



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 :

Troudi Ikram

Étude des différents modes d'interaction entre une nouvelle classe des dérivés alcooliques de coumarine et l'AChE par les méthodes de la modélisation moléculaire.

Jury :

Mr.	MELKEMI Nadjib	Prof.	Université de Biskra	Président
M.	DAOUD Ismail	Prof.	Université de Biskra	Rapporteur
Mme.	HARKATI Dalal	Prof.	Université de Biskra	Examinateuse

الله
محمد
بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

Remerciement

Avant tout, je remercie Allah qui m'a donné tout le courage et la volonté d'aller jusqu'au bout pour la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance au Professeur **Daoud Ismail** pour m'avoir encadré, orienté, aidé, conseillé et suivi avec rigueur durant toute la période de réalisation de mon projet. Son soutien constant et la qualité de son encadrement ont été essentiels à la réussite de ce travail.

Je remercie ensuite l'ensemble des membres du jury, le professeur **M. MELKEMI Nadjib** et la professeure **Mme. HARKATI Dalal**, pour leur présence, pour la lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance, qui contribueront à améliorer mon travail.

Finalement, Mes remerciements et ma reconnaissance vont à mes enseignants personnels de Chimie pour Leurs efforts.

Dédicace

Je dédie ce projet à mes chers parents, mon père **Ismail** et ma mère **Nadia** pour leurs conseils, encouragements et support sans fin en témoignage de ma gratitude, en espérant qu'ils en seront fiers.

Je n'arriverai jamais à vous remercier comme il se doit.

À mes chers frères, **Saad** et **Amir**.

Et à ma belle-sœur, **Nardjes**.

À mes neveux, **Djaoud Assil** et **Younies Nizar**.

À tous ma famille et mes amis.

Tout ce que je peux dire, c'est merci à tous pour votre discours d'encouragement, votre motivation et pour être avec moi, votre support m'a aidé à réaliser ce travail.

Résumé

L'acétylcholinestérase (AChE) (Pdb ID : 4EY7) est utilisé comme cible clé dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Récemment, les dérivés alcooliques de coumarine prouvent une forte inhibition sur l'acétylcholinestérase (AChE) confirmé par des résultats expérimentaux. Par conséquent, la présente étude élucide les types interactions entre une série de 27 dérivés alcooliques de coumarine et l'AChE en utilisant des différentes techniques de modélisation moléculaire dont le but d'étudier la stabilité des complexes formés. Une étude de docking moléculaire a révélé que les composés L3 et L22 avaient une forte affinité avec le site actif de l'AChE (score S : -9,522 kcal/mol et -9,231 kcal/mol, respectivement) et que la stabilité des complexes étudiés a été confirmée lors de simulations de dynamique moléculaire (DM).

En outre, l'approche de remplacement bioisostérique a été appliquée avec succès pour concevoir deux nouveaux analogues de chaque composé présentant des faibles scores énergétiques. De plus, les résultats de l'ADME-T et Drug-likeness ont été monté que les propriétés pharmacocinétiques et la biodisponibilité prometteuses de ces composés. Par conséquent, les composés L3, L22 et leurs analogues peuvent être analysés plus en détail et optimisés pour concevoir de nouveaux inhibiteurs contre la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : Dérivés alcooliques, Maladie d'Alzheimer, Acétylcholinesterase, Docking/Dynamique moléculaire, Remplacement bioisostérique, ADME-T.

Absract

Acetylcholinesterase (AChE) (Pdb ID : 4EY7) is used as a key target in the fight against Alzheimer's disease. Recently, alcoholic derivatives have shown strong inhibition on acetylcholinesterase (AChE) confirmed by experimental results. Therefore, the present study elucidates the types of interactions between a series of 27 alcoholic derivatives and AChE using various molecular modeling techniques with the aim of studying the stability of the formed complexes. A molecular docking study revealed that compounds L3 and L22 had a strong affinity with the active site of AChE (score S : -9.522 kcal/mol and -9.231 kcal/mol, respectively), and that the stability of the studied complexes was confirmed during molecular dynamics (MD) simulations.

Moreover, the bioisosteric replacement approach was successfully applied to design two new analogs of each compound showing low energy scores. In addition, the ADME-T and Drug-likeness results showed promising pharmacokinetic properties and bioavailability of these compounds. Therefore, compounds L3, L22, and their analogs can be further analyzed and optimized to design new inhibitors against Alzheimer's disease.

Keywords : Alcoholic derivatives, Alzheimer's disease, Acetylcholinesterase, Docking/Molecular dynamics, Bioisosteric replacement, ADME-T.

Table des matières

[Table des Matières](#)

[Liste des Figures](#)

[Liste des Tableaux](#)

Introduction Générale	1
I Modélisation Moléculaire	5
Introduction	5
I.1 Méthodes de la modélisation moléculaire	5
I.1.1 Méthodes Quantiques (MQ)	5
I.1.1.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	6
I.1.2 Les méthodes Ab-initio (HF)	6
I.1.3 Les méthodes semi-empiriques	7
I.2 Les méthodes non quantiques (Méthodes empirique)	7
I.2.1 La mécanique moléculaire	8
I.2.1.1 Principe de la mécanique moléculaire	8
I.2.1.2 Le champ de force	8
I.2.1.3 Minimisation de l'énergie	8
I.2.1.4 Différents champs de force en mécanique moléculaire	8
I.2.2 La dynamique moléculaire	9
I.2.2.1 Principe de dynamique moléculaire (DM)	9
I.2.2.2 Le protocole typique de simulation de dynamique moléculaire contient	10
I.2.3 Docking Moléculaire	10
I.2.3.1 Différents types de docking moléculaire	10
I.2.3.2 Les étapes de docking moléculaire	11
I.2.3.3 Programmes de docking moléculaire	11
I.2.3.4 Protocole générale de docking moléculaire	12
I.2.4 Bioisostères	12
I.2.4.1 Classification des bioisostères	12
I.2.4.2 L'objective du remplacement bioisostérique	13
I.2.5 Prédiction d'ADME-Tox	14

I.2.5.1	Absorption	14
I.2.5.2	Distribution	14
I.2.5.3	Métabolisme	15
I.2.5.4	Elimination	15
I.2.5.5	Toxicité	15
Bibliographie		16
II Partie A : Les Acides Aminés, Enzymes Et Protéines		24
Introduction		24
II.1 Les Acides Aminées		24
II.1.1 Définition des acides aminés		24
II.1.2 Classification des principaux acides aminés		25
II.1.2.1 Acides aminés non polaires		25
II.1.2.2 Acides aminés polaires, non chargés		25
II.1.2.3 Acides aminés acides		25
II.1.2.4 Acides aminés basiques		25
II.1.3 Rôle des acides aminés		25
II.1.4 Les acides aminés aux propriétés particulières		26
II.2 Les enzymes		26
II.2.1 Définition d'un enzyme		26
II.2.2 Nomenclature des enzymes		27
II.2.3 Notions de spécificité		27
II.2.4 Le site actif		28
II.2.5 Complexe Enzyme-Substrat (E-S)		28
II.2.6 Cinétique enzymatique		29
II.2.7 Inhibition enzymatique		30
II.3 Les protéines		30
II.3.1 Définition des protéines		30
II.3.2 Structure général des protéines		31
II.3.3 Rôle des protéines		31
Bibliographie		33
II Partie B : La Maladie d'Alzheimer Et L'Acétylcholinestérase		37
Introduction		37
II.1 Définition de la maladie d'Alzheimer		37
II.2 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer		38
II.3 Les stades et les symptômes de la maladie d'Alzheimer		38
II.4 Diagnostic		39
II.4.1 Causes de la maladie d'Alzheimer		39
II.4.2 Les facteurs de risques		40
II.5 Le système cholinergique		41

II.5.1 Neurotransmission	41
II.5.2 Acétylcholinestérase (AChE)	41
II.5.2.1 Structure tridimensionnelle d'acétylcholinestérase	42
II.5.2.2 Le site actif, la triade catalytique et le site périphérique	42
II.5.2.3 Le site anionique	43
II.5.2.4 Site périphérique	43
II.5.3 Implication de l'AChE dans la maladie d'Alzheimer	43
II.5.4 Butyrylcholinestérase	43
II.5.5 Traitement de la maladie d'Alzheimer	44
II.5.6 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	44
II.5.7 Mécanisme d'actions	45
Bibliographie	46
III Résultats et discussion	50
Introduction	50
III.1 Méthodes et Matériels	52
III.1.1 Préparation et optimisation des enzymes et des ligands	52
III.1.1.1 Préparation et optimisation des enzymes	52
III.1.1.2 Préparation des ligands	53
III.1.2 Docking moléculaire	54
III.1.2.1 Le protocole de docking moléculaire	54
III.1.2.2 Résidus de site actif	54
III.1.2.3 Validation de la méthode	54
III.1.3 Dynamique moléculaire	55
III.1.4 Transformation bioisostérique	55
III.1.5 Prédiction ADME-T et propriétés physico-chimiques	55
III.2 Résultats et discussion	56
III.2.1 Analyse des résultats de docking moléculaire	56
III.2.2 Analyse des résultats de dynamique moléculaire	59
III.2.2.1 Stabilité des complexes : 4EY7-L3 et 4EY7-L22	59
III.2.2.2 Stabilité de complexe 4EY7-Donepezil	60
III.2.3 Remplacement bioisostérique	61
III.2.4 Etude comparative des nouveaux analogues des composés L3 et L22	62
III.2.4.1 Interaction entre les analogues de ligand L3 avec l'AChE (PDB : 4EY7)	62
III.2.4.2 Interaction entre les analogues de ligand L22 avec l'AChE (PDB : 4EY7)	62
III.2.5 Prédiction des paramètres ADME/T et propriétés pharmacodynamiques	62
III.2.5.1 Les propriétés physico-chimiques	62
III.2.5.2 Prédiction des paramètres ADME/Tox	63
Bibliographie	65
Conclusion Générale	68

Liste des Figures

I.1	Représentation schématique Les méthodes Ab initio 'HF' [28].	7
I.2	Représentation schématique Les méthodes semi-empirique.	7
I.3	Représentation schématique des champs de force en mécanique moléculaire.	9
I.4	Schéma présenter les types de docking moléculaire.	10
I.5	Représentation schématique les étapes de docking.	11
I.6	Protocole générale de docking moléculaire.	12
I.7	Représentation schématique l'impact du Remplacement Bioisostérique.	13
I.8	Schéma générale des phases de pharmacocinétique.	14
I.9	Représentation schématique du métabolisme hépatique.	15
II.1	La structure de base des AA.	24
II.2	Présentation : Les rôles des acides aminés.	26
II.3	Schéma illustrant la structure d'une enzyme.	28
II.4	Le site actif d'une enzyme où se fixe le substrat.	28
II.5	Les diverses interactions des mécanismes catalytiques [22].	29
II.6	Diagramme énergétique d'une réaction chimique catalysée par une enzyme.	29
II.7	Formation d'une liaison peptidique [38].	31
II.8	Représentation Schématique des Contributions des Protéines aux Fonctions Biologiques.	32
II.9	Coupe coronale de cerveaux humains normaux et une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. .	37
II.10	Représentation Schématique des Causes de la Maladie d'Alzheimer.	40
II.11	Dégradation de l'acetylcholinesterase.	41
II.12	Structure tridimensionnelle d'un monomère de l'AChE.	42
II.13	Illustration de l'innervation cholinergique du cerveau humain.	44
II.14	Illustration de l'innervation cholinergique du cerveau humain.	45
III.1	Protocole général utilisé dans la présente étude avec différentes méthodes.	51
III.2	Représentation schématique de la forme dimère de l'AChE (Verte : chaîne A et Rouge : chaîne B). .	52
III.3	Validation de la méthode de docking (Jaune : ligand natif, Verte : re-docking du ligand natif). . . .	55
III.4	Représentation en 2D et 3D des interactions entre les meilleurs composés ((a) : L3, (b) : L22, et (c) : Donepezil) et les résidus de site actif de 4EY7.	58
III.5	Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 4EY7-L3 et 4EY7-L22. . . .	59

III.6 Schéma en 2D des interactions entre les ligands L3 et L22 avec les résidus de site actif de 4EY7 après la simulation de la dynamique moléculaire.	59
III.7 Complexes 4EY7-Donepezil après la simulation de la dynamique moléculaire; (a) : Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps, (b) : les interactions entre le Donepezil et les résidus du site actif de 4EY7.	60

Liste des tableaux

I.1	Deux classifications principales de bio-isostères.	13
II.1	Les différents types d'enzymes [14].	27
II.2	Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences).	39
III.1	Données cristallographiques de l'AChE.	52
III.2	Structure des dérivés alcooliques.	53
III.3	Différentes propriétés de la cavité détectée par MOE de l'AChE.	54
III.4	S-Score, RMSD et interactions entre les meilleurs composés L3, L22 et Donepezil avec les résidus du site actif de l'AChE (PDB ID : 4EY7).	56
III.5	Les analogues des deux meilleurs composés L3 et L22.	61
III.6	Propriétés physico-chimiques des meilleurs ligands (L3, L22) et leurs analogues.	63
III.7	Propriétés pharmacocinétiques des meilleurs composés (L3, L22) et leurs analogues.	64

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction Générale

Les affections neuro-dégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP), affectent le système nerveux, principalement les personnes âgées. Bien que la neuro-dégénérescence puisse toucher des individus de tous âges, sa fréquence augmente avec l'âge, en particulier pour la MA, qui touche principalement les capacités cognitives, et la MP, qui impacte les fonctions motrices [1]. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif pour la MA, bien que des médicaments puissent ralentir son évolution et atténuer certains symptômes tels que la perte de mémoire et les difficultés d'expression [2].

Les traitements actuels se concentrent sur deux approches principales : l'intervention sur les plaques amyloïdes (qui sont des dépôts de protéines dans le cerveau) et la modulation de la transmission cholinergique. Cependant, ces traitements ne sont que symptomatiques, et il n'existe aucun médicament qui puisse prévenir ou arrêter la progression de la maladie [3]. Des théories sur la cause de la MA ont été proposées, notamment l'hypothèse cholinergique et l'hypothèse amyloïde, selon lesquelles la réduction de l'acétylcholine (un neurotransmetteur clé) dans le cerveau est un facteur majeur. En effet, dans les stades avancés de la maladie, la diminution d'acétylcholine peut atteindre jusqu'à 90 %. Pour compenser cette carence, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que Donepezil, sont utilisés pour ralentir la dégradation de l'acétylcholine [4]. Une autre enzyme, la butyrylcholinestérase (BuChE), catalyse également la dégradation de l'acétylcholine et, bien que moins efficace que l'acétylcholinestérase, son inhibition pourrait renforcer les effets thérapeutiques en diminuant les symptômes de la MA [5,6].

Au cours des dernières années, les techniques de modélisation moléculaire sont devenues des outils inévitables pour la découverte de nouveaux médicaments. Ces approches, telles que le docking et la dynamique moléculaire, permettent de mieux comprendre les interactions entre les molécules et les cibles biologiques d'intérêt thérapeutique. Elles sont particulièrement utiles lorsque des expérimentations réelles sont coûteuses, dangereuses ou difficiles à réaliser [7]. Ces méthodes aident non seulement à prédire les conformations les plus stables des molécules, mais aussi à élucider les interactions entre les protéines et les ligands, facilitant ainsi le développement de nouveaux composés [8].

En outre, la méthode de remplacement bioisostérique permet de concevoir de nouveaux analogues à partir de molécules, tout en améliorant leur activité et leur affinité. En plus, la prédiction des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des composés, notamment les propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité), est également essentielle pour sélectionner les meilleurs candidats thérapeutiques avec un profil favorable et moins de risques de toxicité [9,10]. Ces avancées dans la modélisation *in silico* ouvrent de nouvelles voies dans le traitement des maladies neuro-dégénératives, notamment la MA, en permettant une exploration plus rapide et plus ciblée de nouvelles molécules thérapeutiques.

Dans le cadre de ce mémoire on se propose d'élucider les interactions existantes entre une série de dérivé alcoolique

de coumarine nouvellement synthétisées (27 molécules) et une cible impliquée dans la MA (Acétylcholinestérase (AChE)) pour le but de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'AChE en faisant appel aux approches in silico de modélisation moléculaire.

Dans ce contexte, ce travail de mémoire est constitué de trois chapitres comme suit :

Introduction générale : Dans laquelle nous rappelons quelques aspects sur la maladie d'Alzheimer et éclairassions l'objectif principal de ce travail.

Chapitre 1 : Il couvre les principales approches et les différentes méthodes de la modélisation moléculaire.

Chapitre 2 : 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 et l'acétylcholinestérase.

Chapitre 3 : Nous avons analysé et discuté les résultats obtenus au cours de ce travail.

Conclusion générale : Tirer une conclusion générale à partir des résultats obtenus au cours de ce mémoire.

Bibliographie

- [1] Kawamata, H., & Manfredi, G. (2011). Introduction to neurodegenerative diseases and related techniques. In *Neurodegeneration : Methods and protocols* (pp. 3–8). Humana Press.
- [2] Ferrari, G. V., Canales, M. A., Weiner, L. M., Silman, I., & Inestrosa, N. C. (2001). Stabilization of amyloid fibrils by acetylcholinesterase : Role of the peripheral site. *Biochemistry*, 40(33), 10447–10457.
- [3] Whalley, L. J. (1982). The dementia of Down's syndrome and its relevance to aetiological studies of Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 396(1), 39–53.
- [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*. Blackwell Science.
- [6] 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.
- [7] Pilotaz, F. (1998). L'huperzine A : un nouvel inhibiteur des cholinestérases pour la maladie d'Alzheimer. (*Revue non précisée – à compléter si possible*).
- [8] Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129–1143.
- [9] Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszyński, J. (2017). Software for molecular docking : A review. *Biophysical Reviews*, 9, 91–102.
- [10] Ali, G., Subhan, F., Khan, I., & Islam, N. (2014). Input of isosteric and bioisosteric approach in drug design. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 36(1), 150–169.

CHAPITRE I:

MODELISATION MOLECULAIRE

Chapitre I

Modélisation Moléculaire

Introduction

Aujourd’hui, la recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont souvent associées à la modélisation moléculaire, qui permet de représenter les propriétés et les réactions chimiques tout en offrant la possibilité de manipuler des modèles moléculaires en 2D ou 3D [1]. Pour réaliser une modélisation moléculaire sur ordinateur, il est essentiel de représenter la structure des atomes de la molécule de manière graphique et d’appliquer une méthode théorique [2]. La modélisation moléculaire regroupe un ensemble de techniques de chimie computationnelle et de graphisme moléculaire, permettant d’illustrer, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [3]. L’avènement de la chimie computationnelle a bouleversé notre approche scientifique en exploitant la théorie et les outils informatiques pour résoudre des problèmes chimiques complexes [4].

La modélisation moléculaire permet de prédire la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes moléculaires ainsi que de simuler ces systèmes par l’utilisant des différentes méthodes de calcul [5-7], telles que :

- Les méthodes quantiques (DFT, Ab-initio, ...).
- Les méthodes semi-empiriques (AM1, PM3, ...).
- Les méthodes non quantiques (Docking moléculaire, Dynamique moléculaire, ...).

I.1 Méthodes de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire repose sur des méthodes de calcul théorique qui s’appuient sur la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et la mécanique quantique pour déterminer la géométrie des atomes d’une molécule ainsi que ses propriétés physicochimiques [8,9]. Trois principales approches de modélisation moléculaire sont couramment utilisées : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire [10].

I.1.1 Méthodes Quantiques (MQ)

Les techniques de mécanique quantique, qui étudient la répartition des électrons autour des molécules, nécessitent souvent des temps de calcul importants, limitant leur application aux petites molécules ou imposant des approximations. Elles sont utiles pour calculer les charges, les potentiels électrostatiques, les mécanismes de réaction et

la polarisabilité. L'objectif principal est de déterminer l'énergie et la distribution des électrons [11,12]. La chimie quantique, basée sur les principes de la mécanique quantique, et elle permet de décrire précisément les propriétés chimiques des molécules en résolvant l'équation de Schrödinger, grâce aux progrès informatiques [13-18].

