD2	ASP74(A)	Electrostatic	Attractive Charge	5,02
				H14	O	HOH931(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	1,39
				H152	O	HOH955(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	2,63
				H283	O	HOH952(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	2,53
				O25	H1	HOH953(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	1,90
				O27	H1	HOH953(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	2,55
				O27	H2	HOH953(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	3,02
				H262	O	SER293(A)	Hydrogen bond	Carbon H-bond	2,83

			H282	OH	TYR72(A)	Hydrogen bond	Carbon H-bond	2,85
			N14	6-ring	TYR337(A)	Electrostatic	Pi-Cation	4,50
			H102	6-ring	TYR341(A)	Hydrophobic	Pi-Sigma	2,55
			6-ring	5-ring	TRP86(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,10
			6-ring	6-ring	TRP86(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,13
			6-ring	5-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	4,50
			6-ring	6-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	3,64
			6-ring	6-ring	TYR 341(A)	Hydrophobic	PI-PI stacked	5,02
			C28	6-ring	TYR72(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,44
			C28	5-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,31
			C26	6-ring	TRP286(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,36

D'après les résultats obtenus (tableau III.4), nous pouvons constater que les ligands L3, L4 forment des complexes ont une énergie de score plus faible (-8,432, -8,238 kcal/mol respectivement), par rapport aux autres complexes confirmé par l'existence d'un nombre important d'interactions au niveau de site actif de la cible, ce qui indique que ces complexes sont stables.

D'autre part, les complexes formés par ces ligands ayant des valeurs d'énergies score proches à celui de ligand de référence (énergie score=-11,339 kcal/mol).

L'analyse des résultats obtenus au cours de ce travail est basée sur les paramètres suivants :

- Energie score : plus l'énergie score du complexe est faible plus le complexe est stable.
- Liaisons hydrogènes : plus le nombre des liaisons hydrogènes est important, plus l'affinité est augmenté entre le ligand et l'enzyme.

Sachant que si la distance de la liaison hydrogène comprise entre 2,5 et 3,1, elle est considérée comme forte, et ceux entre 3,1 Å et 3,55 Å ont été considérés comme modérés. Les distances supérieures à 3,55 Å sont faibles (d'après A. Imberty et al [29]).

- Les interactions hydrophobiques : plus le nombre d'interactions est grand, plus la stabilité du complexe est élevée.
- La valeur de RMSD : la qualité de l'ajustement a également été évaluée à l'aide des valeurs RMSD du ligand avec les intervalles suivants :
  - rmsd 1,0 Å, bonne pose;
  - $1.0 \text{ \AA} < \text{rmsd} \leq 2,0 \text{ \AA}$ , pose proche;
  - $2.0 \text{ \AA} < \text{rmsd} \leq 3,0 \text{ \AA}$ , pose avec erreurs;
  - $\text{rmsd} > 3,0 \text{ \AA}$ , mauvaise pose [30].

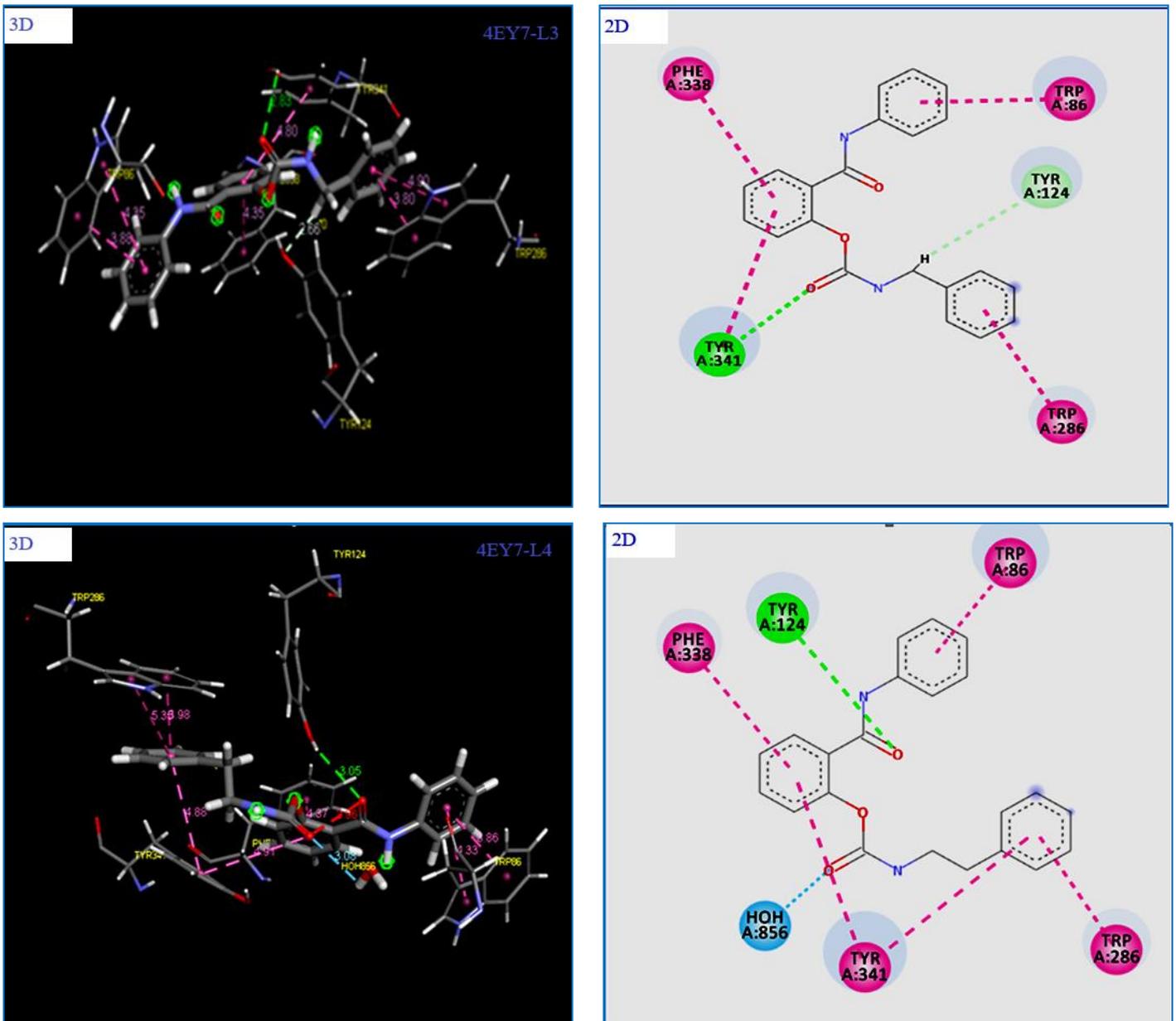
Le complexe formé (4EY7-L3) à une énergie de score faible: -8,432Kcal/mol. Le ligand L3 forme deux liaisons d'hydrogènes fortes [29], la première est établie entre l'atome d'O de ligand et le résidu TYR341 avec une distance 2,83 Å, et la deuxième est formée entre l'atome d'H de ligand et le résidu TYR124 avec une distance 2,66 Å. En plus ce ligand forme six interactions hydrophobiques (PI-PI stacked) avec les résidus suivants : TRP86 (distance 4,34 et 3,87 Å), TRP286 (distance 4,90 et 3,80 Å), PHE338 (distance 4,35 Å) et TYR341 (distance 4,80 Å) (**Voir Tableau III.4+ Figure III.5**).

D'autre part, la valeur RMSD (RMSD=1,789) obtenue pour L3 est inférieure à 2,0Å, donc cette valeur acceptable (pose proche). En plus, ce ligand a une valeur moyenne de  $IC_{50} = 44,12 \pm 1,62\mu M$  indiquant qu'il a la capacité d'inhiber l'enzyme 4EY7 (**Voir Tableau III.4**).

Le complexe formé (4EY7-L4) possède une énergie de score faible: 8,238Kcal/mol. Le ligand L4 établit deux liaisons d'hydrogène fortes [29], la première est établie entre l'atome d'O de ligand et la molécule d'eau HOH856(A) avec une distance 3,08 Å, et la deuxième est formée entre l'atome d'O de ligand et le résidu TYP124(A) avec une distance 3,04 Å. En plus ce ligand forme sept interactions hydrophobiques (PI-PI stacked) avec les résidus suivants : TRP86 (distance 4,33 et 3,86 Å), TRP286 (distance 5,35 et 5,35 Å), PHE338 (distance 4,36 Å) et TYR341 (distance 4,90 et 4,87 Å) (**Voir Tableau III.4+ Figure III.5**).

Par contre, la valeur de RMSD (2,030 Å) est obtenue pour L4 est légèrement supérieure à 2,0 Å, donc cette valeur est acceptable. Ce ligand a une valeur  $IC_{50}$  proche de celle du ligand précédent ( $IC_{50} = 44,00 \pm 0,08\mu M$ ) ont suggéré qu'il pourrait inhiber l'enzyme de l'ACHé. (**Voir Tableau III.4**).

Nous avons également pu observer que les deux composés forment des interactions avec la majorité des résidus du site actif de l'ACHé formés dans le cas de ligand de référence.



**Figure III.5 :** Schéma en 2D et 3D des interactions entre les meilleurs ligands (L3 et L4) et les résidus de site actif de l’AChE.

### III.1.2. Interaction : BuChE –Ligands (enzyme 2 :4BDS)

La cavité 1 a été choisie (voir Tableau III.5) pour effectuer notre étude de docking moléculaire pour les raisons suivantes :

- Le ligand de référence (Donépezil) est complexé avec le BuChE.
- Le site 1 a un volume important par rapport autres cavités.
- Les mêmes résidus de site actif sont cités dans de la littérature.

Tableau III.5 : Différentes propriétés de la cavité 1 détectée par MOE de la BuChE.

Site	Size (a)	PLB (b)	Hyd (c)	Side (d)	Residues
1	332	3,92	82	153	1:(GLN67 ASN68 ILE69 ASP70 GLN71 SER72 GLY78 SER79 TRP82 ASN83 PRO84 GLY115 GLY116 GLY117 GLN119 THR120 GLY121 TYR128 GLU197 SER198 ALA199 PRO230 TRP231 GLU238 ARG242 LEU273 LEU274 ASN275 GLU276 ALA277 PHE278 VAL280 TYR282 GLY283 THR284 PRO285 LEU286 SER287 VAL288 ASN289 ALA328 PHE329 TYR332 GLY333 ILE356 PHE357 PHE358 PRO359 GLY360 VAL361 TYR396 ASN397 PHE398 TRP430 MET434 MET437 HIS438 GLY439 TYR440 ILE442)

a : Le nombre de sphères alpha comprenant le site, b : Le score de Propension pour le ligand pour les résidus de contact dans le récepteur, c : Le nombre d'atomes de contact hydrophobes dans le récepteur, d : Le nombre d'atomes de contact de la chaîne latérale dans le récepteur.

- Le site le plus favorable pour faire notre étude possède le volume le plus important, et complexé avec le ligand de référence (Co-cristallisé).
- La cavité sélectionnée pour notre étude de 4BDS complexé avec le Tacrine est donnée dans la **Figure III.6**.

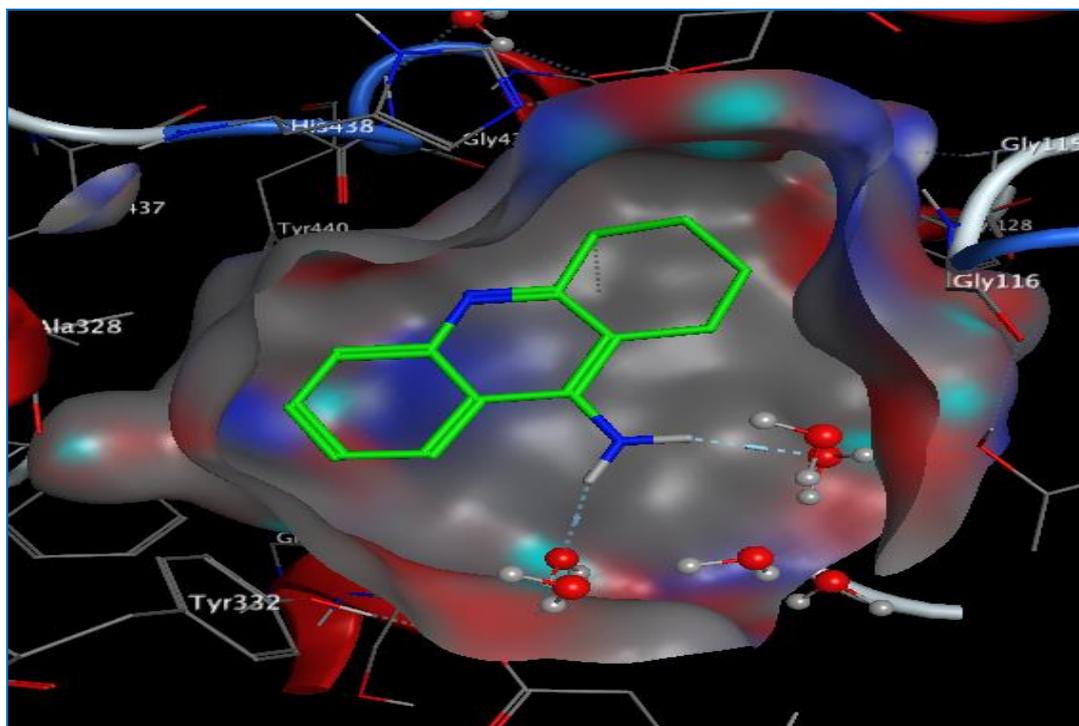


Figure III.6: Modèle simplifié et la cavité choisie de 4BDS.

Les énergies de score, les distances des interactions et RMSD pour les différents complexes sont reportées dans le tableau III.6. La visualisation des interactions de ces composés avec les résidus de site actif de BuChE a été réalisée à l'aide du logiciel Discovery (*Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, 2020*), dans le but de proposer de nouveaux inhibiteurs de 4BDS (**Figure III.7**).

**Tableau III.6** : S-score, IC<sub>50</sub>, RMSD et les interactions entre les résidus du site actif et les atomes des ligands sélectionnés (L8, L19) pour (PDB ID : 4BDS).