I.1.1.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La DFT repose sur l'idée de Thomas et Fermi, qui décrit les propriétés électroniques par des fonctionnelles de la densité électronique [19]. Hohenberg et Kohn ont démontré en 1964 un principe variationnel avec une fonctionnelle de l'énergie [20]. En 1965, Kohn et Sham ont introduit des équations mono-électroniques similaires à celles de Hartree-Fock pour déterminer la densité électronique et l'énergie totale [21-23]. Dans les années 1990, la DFT a été appliquée avec des fonctionnels d'échange et de corrélation, permettant des calculs rapides pour les grands systèmes moléculaires [24]. Aujourd'hui, elle est largement utilisée pour la structure électronique des solides, remplaçant la fonction d'onde par la densité électronique [25,26].

I.1.2 Les méthodes Ab-initio (HF)

Les techniques ab-initio identifient les propriétés des matériaux en appliquant les lois de la mécanique quantique. Elles reposent sur la résolution de l'équation de Schrödinger à plusieurs corps pour des systèmes comprenant de nombreux atomes et électrons, où chaque système est décrit par un ensemble de noyaux atomiques et d'électrons associés.

$$H\Psi Rr = E\Psi Rr$$

Où :

- $\Psi(R, r)$: est la fonction d'onde du système (noyaux atomiques et électrons).
- **H** : est son hamiltonien.
- **E** : l'énergie totale du système.

L'augmentation de la complexité informatique avec le nombre d'atomes a conduit au développement de diverses méthodes pour y faire face. Selon l'approche non relativiste de Born-Oppenheimer, les électrons se déplacent beaucoup plus vite que les noyaux en raison de leur masse beaucoup plus faible. Cela permet de traiter les mouvements des électrons et des noyaux séparément. En utilisant l'approximation adiabatique, où les noyaux se déplacent sur la surface de l'énergie potentielle de l'état fondamental électronique, on peut étudier le système électronique indépendamment du facteur temporel, en se basant sur l'équation de Schrödinger [27].

Les méthodes basées sur la fonction d'onde, comme Hartree-Fock, offrent des résultats raisonnables mais négligent la corrélation électronique [28,29]. La méthode ab initio, plus précise, ne repose sur aucun paramètre libre, mais son coût élevé limite la taille des systèmes simulés, généralement à 200-300 atomes, bien que des calculs haute performance puissent gérer des systèmes plus grands.

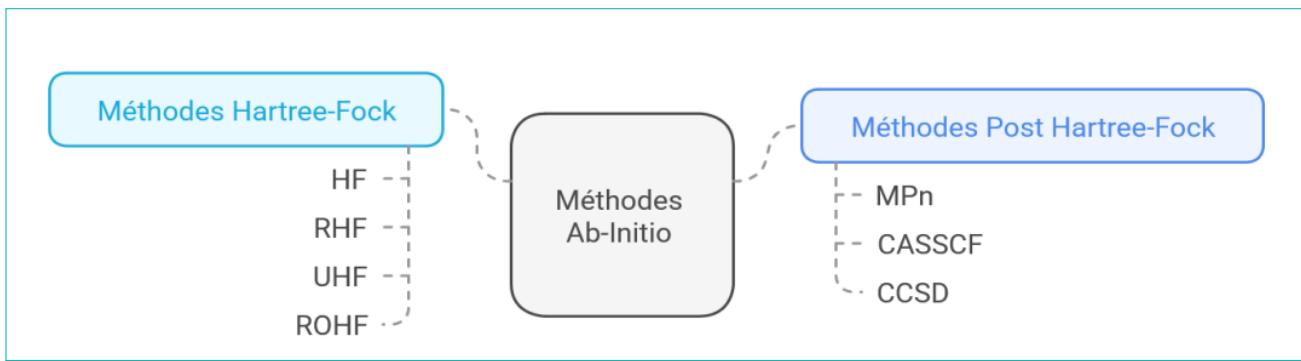


FIGURE I.1 – Représentation schématique Les méthodes Ab initio 'HF' [28].

I.1.3 Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques facilitent la résolution de l'équation de Schrödinger pour des systèmes à plusieurs électrons en utilisant des données expérimentales ajustées. Parmi ces méthodes, on trouve des variantes comme CNDO, NNDO, MNDO, AM1, PM3 et SAM1, qui diffèrent par leurs simplifications et paramètres [30].

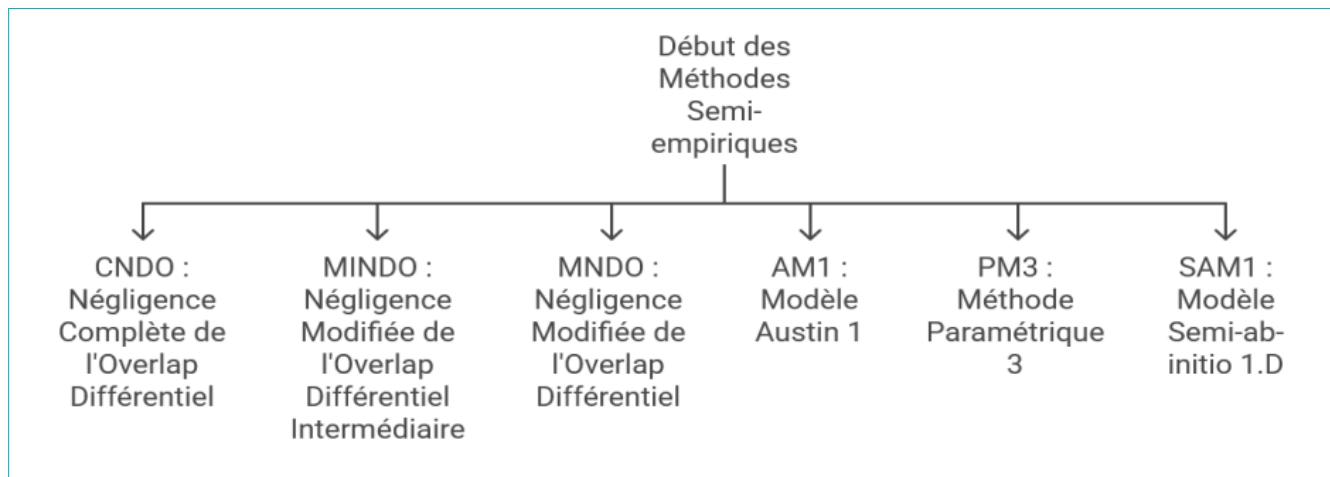


FIGURE I.2 – Représentation schématique Les méthodes semi-empirique.

La méthode AM1, développée en 1985, est largement utilisée pour ses bons résultats et sa rapidité par rapport aux méthodes ab initio. Certaines variantes récentes, comme AM1/d et PM3/d, intègrent désormais le traitement des électrons d [31].

I.2 Les méthodes non quantiques (Méthodes empirique)

Les approches empiriques en mécanique moléculaire modélisent les atomes comme des points matériels interagissant via un potentiel empirique basé sur leur position. Ce potentiel, qui fixe l'énergie moléculaire, comprend des termes pour les interactions entre atomes liés (liaison, angle, dièdre) et non liés (Van der Waals, électrostatique) [32].

I.2.1 La mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire, ou calcul par champ de force empirique, est une technique non quantique particulièrement utile pour les systèmes de grande taille, comme les systèmes biologiques, où elle permet d'évaluer l'énergie en fonction des coordonnées atomiques et de trouver des conformations stables [33-35]. Initialement développée par Andrews en 1930 et enrichie par Westheimer en 1956 [36,37], la technique a évolué grâce aux progrès informatiques, avec des contributions importantes de Hendrikson [38], Schleyer [34] et Allinger [39].

I.2.1.1 Principe de la mécanique moléculaire

La méthode se concentre uniquement sur les noyaux, modélisés comme des masses ponctuelles chargées, connectées par des ressorts à force variable. Les interactions sont décrites par des fonctions d'énergie potentielle, formant un "champ de force" [40].

I.2.1.2 Le champ de force

En mécanique moléculaire, un champ de force est un modèle mathématique décrivant l'énergie potentielle d'une molécule, composé de potentiels et de paramètres caractérisant l'énergie d'un système de particules. Il est souvent utilisé dans l'approximation de Born-Oppenheimer. Un champ de force de base inclut les termes de liaison (liens covalents entre atomes) et d'interaction non-liée (forces électrostatiques et de Van der Waals), avec des définitions variables selon le champ utilisé. L'énergie totale dans un champ de force additif peut généralement être exprimée sous une forme spécifique.

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{Atomes liés}} + E_{\text{Atomes non-liés}}$$

Les composants des contributions covalentes et non-covalentes sont donnés par les sommes suivantes [41] :

$$E_{\text{Atomes liés}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{angle dièdre}}$$

$$E_{\text{Atomes non-liés}} = E_{\text{electrostatique}} + E_{\text{Van der Waals}}$$

Les interactions intramoléculaires incluent les énergies de liaison, de valence, dièdres et de torsion, tandis que les interactions intermoléculaires comprennent les forces de Van der Waals, électrostatiques et les liaisons hydrogène [42,43]. L'énergie stérique est exprimée par un terme spécifique [44].

I.2.1.3 Minimisation de l'énergie

La mécanique moléculaire vise à trouver le minimum énergétique, mais explorer l'ensemble de l'espace des variables est impraticable en raison de leur nombre. La fonction énergétique présente de nombreux minima et maxima, et il n'existe pas de méthode universelle pour localiser le minimum global. Ainsi, des méthodes numériques identifient les minima locaux, qui sont inévitables, car les longueurs de liaison et les angles de valence sont optimisés rapidement. Une fois ces paramètres stabilisés, les mouvements de torsion deviennent limités et nécessitent des ajustements pour réduire l'énergie globale [45].

I.2.1.4 Différents champs de force en mécanique moléculaire

Il existe plusieurs champs de force qui décrivent l'énergie potentielle des molécules en mécanique moléculaire, qui représente la moyenne des interactions électroniques entre les atomes [46-48]. Il établit la relation entre les positions

des atomes et l'énergie potentielle pendant la simulation, en définissant la fonction d'énergie potentielle et ses paramètres [49,50].

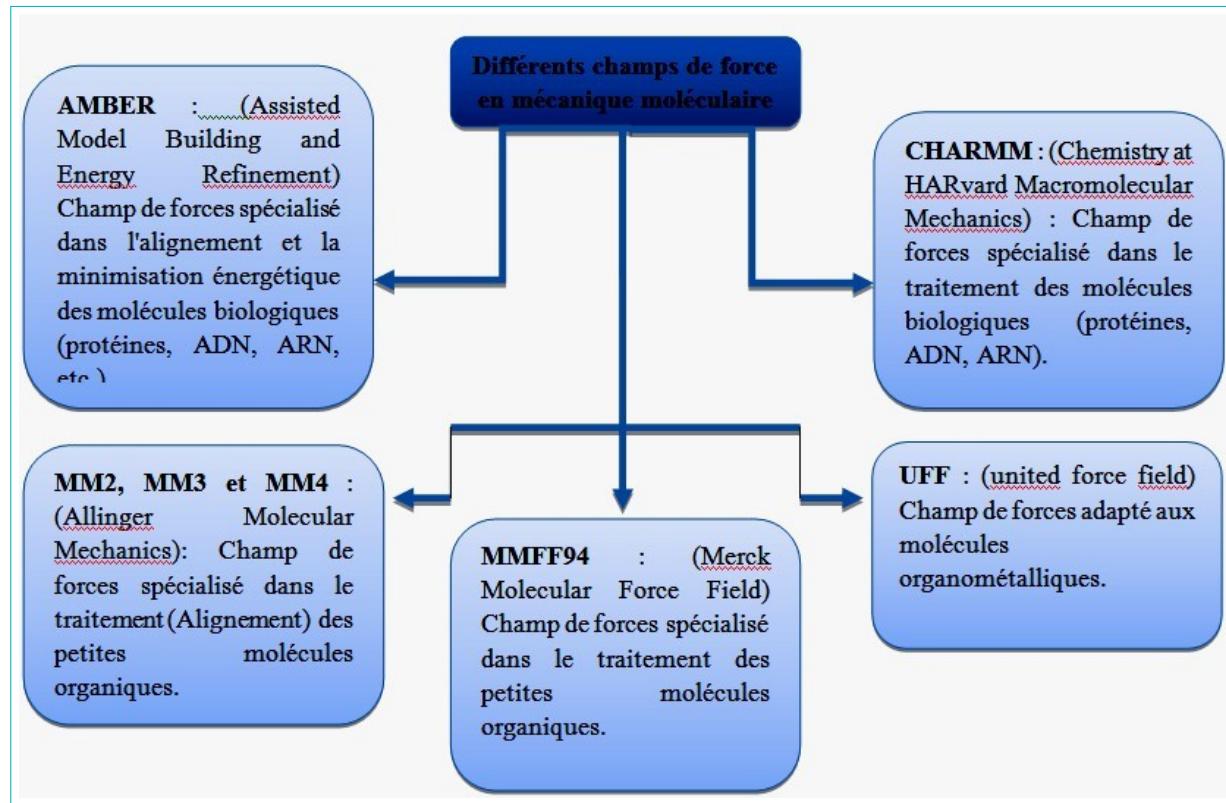


FIGURE I.3 – Représentation schématique des champs de force en mécanique moléculaire.

I.2.2 La dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire a débuté avec l'apparition des premiers ordinateurs en 1957 [50]. Rahman a réalisé les premières simulations en 1964, avec la simulation de l'argon liquide, suivie de celle de l'eau liquide en 1971 [51,52]. L'objectif principal de la modélisation moléculaire est de dériver des valeurs macroscopiques à partir de données microscopiques, en utilisant des statistiques issues d'un ensemble thermodynamique, qui décrit la distribution probabiliste des micro-états du système [53].

I.2.2.1 Principe de dynamique moléculaire (DM)

La dynamique moléculaire est une méthode de simulation informatique qui modélise l'évolution temporelle des molécules selon la mécanique classique newtonienne, où chaque atome est traité comme un point massique. Elle permet de reproduire les déplacements des atomes et d'étudier l'action des molécules à une température donnée, en utilisant les énergies potentielles de la mécanique moléculaire. Les mouvements correspondent à des oscillations autour d'un minimum d'énergie ou des transitions entre minima [54].

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

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.
- r_i : La position de l'atome i.

I.2.2.2 Le protocole typique de simulation de dynamique moléculaire contient

La minimisation par mécanique moléculaire commence généralement à partir d'une conformation optimisée par cette méthode. Une simulation de DM se divise en trois phases principales [55] :

- **Thermalisation** : Cette phase consiste à chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K).
- **Équilibrage** : Il s'agit d'une étape clé où la température du système est stabilisée. Un échange notable se produit entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 secondes.
- **Dynamique ou production** : Il s'agit de la phase réellement utilisable qui a une durée moyenne entre 60 et 100 ps. Pendant cette simulation, toutes les conformations sont sauvegardées à 0.05 ou 0.1ps.

I.2.3 Docking Moléculaire

Le docking est une méthode de simulation moléculaire utilisée pour étudier les interactions entre une protéine et un ligand, souvent appliquée dans la recherche de molécules thérapeutiques [56,57]. C'est une approche informatique pour la conception de médicaments qui s'appuie sur la structure du récepteur [58,59].

I.2.3.1 Différents types de docking moléculaire

Le docking moléculaire se divise en trois types : rigide, flexible et semi-flexible, selon la mobilité des molécules lors de l'interaction.

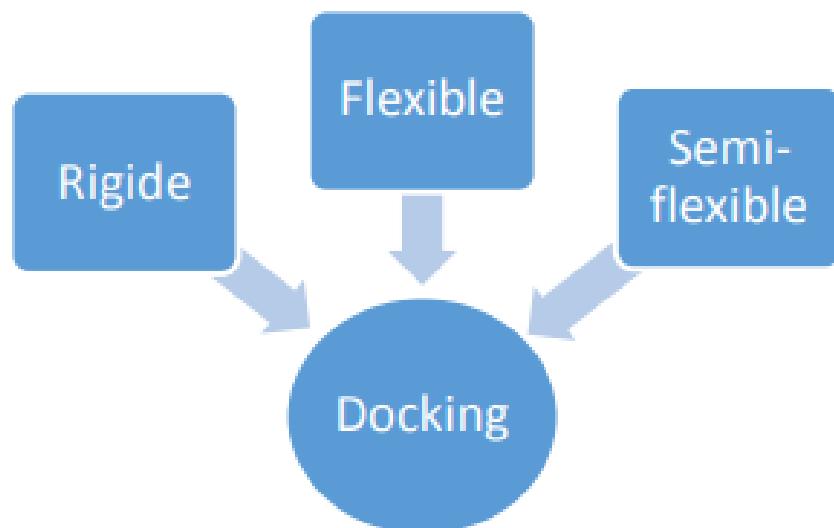


FIGURE I.4 – Schéma présentant les types de docking moléculaire.

- **Docking rigide**

La méthode la plus simple et couramment utilisée pour l'accrochage protéine-protéine est basée sur la réorganisation 3D des composés afin d'obtenir une correspondance optimale entre eux en termes de critères d'un système de notation, en considérant que les composés sont rigides [60].

- **Docking Flexible**

Le docking flexible suppose que le ligand et la protéine sont flexibles, avec des mouvements possibles sur les chaînes latérales du récepteur ou entre ses domaines. Bien que cette méthode permette une analyse rapide de grandes bases de données, elle reste approximative et nécessite beaucoup de temps de calcul pour être pleinement efficace [61].

- **Docking semi-flexible**

Le docking semi-flexible intègre l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand, avec des explorations translationnelles et rotationnelles. Il est basé sur l'idée que la structure du récepteur peut identifier le ligand et est souvent utilisé pour simuler les interactions protéines-ligands [62].

I.2.3.2 Les étapes de docking moléculaire

Le docking moléculaire étudie les interactions non-covalentes [63] et se compose de deux étapes :

- **Docking** : sélection du ligand dans le site actif de la protéine, en explorant différentes conformations, positions et orientations favorables [64].
- **Scoring** : classement des poses du ligand en attribuant un score pour identifier la meilleure [65].

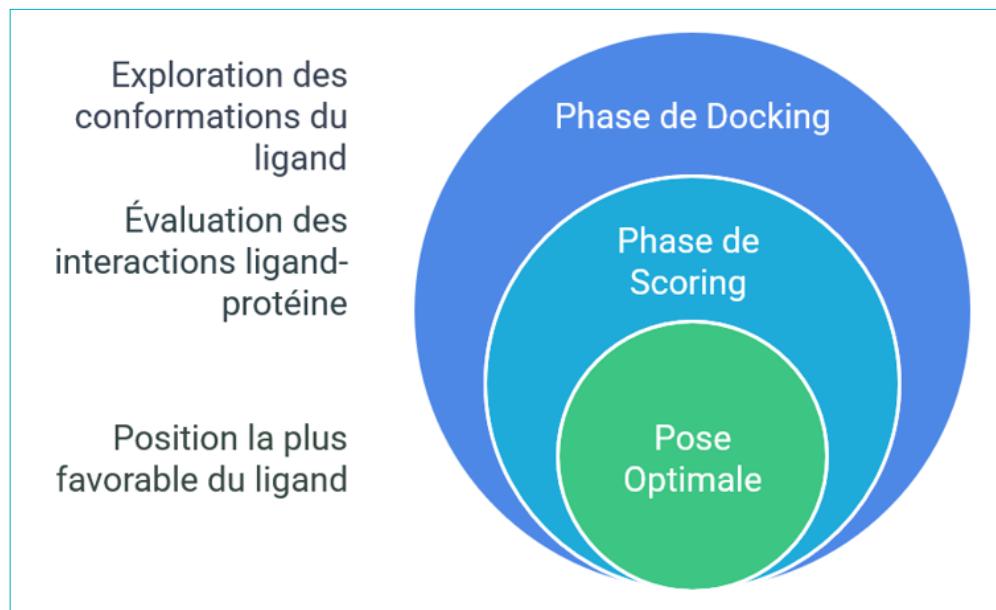


FIGURE I.5 – Représentation schématique les étapes de docking.