Ligands	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	S-score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaison entre les atomes de ligands et résidus de site actif					
				Atome de ligand	Atome impliqué dans l'AA	Résidus	Catégories	Type de liaison	Distance (Å)
L8	80,13 $\pm$ 3,02	-8,522	2,430	6-ring	O	HOH2055(A)	Hydrogen bond	Water H-Bond;	3,80
				O	H2	HOH2092(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	2,50
				O	H2	HOH2092(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	2,73
				O	HA2	GLY116(A)	Hydrogen bond	Carbon H-bond	2,35
				F	HA	PRO285(A)	Hydrogen bond	Carbon H-bond	2,42
				F	O	PRO285(A)	Halogen	Halogen (Fluorine)	3,05
				6-ring	HD2	HIS438(A)	Hydrophobic	Pi-Sigma	2,94
				6-ring	5-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4,52
				6-ring	6-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	5,24
				6-ring	5-ring	TRP231(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	5,14
				6-ring	6-ring	TRP231(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4,43
				6-ring	6-ring	PHE329(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	5,23
				6-ring	6-ring	TYR332(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4,19
				6-ring	5-ring	HIS438(A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5,10
				Cl	CB	ALA328(A)	Hydrophobic	Alkyl	4,45
				Cl	5-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,01
				Cl	6-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,08
				Cl	6-ring	TYR440(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,09
6-ring	HG23-CG2	VAL288(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,46				
L19	118,74 $\pm$ 6,65	-9,560	1,960	O	H2	HOH2012(A)	Hydrogen bond	Water H-bond	2,67
				O	HN	GLY116(A)	Hydrogen bond	Conventional H-bond	2,05

				O	HN	GLY117(A)	Hydrogen bond	Conventional H-bond	2,89
				O	HG	SER198 (A)	Hydrogen bond	Conventional H-bond	2,82
				O	HB1	SER198 (A)	Hydrogen bond	Carbon H-bond	2,63
				6-ring	5-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5,38
				6-ring	5-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	4,62
				6-ring	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped	5,37
				Cl	HD11-CD1	ILE442 (A)	Hydrophobic	Alkyl	5,00
				Br	CG	LEU286 (A)	Hydrophobic	Alkyl	4,23
				Br	HG23-CG2	VAL288(A)	Hydrophobic	Alkyl	5,09
				Cl	6-ring	TRP82 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,18
				Br	5-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	3,83
				Br	6-ring	TRP231 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,22
				Cl	5-ring	HIS438 (A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,54
				6-ring	HG23-CG2	VAL288(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,49
				6-ring	CB	ALA328(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,13
Lréf (THA)	/	-6,201	0,607	6-ring	5-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4,49
				6-ring	5-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	3,79
				6-ring	6-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked	4,69
				6-ring	5-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,91
				6-ring	6-ring	TRP82(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,44
				6-ring	5-ring	HIS438(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	5,22
				6-ring	CB	ALA328(A)	Hydrophobic	Pi-Alkyl	4,46

D'après les résultats obtenus (**Tableau III.6**), nous pouvons constater que les ligands L8, L19 forment des complexes ont une énergie de score plus faible (-8,522, -9,560 kcal/mol respectivement), par rapport aux autres complexes (voir L'annexe) confirmé par l'existence d'un nombre important d'interactions au niveau de site actif de la cible, ce qui indique que ces complexes sont stables.

D'autre part, les complexes formés par ces ligands ayant des valeurs d'énergies score plus faible à celui de ligand de référence (énergie score=-6,201 kcal/mol).

L'analyse des résultats obtenus basés sur les critères qui sont décrits dans la partie précédente.

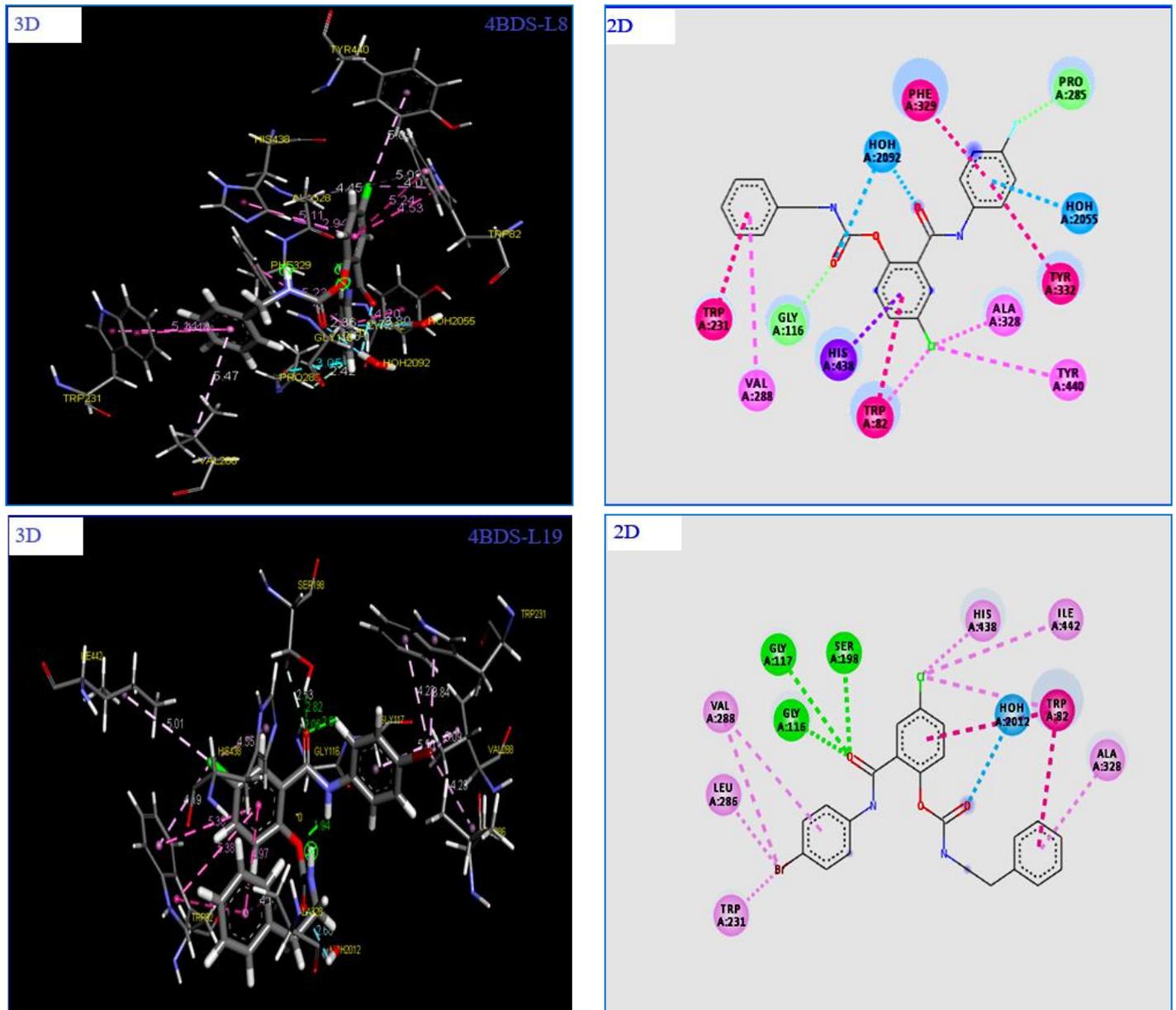
D'après le tableau III.6, nous observons que le complexe 4BDS-L8 a une énergie de score faible: -8,432Kcal/mol. Le ligand L8 forme cinq liaisons d'hydrogènes fortes [29], trois sont établies entre ce ligand et les molécules d'eau suivantes : HOH2055, HOH2092 (3,80, 2,50, 2,73 Å), et deux autres avec les résidus GLY116 et PRO285 (distance : 2,35 et 2,42 Å). Une autre interaction de type Halogen (Fluorine) se forme entre l'atome F de ligand et le résidu PRO285 avec une distance 3,05 Å.

En plus ce ligand forme treize interactions hydrophobiques avec les résidus de site actif suivants : HIS438 (distance 2,94 Å), TRP82 (distance 4,52, 5,24, 4,01 et 5,08 Å), TRP231 (distance 5,14 et 4,43 Å), PHE329 (distance 5,23 Å), TYR332 (distance 4,19 Å), HIS438 (distance 5,10 Å), ALA328 (distance 4,45 Å), TYR440 (distance 5,09 Å) et VAL288 (distance 5,46 Å) (Voir Tableau III.6+ Figure III.7). D'autre part, ce ligand possède une valeur moyenne de RMSD (2,430 Å) et une valeur de  $IC_{50}=80,13 \pm 3,02\mu M$  (Voir Tableau III.6).

De la même manière, on constate que le complexe 4BDS-L8 a une énergie de Score faible (-9,560 Kcal/mol) et le ligand L19 établit cinq liaisons hydrogènes fortes avec les résidus suivants : HOH2012 (distance 2,67 Å), GLY116 (distance 2,05 Å), SER198 (distance 2,82 Å), GLY117 (distance 2,89 Å) SER198 (distance 2,63 Å). Douze interactions hydrophobiques ont été apparus entre le ligand L19 et les résidus suivants: TRP82 (distances 5,38 et 4,62, 5,37 et 4,18 Å), résidu ILE442 (distance 5,00 Å), LEU286 (distance 4,23 Å), VAL288 (distances : 5,09 et 5,49 Å), résiduTRP231 (distances : 3,83 et 4,22 Å), HIS438 (distance 4,54 Å), et ALA328 (distance 4,13 Å).

D'autre part, la valeur de RMSD (1,960Å) est obtenue pour ligand L19 est inférieur à 2,0 Å, donc cette valeur est acceptable (pose proche). Ce ligand possède une valeur important de  $IC_{50}= 118,74 \pm 6,65\mu M$  et formé plus d'interactions avec les résidus de site actif du récepteur comparant au complexe 4BDS-L8, qui indique qu'il a une tendance élevé pour inhiber l'enzyme 4BDS.

L'inhibiteur L19 possède la plus petite énergie score (-9,560 Kcal/mol) par rapport aux complexes 4BDS-L8 et 4BDS-tacrine, ceci qui signifié que ce complexe est le plus stable.



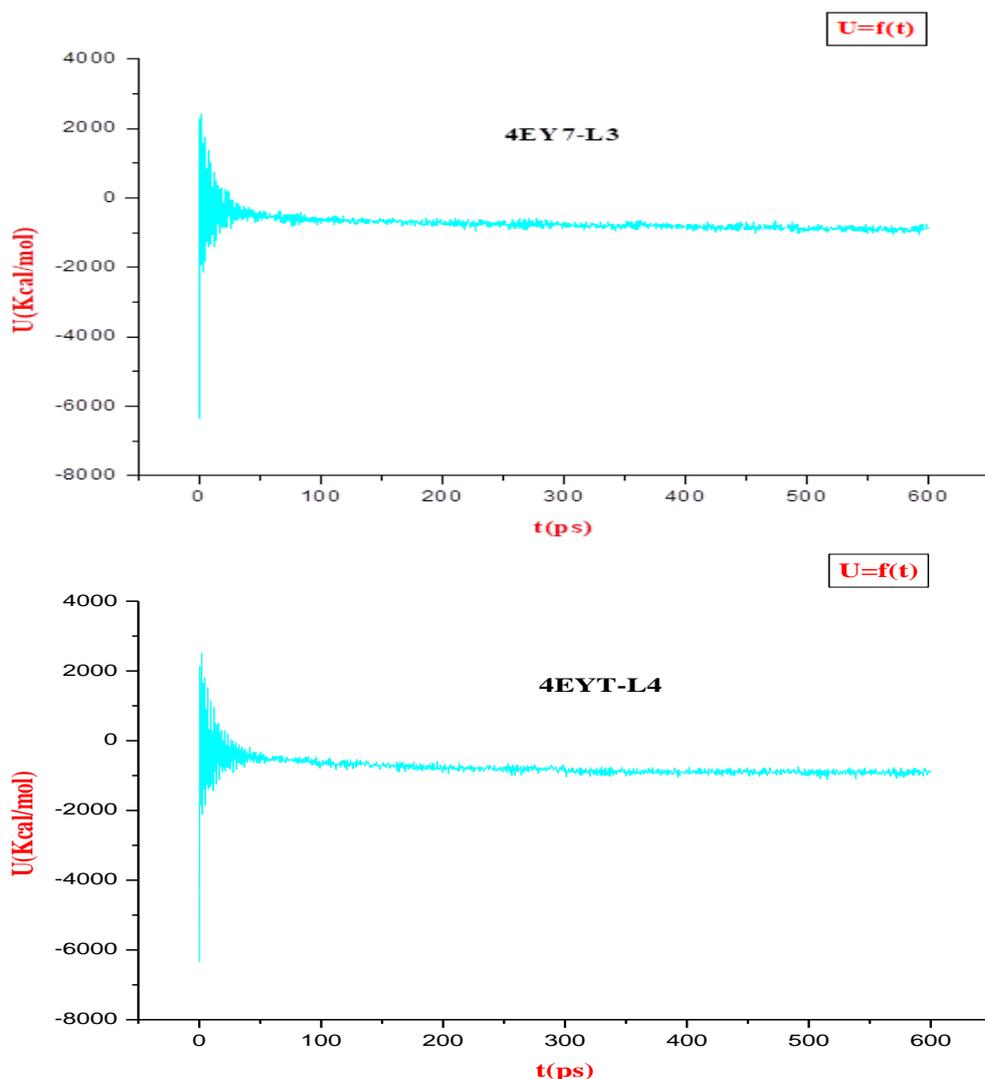
**Figure III.7 :** Schéma en 2D et 3D des interactions entre les meilleurs ligands (L8 et L19) et les résidus de site actif de le 4BDS.

### III.2. Dynamique moléculaire

Les interactions assurent la formation des complexes, mais ces derniers peuvent ne pas être stables dans des conditions de la dynamique moléculaire. Pour cela, les meilleurs complexes obtenus dans les calculs de docking moléculaire ont été confirmée par des calculs de dynamique moléculaire et la simulation a été exécutée pendant 600 ps (100 ps d'équilibre et 500 ps de production) pour vérifier la stabilité des complexes étudiés.

### III.2.1 Interaction : AChE–Ligands (PDB: 4EY7)

La figure III.8 montre la variation de l'énergie potentielle des deux complexes 4EY7-L3 et 4EY7-L4 en fonction du temps lors de simulations de dynamique moléculaire.

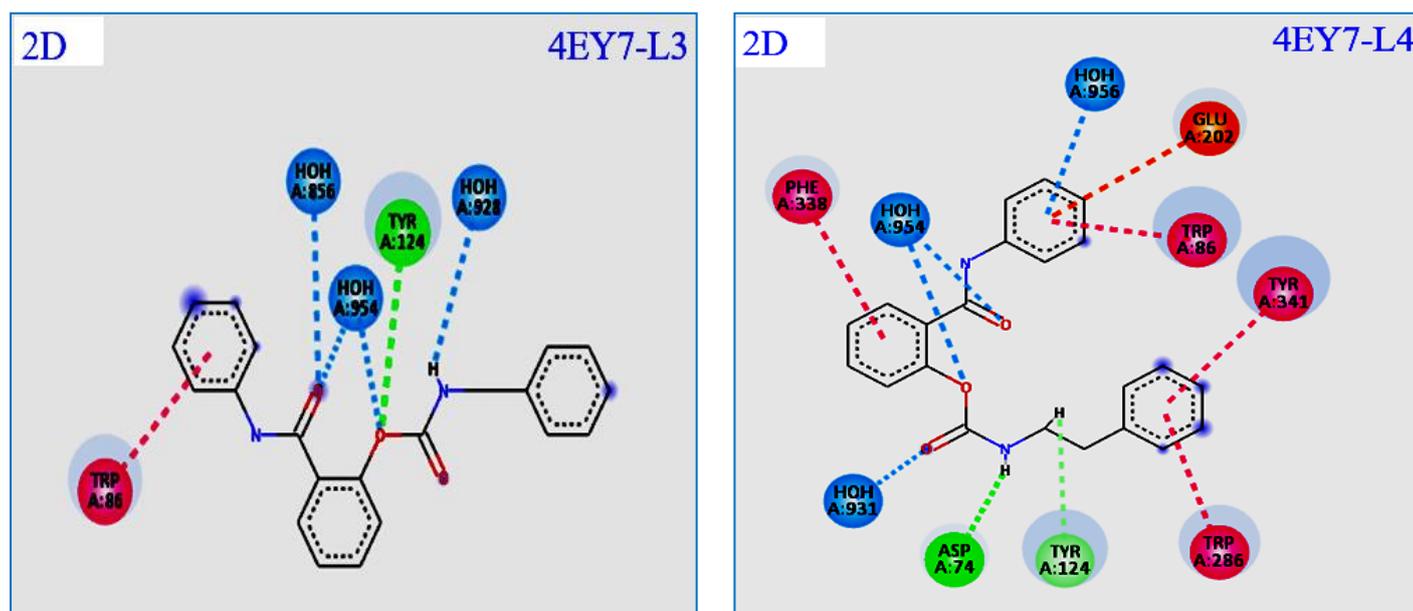


**Figure III.8:** Variation de l'énergie potentielle des 2 complexes (4EY7-L3 et 4EY7-L4) en fonction du temps.

Les courbes des différents complexes (4EY7-L3 et 4EY7-L4) montrent que l'énergie potentielle variant de 2500 à -6500 kcal/mol au cours des premières 100 Pico. La seconde, nous notons également une variation de l'énergie potentielle: -619,114 à -682,920 kcal/mol pour le premier complexe et -707,320 a -900,015 kcal/mol pour le deuxième complexe, dans la deuxième partie de l'intervalle entre 100 et 300 Pico secondes, et finalement, dans le dernier

intervalle entre 300 et 600 Pico seconde, nous avons une stabilité de variation l'énergie potentielle.