I.2.3.3 Programmes de docking moléculaire

Actuellement, il existe plus de 30 programmes de docking moléculaire (qu'ils soient commerciaux ou non) accessibles. Parmi ces programmes : GOLD [66], FlexX [67], DOCK [68], Auto Dock [69], MOE [70] ou UCSF Chimera [71] et

Glide [72].

I.2.3.4 Protocole générale de docking moléculaire

Les approches actuelles, entièrement computationnelles et évaluées via des outils de visualisation, se divisent en quatre à cinq étapes successives [73].

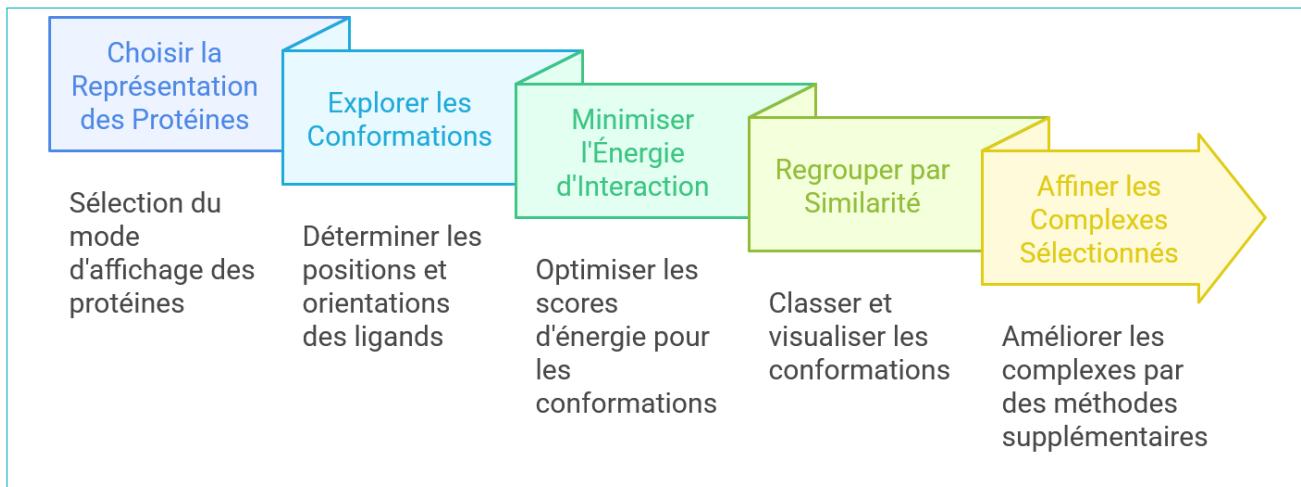


FIGURE I.6 – Protocole générale de docking moléculaire.

I.2.4 Bioisostères

Les bioisostères sont définis comme des « groupes ou molécules ayant des similitudes chimiques et physiques, entraînant des propriétés biologiques similaires » [74].

Le remplacement bioisostérique permet d'ajuster les propriétés des médicaments, leur toxicité et leur espace chimique dans des thérapies expérimentales. Cela permet de modifier des caractéristiques comme la taille, la forme, la distribution électronique, la polarité, la lipophilie et le pKa du composé [75].

I.2.4.1 Classification des bioisostères

Le bio-isostère est une approche courante dans la conception de nouvelles molécules [76]. Elle consiste à remplacer un atome, un groupe d'atomes ou un cycle dans un médicament par un isostère équivalent, permettant ainsi de créer de nouveaux dérivés avec des propriétés biologiques variées, telles que des effets agonistes, antagonistes ou complètement différents.

TABLEAU I.1 – Deux classifications principales de bio-isostères.

Les bio-isostères classiques	Les bio-isostères non classiques la
Atomes ou groupes monovalents (NH_2 , $-CH_3$, $-OHPH_2$, Cl , $SH - F$, $-Cl$, $-Br$, Propyl $-SR$, $-Si_3$, $-OH$, $-NH_2 - CH_3$, $-OR$)	Cyclique et non-cyclique
Atomes ou groupes divalents ($-CH_2 -$, $-O - S - Se - Te - COCH_2R -$, $-CONHR -$, $-COOR -$, $-COSR$)	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. benzène, pyridine] $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ [e.g. tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, cyclopentane, pyrrolidine])	_____

I.2.4.2 L'objectif du remplacement bioisostérique

Les chimistes médicaux utilisent le bioisostérisme pour transformer les composés en médicaments plus sûrs, plus efficaces, abordables et attrayants sur le plan thérapeutique. C'est un outil clé dans la conception rationnelle des médicaments, permettant d'augmenter l'activité désirée tout en éliminant les propriétés indésirables. Il aide aussi à optimiser le profil pharmacocinétique et à améliorer la sélectivité pour les cibles thérapeutiques [77,78].

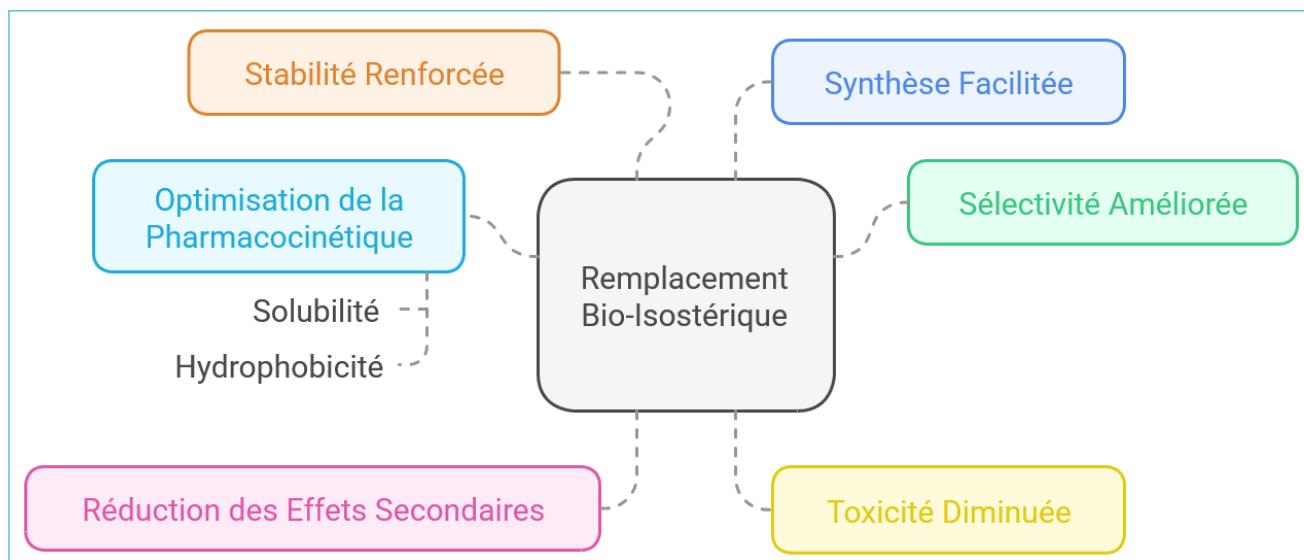


FIGURE I.7 – Représentation schématique l'impact du Remplacement Bioisostérique.

I.2.5 Prédiction d'ADME-Tox

Ces dix dernières années, des outils expérimentaux in vitro et in silico ont été intégrés dès les premières étapes de la découverte de médicaments pour analyser les profils ADME-Tox des composés, afin d'augmenter les chances de succès des programmes de recherche et de guider les meilleurs candidats vers le développement. En combinant ces approches expérimentales et in silico, on pourra garantir un soutien optimal et efficace à la découverte de nouveaux médicaments [79,80].

La pharmacocinétique a traditionnellement été définie comme l'examen du parcours des médicaments dans l'organisme, de leur absorption à leur élimination [81].

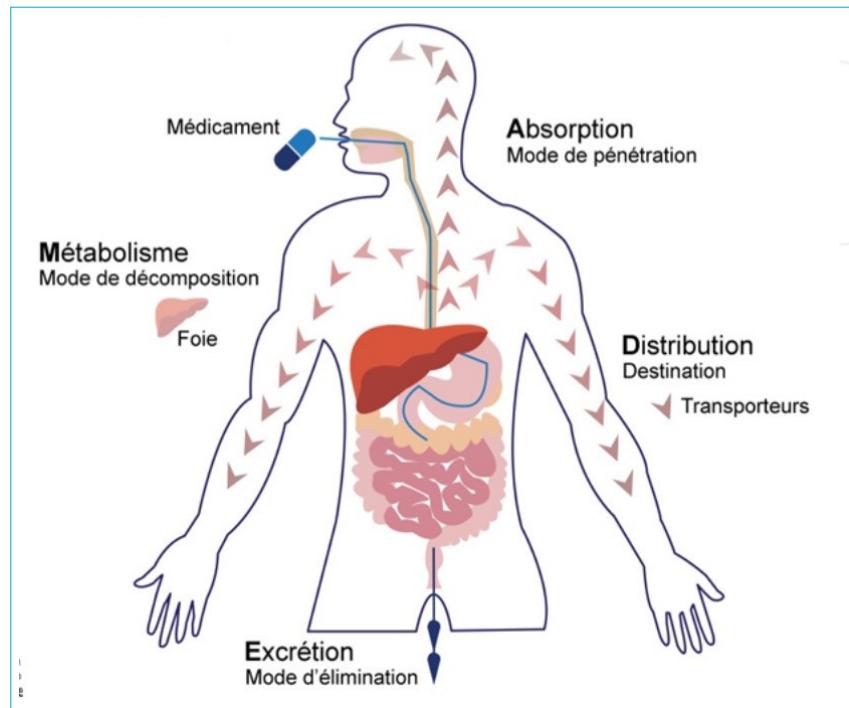


FIGURE I.8 – Schéma générale des phases de pharmacocinétique.

I.2.5.1 Absorption

L'absorption est la première étape permettant au médicament d'atteindre sa destination. Elle est définie comme le mécanisme par lequel un médicament administré entre dans la circulation sanguine depuis le site d'administration [82]. Notion de Biodisponibilité et bio équivalent [83] :

- **Biodisponibilité** : C'est-à-dire la quantité de médicament qui atteint le site d'action et la vitesse à laquelle il atteint ce site.
- **Bio équivalents** : Les formes pharmaceutiques qui contiennent le même principe actif et permettent d'atteindre les mêmes taux sanguins dans le même laps de temps sont dites bio équivalentes.

I.2.5.2 Distribution

Après absorption, le médicament se distribue dans les tissus via la circulation sanguine. Il peut être lié à des protéines, mais seule la forme libre pénètre dans les tissus et se diffuse dans d'autres zones de stockage. Il est

également métabolisé par le foie et éliminé par voie hépatobiliaire ou rénale. La distribution est influencée par deux facteurs [83].

I.2.5.3 Métabolisme

Le métabolisme d'un médicament transforme celui-ci en métabolites, qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale. Il permet la création de substances hydrosolubles, facilitant l'élimination par des milieux aqueux comme l'urine ou la bile. Ce processus se déroule principalement dans le foie, mais aussi dans d'autres organes comme les reins et les intestins. Il fait intervenir deux types de réactions [84] :

- Les réactions de phase I « **fonctionnalisation** ».
- Les réactions de phase II « **conjugaison** ».

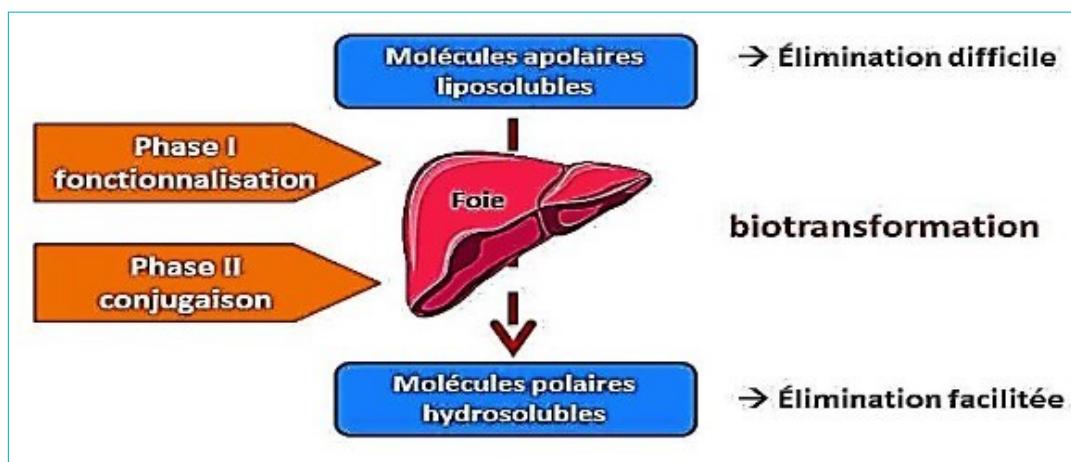


FIGURE I.9 – Représentation schématique du métabolisme hépatique.

Les cytochromes P450 (CYP) sont une superfamille de 57 gènes responsables de la biotransformation des médicaments et d'autres substances internes comme les stéroïdes et les vitamines. Ces enzymes jouent un rôle clé dans le métabolisme des xénobiotiques, notamment les médicaments, et aident à protéger l'organisme contre les substances extérieures [85].

I.2.5.4 Elimination

Le processus d'élimination des médicaments implique plusieurs organes, principalement les reins, le foie et les poumons. Des traces de médicaments peuvent aussi être présentes dans la salive, la sueur ou le lait maternel. Bien qu'il soit courant de diviser ce processus en quatre phases distinctes, cette séparation est artificielle, car il n'y a pas de séparation temporelle réelle dans le parcours du médicament dans l'organisme [86,87].

I.2.5.5 Toxicité

La toxicité est un terme générique qui fait référence à toute réaction indésirable ou non désirée, ou encore à des effets non souhaités, dérangeants ou nuisibles provoqués par l'une des substances. La toxicité médicamenteuse désigne les effets nocifs d'un médicament, souvent causés par une surdose, une utilisation prolongée ou des interactions, nécessitant parfois l'arrêt ou l'ajustement du traitement pour prévenir des dommages graves [88].

Bibliographie

- [1] Benmiloud, K., Merad, M., Mostefaoui, L., & Ghalem, S. (2017). Study of the enzyme-substrate by molecular modeling interaction : Cases of the disease of cancer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(3), 1363–1368.
- [2] Clark, T. (1985). *Handbook of computational chemistry*. Wiley.
- [3] Spackman, M. A. (1996). Potential derived charges using a geodesic point selection scheme. *Journal of Computational Chemistry*, 17(1), 1–18.
- [4] Freitas, R. F. de, Harding, R. J., Franzoni, I., Ravichandran, M., Mann, M. K., Ouyang, H., Lautens, M., Santhakumar, V., Arrowsmith, C. H., & Schapira, M. (2018). Identification and structure–activity relationship of HDAC6 zinc-finger ubiquitin binding domain inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(10), 4517–4527.
- [5] Frenkel, D., & Smit, B. (2002). *Understanding molecular simulation : From algorithms to applications* (2nd ed.). Academic Press.
- [6] Debord, J. (2004). *Introduction à la modélisation moléculaire*. [Éditeur non précisé].
- [7] Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 161(2), 269–288.
- [8] Frenkel, D., Smit, B., & Ratner, M. A. (1996). *Understanding molecular simulation : From algorithms to applications* (Vol. 2). Academic Press.
- [9] Santiso, E. E., & Gubbins, K. E. (2004). Multi-scale molecular modeling of chemical reactivity. *Molecular Simulation*, 30(11–12), 699–748.
- [10] Dodziuk, H. (1996). *Modern conformational analysis : Elucidating novel exciting molecular structures* (Vol. 20). John Wiley & Sons.
- [11] Dugas, H. (1996). *Principes de base en modélisation moléculaire. Aspects théoriques et pratiques* (4e éd.). Librairie de l'Université de Montréal.
- [12] Boyd, D. B., & Lipkowitz, K. B. (1982). Molecular mechanics : The method and its underlying philosophy. *Journal of Chemical Education*, 59(4), 269.
- [13] Cancès, E. C., Le Bris, Y., & Maday, Y. (2006). *Méthodes mathématiques en chimie quantique : Une introduction*. Springer Science & Business.
- [14] Del Pino, M., & Felmer, P. L. (1998). Multi-peak bound states for nonlinear Schrödinger equations. *Annales de l'Institut Henri Poincaré C*, 15(2), 127–149.

- [15] Tsutsumi, Y. (1987). Schrödinger equation. *Funkcialaj Ekvacioj*, 30, 115–125.
- [16] Woolley, R. G., & Sutcliffe, B. T. (1977). Molecular structure and the Born–Oppenheimer approximation. *Chemical Physics Letters*, 45(2), 393–398.
- [17] Born, M. (1927). Born–Oppenheimer approximation. *Annalen der Physik*, 84, 457–484.
- [18] Nguyen, N. B. (2010). *Modélisation de structures atomiques et électroniques. Matériaux fonctionnels nanostructurés pour la micro et l'optoélectronique* (Thèse de doctorat, Université de Caen).
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Hehre, W. J., & Lathan, W. A. (1971). GAUSSIAN 70 Program, QCPE No. 236, Ditchfield, R., Hehre, W. J., & Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics*, 54, 724.
- [22] Boulet, P., Daul, C. A., De Abreu, H. A., De Almeida, W. B., del Valle, C. P., Duarte, H. A., ... Zhang, M. (2006). Baerends, E. J., Bassan, A., Blau, W., Borel, A. *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM*, 762, 203–213.
- [23] Kohn, W. (1999). Electronic structure of matter : Wave functions and density functionals. *Reviews of Modern Physics*, 71(5), 1253–1266.
- [24] Pople, J. A. (1999). Nobel lecture : Quantum chemical models. *Reviews of Modern Physics*, 71(5), 1267–1274.
- [25] Malika, M. (2021). *Étude des propriétés structurales et électroniques des semi-conducteurs binaires à base d'indium de type InX (X = N, P, As et Sb)* (Thèse de doctorat, Faculté des Sciences et Technologies).
- [26] 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.
- [27] Bagayoko, D. (2014). Understanding density functional theory (DFT) and completing it in practice. *AIP Advances*, 4(12), 127104.
- [28] Rehr, J. J., Kas, J. J., Prange, M. P., Sorini, A. P., Takimoto, Y., & Vila, F. (2009). Ab initio theory and calculations of x-ray spectra. *Comptes Rendus Physique*, 10(6), 548–559.
- [29] 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.

- [30] Liotta, D. (1988). Advances in molecular modeling (Vol. 1). *Advances in Molecular Modeling : A Research Annual*. JAI Press.
- [31] Piacenza, G., Rajzmann, M., & Gallo, R. (1999). Étude théorique par la méthode AM1 de la nitration des amines. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique*, 96(4), 647–664.
- [32] Karzazi, Y. (1996). *Structure électronique et champ de forces moléculaire des cycloimmonium ylures* (Thèse de doctorat, Université Lille 1).
- [33] Chaquin, P. (2006). *Manuel de chimie théorique : Application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire*. Éditions Ellipses.
- [34] 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.
- [35] Burkert, U. (1982). *Molecular mechanics* (N. L. Allinger, Ed.). ACS.
- [36] Andrews, D. H. (1930). The relation between the Raman spectra and the structure of organic molecules. *Physical Review*, 36(3), 544.
- [37] Newman, M. S. (1956). *Steric effects in organic chemistry*. Wiley.
- [38] 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.
- [39] Allinger, N. L. (1976). Calculation of molecular structure and energy by force-field methods. In V. Gold (Ed.), *Advances in Physical Organic Chemistry* (Vol. 13, pp. 1–82). Academic Press.
- [40] Lomas, J. S. (1986). La mécanique moléculaire : Une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires. *L'actualité chimique*, (7), 7–22.
- [41] Ricci, C. G., de Andrade, A. S. C., Mottin, M., & Netz, P. A. (2010). Molecular dynamics of DNA : Comparison of force fields and terminal nucleotide definitions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(30), 9882–9893.
- [42] Soldera, A., & Metatla, N. (2005). Study of the glass transition temperatures of stereo-regular PMMAs using different force fields. *International Electronic Journal of Molecular Design*, 4, 721–736.
- [43] Jensen, F. (1999). *Modern quantum chemistry : Introduction to advanced electronic structure theory*. Wiley.
- [44] Canneaux, S. (2004). *Étude théorique de processus atmosphériques : Réaction du radical OH avec l'acétone et capture d'un composé organique volatil par une goutte d'eau* (Doctoral dissertation, Université de Reims).