On constate que les deux courbes des complexes étudiés montrent une stabilité qui commence à partir de 300 ps.



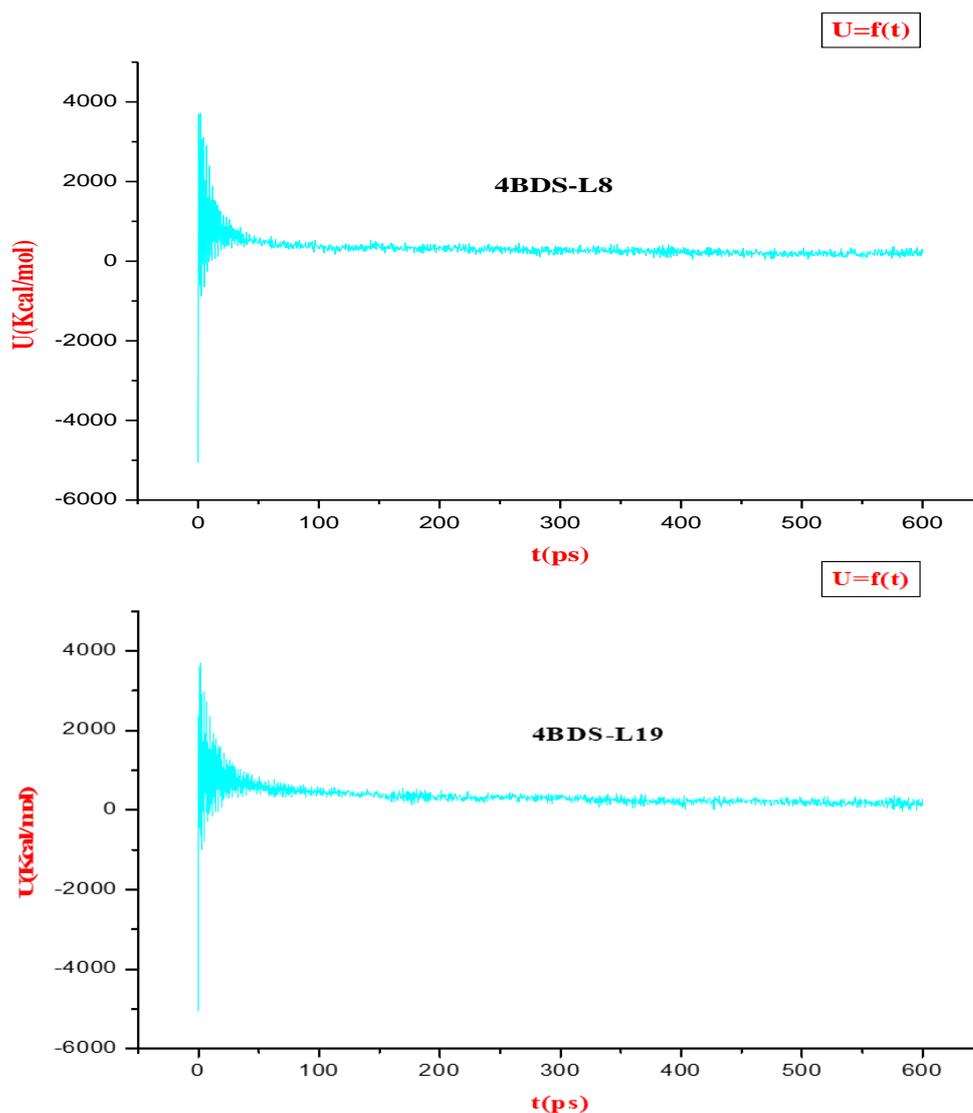
**Figure III.9:** Schéma en 2D des interactions entre les ligands L3 et L4 et les résidus de site actif de le AChE après simulation de DM.

D'après le la figure III.9, nous pouvons facilement voir que selon la simulation de la dynamique moléculaire, le composé L3 garde les deux types d'interactions avec les résidus de sites actifs (TYR 124 et TRP 86) de la cible (AChE) comparant avec les résultats de docking moléculaire sauf qu'il y a quatre nouvelles interactions de type d'hydrogéné qui sont créés par ce ligand après le calcul de dynamique moléculaire.

D'autre part, le composé L4 conserve les cinq types d'interactions avec les résidus de sites actifs (TYR 124, TYR341, TRP 86, TRP286, PHE 338) de la cible (AChE) comparant avec les résultats de docking moléculaire. Cependant, il existe 6 nouvelles interactions (5 interactions de type hydrogène et une interaction électrostatique) qui sont créés par ce ligand après le calcul de dynamique moléculaire (**Figure III.9**).

**III.2.2 Interaction : BuChE –Ligands (PDB :4BDS)**

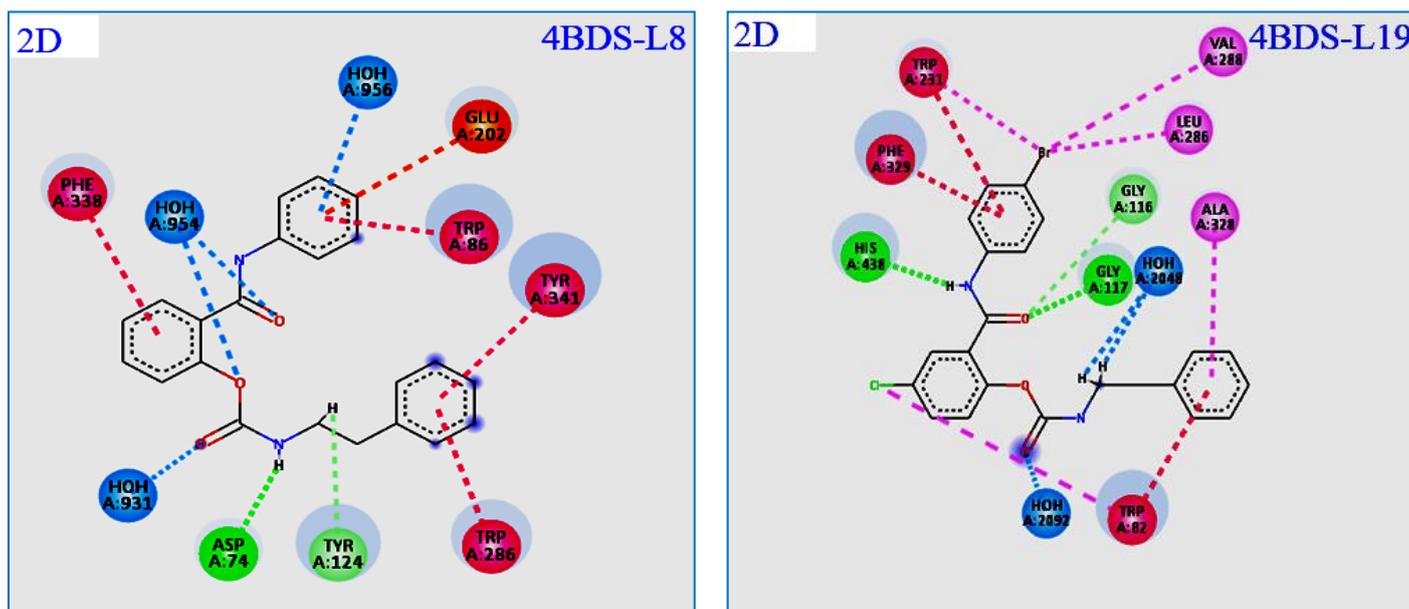
La figure III.10 montre la variation de l'énergie potentielle des deux complexes 4BDS-L8 et 4BDS-L19 en fonction du temps lors de simulations de dynamique moléculaire.



**Figure III.10:** Variation de l'énergie potentielle des 2 complexes (4BDS-L8 et 4BDS-L19) en fonction du temps.

Les courbes des différents complexes (4BDS-L8 et 4BDS-L19) montrent une fluctuation d'énergie potentielle variant de 3500 à -5000 kcal/mol au cours des premières 100 Pico. La seconde, nous notons également une variation de l'énergie potentielle: 306,778 à 355,883

kcal/mol pour le premier complexe et 455,146 a 393,682 kcal/mol pour le deuxième complexe, dans la deuxième partie de l'intervalle entre 100 et 300 Pico secondes, et finalement, dans le dernier intervalle entre 300 et 600 Pico seconde, nous avons une stabilité d'énergie potentielle. On constate que les deux courbes des complexes étudiés montrent une stabilité qui commence à partir de 300 ps.



**Figure III.11:** Schéma en 2D des interactions entre les ligands L8 et L19 et les résidus de site actif de le BuChE après simulation de DM.

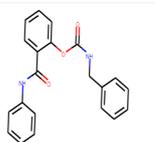
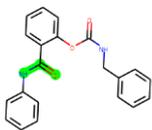
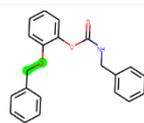
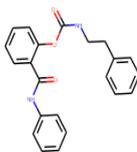
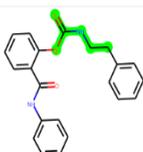
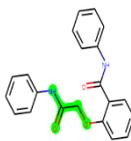
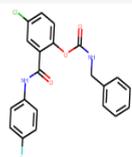
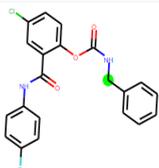
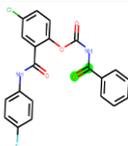
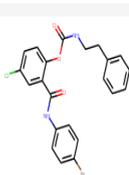
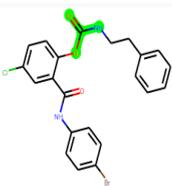
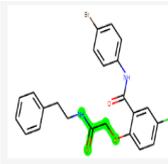
Selon la figure ci-dessus, nous avons remarqué facilement que, le composé L8 conservé quatre types d'interactions avec les résidus de sites actifs (HOH 2055, TYR 332, ALA 328, TYR 440) de la cible (BChE) comparant avec les résultats de docking moléculaire et il y a 5 nouvelles interactions (2 types hydrogène, 2 halogène et 1 hydrophobe) qui sont créés par ce ligand après le calcul de dynamique moléculaire.

En plus, le composé L19 garde six types d'interactions avec les résidus de sites actifs (ALA 328, VAL 288, TRP 86, TRP 231, LEU 286, HIS 438) de la cible (BChE) comparant avec les résultats de docking moléculaire mais, il y a cinq nouvelles interactions (3 interactions de type hydrogène et 2 interaction dihydrogène) qui sont créés par ce ligand après le calcul de dynamique moléculaire (**Figure III.11**).

### III.3. Remplacement bioisostérique

Nous avons appliqué la méthode bioisostère dans le but d'identifier des nouveaux analogues des ligands L3, L4, L8 et L19 en utilisant le site web molopt (<http://xundrug.cn/molopt>).

Tableau III.7: Différents analogues des ligands L3, L4, L8 et L19 obtenus par in silico bioisostérique.

Ligands	Structures	Remplaçable Groupe	Transformation en précédent Études		Structures analogiques	Smiles
<b>AChE</b>						
L3			Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 3715-3720 [31]	Analog-1		<chem>O=C(NCc1ccccc1)Oc1cccc1OCc1ccccc1</chem>
L4			J. Med. Chem., 1987, 30, 62-67[32]	Analog-2		<chem>O=C(COc1ccccc1C(=O)Nc1ccccc1)Nc1ccccc1</chem>
<b>BuChE</b>						
L8			J. Med. Chem., 2015, 58, 7634-7658 [34]	Analog-8		<chem>O=C(NC(=O)c1cccc(c1)Oc1ccc(Cl)cc1C(=O)Nc1ccc(F)cc1</chem>
L19			ACS Med. Chem. Lett., 2011, 2, 224-229 [35]	Analog-19		<chem>O=C(COc1ccccc1C(=O)Nc1ccc(Br)cc1)NCCc1ccccc1</chem>

En utilisant la transformation des substitutions bioisostere, nous avons obtenu 1 analogue pour chaque composé L3, L4, L8 et L19. Le changement de groupe des quatre meilleurs composés L3, L4, L8 et L19 dépend des résultats de docking et dynamique moléculaire, cela signifie que nous avons essayé d'identifier le fragment qui ne forme pas d'interaction avec le site actif de l'AChE (dans le cas de L3 et L4) et le site actif de BuChE (dans le cas L8 et L19).

Finalement, à travers cette méthode nous avons identifié 1 analogue pour chaque composé qui possède une activité élevée et bonne affinité avec les deux enzymes étudiées.

### III.4. Évaluation des propriétés ADME

#### III.4.1 Propriétés physico-chimiques

ADME est une méthode proposée pour sélectionner des ligands qui respectent les différentes règles, à savoir : Lipinski [36], Veber [37] et Egan [38]. Ces calculs ont été effectués à l'aide du lien suivant : <http://www.swissadme.ch/index.php>. Dans cette étude, nous avons sélectionné les 4 ligands et leurs analogues pour évaluer les propriétés ADME. Les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau III.8.

**Tableau III.8:** Différents paramètres physico-chimique pour les composés L3, L4, L19, et L8 et leurs analogues.

Ligands/ Analogues	Propriétés physico-chimique						Drug Likeness		
	TPSA (Å <sup>2</sup> )	n-ROT	MW (g/mol)	MLog P WLogP	n-HA	n-HD	Lipinski	Veber	Egan
	(0~140)	(0~11)	(100~500)	(0~5)	(0~12)	(0~7)			
<b>AChE</b>									
L3	67,43	8	346,38	3,57 3,88	3	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée
Analogue	47,56	8	333,38	3,80 4,25	3	1	Acceptée	Acceptée	Acceptée
L4	67,43	9	360,41	3,79 4,08	3	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée
Analogue	67,43	8	346,38	3,03 3,57	3	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée
<b>BuChE</b>									
L8	67,43	8	398,81	4,43 5,10	4	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée
Analogue	84,50	8	412,80	3,82 4,89	5	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée
L19	67,43	9	473,75	4,86 5,50	3	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée
Analogue	67,43	10	487,77	4,25 4,90	3	2	Acceptée	Acceptée	Acceptée

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

L'analyse des résultats obtenus montre que tous ligands et leurs analogues présentent un nombre significatif de donneurs de liaisons hydrogène <7 (n-HD : (0~7)) et accepteurs <12 (n-HA : (0~12)). De plus, ces composés ont des masses moléculaires comprises entre 100 et 500 g/mol, les valeurs MLogP entre 3,03 et 4,86, et un indicateur supplémentaire de la flexibilité

d'un composé connu sous le nom de nombre de liaisons rotatives (NRB); Les valeurs nROTB sont <11. D'autre part, ces composés ont des leurs valeurs de TPSA inférieures à 140 Å, ceci signifie que tous ces composés sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique.

De plus, nous pouvons observer que tous les composés respectent les 3 règles (Lipinski, Veber et Egan). D'après ces résultats, nous pouvons confirmer que ces ligands n'induit aucune biodisponibilité orale et possède de bonnes propriétés physico-chimiques et il pourrait être sélectionné comme des inhibiteurs actif par voie oral de la maladie d'Alzheimer.

### III.4.2 Propriétés pharmacocinétiques

Nous avons ajouté l'analyse des propriétés pharmacocinétiques afin de pouvoir confirmer si nos composés et leurs analogues peuvent être proposés comme candidat-médicament. Ces propriétés sont appelées ADME-T (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité).

Tous les calculs ont été effectués en utilisant le site pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>), et ils sont donnés dans le tableau III.9.

**Tableau III.9:** ADMET/propriétés pharmacocinétiques des composés sélectionnés L3, L4, L19, et L8 et leurs analogues.

ADME	Paramètres	AChE				BuChE			
		L3	Analog	L4	Analog	L8	Analog	L19	Analog
Absorption	Caco2 (10 <sup>-6</sup> cm/s)	0,603	1,449	0,593	1,086	0,683	0,882	0,62	0,726
	HIA %	91,497	92,798	91,991	92,9	89,361	90,434	88,934	90,87
Distribution	CNS (log PS)	-1,83	-0,594	-1,895	-2,136	-1,759	-1,906	-1,65	-2,095
	BBB (log BB)	-0,007	0,017	-0,105	-0,136	0,033	-0,271	-0,218	-0,259
Métabolisme	CYP1A2 inhibitor	Yes	No						
	CYP2C19 Inhibitor	Yes							
	CYP2D6 substrate	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No

	<b>CYP3A4 substrate</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Excrétion</b>	<b>Renal OCT2 substrate</b>	No	No	No	No	No	Yes	No	No
	<b>Total Clearance (log mL/min/kg)</b>	0,148	0,481	0,179	0,074	-0,354	-0,462	0,737	-0,305
<b>Toxicité</b>	<b>Hepatotoxicity</b>	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
	<b>Toxicité AMES</b>	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No

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

D'après l'analyse du tableau III.9, on peut noter que : 1- Les composés et leurs analogues présentent des valeurs de Caco-2 supérieures à  $-5,15$  ( $> -5,15$  cm/s), ce qui confirme que ces composés avaient une bonne perméabilité. De plus, il apparaît que tous les composés et leurs analogues ont des valeurs HIA supérieures à 30 %, ce qui signifie que les candidats administrés par voie orale sont absorbés du système gastro-intestinal dans la circulation sanguine du corps humain. 2- Les composés et leurs analogues ne sont pas capables de pénétrer dans le SNC confirmé par les valeurs de logPS qui sont comprises entre :  $-3 < \logPS < -2$ . De plus, les valeurs de logBB de ces composés et leurs analogues indiquent que les composés traversent facilement la barrière hémato-encéphalique (**Tableau III.9**). 3- Les données de ce tableau peuvent faire apparaître que les composés et leurs analogues sont des inhibiteurs du CYP1A2 and CYP2C19 sauf l'analogue de ligand L19 est n'est inhibiteur de CYP1A2. De plus, tous les analogues ne sont pas des substrats du CYP2D6 et ils sont des substrats de CYP3A4. 4- Une analyse plus approfondie du tableau a montré que tous les candidats ne sont pas susceptibles d'être un substrat OCT2. De plus, on voit clairement que ces composés ont une faible clairance ( $< 5$  mL/min/kg) (**Tableau III.9**). 5- Par ailleurs, tous ces composés montrés une risque hépato-toxicité sauf l'analogue de ligand L4. Cependant, tous les composés L3 et L8 et les analogues des ligands L4 et L19 ne présentent aucune toxicité d'AMES.

#### IV. Les références

- [1] Nicola, A. M., Albuquerque, P., Paes, H. C., Fernandes, L., Costa, F. F., Kioshima, E. S., ... & Felipe, M. S. (2019). Antifungal drugs: New insights in research & development. *Pharmacology & therapeutics*, 195, 21-38.
- [2] Vasava, M. S., Nair, S. G., Rathwa, S. K., Patel, D. B., & Patel, H. D. (2019). Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 66(1), 12-19.
- [3] Henderson, L. (2020). Quantum reaxiomatisations and information-theoretic interpretations of quantum theory. *Studies in History and Philosophy of Science Part B: Studies in History and Philosophy of Modern Physics*, 72, 292-300.
- [4] Fontana, E. (2005). Les inhibiteurs "suicides" des Cytochromes P450: Etablissement d'une banque de données, mise au point d'un test de screening et études structures-activité concernant des substrats furaniques du CYP 3A4 (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).
- [5] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (1995). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017; 7: 42717.
- [6] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *Journal of chemical information and modeling*, 54(12), 3284-3301.
- [7] Silver, A. (1974). The biology of cholinesterases. *Frontiers of biology*, 36, 426-447.
- [8] Greig, N. H., Lahiri, D. K., & Sambamurti, K. (2002). Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *International Psychogeriatrics*, 14(S1), 77-91.
- [9] Lane, R. M., Potkin, S. G., & Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(1), 101-124.
- [10] Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*, 11(3), 315-335.
- [11] Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., Cassidy, M. S., Gary, E. N., Love, J., ... & Height, J. J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of medicinal chemistry*, 55(22), 10282-10286.

- [12] M. Bryson, P. Benfield,: « Donepezil: New Drug Profile ». *Drugs and Aging*; 10(3): 234–9, **1997**.
- [13] Nachon, F., Carletti, E., Ronco, C., Trovaslet, M., Nicolet, Y., Jean, L., & Renard, P. Y. (2013). Crystal structures of human cholinesterases in complex with huprine W and tacrine: elements of specificity for anti-Alzheimer's drugs targeting acetyl- and butyryl-cholinesterase. *Biochemical Journal*, 453(3), 393-399.
- [14] Hof, P. R., & Mobbs, C. V. (Eds.). (2001). *Functional neurobiology of aging*. Elsevier.
- [15] Maréchal, Y. (2006). *The hydrogen bond and the water molecule: The physics and chemistry of water, aqueous and bio-media*. Elsevier.
- [16] Klebe, G. (2006). Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. *Drug discovery today*, 11(13-14), 580-594.
- [17] Krátký, M., & Vinšová, J. (2016). Salicylanilide N-monosubstituted carbamates: Synthesis and in vitro antimicrobial activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(6), 1322-1330.
- [18] Stewart, J. J. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular modeling*, 13, 1173-1213.
- [19] Ccgi, M. (2016). *Molecular operating environment (MOE)*, 2013.08. Chemical Computing Group Inc., Montreal, 354.
- [20] May, A., Eisenhardt, S., Schmidt-Ehrenberg, J., & Cordes, F. (2003). Rigid body docking for virtual screening.
- [21] Corbeil, C. R., Englebienne, P., & Moitessier, N. (2007). Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 1. Development and validation of FITTED 1.0. *Journal of chemical information and modeling*, 47(2), 435-449.
- [22] Salmon, J. A., Garland, L. G., Hoyle, B. D., Costerton, J. W., Seiler, N., Raeburn, D., ... & Burger, A. (1991). Isosterism and bioisosterism in drug design. *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques*, 287-371.
- [23] Patani, G. A., & LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. *Chemical reviews*, 96(8), 3147-3176.
- [24] Meanwell, N. A. (2011). Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 54(8), 2529-2591.

- [25] Jian-Bo, T. O. N. G., Zhang, X., Ding, L. U. O., & Shuai, B. I. A. N. (2021). Molecular design, molecular docking and ADMET study of cyclic sulfonamide derivatives as SARS-CoV-2 inhibitors. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 49(12), 63-73.
- [26] Mandlik, V., Bejugam, P. R., & Singh, S. (2016). Application of artificial neural networks in modern drug discovery. In *Artificial neural network for drug design, delivery and disposition* (pp. 123-139). Academic Press.
- [27] Pires DE, Blundell TL, Ascher DB (2015) pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9):4066-4072.
- [28] Murcko, M. A. (1995). Computational methods to predict binding free energy in ligand-receptor complexes. *Journal of medicinal chemistry*, 38(26), 4953-4967.
- [29] Imberty, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modelling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631-642.
- [30] Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sotriffer, C. A., & Malawska, B. (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5608-5632.
- [31] Klingler, O., Matter, H., Schudok, M., Donghi, M., Czech, J., Lorenz, M., ... & Schreuder, H. (2004). Structure-based design of amidinophenylurea-derivatives for factor VIIa inhibition. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(14), 3715-3720.
- [32] Musser, J. H., Chakraborty, U., Bailey, K., Sciortino, S., Whyzmuzis, C., Amin, D., & Sutherland, C. A. (1987). Synthesis and antilipolytic activities of quinolyl carbanilates and related analogs. *Journal of medicinal chemistry*, 30(1), 62-67.
- [34] Thomas, M. P., & Potter, B. V. (2015). Discovery and development of the aryl O-sulfamate pharmacophore for oncology and women's health. *Journal of medicinal chemistry*, 58(19), 7634-7658.
- [35] Romine, J. L., St. Laurent, D. R., Leet, J. E., Martin, S. W., Serrano-Wu, M. H., Yang, F., ... & Snyder, L. B. (2011). Inhibitors of HCV NS5A: from iminothiazolidinones to symmetrical stilbenes. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(3), 224-229.

[36] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 4-17.

[37] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.

[38] Egan, W. J., Merz, K. M., & Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of medicinal chemistry*, 43(21), 3867-3877.



## **Conclusion générale**

## Conclusion générale

Les recherches présentées dans ce mémoire portent principalement sur l'utilisation de plusieurs approches théoriques de la modélisation moléculaire en contexte découverte de nouveaux inhibiteurs de la maladie d'Alzheimer, tels que l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase (BChE).

Dans un premier temps, nous avons sélectionné une série nouvellement synthétisés (dérivés de des carbamates de Salicylanilide-N-monosubstitués et de 4-Chlorophényl-N-monosubstitués) notre étude. A l'aide d'une simulation de docking moléculaire, nous avons étudié l'affinité de cette série des molécules et les deux enzymes (AChE et la BuChE) qui sont impliquées dans la maladie d'Alzheimer afin d'étudier les mécanismes régissant l'évolution de cette dernière. La discussion des résultats obtenus basée sur trois paramètres : l'énergie score, la valeur de RMSD, le type des interactions existantes entre les molécules testées et les résidus de site actif des deux enzymes (AChE et le BuChE) et leurs distances.

Le calcul de docking moléculaire a révélé que les ligands : L3 et L4 sont meilleurs inhibiteurs dans le cas de l'AChE, et que les ligands L8 et L19 dans le cas de BuChE ceci justifie par l'énergie de score faible des complexes formés (4EY7-L3, 4EY7-L4, 4BDS-L8 et 4BDS-L19) par rapport ou autre complexes, ainsi que la présence des différents types d'interactions (principalement les liaisons hydrogène et hydrophobiques) entre ces molécules et les résidus de site actif des deux enzymes (AChE et le BuChE). Ensuite, les résultats de dynamique moléculaire ont confirmé que les meilleurs complexes formés dans les deux cas AChE (L3, L4) et BuChE (L8, L19) ont gardé presque les mêmes types d'interactions obtenus dans l'étude de docking moléculaire, à l'exception de la formation de quelques nouvelles modes d'interactions au sein des quatre complexes.

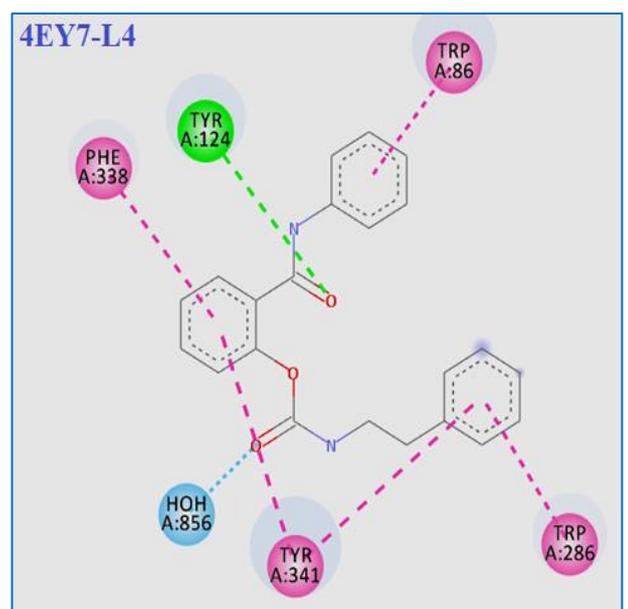
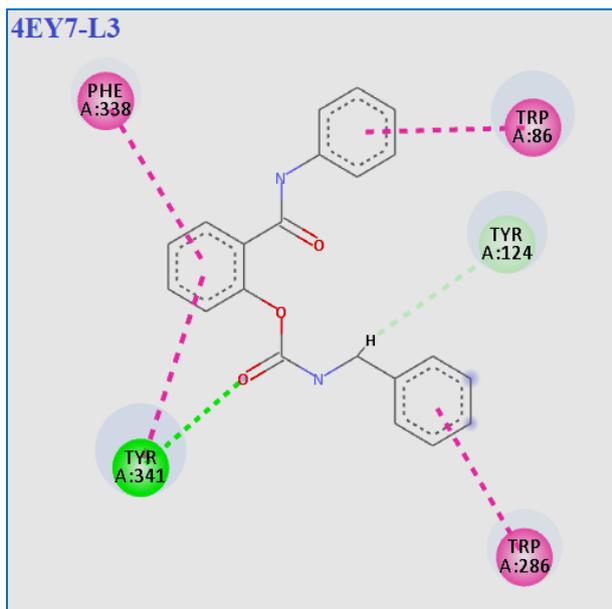
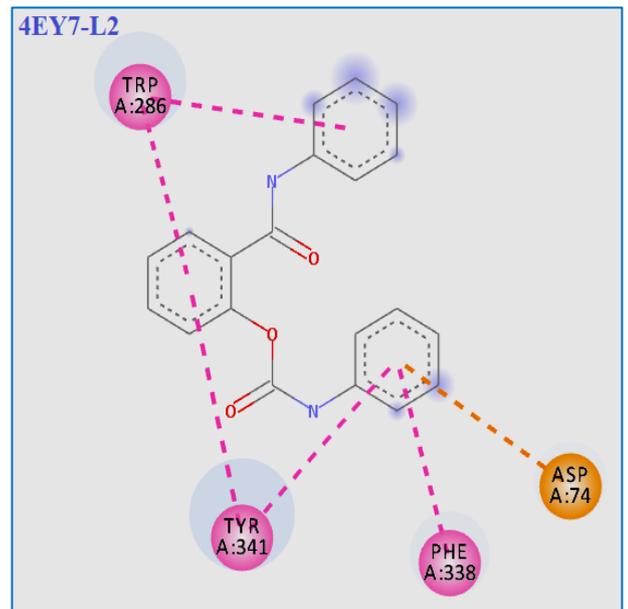
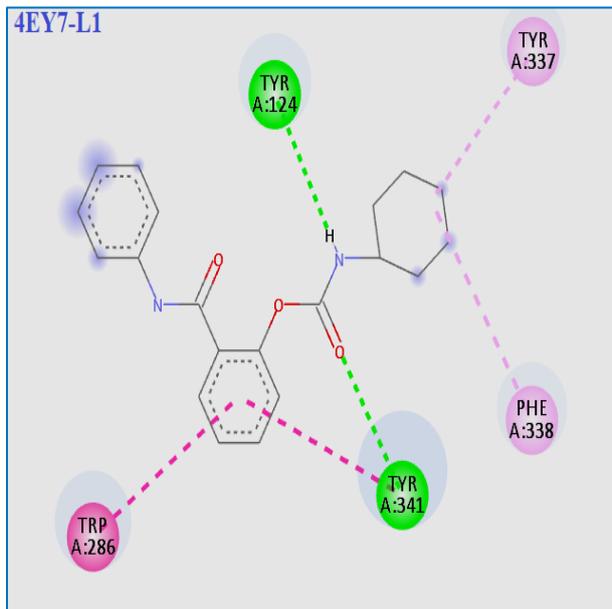
A l'aide de remplacement bioisostere, nous avons conçu des nouveaux analogues des quatre meilleurs ligands dans le but d'améliorer l'affinité entre ces analogues et les deux enzymes étudiés. Par la suite, un calcul des différentes propriétés ADME-T a été réalisé et qu'il nous a confirmé qu'au niveau moléculaire, tous ces candidats et leurs analogues respectent les règles de Lipinski, Veber et Egan et ne posent aucun problème de biodisponibilité orale et ils ne possèdent aucune toxicité.