- [45] 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.
- [46] Allinger, N. L. (1976). Calculation of molecular structure and energy by force-field methods. In V. Gold (Ed.), *Advances in Physical Organic Chemistry* (Vol. 13, pp. 1–82). Academic Press.
- [47] Lomas, J. S. (1986). La mécanique moléculaire : Une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires. *L'actualité chimique*, (7), 7–22.
- [48] MacKerell, A. D. Jr. (2004). Empirical force fields for biological macromolecules : Overview and issues. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1584–1604.
- [49] 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.
- [50] Van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. C. (1990). Computer simulation of molecular dynamics : Methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 29(9), 992–1023.
- [51] Klimeck, G., Ahmed, S. S., Bae, H., Kharche, N., Clark, S., Haley, B., Lee, S., Naumov, M., Ryu, H., Saied, F., et al. (2007). Atomistic simulation of realistically sized nanodevices using NEMO 3-D—Part I : Models and benchmarks. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 54(9), 2079–2089.
- [52] Ozalp, L., Sağ Erdem, S., Yüce-Dursun, B., Mutlu, Ö., & Özbil, M. (2018). Computational insight into the phthalocyanine-DNA binding via docking and molecular dynamics simulations. *Computational Biology and Chemistry*, 77, 87–96.
- [53] McCammon, J. A., & Harvey, S. C. (1987). *Dynamics of proteins and nucleic acids*. Cambridge University Press.
- [54] 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.
- [55] McCammon, J. A., & Harvey, S. C. (1987). *Dynamics of proteins and nucleic acids*. Cambridge University Press.
- [56] Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery : Methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949.

- [57] 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.
- [58] Merzoug, A., Mermoum, S., Khaled, S., Chikhi, A., Bensegueni, A., & Boucherit, H. (2015). Theoretical study of the interactions involved in the inhibition of *Staphylococcus aureus* peptide deformylase by GSK1322322 derivatives. *Journal Academica*, 5, 16–29.
- [59] Grignard, J. (2022). *Méthodes computationnelles pour améliorer les phases primaires de recherche de nouveaux médicaments* (Thèse de doctorat, Institut Polytechnique de Paris).
- [60] Gaba, M., Gaba, P., Singh, S., & Gupta, G. D. (2010). An overview on molecular docking. *International Journal of Drug Development & Research*, 2(2), 219–231.
- [61] Böhm, H. J., & Stahl, M. (1999). Part 1 – Docking and scoring : Methods development—Rapid empirical scoring functions in virtual screening applications. *Medicinal Chemistry Research*, 9(7–8), 445–462.
- [62] Chevrollier, N. (2019). *Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Yan, C., & Zou, X. (2017). Modeling protein flexibility in molecular docking. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(13), 1457–1468.
- [66] Jones, G., Willett, P., & Glen, R. C. (1995). Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation. *Journal of Molecular Biology*, 245(1), 43–53.
- [67] Rarey, M., Wefing, S., & Lengauer, T. (1996). Placement of medium-sized molecular fragments into active sites of proteins. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 10(1), 41–54.
- [68] Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 161(2), 269–288.
- [69] Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (1990). Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. *Proteins : Structure, Function, and Bioinformatics*, 8(3), 195–202.

- [70] Vilar, S., Cozza, G., & Moro, S. (2008). Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE) : Application of QSAR and molecular docking to drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8(18), 1555–1572.
- [71] Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612.
- [72] Schrödinger, LLC. (2003). *The Glide 2.5 calculations used First Discovery* (Version 2.5021). New York : Schrödinger, LLC.
- [73] 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.
- [74] Lipinski, C. A. (1986). Bioisosterism in drug design. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21, 283–291.
- [75] Dick, A., & Cocklin, S. (2020). Bioisosteric replacement as a tool in anti-HIV drug design. *Pharmaceuticals*, 13(3), 36.
- [76] Lipinski, C. A. (1986). Bioisosterism in drug design. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 21, 283–291.
- [77] Gomes, M. N., Muratov, E. N., Pereira, M., Peixoto, J. C., Rosseto, L. P., Cravo, P. V. L., Andrade, C. H., & Neves, B. J. (2017). Chalcone derivatives : Promising starting points for drug design. *Molecules*, 22(8), 1210.
- [78] Mannhold, R., Kubinyi, H., & Folkers, G. (2012). *Bioisosteres in medicinal chemistry*. John Wiley & Sons.
- [79] Yu, H., & Adedoyin, A. (2003). ADME-Tox in drug discovery : Integration of experimental and computational technologies. *Drug Discovery Today*, 8(18), 852–861.
- [80] Hedaya, M. A. (2012). *Basic pharmacokinetics*. CRC Press.
- [81] Zhou, X., Zhang, X., & Wang, B. (2016). Online support vector machine : A survey. In J. H. Kim & Y. H. Cho (Eds.), *Harmony Search Algorithm : Proceedings of the 2nd International Conference on Harmony Search Algorithm (ICHSA 2015)* (pp. 269–278). Springer.
- [82] Aiache, J. M., Devissaguet, J. P., & Guyot-Hermann, A. M. (1982). *Galenica 2. Biopharmacie (2e éd.)*. Technique et Documentation, Lavoisier.
- [83] Astruc, D., Beretz, L., Becker, G., Ayme-Dietrich, E., & Monassier, L. (2023). *Pharmacologie & thérapeutique : IFSI*. Elsevier Masson.
- [84] Lopaschuk, G. D., & Stanley, W. C. (1997). Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*, 95(2), 313–315.

- [85] Guéguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., Tissandie, E., Lobaccaro, J. M. A., Batt, A. M., Paquet, F., Voisin, P., Aigueperse, J., & Gourmelon, P. (2006). Les cytochromes P450 : Métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annales de Biologie Clinique*, 64(6), 535–548.
- [86] Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. D. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics : Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), 6–14.
- [87] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., Swaminathan, S., & Karplus, M. (1983). CHARMM : A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 4(2), 187–217.
- [88] Martinez, M. N. (1998). Article II : Volume, clearance, and half-life. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(8), 1122–1127.

CHAPITRE II. PARTIE A:

LES ACIDES AMINES, ENZYMES

ET PROTEINES

Chapitre II

Partie A : Les Acides Aminés, Enzymes Et Protéines

Introduction

La biochimie étudie les phénomènes biologiques et la composition chimique des organismes vivants, qui diffère de celle de leur environnement. Ces organismes sont principalement composés de carbone, d'oxygène, d'azote et d'hydrogène [1].

Les molécules biologiques se divisent en quatre grandes familles : les glucides (qui fournissent de l'énergie), les lipides (qui sont liés à la structure cellulaire et au stockage d'énergie), les acides aminés et protéines (qui ont des fonctions variées), et les nucléotides et acides nucléiques (responsables de l'information génétique) [2].

II.1 Les Acides Aminées

II.1.1 Définition des acides aminés

Les acides aminés (AA), également appelés aminoacides, sont des molécules chimiques possédant deux fonctions : une fonction acide carboxylique (COOH) et une fonction amine primaire ($\text{NH}-$). Ces deux fonctions sont attachées à un même atome de carbone, désigné comme le carbone alpha (α). Les acides aminés varient selon la nature de leur chaîne latérale, notée R, avec R : radical ou la chaîne latérale de chaque AA [3,4].

La structure de base des tous les acides aminées : Avec : **R** : radical ou la chaîne latérale de chaque AA.

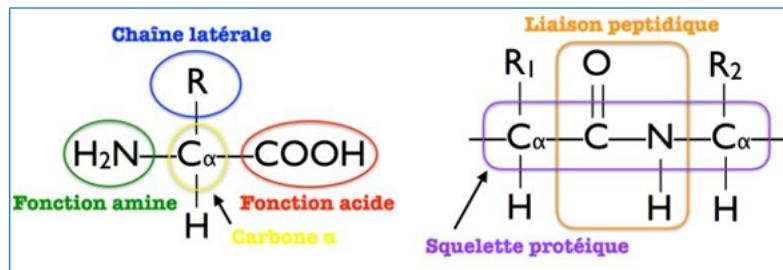


FIGURE II.1 – La structure de base des AA.

II.1.2 Classification des principaux acides aminés

Il existe jusqu'à 20 acides aminés primaires différents dans les protéines naturelles, qui sont liés entre eux par des liaisons amide. Les acides aminés se distinguent uniquement par la composition chimique du groupe R de leur chaîne latérale. Les caractéristiques physicochimiques des acides aminés, telles que la charge nette, la solubilité, la réactivité chimique et la capacité à former des liaisons hydrogène, sont influencées par la composition chimique du groupe R [5].

II.1.2.1 Acides aminés non polaires

Les acides aminés non polaires incluent ceux dont la chaîne latérale R est un groupe alkyle (comme l'alanine, la valine, la leucine et l'isoleucine), ainsi que la proline (qui possède une structure cyclique particulière), la méthionine (un des deux acides aminés contenant un atome de soufre) et deux acides aminés aromatiques, la phénylalanine et le tryptophane.

II.1.2.2 Acides aminés polaires, non chargés

À l'exception de la glycine, les acides aminés polaires non chargés possèdent une chaîne latérale capable de former des liaisons hydrogène avec l'eau. La solubilité de ces acides aminés dans l'eau est généralement plus élevée que celle des acides aminés non polaires.

II.1.2.3 Acides aminés acides

Deux acides aminés acides, l'acide aspartique et l'acide glutamique, ont une chaîne latérale contenant un groupe carboxylique. Ces groupes carboxyliques sont des acides plus faibles que ceux liés au carbone α , mais restent suffisamment acides pour exister sous la forme ionisée $-COO-$ à pH neutre.

Les acides aspartique et glutamique possèdent une charge nette négative à pH 7. Ces acides aminés chargés négativement jouent un rôle crucial dans les protéines.

II.1.2.4 Acides aminés basiques

Trois acides aminés, l'histidine, l'arginine et la lysine, ont une charge nette positive à pH neutre. L'histidine possède un azote protoné dans son noyau imidazole (groupe imidazolium), l'arginine a un azote protoné dans son groupe guanido (groupe guanidinium), et la lysine présente une amine protonée dans sa chaîne latérale. La chaîne latérale de l'histidine est particulièrement importante, car elle peut être soit donneuse, soit accepteur de proton lors de certaines réactions enzymatiques. Dans les conditions physiologiques, les chaînes latérales protonées de la lysine et de l'arginine sont essentielles pour les interactions électrostatiques entre les protéines [6].

II.1.3 Rôle des acides aminés

Les acides aminés remplissent de nombreux rôles [7] :

- **Structurel** : En tant que monomères des protéines, leur nature, l'ordre dans lequel ils s'assemblent et leurs interactions spatiales déterminent la structure et la fonction des protéines.
- **Energétique** : À l'instar des glucides et des acides gras, les acides aminés servent de substrats énergétiques.

- **Métabolique** : Ils sont des précurseurs, plus ou moins directs, de molécules d'intérêt biologique, et leur catabolisme fournit des atomes ou des groupes chimiques qui peuvent être utilisés dans des réactions de synthèse.
- **Fonctionnel** : Certains acides aminés possèdent des propriétés biologiques essentielles. Ils agissent fréquemment comme des messagers chimiques, facilitant la communication entre les cellules.

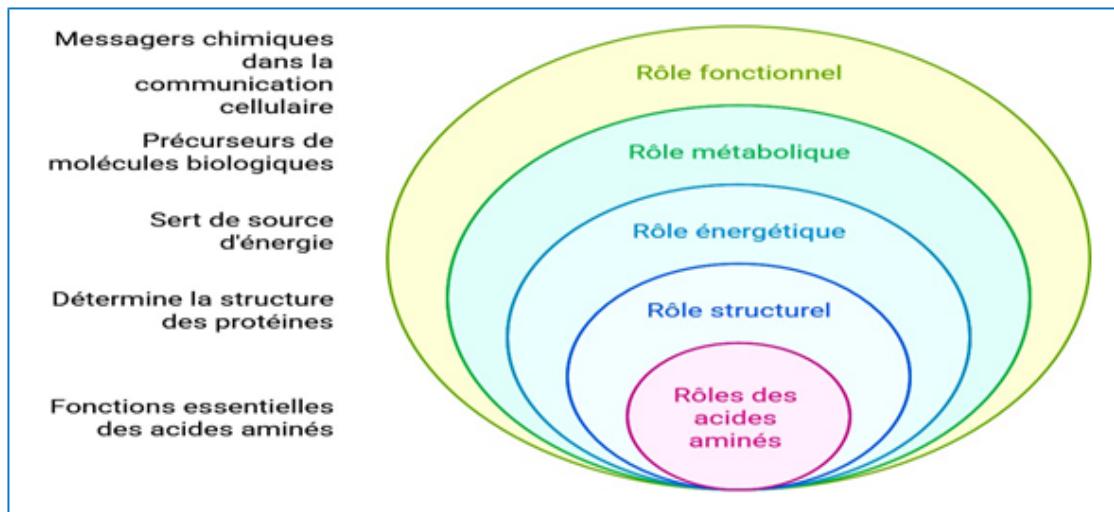


FIGURE II.2 – Présentation : Les rôles des acides aminés.

II.1.4 Les acides aminés aux propriétés particulières

La glycine, la proline et la cystéine se distinguent par des caractéristiques uniques. La glycine, la plus petite, permet une grande flexibilité et facilite les mouvements ou les articulations dans les protéines. La proline, en raison de sa structure cyclique, est hydrophobe et difficile à intégrer dans des structures secondaires ordonnées. La cystéine, grâce à son groupe sulfhydryle, peut former des ponts disulfures, stabilisant ainsi la structure des protéines [8].

II.2 Les enzymes

II.2.1 Définition d'un enzyme

Une enzyme est une protéine de haute masse moléculaire, thermosensible et jouant le rôle de biocatalyseur dans les réactions métaboliques, produite par un organisme vivant, elle peut également exercer son action en dehors de celui-ci. Les enzymes se distinguent par leur capacité à reconnaître spécifiquement les molécules sur lesquelles elles agissent [9]. Elles accélèrent les réactions sans être modifiées, réduisant la barrière énergétique [10,11].

Elles se composent de deux parties [12] :

- Site de reconnaissance : Permet la fixation du substrat grâce à certains acides aminés.
- Site catalytique : Transforme le substrat par interaction avec des acides aminés.

II.2.2 Nomenclature des enzymes

Les noms des enzymes sont souvent formés en ajoutant « ase » au nom de leur substrat ou à leur activité (ex : lactate déshydrogénase). Environ 3000 enzymes sont reconnues par l'Union Internationale de Biochimie, dont 300 sont commercialisées. Un système de dénomination EC (W.X.Y.Z.) a été adopté, où [13] :

- **W** : indique la réaction catalysée (1-6).
- **X** : précise le substrat ou groupe de substrats impliqué.
- **Y** : désigne le substrat spécifique ou la coenzyme.
- **Z** : correspond au numéro de série de l'enzyme.

Les enzymes peuvent être classées en six catégories en fonction de la réaction biochimique qu'elles catalysent.

TABLEAU II.1 – Les différents types d'enzymes [14].

Les classes	Enzymes	Fonction	Exemples
Classe1	Oxydoréductases	Catalysant des réactions d'oxydoréduction	Alcooldéshydrogénase Peroxydase
Classe2	Transférases	Assurant le transfert de groupement fonctionnel	Glucose6-phosphate Methyltransferase
Classe3	hydrolases	Catalysant des réactions d'hydrolyse	Beta-galactosidase Lipase
Classe4	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	Pyruvatedé carboxylase
Classe5	Isomérases	Catalysant des réactions isomérisation	Maleate(cistans) isomérase
Classe6	Ligases	Formation de liaison couplée à l'hydrolyse d'ATP	AcétatecoAligase ADNpolymérase

II.2.3 Notions de spécificité

Chaque enzyme a un substrat spécifique, avec des groupes d'atomes où la réaction se produit. Cette spécificité peut varier, et l'enzyme peut accepter des molécules similaires avec une cinétique différente pour chacune [15]. À la fin de la réaction, la structure de l'enzyme demeure inchangée. Son fonctionnement dépend de la détection du substrat par son site actif, lié à la structure tertiaire de l'enzyme, qui influence son activité. L'activité enzymatique est sensible aux facteurs comme le pH et la température, qui affectent la structure du site actif. Chaque enzyme a des conditions idéales de température et de pH pour son activité [16].

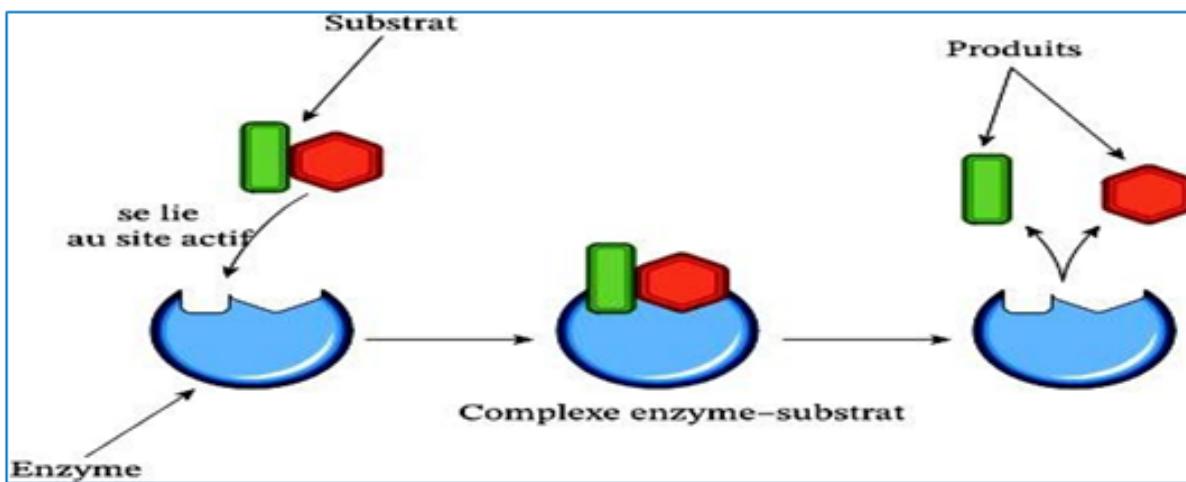


FIGURE II.3 – Schéma illustrant la structure d'une enzyme.

II.2.4 Le site actif

Le site actif de l'enzyme est situé de manière à optimiser la stabilisation de l'état de transition. Les changements mécanistiques et les interactions covalentes sont souvent cruciaux pour la catalyse enzymatique [17]. C'est dans cette région de l'enzyme, appelée site actif, que le substrat se lie et où l'action catalytique a lieu [18-20].

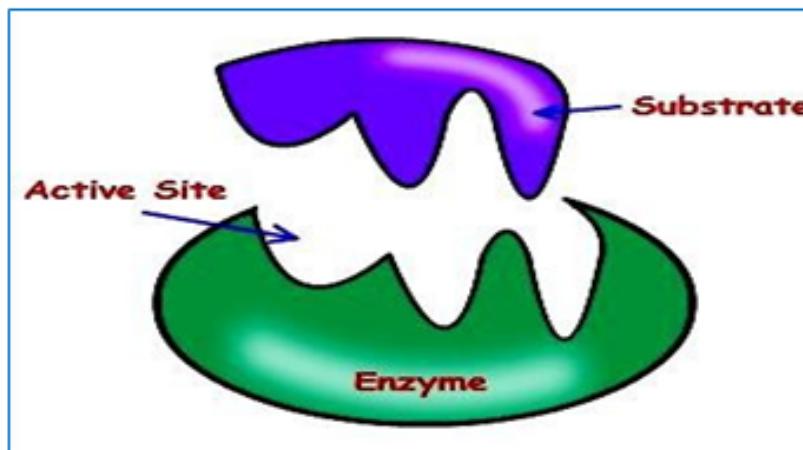


FIGURE II.4 – Le site actif d'une enzyme où se fixe le substrat.

II.2.5 Complexe Enzyme-Substrat (E-S)

Lors de la liaison du substrat à l'enzyme, la rotation et la translation du substrat sont limitées en raison de l'interaction faible entre les deux. Ces interactions sont essentielles pour la réaction, car elles bloquent les mouvements internes du substrat et facilitent son orientation. En se liant à l'enzyme, le substrat induit un changement de conformation qui positionne les groupements fonctionnels du site actif de manière optimale pour la catalyse. Cette adaptation permet aussi de former des interactions supplémentaires qui stabilisent l'état de transition [21]. Les diverses interactions des mécanismes catalytiques utilisés par les enzymes sont en six :

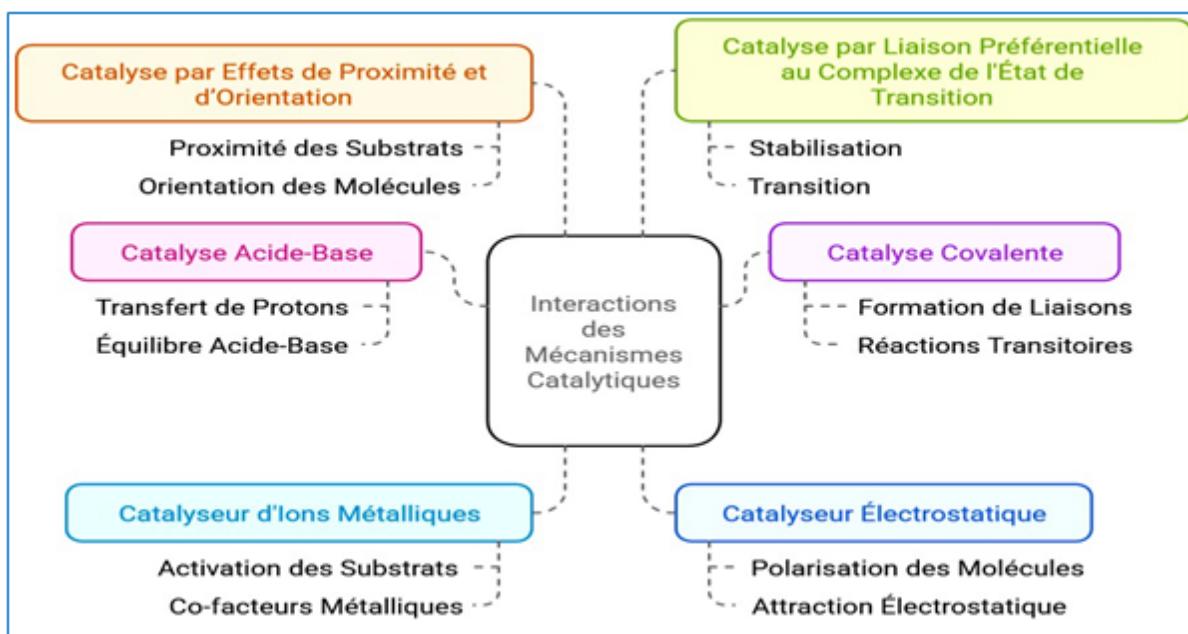


FIGURE II.5 – Les diverses interactions des mécanismes catalytiques [22].

II.2.6 Cinétique enzymatique

La cinétique est l'étude de la vitesse des réactions chimiques, et la cinétique enzymatique se concentre sur l'activité des catalyseurs enzymatiques et leurs mécanismes. Elle permet de mesurer la vitesse maximale des réactions catalysées, d'évaluer l'affinité des enzymes pour leurs substrats et inhibiteurs, et est cruciale pour le développement de médicaments efficaces [23]. Comme tous les catalyseurs, l'enzyme augmente la vitesse d'une réaction sans changer ses fonctions thermodynamiques. Elle réduit l'énergie d'activation, augmentant ainsi le nombre de molécules réactives et abaissant l'énergie de l'état de transition [24].

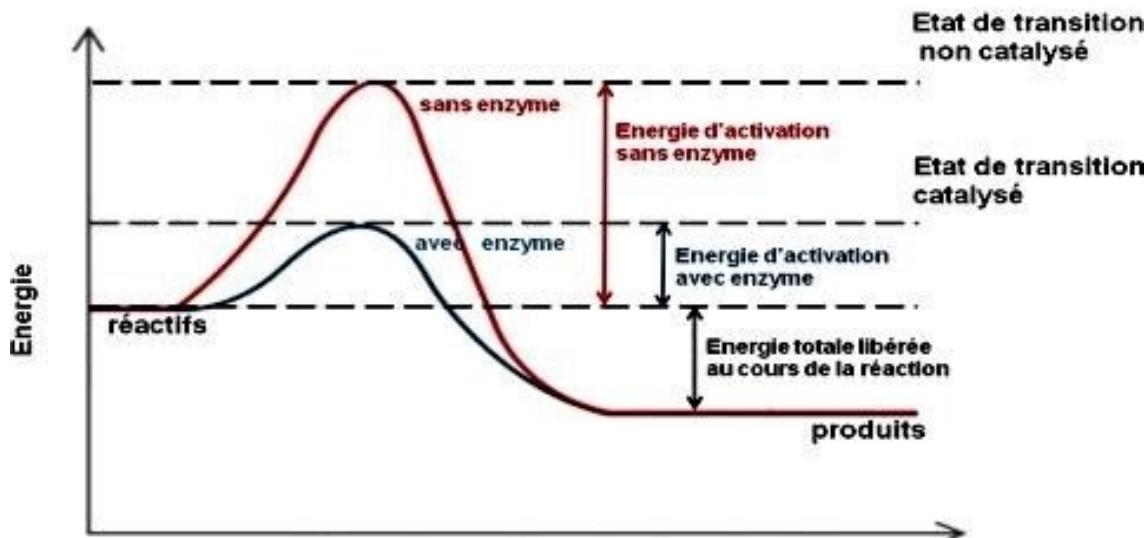


FIGURE II.6 – Diagramme énergétique d'une réaction chimique catalysée par une enzyme.

II.2.7 Inhibition enzymatique

Une substance qui ralentit une réaction est appelée un inhibiteur enzymatique. Ces inhibiteurs sont souvent des molécules similaires au substrat, mais qui ne réagissent pas ou réagissent beaucoup plus lentement. Étudier les inhibiteurs permet de comprendre le mécanisme de la réaction enzymatique, la spécificité de l'enzyme et d'obtenir des informations sur le site actif de l'enzyme [29].

Les inhibiteurs d'enzymes empêchent la création d'un complexe entre l'enzyme et le substrat, ce qui empêche la production de produits. Selon l'effet spécifique de l'inhibiteur utilisé, l'inhibition des enzymes peut être réversible ou irréversible. On distingue :

- (a) **Inhibiteurs réversibles** : Les inhibiteurs réversibles peuvent être compétitifs, non compétitifs ou incompétitifs.
 - **Inhibiteurs compétitifs** : Il s'agit d'une molécule qui ressemble structurellement à un substrat spécifique et qui concurrence ce dernier pour se lier au site actif d'une enzyme. L'enzyme n'interagit pas avec l'inhibiteur, mais celui-ci empêche le substrat d'atteindre le site actif [30].
 - **Inhibiteurs non-compétitifs** : Les inhibiteurs non compétitifs peuvent se lier à l'enzyme seule ou au complexe Enzyme-Substrat, car leur site de liaison n'est pas situé sur le site actif de l'enzyme. Ainsi, deux complexes peuvent se former : (EI) ou (ESI), ce qui empêche la réaction enzymatique de se produire [31].
 - **Inhibition incompétitive** : Les inhibiteurs incompétitifs se lient à l'enzyme au niveau du site actif, mais uniquement lorsque l'enzyme est déjà liée au substrat. Ils empêchent ainsi la formation des produits [32].
- (b) **Les inhibiteurs irréversibles** : Ce sont des produits généralement d'origine non biologique, qui ne ressemblent pas structurellement au substrat. Ils se lient de façon covalente et irréversible à la protéine enzymatique, provoquant ainsi sa dénaturation [33].

II.3 Les protéines

II.3.1 Définition des protéines

Le terme "protéine" vient du grec "prôtos", signifiant "premier, essentiel". Elles ont été découvertes à la fin des années 1830 par le chimiste néerlandais Gerhard Mulder [34,35]. Ce sont des macromolécules qui jouent un rôle crucial dans de nombreuses fonctions biologiques. Elles sont formées d'acides aminés (ou résidus) reliés entre eux par des liaisons peptidiques, qui se forment entre le groupe α -carboxylique d'un acide aminé et le groupe α -aminé de l'acide aminé suivant. La flexibilité de ces chaînes permet leur repliement en une forme particulière, appelée structure native [32,33].

En biochimie, une protéine est une macromolécule composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés, liés entre eux par des liaisons peptidiques. Une liaison peptidique se forme entre le groupe acide ($COOH$) d'un acide aminé et le groupe amine (NH_2) d'un autre [32-34]. Cette liaison ($-CO - NH -$) est dite peptidique :

Elle dépend du nombre d'acides aminés dans la chaîne [35]. Toutes les liaisons peptidiques sont de configuration trans, y compris celle entre Cys et Pro [36]. Pour chaque acide aminé ajouté dans une protéine, il existe $n-1$ liaisons peptidiques [37].

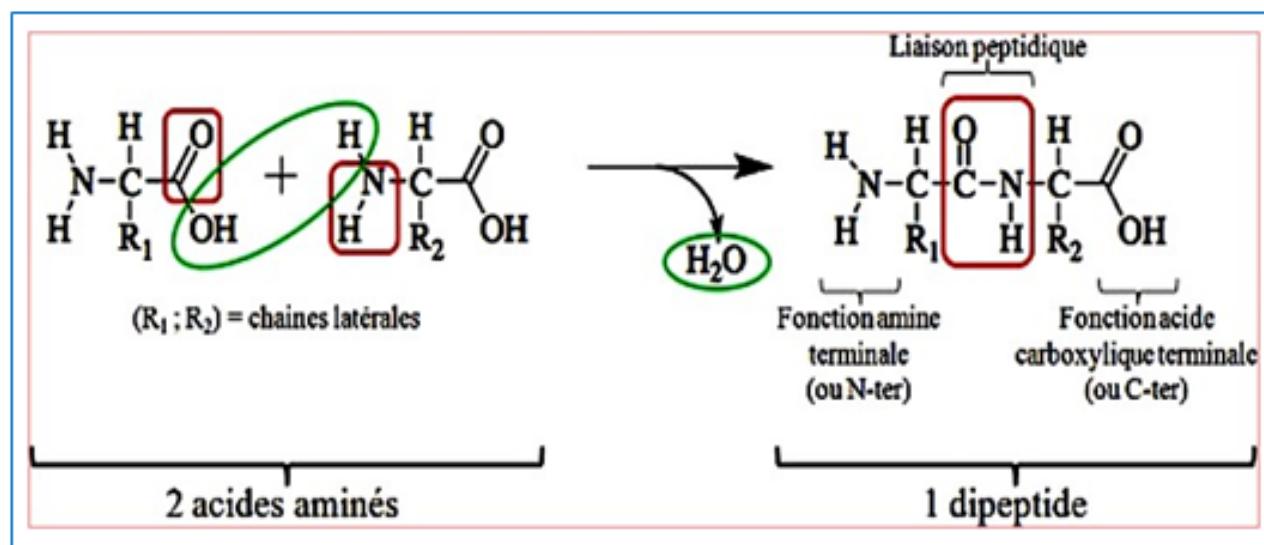


FIGURE II.7 – Formation d'une liaison peptidique [38].

II.3.2 Structure général des protéines

Les protéines présentent quatre niveaux de structure [39] :

- Structure primaire.
- Structure secondaire.
- Structure tertiaire.
- Structure quaternaire.

II.3.3 Rôle des protéines

Les protéines ont plusieurs rôles essentiels, notamment [40] :

- **Protection** : Les anticorps protègent l'organisme contre les substances étrangères.
- **Régulation** : Elles facilitent la communication intracellulaire pour coordonner le métabolisme.
- **Transport** : Elles aident au transport d'ions et de molécules à travers les membranes cellulaires.
- **Hormones** : Beaucoup d'hormones, comme l'insuline et l'hormone de croissance, sont des peptides.
- **Énergie** : Les protéines servent de réserve d'acides aminés et de substances énergétiques.
- **Enzymes** : Elles agissent comme catalyseurs dans les réactions biochimiques.
- **Structure** : Certaines protéines, comme le collagène et la tubuline, soutiennent et protègent les structures biologiques.

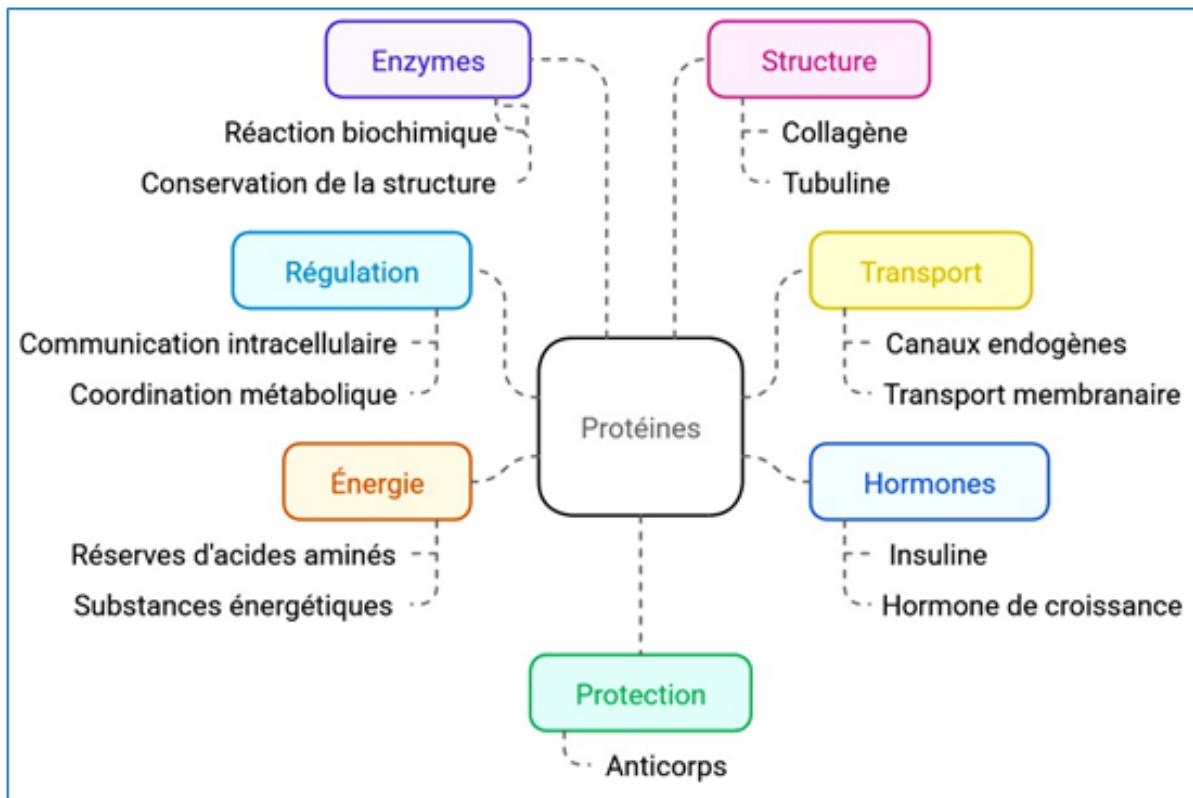


FIGURE II.8 – Représentation Schématique des Contributions des Protéines aux Fonctions Biologiques.

Bibliographie

- [1] Kessous, C. (2006). *Biochimie structurale*. Dunod.
- [2] Champe, P. C., Harvey, R. A., & Ferrier, D. R. (2005). *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [3] Karger, S. (1954). Acides aminés. *Journées médicales Nestlé*. Édition AG.
- [4] Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). *Molecular cell biology*. W. H. Freeman.
- [5] Damodaran, S., & Parkin, K. L. (2017). Amino acids, peptides, and proteins. In S. Damodaran, K. L. Parkin, & O. R. Fennema (Eds.), *Fennema's food chemistry* (pp. 235–356). CRC Press.
- [6] Holm, R. H., Kennepohl, P., & Solomon, E. I. (1996). Structural and functional aspects of metal sites in biology. *Chemical Reviews*, 96(6), 2239–2314.
- [7] Volnet, J. (1990). *Aromathérapie : Traitement de maladie par les essences des plantes* (1st ed.). Maloine.
- [8] Karp, G. (1998). *Biologie cellulaire et moléculaire : Concepts et expériences*. De Boeck Université.
- [9] Thuriaux, P. (1998). Eduard Buchner, ou un siècle d'enzymologie.
- [10] Holliday, G. L., Mitchell, J. B., & Thornton, J. M. (2009). Understanding the functional roles of amino acid residues in enzyme catalysis. *Journal of Molecular Biology*, 390(3), 560–577.
- [11] Editors of Encyclopaedia Britannica. (2024). Enzyme. *Encyclopaedia Britannica*.
- [12] Clark, V. C., Peter, J. A., & Nelson, D. R. (2013). New therapeutic strategies in HCV : Second-generation protease inhibitors. *Liver International*, 33(Suppl 1), 80–84.
- [13] Stryer, L., Berg, J. M., & Tymoczko, J. L. (2008). *Biochimie* (6th ed.). Édition Flammarion Médecine Scientifiques.
- [14] Michaelis, L., & Menten, M. L. (1913). Die kinetik der invertinwirkung. *Biochemische Zeitschrift*, 49, 333–369.
- [15] Bennamoun, L. (2020). *Enzymologie approfondie*. Chapitre 1, p. 6.
- [16] Adinarayana, K. P. S., Ashoka, R. P., & Ajay, B. P. (2012). Structural studies on docking selective COX-2 inhibitors. *Journal of Bioinformatics & Research*, 1(1), 21–26.
- [17] Osuna, S., Jimenez-Oses, G., Noey, E. L., & Houk, K. N. (2015). Molecular dynamics explorations of active site structure in designed and evolved enzymes. *Accounts of Chemical Research*, 48(4), 1080–1089.