Enfin, selon les résultats obtenus, on peut dire que les composés L3 et L4 dans le cas de l'AChE et les composés L8 et L19 dans le cas de la BuChE et leurs analogues seraient probablement proposés comme les meilleurs candidats pour traiter ou ralentir la progression de la MA, et il peut également être concéderez comme des meilleurs inhibiteurs contre cette maladie.

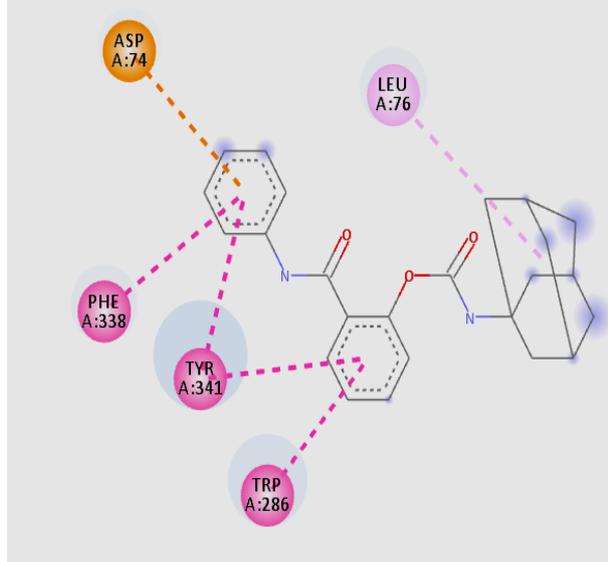
# Annexe

## Les interactions entre les ligands et les résidus de site actif Pour les deux enzymes AChE et BuChE.

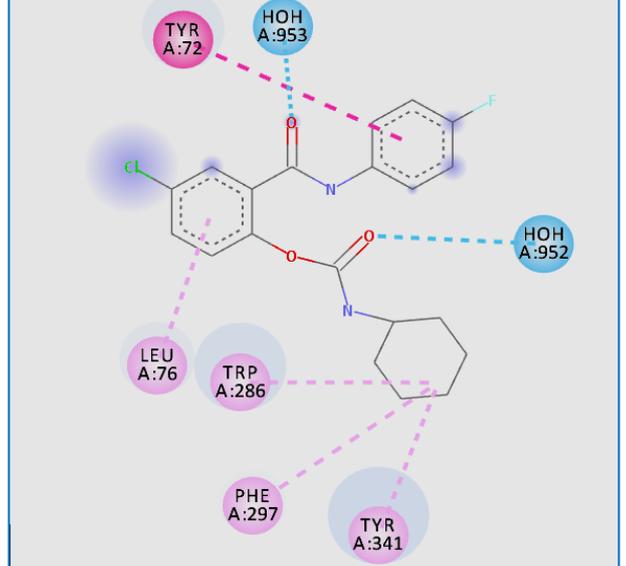
- 1) Les interactions entre les ligands et les résidus de site actif 4EY7-2D L1-L29 et les analogues.