- [18] Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2011). Enzymes speed up metabolic reactions by lowering energy barriers. In *Campbell biology* (pp. 151–157). Pearson.
- [19] Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2002). Enzymes can be inhibited by specific molecules. In *Biochemistry*.
- [20] Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2002). The Michaelis-Menten model accounts for the kinetic properties of many enzymes. In *Biochemistry* (5th ed., pp. 319–330).
- [21] Henri, V. (1903). *Lois générales de l'action des diastases*. Librairie Scientifique A. Hermann.
- [22] Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Stryer, L. (2008). *Biochimie* (6th ed.). Médecine Science Flammarion.
- [23] Garrett, H. R., & Grisham, M. C. (2000). *Biochemistry* (2nd American ed.). De Boeck Supérieur.
- [24] Stryer, L. (1958). *Biochemistry*. Flammarion Médecine Sciences.
- [25] Garrett, R. H., & Grisham, C. M. (2000). *Biochimie*. De Boeck Supérieur.
- [26] Rajagopalan, K. V., Fridovich, I., & Handler, P. (1961). Competitive inhibition of enzyme activity by urea. *Journal of Biological Chemistry*, 236(4), 1059–1065.
- [27] Harper, H. A., Granner, D. K., Murray, R. K., & Mayes, P. A. (2002). *Biochimie de Harper*. Presses de l'Université Laval.
- [28] He, K., Iyer, K. R., Hayes, R. N., Sinz, M. W., Woolf, T. F., & Hollenberg, P. F. (1998). Identification of cytochrome P450 3A4 as the major enzyme involved in the metabolism of MK-859 (a human immunodeficiency virus protease inhibitor) in human liver microsomes. *Chemical Research in Toxicology*, 11(4), 252–259.
- [29] Ghedadba, N., Hambaba, L., Bousselsela, H., Hachemi, M., Drid, A., Abd-Essmad, A., & Ouel-Mokhtar, S. M. (2016). Evaluation of in vitro antioxidant and in vivo anti-inflammatory potential of white horehound (*Marrubium vulgare* L.) leaves. *International Journal of Pharmaceutics and Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 41, 252–259.
- [30] Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2011). Figure 5.18. Levels of protein structure. In *Campbell biology* (10th ed., pp. 141–161). Pearson.
- [31] Movileanu, L., Benevides, J. M., & Thomas, G. J., Jr. (2002). Determination of base and backbone contributions to the thermodynamics of premelting and melting transitions in B DNA. *Nucleic Acids Research*, 30(17), 3767–3777.
- [32] Branden, C.-I., & Tooze, J. (2012). *Introduction to protein structure*. Garland Science.

- [33] Lodish, H. (2005). *Biologie moléculaire de la cellule*. De Boeck Supérieur.
- [34] Petsko, G. A., Ringe, D., & Charmot, M.-D. (2008). *Structure et fonction des protéines*. De Boeck Supérieur.
- [35] Boury, M. (1960). Les protéines, leur hydrolyse, les protéases. *Science et Pêche*, 88, 1–9.
- [36] Gross, E., & Meienhofer, J. (1979). The peptide bond. In *Major methods of peptide bond formation* (pp. 1–64). Academic Press.
- [37] Cooper, R. L., Chang, D. B., Young, A. C., Martin, C. J., & Ancker-Johnson, B. (1974). Restricted diffusion in biophysical systems : Experiment. *Biophysical Journal*, 14(3), 161–177.
- [38] Branden, C., & Tooze, J. (1999). The building blocks. In *Introduction to protein structure* (2nd ed., pp. 3–12). Garland Publishing.
- [39] Damodaran, S. (2008). Amino acids, peptides, and proteins. In *Fennema's food chemistry* (Vol. 4, pp. 425–439).
- [40] Weinman, S., & Méhul, P. (2004). *Toute la biochimie*. Dunod.

CHAPITRE II. PARTIE B:

LA MALADIE D'ALZHEIMER ET

L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE

Partie B : La Maladie d'Alzheimer et L'Acétylcholinestérase

Introduction

Les maladies neurologiques couvrent un large éventail de troubles touchant le cerveau, la moelle épinière et le système nerveux, représentant environ 600 pathologies et affectant plus de 30 millions de personnes dans le monde [1]. Ces affections causent des souffrances et peuvent entraîner la destruction sélective des neurones, affectant ainsi les fonctions vitales du corps. Parmi ces pathologies, la maladie d'Alzheimer est l'une des causes principales de démence et de troubles cognitifs [2].

La maladie affecte principalement les fonctions cognitives, notamment la mémoire, la prise de décision et le raisonnement, et conduit à une perte d'autonomie [3,4].

À ce jour, les traitements disponibles sont principalement symptomatiques, visant à ralentir la progression de la maladie et à améliorer la qualité de vie des patients, mais aucun traitement n'a encore été trouvé pour traiter la cause sous-jacente de la maladie [5].

II.1 Définition de la maladie d'Alzheimer

La **maladie d'Alzheimer** est une maladie neurodégénérative affectant le système nerveux central (SNC), caractérisée par un déclin progressif et à long terme des fonctions cognitives, telles que la mémoire, le langage et le raisonnement, ainsi que des dommages spécifiques aux neurones [6]. Bien qu'elle soit plus fréquente chez les personnes âgées, elle ne constitue pas un aspect normal du vieillissement [7].

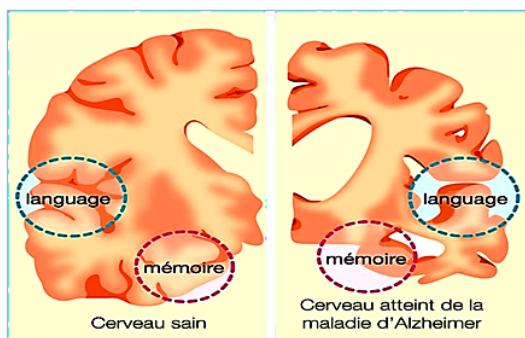


FIGURE II.9 – Coupe coronale de cerveaux humains normaux et une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer.

Selon l'OMS, la maladie d'Alzheimer est une pathologie cérébrale dégénérative primaire dont les causes restent inconnues. Elle se manifeste par des altérations neuro-pathologiques et neurochimiques caractéristiques. Cette maladie évolue lentement et de manière insidieuse, progressant petit à petit sur plusieurs années [8,9].

II.2 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

À ce jour, les causes précises de la maladie d'Alzheimer restent mal comprises. Cependant, deux lésions caractéristiques ont été identifiées lors de l'examen neuropathologique microscopique post-mortem :

- **Les plaques séniles** : également appelées plaques amyloïdes, sont des lésions sphériques extracellulaires représentant des dépôts de substance amyloïde au centre, qui recouvrent les neurones et leurs prolongements. Leur formation résulte de l'agrégation anormale du peptide amyloïde [10].
- **Les dégénérescences neuro-fibrillaires** : il s'agit d'accumulations de filaments anormaux, composés de paires de filaments appariés en hélice, que l'on retrouve dans les cellules nerveuses en dégénérescence. Ces filaments proviennent de l'agrégation de la protéine Tau, qui est pathologiquement hyper-phosphorylée [11].

II.3 Les stades et les symptômes de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer progresse en trois étapes : le stade prodromique (MCI), la démence légère à modérée, puis la démence sévère.

(a) Les symptômes :

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer varient en fonction du stade, incluant des troubles de la mémoire, du langage, de l'orientation, de la motricité, ainsi que des comportements agressifs et des changements de personnalité.

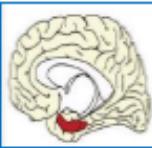
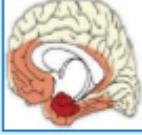
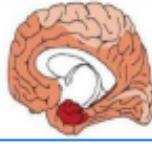
(b) D'un point de vue physiologique :

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des plaques amyloïdes entre les neurones et des enchevêtements neurofibrillaires intracellulaires, entraînant leur dysfonctionnement et leur mort fonctionnelle [12]. Des signes comme le stress oxydatif et des niveaux faibles d'acétylcholine sont également observés [13,14].

(c) D'un point de vue clinique :

Les symptômes sont divisés en cognitifs (mémoire, langage, jugement) et comportementaux (actions et émotions). En début de maladie, des difficultés de mémoire et de recherche de mots apparaissent [15,16]. À mesure que la maladie progresse, des troubles cognitifs et comportementaux se manifestent, menant à la dépression, à une dépendance totale pour les activités quotidiennes, à la perte de mobilité et à la mort [17].

TABLEAU II.2 – Progression des symptômes de la maladie d’Alzheimer (AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences).

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

II.4 Diagnostic

Jusqu’à présent, le diagnostic de la maladie d’Alzheimer était posé lorsque les patients ou leurs proches signalaient des troubles cognitifs persistants pendant au moins six mois.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le diagnostic repose sur des tests neuropsychologiques tels que le MMSE (Mini Mental State Examination), le test de Folstein, le test de l’horloge, ou encore le Trail-Making Test. D’autres investigations peuvent également être effectuées, telles que l’imagerie par résonance magnétique structurale (IRM) pour mesurer le volume cérébral, la Tomoscintigraphie par émission de positrons (TEP) pour évaluer la densité des peptides $A\beta$ dans le cerveau, ou encore l’analyse du métabolisme cérébral. Toutefois, ces méthodes présentent des limites, car elles ne permettent pas de poser un diagnostic définitif de la maladie [18,19].

II.4.1 Causes de la maladie d’Alzheimer

Plusieurs hypothèses tentent d’expliquer l’origine de la maladie d’Alzheimer [20,21].

- **L'hypothèse neurochimique** suggère que la diminution des taux de la choline-acétyltransférase dans certaines zones du cerveau, comme le cortex et l'hippocampe, pourrait jouer un rôle clé.
- **L'hypothèse génétique** repose sur des études épidémiologiques montrant que 15% des patients atteints de la maladie ont des antécédents familiaux, indiquant une possible origine héréditaire.
- **L'hypothèse virale** fait référence à des analogies avec la maladie de Creutzfeldt-Jakob, suggérant qu'un agent infectieux pourrait être responsable de la maladie d'Alzheimer, bien que cela nécessiterait un contexte génétique, immunitaire ou toxique pour se manifester.
- **L'hypothèse immunologique** se base sur la diminution des lymphocytes circulants et l'augmentation des auto-anticorps. Cependant, ces anomalies sont courantes avec l'âge, même sans démence.
- **L'hypothèse vasculaire et métabolique** propose que la réduction du débit sanguin cérébral, de l'oxygénéation et de la capacité à capter le glucose contribue à la maladie, bien que ces déficits puissent aussi être une conséquence de la détérioration cérébrale.
- **L'hypothèse toxique** suggère que l'augmentation des taux d'aluminium dans le cerveau pourrait être un facteur contributif, mais des études montrent que des niveaux cinq fois plus élevés chez les patients dialysés ne causent pas de dégénérescence nerveuse.
- **L'hypothèse des radicaux libres** stipule que le vieillissement, et en partie la maladie d'Alzheimer, pourrait être lié aux effets destructeurs des radicaux libres sur les cellules cérébrales.

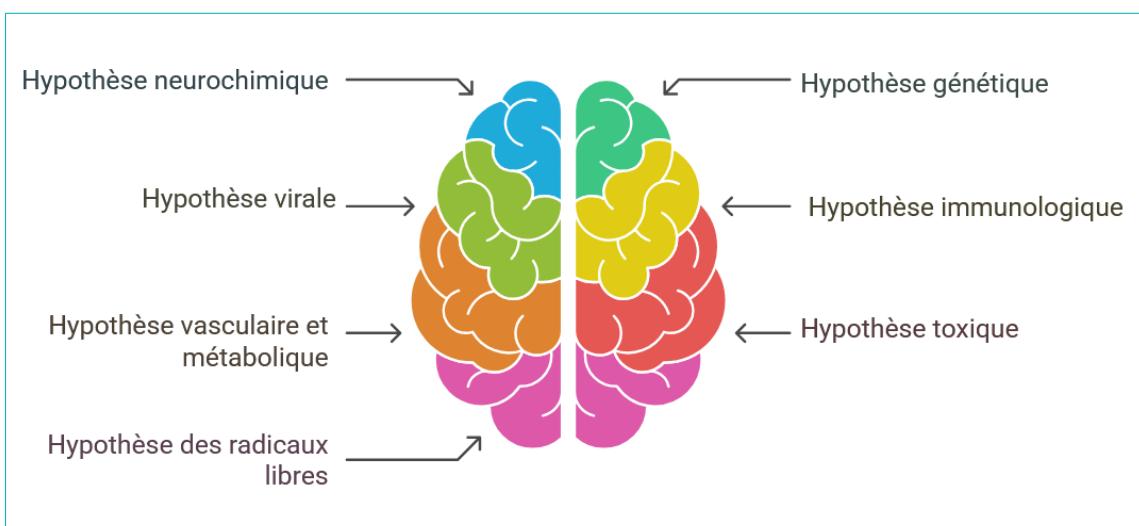


FIGURE II.10 – Représentation Schématique des Causes de la Maladie d'Alzheimer.

II.4.2 Les facteurs de risques

Les principaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer incluent :

- **L'âge** : L'âge est le facteur de risque le plus important. Une étude américaine a révélé que l'incidence de la démence augmente chaque année de 12,7% chez les personnes âgées de 90 à 94 ans, de 21,2% chez celles de 95 à 99 ans, et atteint 40,7% par an chez les plus de 100 ans.

- **Le sexe :** Les femmes, ayant une espérance de vie plus longue que les hommes, sont davantage exposées à ce risque, en plus des risques associés au diabète et aux maladies cardiovasculaires, qui sont également des facteurs de risque [22].
- **Les antécédents familiaux :** La présence de démence chez un parent augmente le risque de développer la maladie, multipliant ce risque par deux ou quatre [23].
- **Les facteurs génétiques :** Par exemple, la présence de l'allèle E4 de l'apolipo-protéine E (ApoE) sur le chromosome 19 est liée à un risque accru de démence de type Alzheimer à début tardif [24].
- **Les facteurs vasculaires :** Des conditions comme l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2, l'hypercholestérolémie et le tabagisme peuvent favoriser le développement de la maladie [25].
- **Les facteurs environnementaux :** L'exposition au mercure et à l'aluminium, notamment via les amalgames dentaires, pourrait également constituer un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer [26].

II.5 Le système cholinergique

II.5.1 Neurotransmission

La neurotransmission est le processus de transmission de l'influx nerveux entre deux neurones via la fente synaptique, où des neurotransmetteurs, comme l'acétylcholine (ACh), jouent un rôle clé. La neurotransmission cholinergique est particulièrement importante dans la maladie d'Alzheimer, car sa modulation pourrait améliorer la cognition et la mémoire. L'ACh est produite dans les neurones cholinergiques présynaptiques à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A, puis libérée dans la fente synaptique. Elle se fixe aux récepteurs postsynaptiques, entraînant une dépolarisation pour transmettre l'influx nerveux, avant d'être dégradée par l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) et recyclée sous forme de choline [27,28].

II.5.2 Acétylcholinestérase (AChE)

L'acétylcholinestérase est une enzyme essentielle du système nerveux central, jouant un rôle clé dans l'arrêt de la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses cholinergiques [29]. Cette serine hydrolase est produite près du noyau du neurone, au niveau du réticulum endoplasmique, puis transportée vers la jonction synaptique. Elle peut être présente sous forme libre ou fixée à la membrane post-synaptique [30]. Sa fonction principale est de dégrader l'acétylcholine en choline et en acétate, ce qui interrompt la neurotransmission.

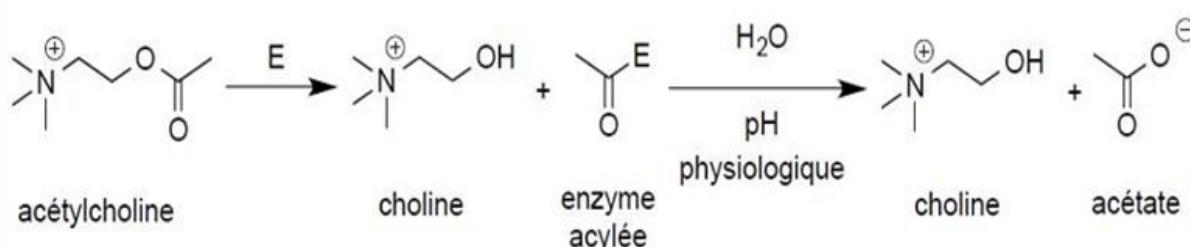


FIGURE II.11 – Dégradation de l'acétylcholinesterase.

L'activité catalytique de l'acétylcholinestérase est particulièrement élevée pour une hydrolase à sérine. Elle est capable de dégrader jusqu'à 25 000 molécules d'acétylcholine par seconde. Un tiers de ces molécules est hydrolysé avant même d'atteindre les récepteurs postsynaptiques, et celles qui se détachent des récepteurs sont rapidement dégradées [31].

II.5.2.1 Structure tridimensionnelle d'acétylcholinestérase

La structure tridimensionnelle de l'acétylcholinestérase, qui adopte une forme dimérique, a été déterminée pour la première fois en 1992. Cette étude, réalisée par diffraction des rayons X, a révélé que l'AChE a une forme ellipsoïdale avec des dimensions de 45 x 60 x 65 Å. Chaque monomère est une protéine comportant 12 feuillets β , entourés par 14 hélices α . Le petit feuillet β situé au niveau de la terminaison aminée ne forme pas de ponts d'hydrogène avec les feuillets β au centre de la protéine.

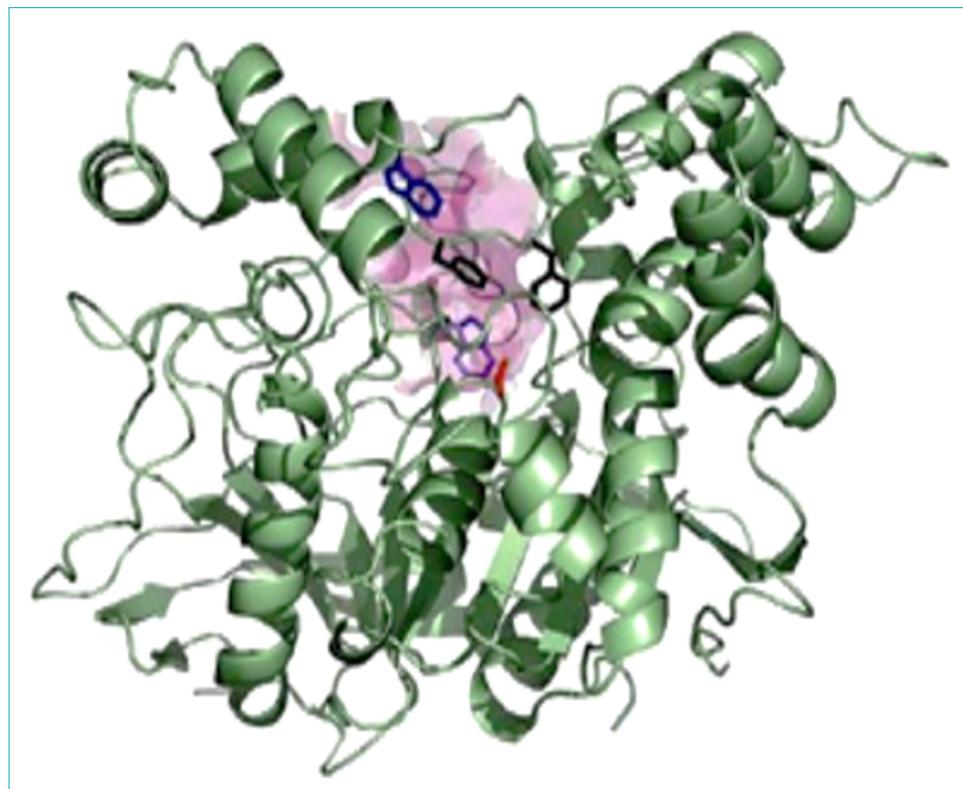


FIGURE II.12 – Structure tridimensionnelle d'un monomère de l'AChE.

Les deux monomères de l'acétylcholinestérase sont reliés par un pont disulfure entre les cystéines terminales Cys536. De plus, les sous-unités sont associées par un ensemble de quatre hélices, formant des paires d'hélices α de chaque monomère, dont celles situées au niveau de la terminaison carbonée [32]. Les interactions responsables de ces assemblages sont principalement hydrophobes. L'AChE existe sous plusieurs formes moléculaires, selon son mode d'ancre (libre ou liée à la membrane) et sa structure quaternaire.

II.5.2.2 Le site actif, la triade catalytique et le site périphérique

Le site catalytique de l'AChE se trouve au fond d'une gorge étroite et profonde, comprenant deux sous-sites distincts : le site anionique et le site estérasique.

- **Le site estérasique :** Le site estérasique est la région où la portion acétyl de la molécule d'ACh se lie, formant ainsi un intermédiaire tétraédrique. Celui-ci se compose de :
- **La triade catalytique :** La triade catalytique, constituée des résidus Ser200, Glu327 et His440, agit de manière concertée, comme dans certaines hydrolases, pour catalyser l'hydrolyse de l'Ach.
- **Trou oxyanion :** L'enzyme doit être capable de stabiliser l'oxygène du carbonyle de l'ACh, qui devient chargé négativement lors de la formation de l'intermédiaire tétraédrique. Pour ce faire, une poche, appelée « trou oxyanion », est présente dans le site actif de l'enzyme, et est formée par les résidus Gly118, Gly119 et Ala201.
- **Poche acyle :** Une petite cavité hydrophobe, composée des résidus Trp233, Phe288, Phe290 et Phe331, joue un rôle crucial dans la sélectivité du substrat de l'AChE.

II.5.2.3 Le site anionique

Située en face du site estérasique, au fond de la gorge, une série de résidus aromatiques chargés négativement (Trp84, Glu199 et Phe330) contribue à la stabilisation de la charge positive portée par la portion choline de l'ACh. Cette charge est stabilisée par l'attraction électrostatique du résidu Glu199, mais elle est davantage stabilisée par l'interaction avec les électrons π des noyaux aromatiques des résidus Trp84 et Phe330.

II.5.2.4 Site périphérique

Le site périphérique anionique (PAS) est situé à environ 15 Å au-dessus du site actif de l'enzyme. Il est composé de résidus aromatiques tels que TYR70, ASP72, TYR121, TRP279 et TYR334. Ce site se trouve en bordure de la cavité (gorge) de l'enzyme et interagit avec les substrats cationiques, notamment avec les ligands trop volumineux pour pénétrer dans la gorge. De plus, il offre un site de liaison pour les inhibiteurs allostériques [33].

II.5.3 Implication de l'AChE dans la maladie d'Alzheimer

Comme indiqué précédemment, la maladie d'Alzheimer est associée à une diminution marquée de l'activité cholinergique. L'inhibition de l'AChE permet de restaurer la concentration synaptique en ACh, ce qui conduit à une amélioration des fonctions cognitives des patients. Plusieurs inhibiteurs de l'AChE sont actuellement disponibles sur le marché et utilisés à titre de traitement palliatif. Cependant, l'inhibition de l'AChE pourrait également offrir d'autres avantages thérapeutiques. Des études ont montré que l'AChE est présente près des dépôts de la protéine β -amyloïde et qu'elle peut favoriser leur formation. En effet, la forme soluble non pathogène de la protéine β -amyloïde peut se lier au site périphérique de l'AChE, entraînant la formation du complexe $A\beta$ -AChE. Ce complexe, plus stable et insoluble, est plus毒ique que les simples dépôts d' $A\beta$. L'AChE joue ainsi un rôle clé dans les premiers stades de la maladie en facilitant l'agrégation de la protéine $A\beta$ [34].

II.5.4 Butyrylcholinestérase

La BuChE présente une structure très similaire à celle de l'AChE. D'un point de vue biochimique, certaines études ont montré que certains neurones cholinergiques utilisent la BuChE plutôt que l'AChE pour cliver l'acétylcholine (ACh). Environ 10 à 15 % des neurones cholinergiques dans l'hippocampe et l'amygdale expriment la BuChE au lieu de l'AChE. En temps normal, chez un individu sain, la BuChE est présente en quantité quatre fois inférieure à

celle de l'AChE dans le cerveau (ratio 4 :1, AChE : BuChE). Cependant, avec l'évolution de la maladie et la perte de neurones cholinergiques, l'activité de l'AChE diminue de 45 %, tandis que celle de la BuChE double, modifiant ainsi considérablement le ratio initial [35,36].

II.5.5 Traitement de la maladie d'Alzheimer

À ce jour, aucun médicament curatif n'est disponible pour traiter la maladie d'Alzheimer. Le traitement reste principalement symptomatique. Parmi les médicaments utilisés, on trouve trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) et un antagoniste des récepteurs NMDA. Ces médicaments n'empêchent pas la progression de la maladie et leur efficacité est considérée comme modérée.

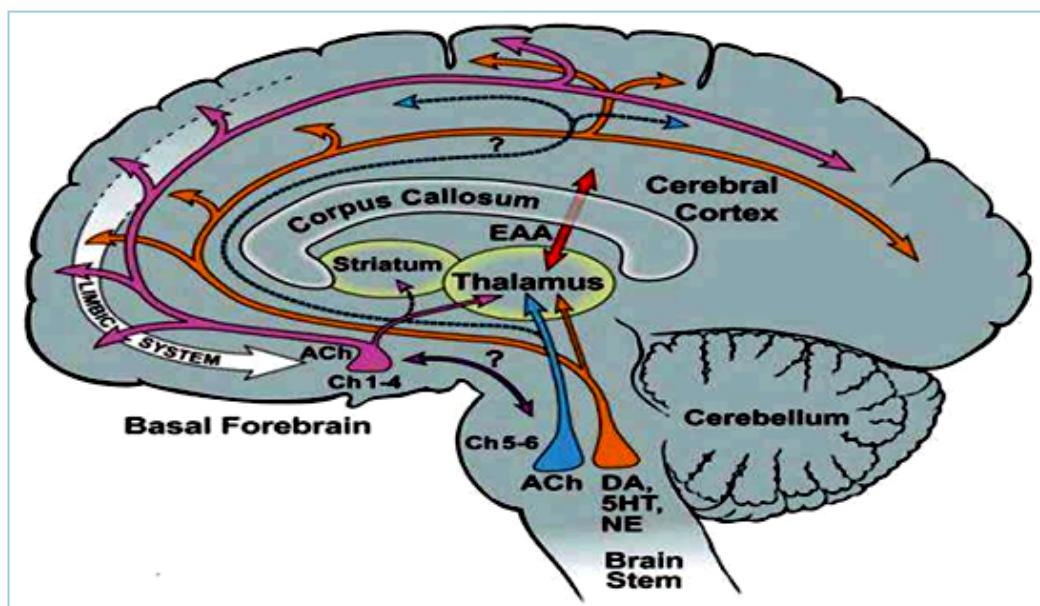


FIGURE II.13 – Illustration de l'innervation cholinergique du cerveau humain.

L'acétylcholine (ACh) est synthétisée dans les terminaisons nerveuses par la choline acétyltransférase (ChAT), qui utilise la choline et l'acétyl-CoA comme substrats. Après sa synthèse, l'ACh est stockée dans des vésicules présynaptiques via le transporteur d'acétylcholine (AChT). Lors d'un influx nerveux, ces vésicules libèrent l'ACh dans la fente synaptique, où elle se fixe sur deux types de récepteurs : muscariniques et nicotiniques. La voie impliquant les groupes neuronaux cholinergiques du prosencéphale (Ch1-4) et du mésencéphale (Ch5-6), ainsi que l'implication d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine (DA), la sérotonine (5-HT), et la norépinéphrine (NE), n'est cependant pas encore confirmée chez l'humain [37].

II.5.6 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Des études ont démontré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent une diminution des concentrations d'acétylcholine, une altération qui est responsable de certains symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux caractéristiques de la pathologie. Les premières stratégies thérapeutiques ont été fondées sur l'hypothèse cholinergique de la maladie, visant à augmenter la transmission cholinergique en inhibant l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) [38]. Actuellement, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase disponibles incluent le Donépézil

(Aricept ®), introduit en 1996, la Rivastigmine (Exelon ®) lancée en 2000, et la Galantamine (Reminyl ®), commercialisée en 2001 [39].

II.5.7 Mécanisme d'actions

Classiquement, l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique est rapidement dégradée par l'enzyme acétylcholinestérase. Par conséquent, les traitements visant à inhiber cette enzyme ont pour objectif de ralentir la dégradation de l'acétylcholine, ce qui permet de maintenir sa concentration dans le cerveau et d'améliorer ainsi les fonctions cognitives des patients. Toutefois, l'efficacité de ces inhibiteurs de l'acétylcholinestérase repose sur la préservation de la fonction des neurones présynaptiques capables de synthétiser l'acétylcholine. Ce mécanisme explique pourquoi ces traitements sont principalement indiqués dans les formes légères à modérées de la maladie.

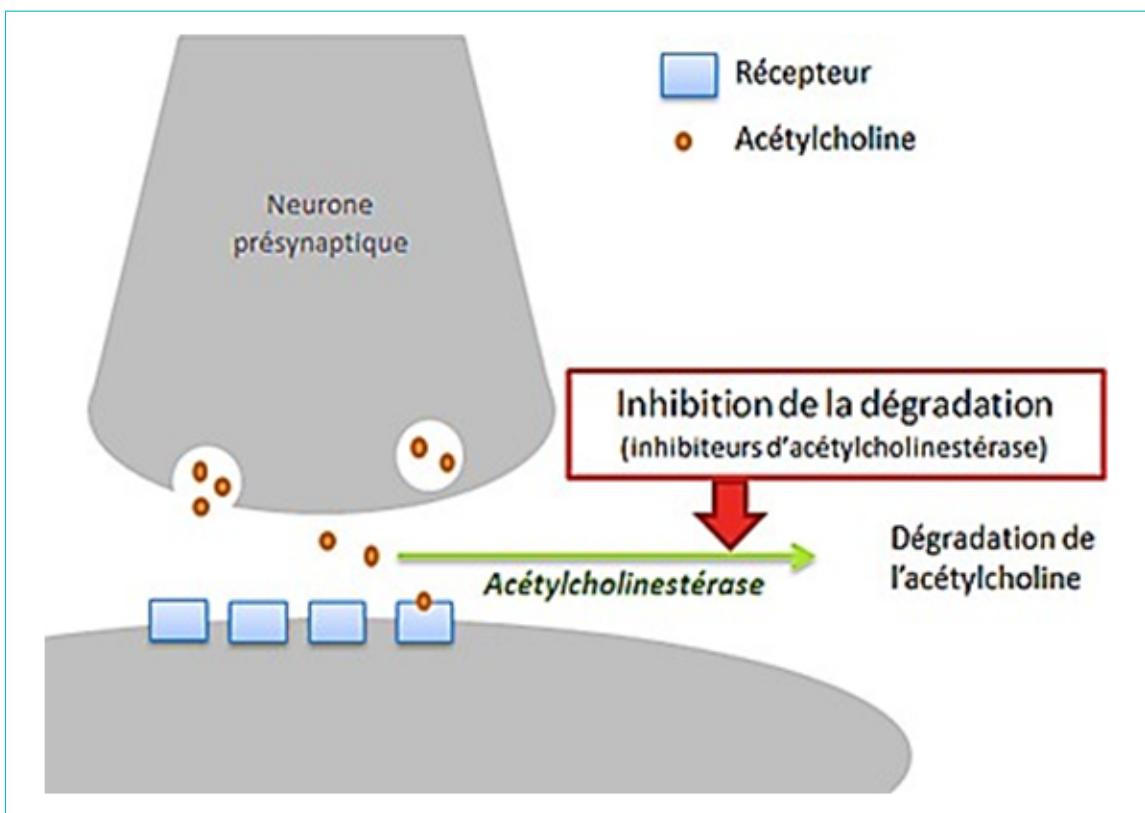


FIGURE II.14 – Illustration de l'innervation cholinergique du cerveau humain.

Bibliographie

- [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] Atlee, J. O. H. N. (2007). *Complications in anesthesia* (2nd ed.).
- [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 neuroinflammation 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). Vieillissement 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] Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., & Murtagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde." *Clinical Anatomy*, 8, 429–431.
- [10] 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.
- [11] Touchon, J., & Portet, F. (2002). *La maladie d'Alzheimer*. Masson.
- [12] Knobloch, M., & Mansuy, I. M. (2008). Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 37(1), 73–82.
- [13] Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(2), 271–281.
- [14] Tublin, J. M., et al. (2019). Getting to the heart of Alzheimer disease. *Circulation Research*, 124(1), 142–149.
- [15] Cummings, J. L., & Back, C. (1998). The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(2), S64–S78.

- [16] Lyketsos, C. G., et al. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(3), 532–539.
- [17] Audrain, M. (2016). *Modélisation des phases précoce de la maladie d'Alzheimer par transfert de gènes* (Doctoral dissertation). Sorbonne Paris Cité.
- [18] 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.
- [19] 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. *Revue Médicale Suisse*, 14, 1716–1721.
- [20] Rocchi, A., et al. (2003). Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease : A review. *Brain Research Bulletin*, 61(1), 1–24.
- [21] 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.
- [22] Lücker, L., Hovaguimian, F., Naville, A., & Groebli, F. (2003). *La maladie d'Alzheimer : Parcours du combattant*. Faculté de Médecine de Genève.
- [23] 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.
- [24] Selmès, J. (2011). *La maladie d'Alzheimer : Accompagnez votre proche au quotidien*. John Libbey Eurotext.
- [25] 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* (Vol. 10, pp. 141–145).
- [26] Schenk, F., Leuba, G., & Büla, C. (2004). *Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer : Autour de la notion de plasticité*. De Boeck.
- [27] Graham, L. P., & Depovere, P. (2003). *Chimie pharmaceutique* (pp. 380–386). Deboek.
- [28] Dunlap, G. (2021, January 6). La maladie d'Alzheimer est-elle génétique ? Nebula Genomics.
- [29] Zhou, Y., Wang, S., & Zhang, Y. (2010). Catalytic reaction mechanism of acetylcholinesterase determined by Born-Oppenheimer ab initio QM/MM molecular dynamics simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(26), 8817–8825.

- [30] Massoulié, J., et al. (1993). Structure and functions of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Progress in Brain Research*, 98, 139–146.
- [31] Quinn, D. M. (1987). Acetylcholinesterase : Enzyme structure, reaction dynamics, and virtual transition states. *Chemical Reviews*, 87(5), 955–979.
- [32] Sussman, J. L., & Silman, I. (1992). Acetylcholinesterase : Structure and use as a model for specific cation–protein interactions. *Current Opinion in Structural Biology*, 2(5), 721–729.
- [33] Sanson, B. (2009). *La dynamique structurale de l'acétylcholinestérase : Étude réalisée par cristallographie aux rayons X et une méthode spectroscopique complémentaire (Doctoral dissertation)*. Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- [34] Inestrosa, N. C., et al. (1996). Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid- β peptides into Alzheimer's fibrils : Possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron*, 16(4), 881–891.
- [35] Darvesh, S., Grantham, D. L., & Hopkins, D. A. (1998). Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. *Journal of Comparative Neurology*, 393(3), 374–390.
- [36] Darvesh, S., Hopkins, D. A., & Geula, C. (2003). Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(2), 131–138.
- [37] Mesulam, M.-M. (2013). Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 521(18), 4124–4144.
- [38] Abernethy, D. R. (1987). Development of memory-enhancing agents in the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 35(10), 927–936.
- [39] Tata, M. A., Velluto, L., D'Angelo, C., & Reale, M. (2014). Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases : Cause or effect ? *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 13(7), 1294–1303.
- [40] Faure, S. (2008). Médicaments de l'Alzheimer. *Actualités Pharmaceutiques*, 474(47), 43–46.

CHAPITRE III :

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III

Résultats et discussion

Introduction

La modélisation moléculaire joue un rôle essentiel et complémentaire aux recherches expérimentales en offrant des prédictions pour des systèmes complexes et en fournissant des informations moléculaires détaillées qui peuvent être difficiles à obtenir en laboratoire [1]. Parmi les méthodes de modélisation moléculaire, le docking moléculaire et la dynamique moléculaire sont largement utilisées. Le docking moléculaire permet d'explorer le comportement des petites molécules au sein du site actif d'une protéine cible. Cette technique est de plus en plus utilisée pour la découverte de nouveaux médicaments [2]. Par ailleurs, les simulations de dynamique moléculaire permettent d'étudier le comportement des protéines et d'autres biomolécules avec une résolution atomique fine et une très grande précision temporelle, apportant des améliorations substantielles en termes de vitesse, de précision et de fiabilité des simulations [3]. En outre, l'intégration des prédictions des propriétés ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) dès les premières étapes de la découverte de médicaments est devenue courante [4], car les principales raisons de l'échec des candidats médicaments en phase préclinique sont souvent liées à des propriétés ADME inappropriées ou à une toxicité médicamenteuse.

Ce travail a pour objectif d'étudier les interactions entre une série de 27 nouvelles molécules dérivées alcooliques de coumarine récemment synthétisées et la cible Acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID : 4YE7) en utilisant des approches théoriques, telles que le docking moléculaire, la dynamique moléculaire, l'analyse des propriétés ADME et le remplacement par des bioisostères.

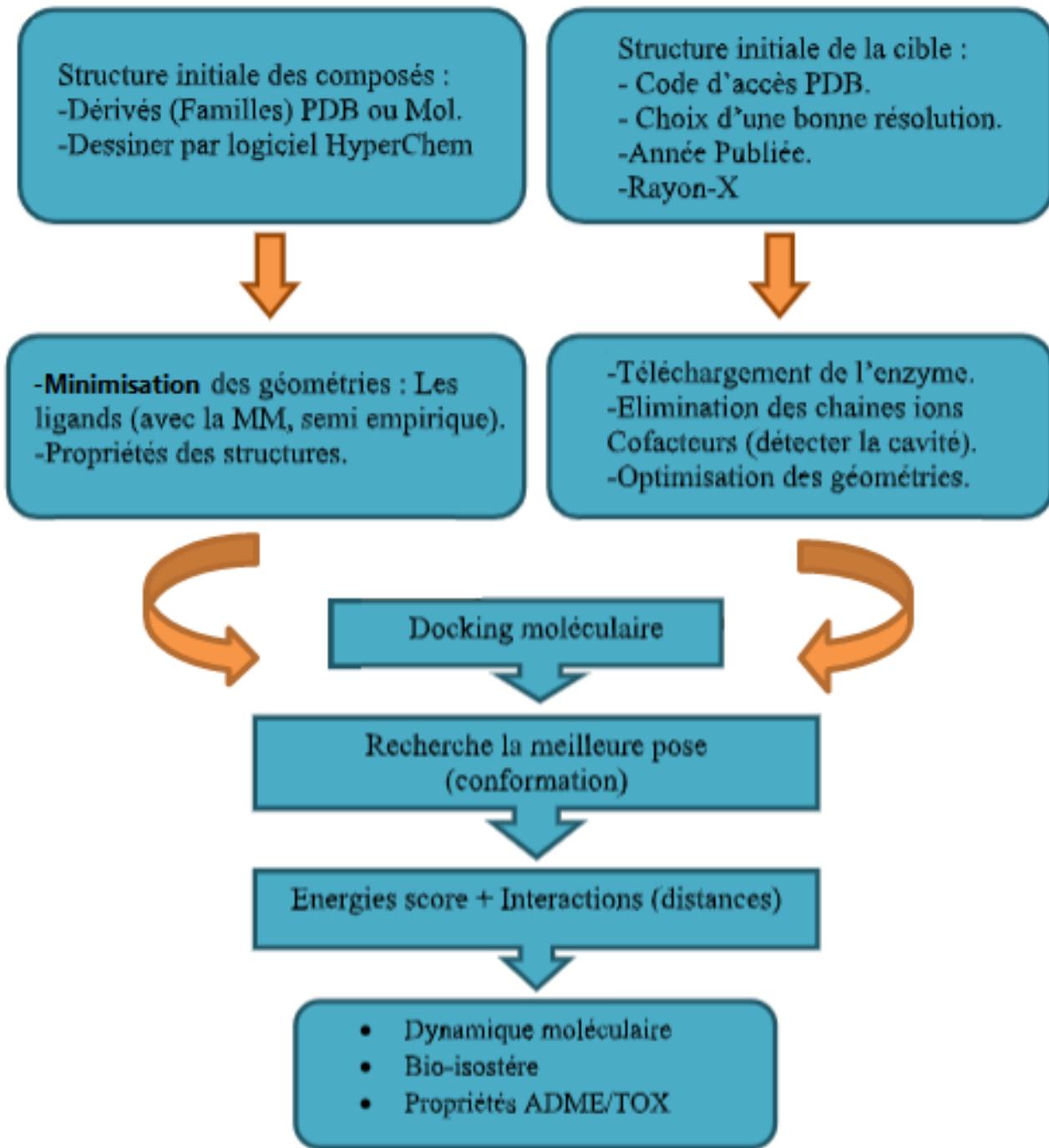


FIGURE III.1 – Protocole général utilisé dans la présente étude avec différentes méthodes.