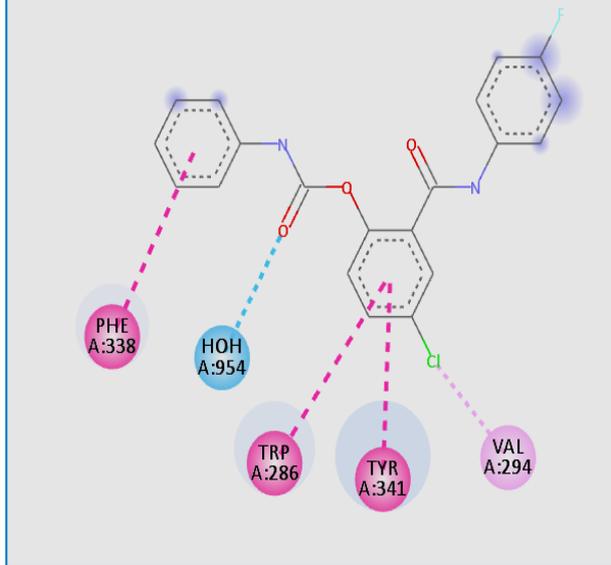
4EY7-L5



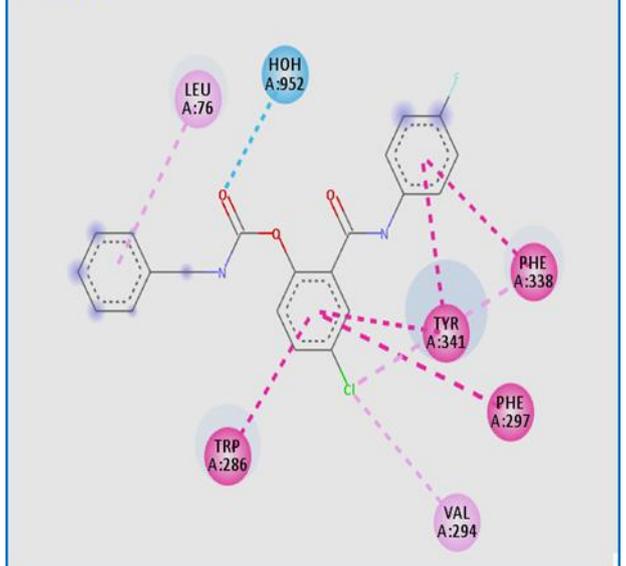
4EY7-L6



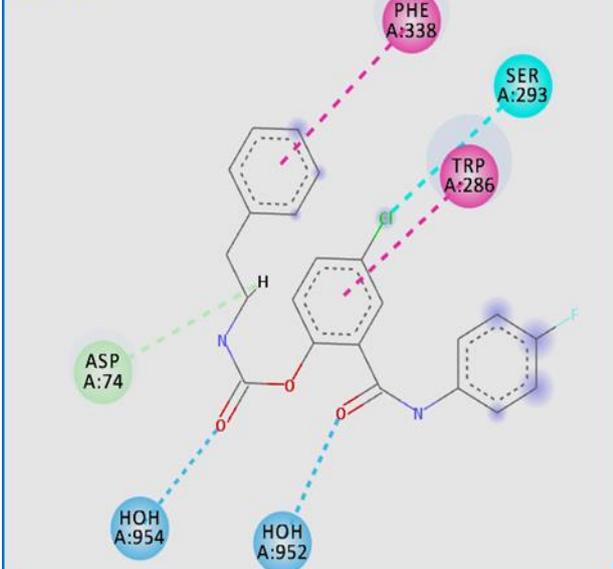
4EY7-L7



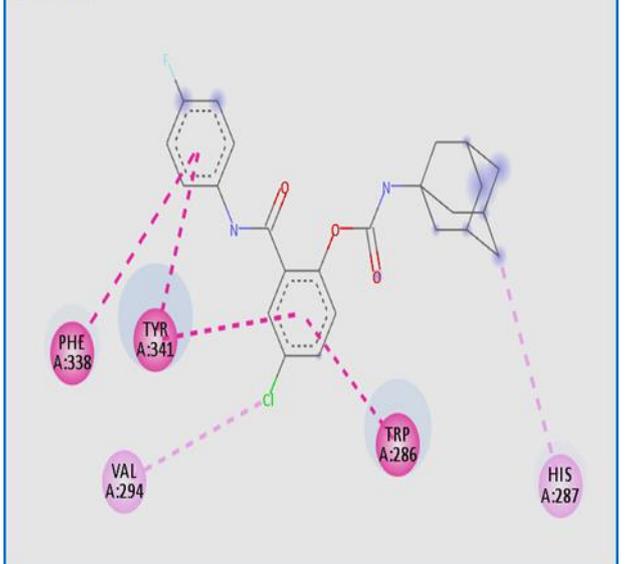
4EY7-L8



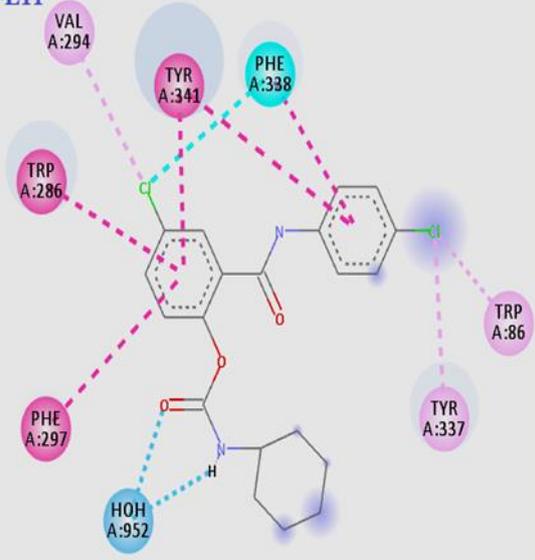
4EY7-L9



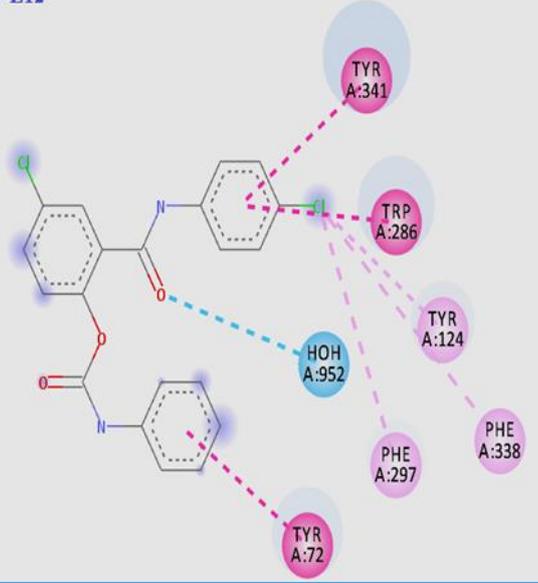
4EY7-L10



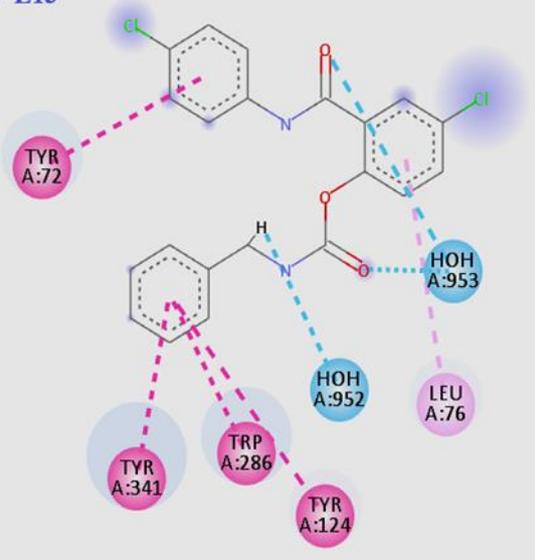
4EY7-L11



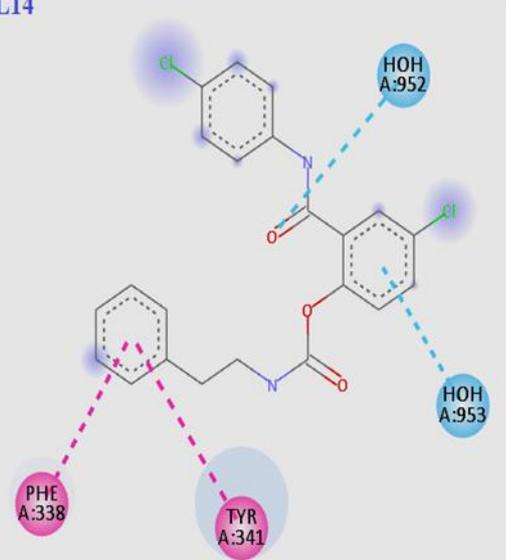
4EY7-L12



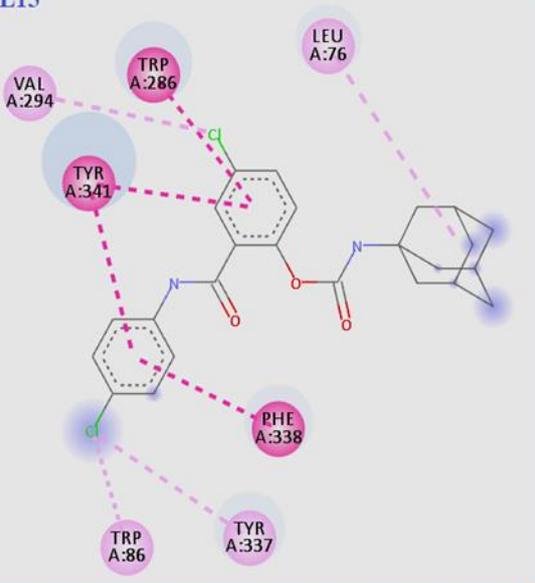
4EY7-L13



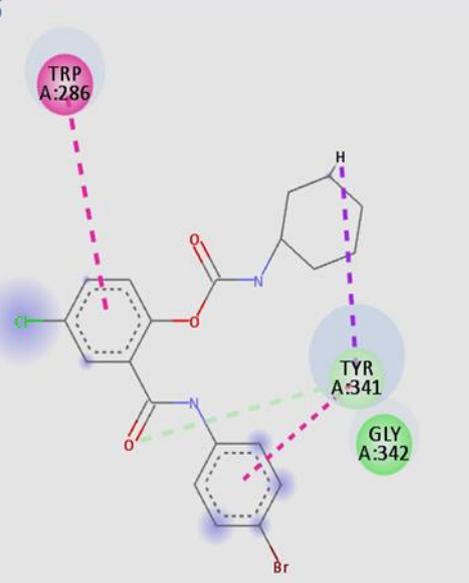
4EY7-L14



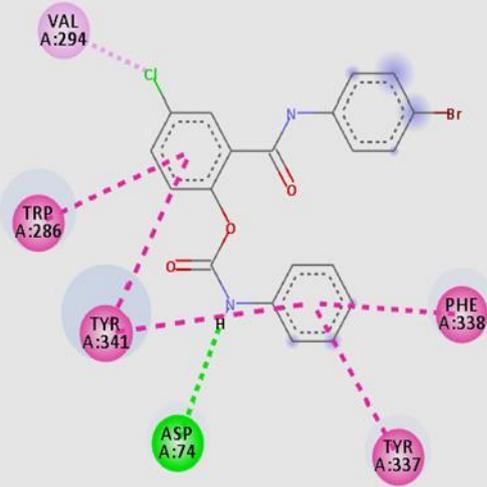
4EY7-L15



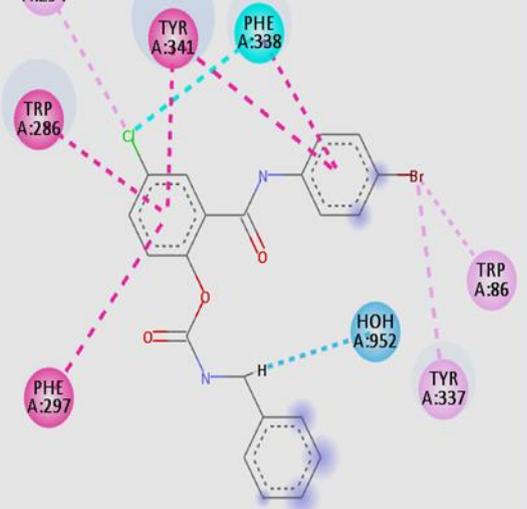
4EY7-L16



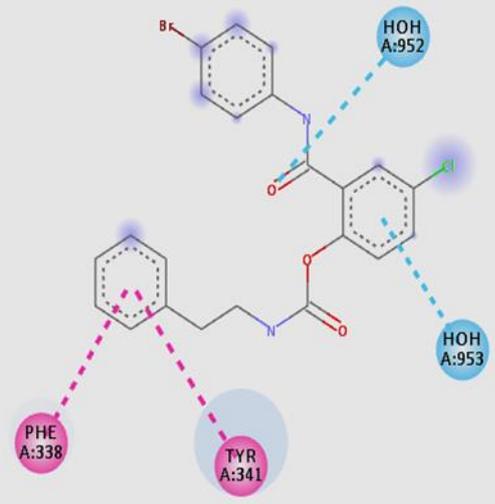
4EY7-L17



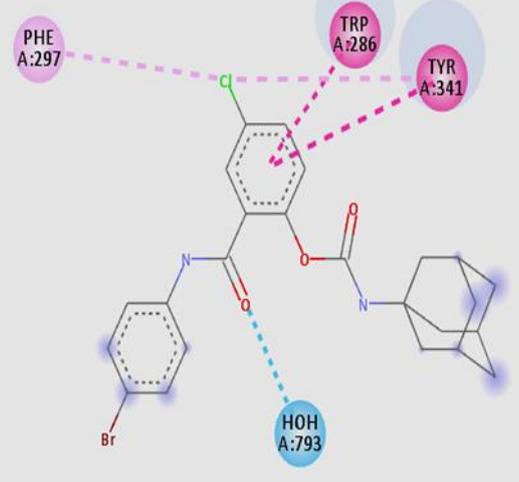
4EY7-L18



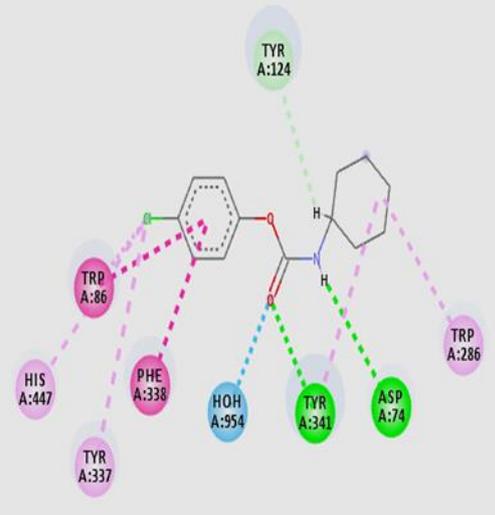
4EY7-L19



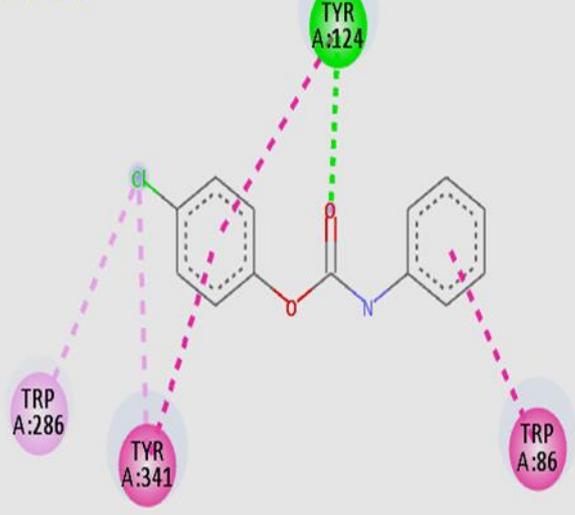
4EY7-L20



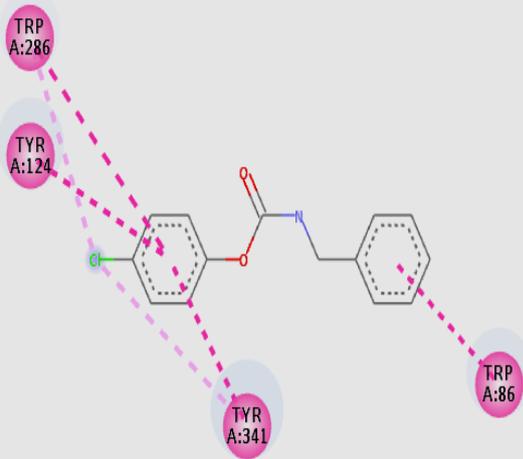
4EY7-L21



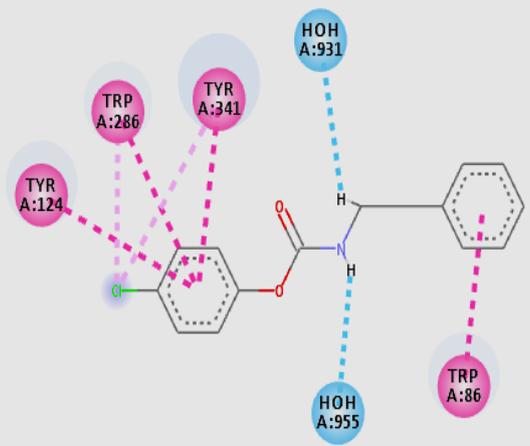
4EY7-L22



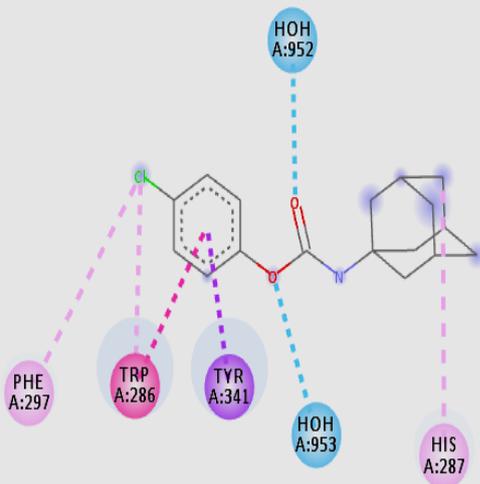
4EY7-L23



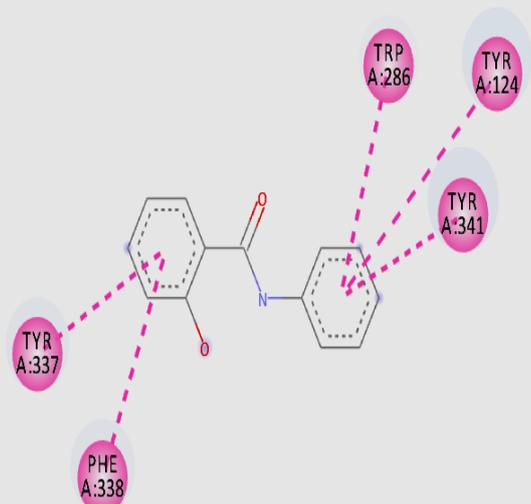
4EY7-L24



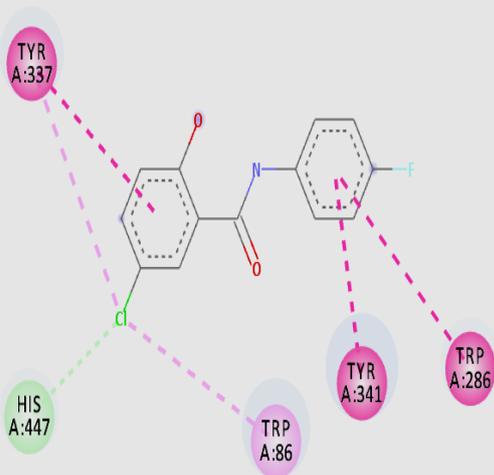
4EY7-L25



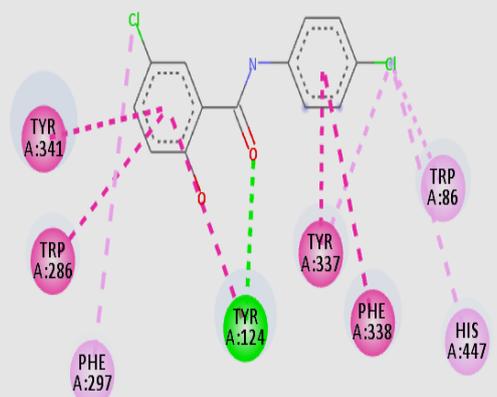
4EY7-L26



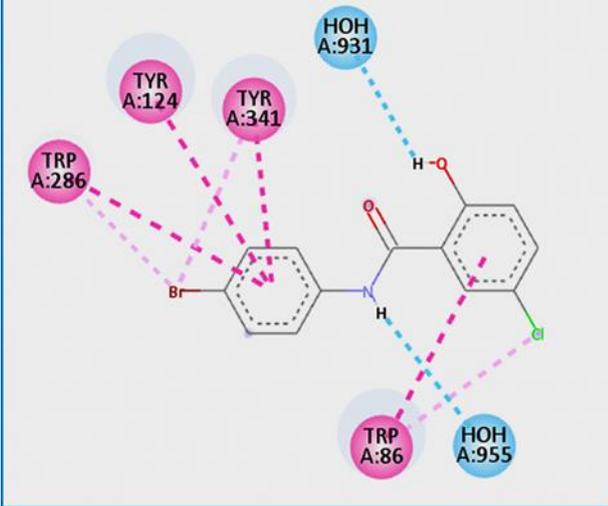
4EY7-L27



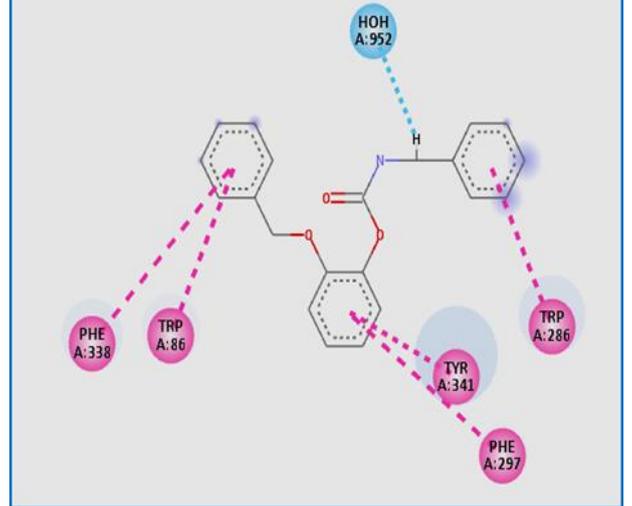
4EY7-L28



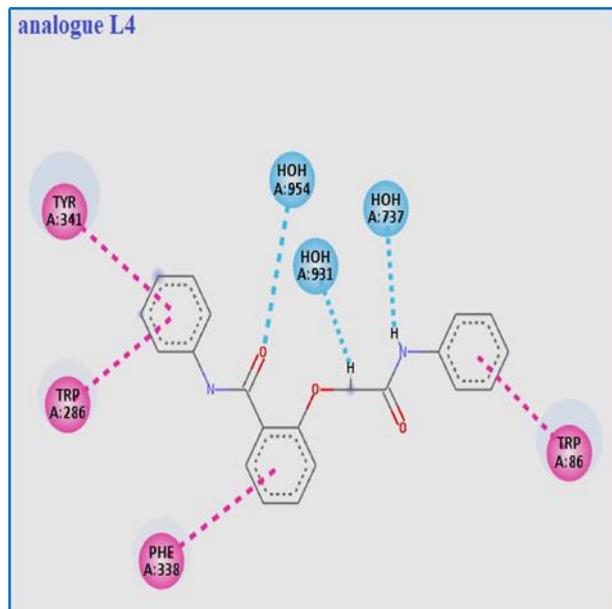
4EY7-L29



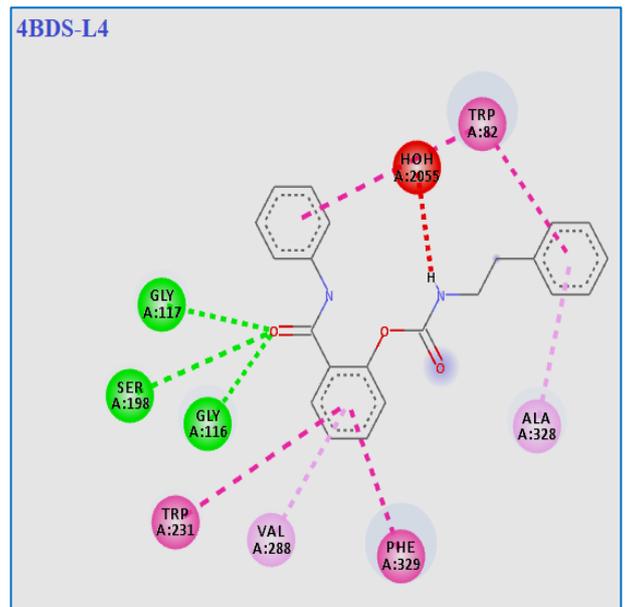
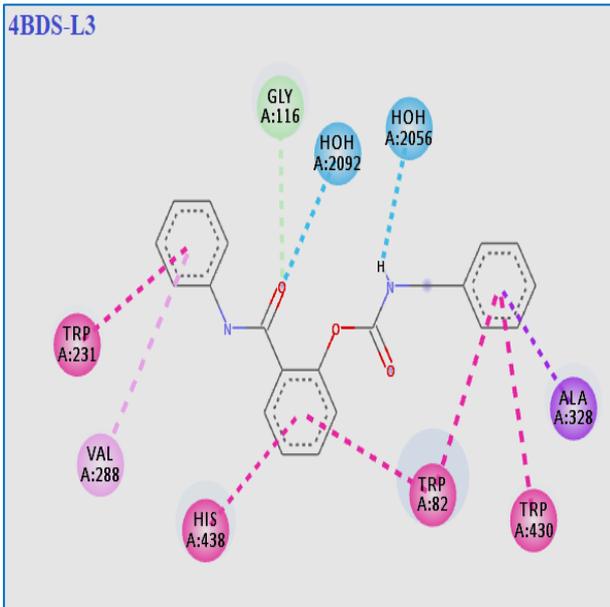
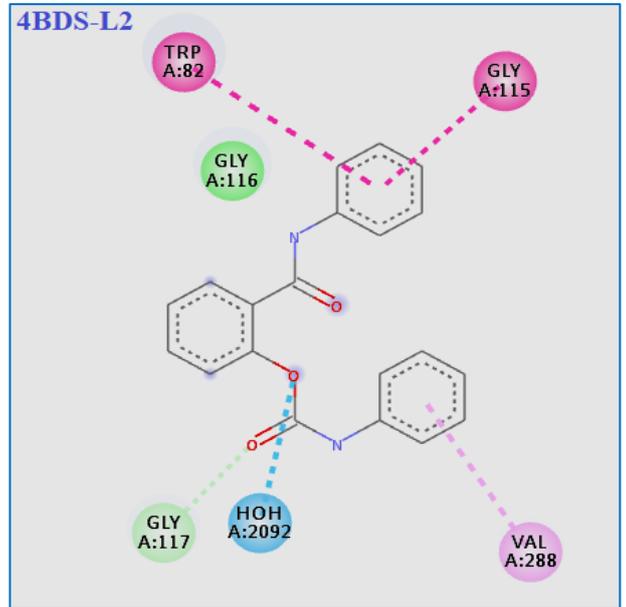
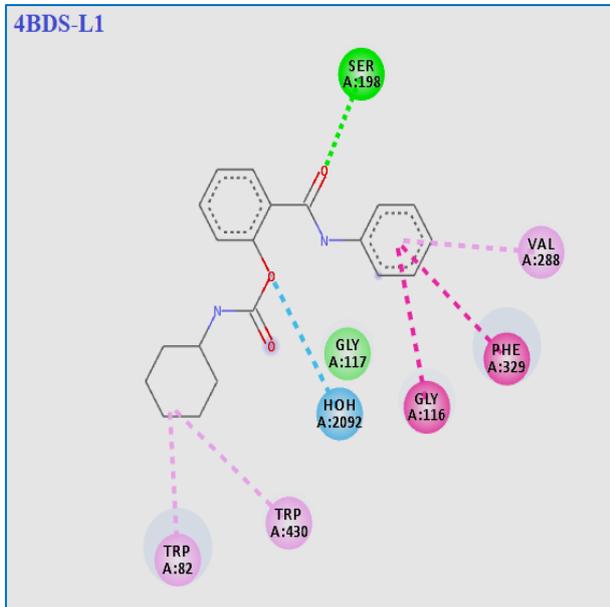
analogue L3



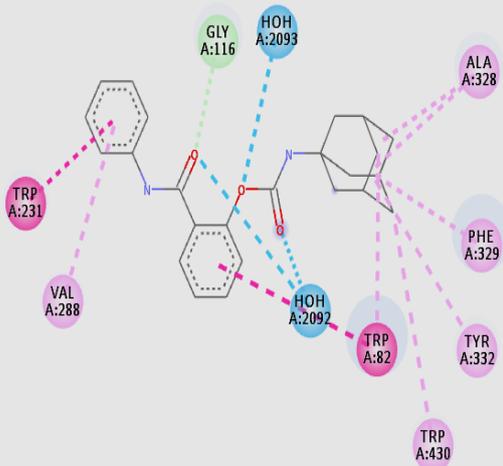
analogue L4



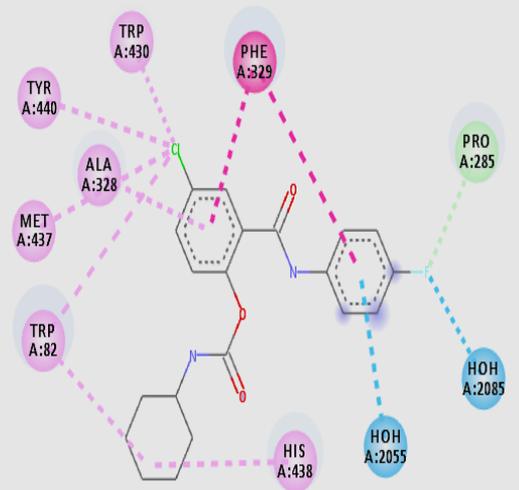
2) Les interactions entre les ligands et les résidus de site actif 4BDS-2D L1-L29 et les analogues.



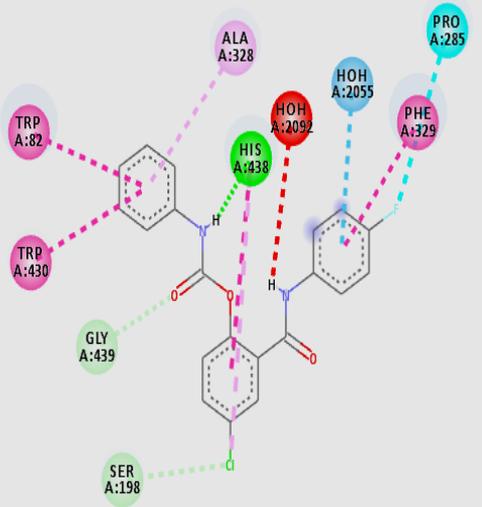
4BDS-L5



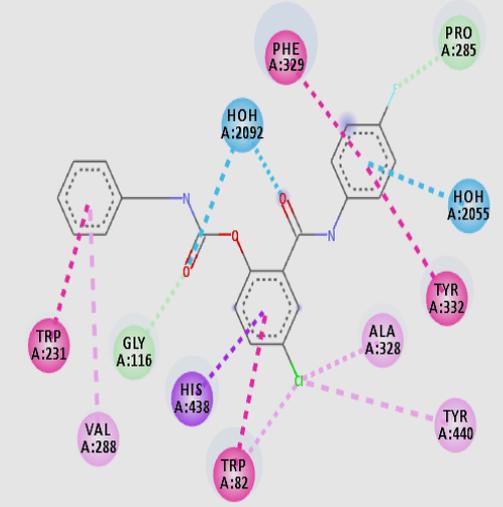
4BDS-L6



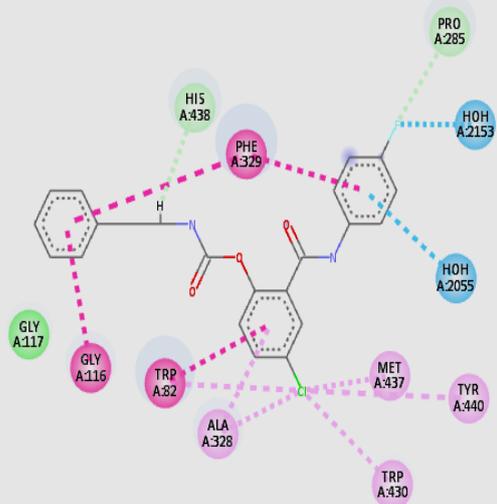
4BDS-L7



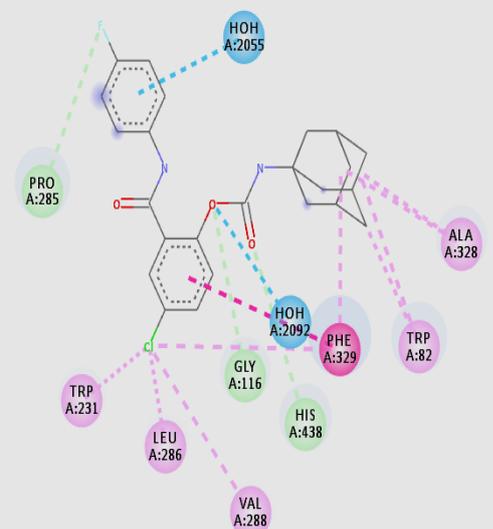
4BDS-L8



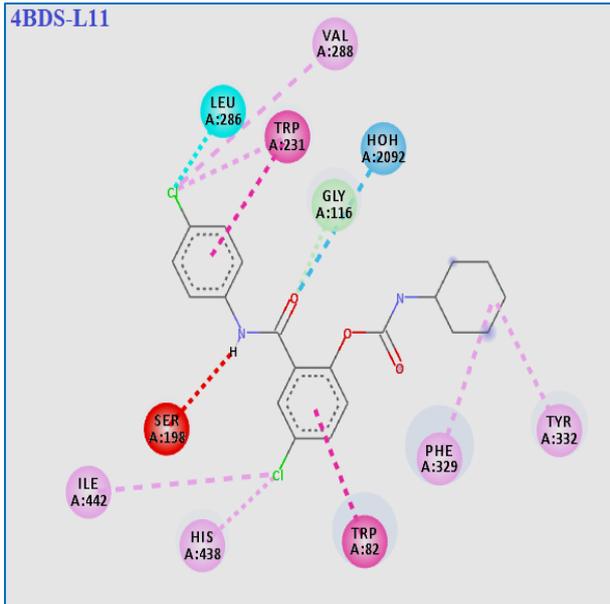
4BDS-L9



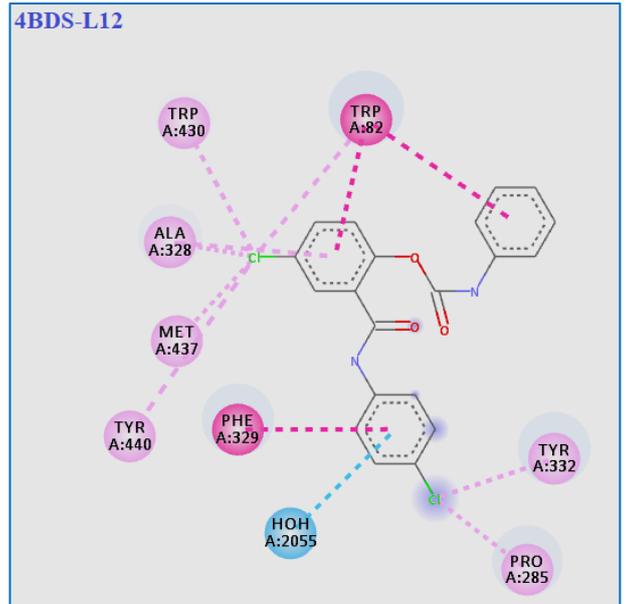
4BDS-L10



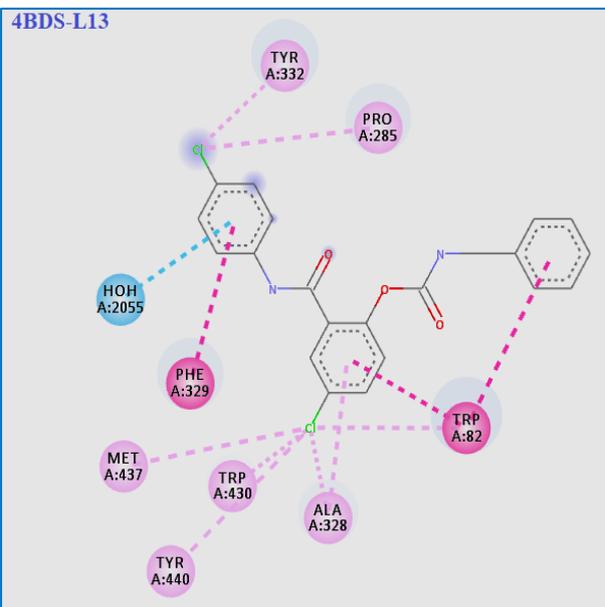
4BDS-L11



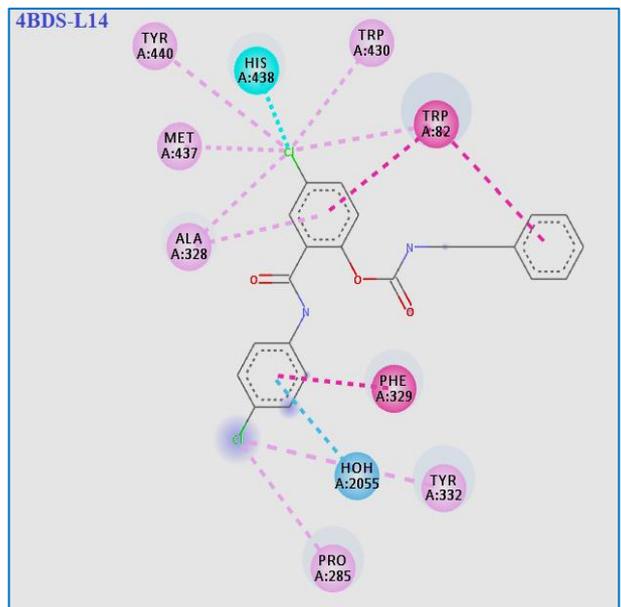
4BDS-L12



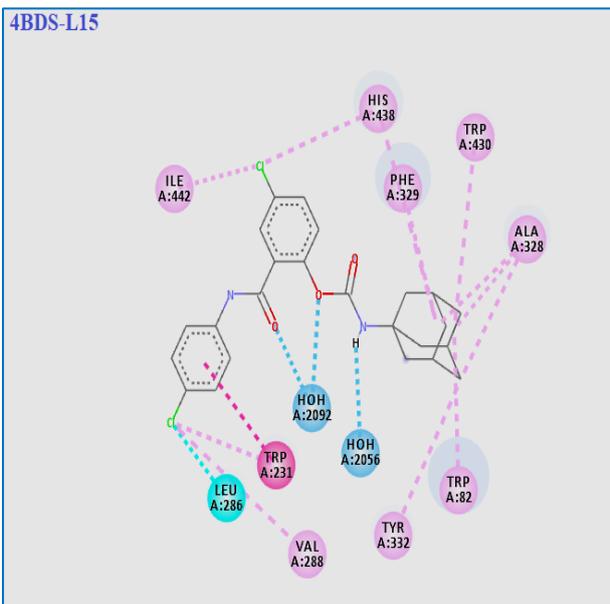
4BDS-L13



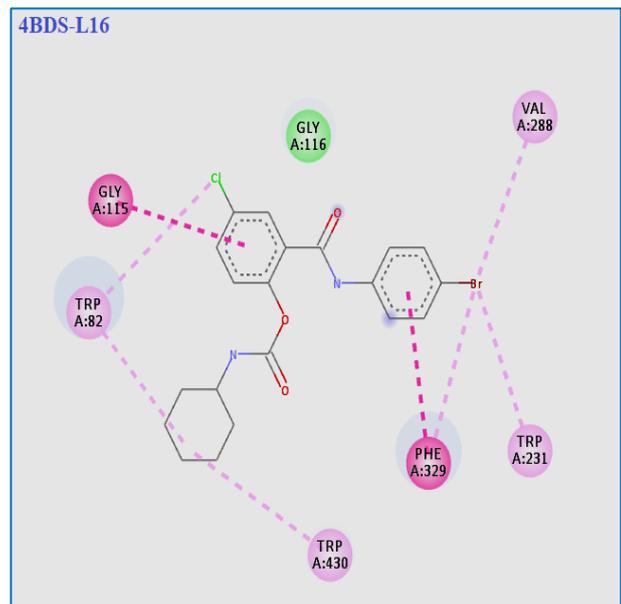
4BDS-L14



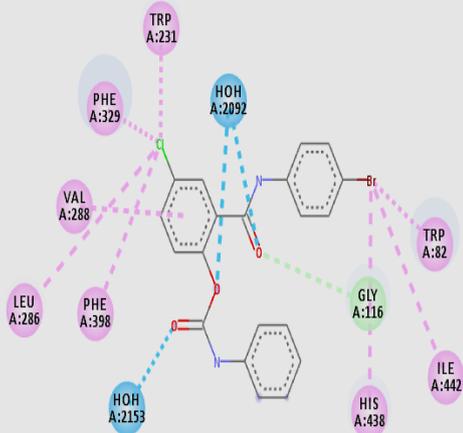
4BDS-L15



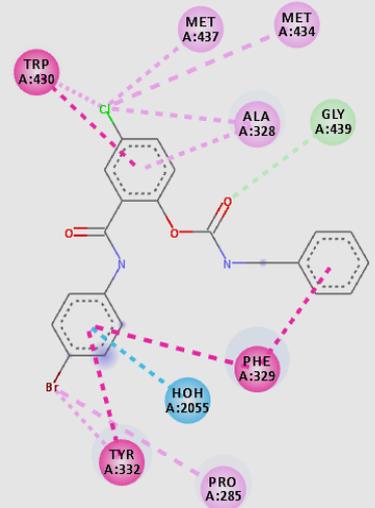
4BDS-L16



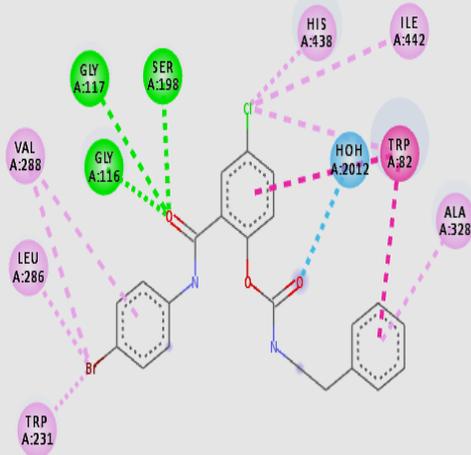
4BDS-L17



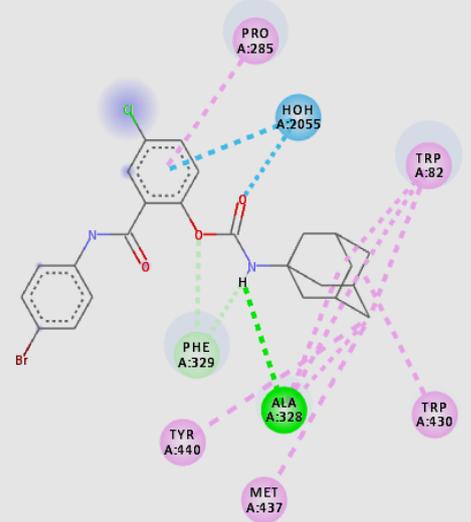
4BDS-L18



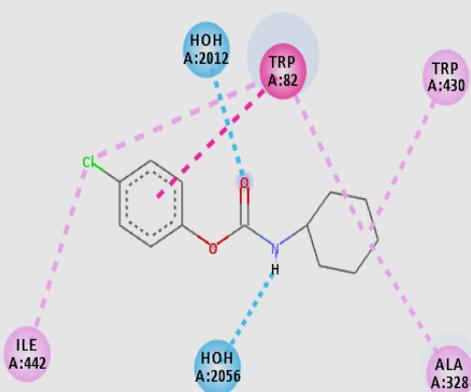
4BDS-L19



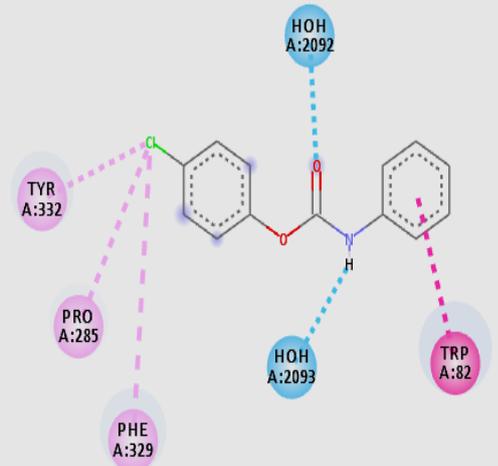
4BDS-L20



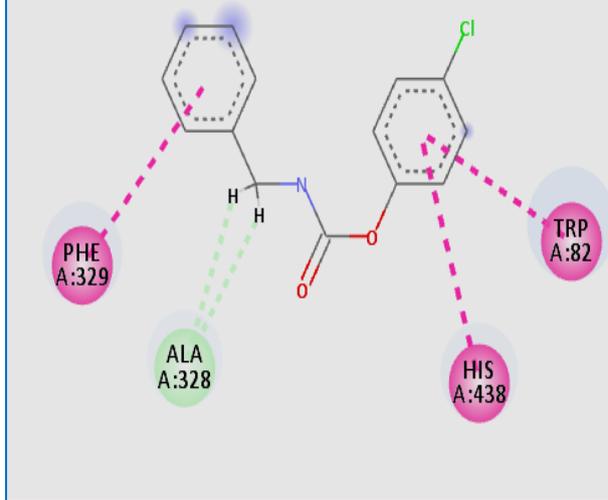
4BDS-L21



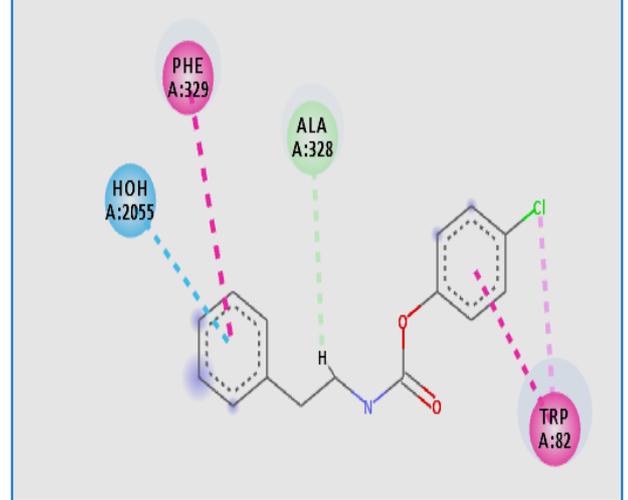
4BDS-L22



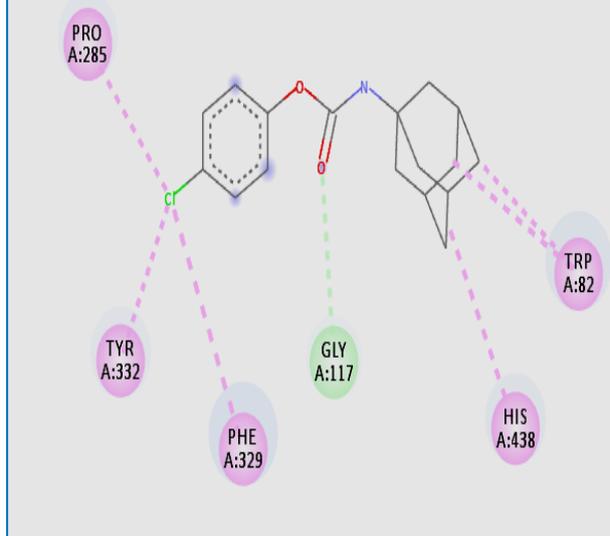
4BDS-23



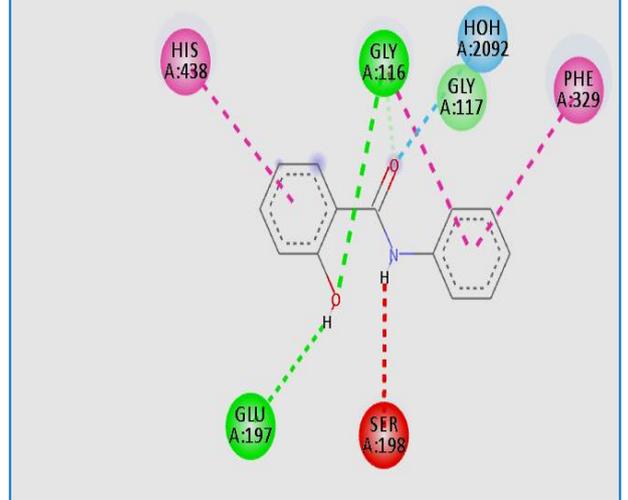
4BDS-L24



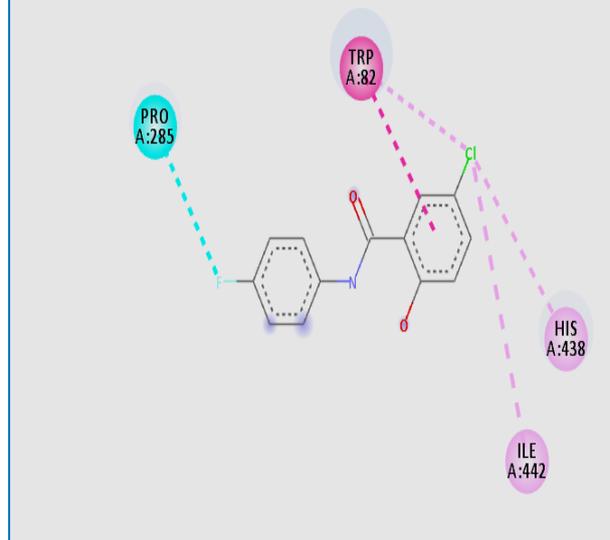
4BDS-L25



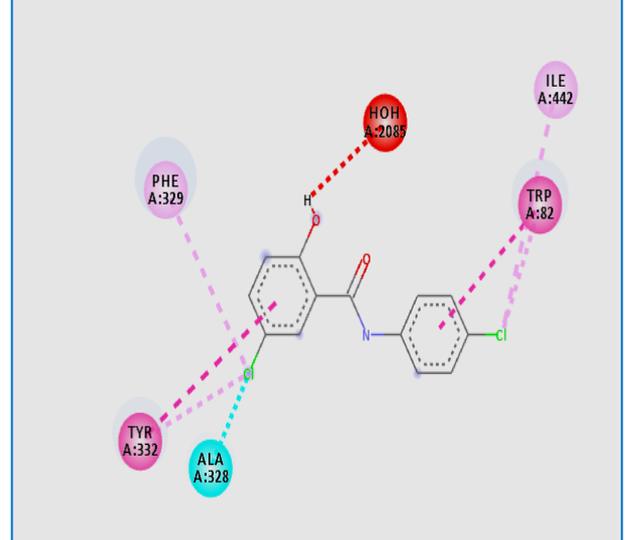
4BDS-L26

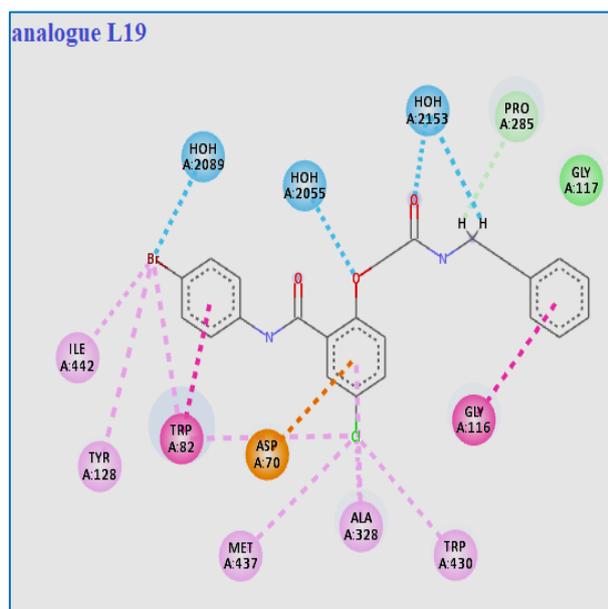
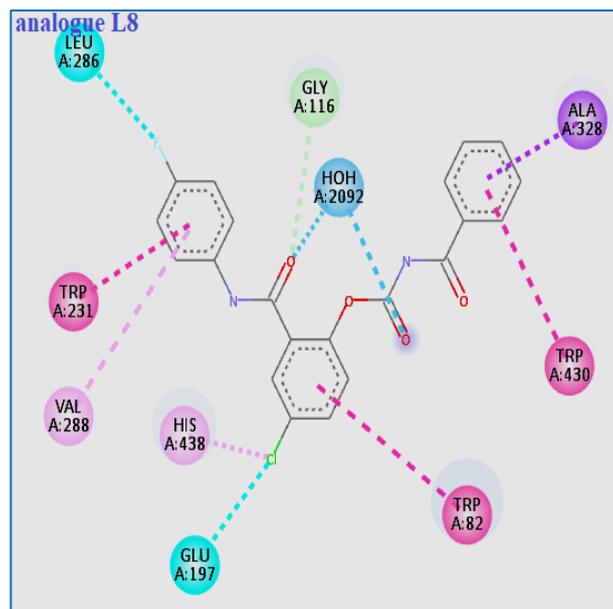
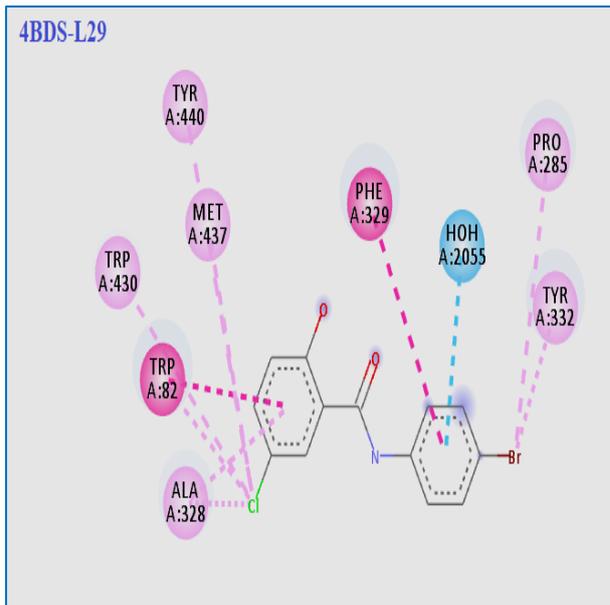


4BDS-L27



4BDS-L28





### Interactions

	Water Hydrogen Bond		Pi-Pi Stacked
	Conventional Hydrogen Bond		Amide-Pi Stacked
	Carbon Hydrogen Bond		Alkyl
	Halogen (Cl, Br, I)		Pi-Alkyl
	Halogen (Fluorine)		Pi-Sigma
	Unfavorable Donor-Donor		