III.1 Méthodes et Matériels

III.1.1 Préparation et optimisation des enzymes et des ligands

III.1.1.1 Préparation et optimisation des enzymes

La structure 3D (diffraction des rayons X) de l'Acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID : 4EY7) [5] est associée au Donépezil ($C_{24}H_{29}NO_3$:1-benzyl-4-[(5,6-diméthoxy-1-indanon-2-yl)méthyl] pipéridine) [6] a été téléchargée à partir de la base de données Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb).

La structure tridimensionnelle (3D) montre que l'enzyme d'acétylcholinestérase est cristallisé se forme de dimère (il contient chaînes : A et B) (voir Figure III.2).

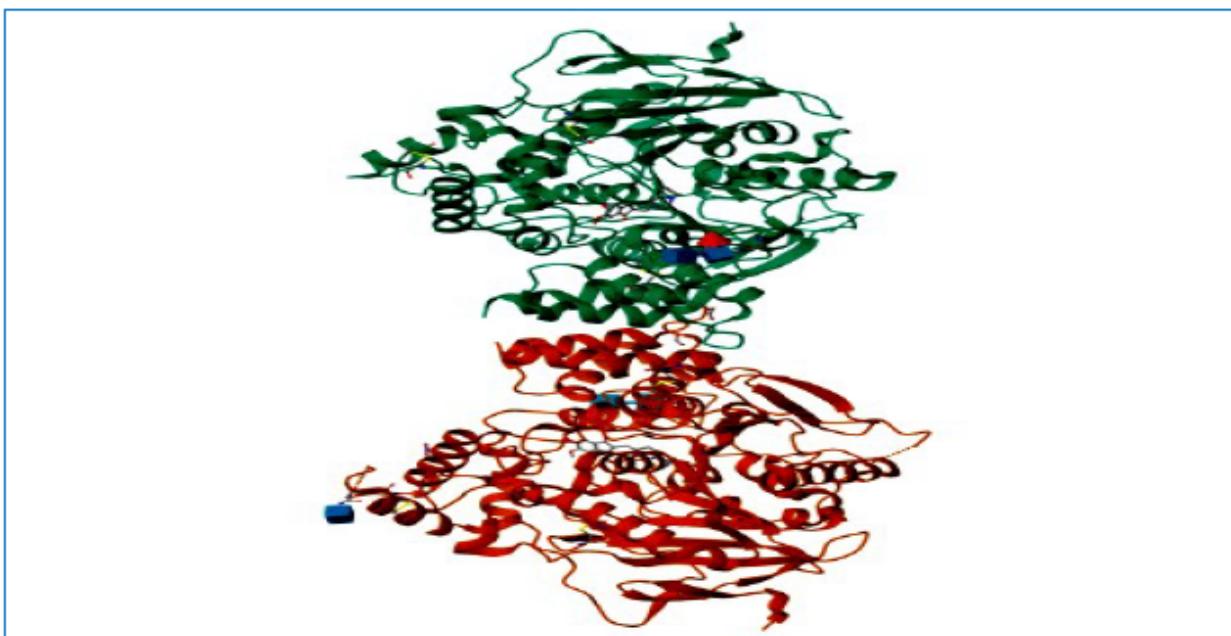


FIGURE III.2 – Représentation schématique de la forme dimère de l'AChE (Verte : chaîne A et Rouge : chaîne B).

La structure tridimensionnelle de l'enzyme a été déterminée par diffraction des rayons X, fournissant une vue détaillée de son agencement. Les principales caractéristiques de l'enzyme sont résumées dans le tableau III.1.

TABLEAU III.1 – Données cristallographiques de l'AChE.

Enzyme	Ligand de cocrystallization	Classification	Longueur de la séquence	Chaines	Résolution (Å)
AChE (PDB ID :4EY7)	Donépezil 	Hydrolase/ inhibiteur d'hydrolase	542	A, B	2,50

L'enzyme a été étudiée de manière approfondie, en retirant tous les ions et co-facteurs présents. Toutefois, les molécules d'eau situées dans les cavités de l'enzyme ont été conservées, car elles jouent un rôle essentiel en facilitant

les interactions entre le ligand et le site actif, et en contribuant à la formation de réseaux de liaisons hydrogène [7,8].

III.1.1.2 Préparation des ligands

Dans cette étude, une série de dérivés alcooliques de coumarine a été sélectionnée, comprenant 27 composés. Les structures 3D de ces dérivés (Tableau III.2) ont été optimisées à l'aide de la méthode semi empirique AM1 implémentée dans le logiciel Hyperchem 8.0.8 (Version 8.0.8, Hypercube, USA, <http://www.hyper.com>). De plus, toutes ces structures ont été converties au extension.*mdb afin d'être utilisées comme entrée MOE-docking.

TABLEAU III.2 – Structure des dérivés alcooliques.

Structure de base	Code		R1	R2	R3		$IC_{50}AChE$ (μM)
	*	**			X	R3	
	3a	L1	H	$CH_2N(CH_3)_2$	<i>p</i> -CH ₂ OH	1.3±0.020	
	3b	L2	H	$CH_2N(CH_3)_2$	<i>m</i> -CH ₂ OH	4.4±1.0	
	6a	L3	H	CH ₃ OH	<i>p</i> -CH ₂ N(CH ₃) ₂	4.5±0.52	
	6b	L4	H	CH ₃ OH	<i>m</i> -CH ₂ N(CH ₃) ₂	5.0±0.61	
	6c	L5	H	CH ₃	<i>m</i> -[4-(CH ₂ OH) piperidin-1-yl]	2.9±0.43	
	Structure de base	*	**	R1	R2	X	R3
	9a	L6	CH ₃	CH ₃		<i>p</i> -CH ₂ OH	1.2±0.020
	9b	L7	CH ₃	CH ₃		<i>m</i> -CH ₂ OH	0.90±0.080
	9c	L8	CH ₃	CH ₃		<i>p</i> -CH ₂ OH	1.0±0.070
	9d	L9	CH ₃	CH ₃		<i>m</i> -CH ₂ OH	1.0±0.040
	9e	L10	H	CH ₃		<i>p</i> -CH ₂ OH	1.6±0.33
	9f	L11	H	CH ₃		<i>m</i> -CH ₂ OH	1.6±0.11
	9g	L12	CH ₃	H		<i>p</i> -CH ₂ OH	3.0±0.30
	9h	L13	CH ₃	H		<i>m</i> -CH ₂ OH	3.2±0.37
	9i	L14	CH ₃	CH ₃		<i>p</i> -CH ₂ OH	1.2±0.22
	11	L15	CH ₃	CH ₃		<i>m</i> -CH ₂ OH	1.8±0.32
Structure de base	*	**	R	X	n	m	$IC_{50}AChE$ (μM)
	12a	L16	CH ₃		1	1	1.3±0.040
	12b	L17	H		1	1	38±2.3%
	12c	L18	CH ₃		1	2	0.50±0.020
	12d	L19	CH ₃		2	1	0.72±0.097
	12e	L20	CH ₃		1	1	1.8±0.060
	12f	L21	H		1	1	3.5±0.82
	14	L22					1.3±0.27
	9d	L23					1.4±0.21
	15	L24					0.86±0.040
	16	L25					0.48±0.041
	11	L27					0.84±0.11

* : Numérotation basée sur la référence [9] : ** : Numérotation dans ce mémoire

III.1.2 Docking moléculaire

III.1.2.1 Le protocole de docking moléculaire

Les calculs de docking moléculaire ont été effectués à l'aide du logiciel MOE [10] pour déterminer la position la plus favorable du ligand dans le site actif de la cible, en tenant compte de la formation des différents types d'interactions entre ces deux entités. Par ailleurs, les étapes de la simulation de docking moléculaire basées sur les paramètres suivants : Placement : Triangle Matcher, Rescoring 1 : London dG, avec la fonction de notation London dG.

III.1.2.2 Résidus de site actif

L'enzyme acétylcholinestérase comporte plusieurs sites actifs. Grâce à l'option « Site Finder » [11] du logiciel MOE 2014, nous avons pu identifier et mettre en évidence les résidus constituant ces sites actifs (cavités).

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

- Le ligand de référence (Donépezil) est complexé avec l'AChE.
- La cavité 1 présente un volume plus important par rapport aux autres cavités.
- Les mêmes résidus du site actif sont mentionnés dans la littérature.

TABLEAU III.3 – Différentes propriétés de la cavité détectée par MOE de l'AChE.

Site	Size^(a)	PLB^(b)	Hyd^(c)	Side^(d)	Residues
4EY7	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.

III.1.2.3 Validation de la méthode

De plus, la méthode a été validée en effectuant un re-docking de ligand natif avec son cible. La valeur de RMSD obtenue étaie inférieures à 2,5 Å[12], ce qui indique que la méthode de docking utilisée (logiciel) est précise et fiable (Figure III.3).

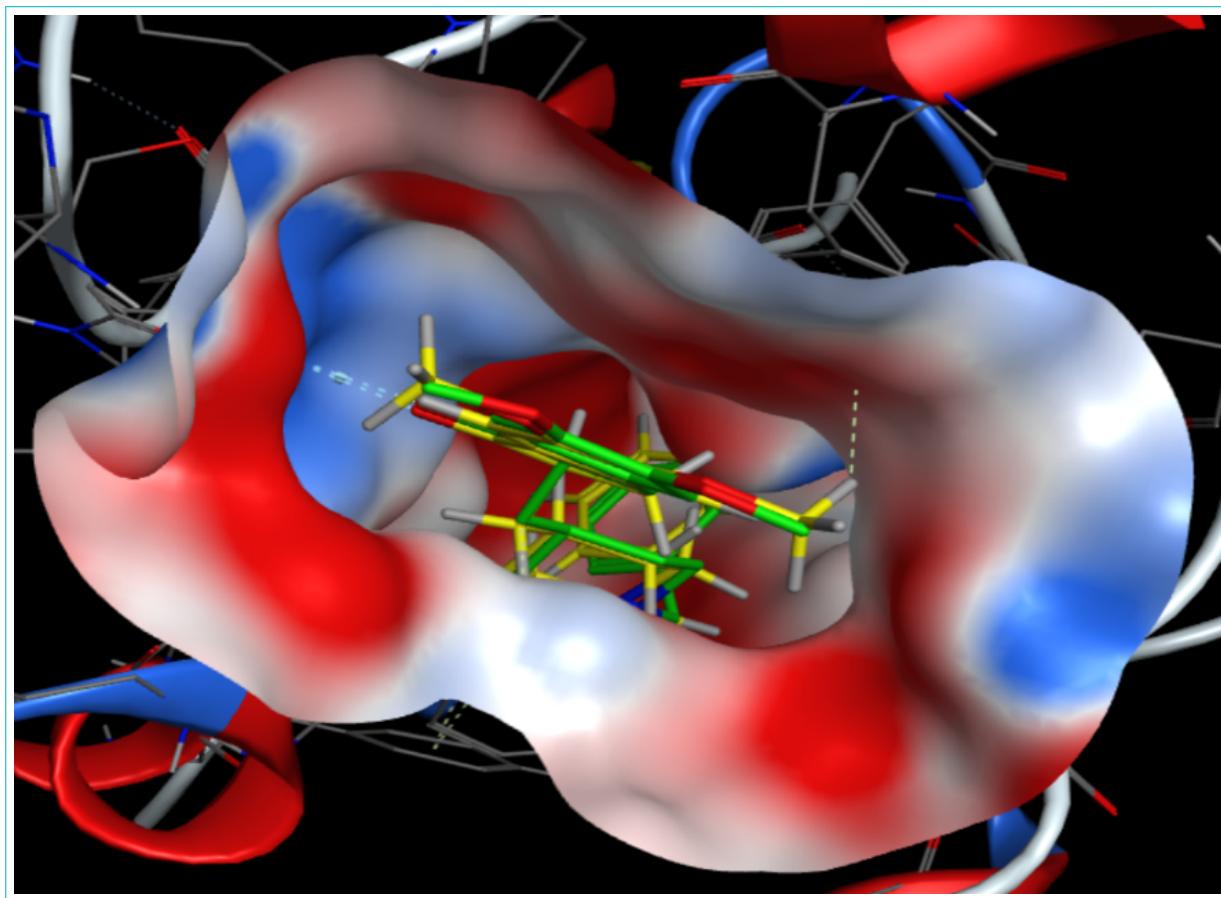


FIGURE III.3 – Validation de la méthode de docking (Jaune : ligand natif, Verte : re-docking du ligand natif).

III.1.3 Dynamique moléculaire

Les simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées avec le logiciel MOE afin d'étudier la variation de l'énergie potentielle au cours du temps [13,14]. Le champ de force MMFF94x a été utilisé lors de l'étape de minimisation de l'énergie pour ces complexes [15,16].

III.1.4 Transformation bioisostérique

Les remplacements bioisostérique consistent à transformer un composé actif en un autre en changeant un atome ou un groupe d'atomes par un groupe similaire en structure [17,18]. Le composé ainsi obtenu conserve son activité biologique tout en visant à améliorer les propriétés indésirables du composé initial. Dans notre étude, nous avons utilisé le serveur web en ligne Molopt [19].

III.1.5 Prédiction ADME-T et propriétés physico-chimiques

Pour évaluer les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des meilleurs composés sélectionnés, divers paramètres ont été calculés à l'aide de deux serveurs :

- SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) [20].
- pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction>) [21].

III.2 Résultats et discussion

III.2.1 Analyse des résultats de docking moléculaire

La discussion des résultats du docking basées sur les paramètres suivants : Energie score, le RMSD et les interactions (types et distances). La stabilité du complexe formé dépend de la valeur de l'énergie score (le plus faible), confirmée par l'existence des différentes types d'interactions (les liaisons hydrogène, interactions hydrophobiques et électrostatiques...). Selon la littérature nous pouvons classées ces dernières comme suitées :

Les liaisons hydrogène fortes se situent entre 2,5 et 3,1 Å, tandis que celles entre 3,1 et 3,55 Å sont considérées comme faibles [22]. Pour les interactions hydrophobiques, l'intervalle optimal se trouve entre 3,3 et 3,8 Å, comme indiqué par Janiak [23], tandis que d'autres chercheurs ont proposé une fourchette légèrement plus large [24,25]. Energie score et l'orientation des composés dans le site actif de l'AChE :

Après sélectionner le site actif de cible (AChE), un calcul de docking moléculaire a été exécuté pour les 27 dérivés alcoolique de coumarine (L3-L22) avec les résidus du site actif de l'AChE (PDB : 4EY7). Les résultats obtenus des meilleures poses de ces composés sont regroupé dans le tableau III.4 (pour les résultats des autres composés, voir le tableau III.S1 (voir les annexes)). Ces poses ont été analysées et visualisées à l'aide du logiciel Discovery Studio.

TABLEAU III.4 – S-Score, RMSD et interactions entre les meilleurs composés L3, L22 et Donepezil avec les résidus du site actif de l'AChE (PDB ID : 4EY7).

Composés		S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaisons entre les atomes des composés et les résidus du site actif					
				Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type d'interaction	Distance (Å)
*	**								
6a	L3	-9,522	2,043	O	H1	HOH952	Liaison hydrogène	Conventional	2,97
				O	H1	HOH953		Conventional	2,35
				N	H2	HOH956		Conventional	2,90
				H	O	HOH955		Carbon	2,81
				H	O	TYR341		Carbon	2,71
				H	OE1	GLU202		Carbon	2,46
				/	/	TRP286	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,49
				/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,69
				/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,50
				/	/	TYP337		Pi-Pi Stacked	4,26
				/	/	PHE338		Pi-Pi Stacked	5,57
				/	/	TYR341		Pi-Pi Stacked	5,23
				/	/	TYR341		Pi-Pi Stacked	4,46
				/	/	TRP86		Pi-Pi T-Stacked	5,60
Donepezil	L22	-9,522	2,043	O	H2	HOH839	Liaison hydrogène	Conventional	2,77
				O	H1	HOH953		Conventional	2,35
				H	O	HOH728		Carbon	3,01
				O	HA2	GLY121		Carbon	2,41
				H	O	TYR341	Hydrophobique	Carbon	2,64
				H	/	TRP286		Pi-Sigma	2,86
				/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,24
				/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,52

14	L22	-9,231	2,563	/	/	TYR337	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,52
				/	/	PHE338		Pi-Pi Stacked	5,89
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-Stacked	5,33
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-Stacked	5,87
				/	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,54
				/	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,88
				/	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,29
				/	/	TYP337		Pi-Alkyl	3,75
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,46
				/	/	HIS447		Pi-Alkyl	4,38
				N14	OD2	ASP74	Electrostatique	Attractive charge	5,23
				H1	O25	HOH953		Conventional	2,04
				H1	O27	HOH953		Conventional	2,49
				H2	O27	HOH953		Conventional	3,05
				H131	O	HOH931		Carbon	2,74
				H14	O	HOH931		Conventional	1,88
				H152	O	HOH955		Carbon	2,54
				H	O24	PHE295		Conventional	2,54
				H261	O	SER293		Carbon	2,63
				H282	OH	TYR72		Carbon	3,08
				N14	/	TRP86	Electrostatique	Pi-Cation	4,97
				N14	/	TYR337		Pi-Cation	4,16
				H102	/	TYR341		Pi-Sigma	2,63
				/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,48
				/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,03
				/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,78
				/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,74
				/	/	TYR341		Pi-Pi Stacked	5,29
L_{réf}	E20	-11,489	0,408	N14	OD2	ASP74	Liaison hydrogène	Attractive charge	5,23
				H1	O25	HOH953		Conventional	2,04
				H1	O27	HOH953		Conventional	2,49
				H2	O27	HOH953		Conventional	3,05
				H131	O	HOH931		Carbon	2,74
				H14	O	HOH931		Conventional	1,88
				H152	O	HOH955		Carbon	2,54
				H	O24	PHE295		Conventional	2,54
				H261	O	SER293		Carbon	2,63
				H282	OH	TYR72		Carbon	3,08
				N14	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-Cation	4,97
				N14	/	TYR337		Pi-Cation	4,16
				H102	/	TYR341		Pi-Sigma	2,63
				/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,48
				/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,03
				/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,78
				/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,74
				/	/	TYR341		Pi-Pi Stacked	5,29

D'après les résultats des énergies de score et les interactions des composés étudiés avec la cible 4EY7 qui sont présentées dans le Tableau III.4 et le Tableau III.S1 (voir les annexes), nous pouvons remarquer que presque tous les composés forment des interactions (hydrogène, hydrophobe et électrostatiques) avec des résidus de sites actifs communs de la poche : TRP286(A), TYR341(A), PHE338(A), TYR337(A) et TRP86(A) (voir la Figure III.4 et les figures dans les annexes).

Selon les résultats de docking et d'énergie de score, les composés L3 et L22 ont montré la meilleure affinité de liaison (score de docking = -9,522 et -9,231 kcal/mol, respectivement) avec le site actif de la cible 4EY7. De plus, on constate clairement que le composé L3 établit plus de liaisons hydrogènes que le composé L22 (Tableau III.4 et Figure III.4). D'autre part, nous remarquons que les valeurs de RMSD des deux ligands L3 et L22 sont inférieures à 2,5 Å, ce qui signifie que ces deux composés occupent la même orientation que le ligand de référence Donepezil (Tableau III.4).

Selon le Tableau III.4, le composé L3 établit trois liaisons hydrogène fortes [22] (de type conventionnel) avec les trois molécules d'eau : HOH952 (2,97 Å), HOH953 (2,35 Å), HOH956 (2,90 Å). Trois autres liaisons hydrogène de type carbone ont été formées avec les résidus suivants : HOH955 (2,81 Å), TYR341 (2,71 Å), GLU202 (2,46 Å).

En plus, ce composé forme huit liaisons hydrophobiques [23-25] : sept de type Pi-Pi Stacked avec les résidus : TRP286 (4,49 Å), TRP286 (3,69 Å), TRP286 (4,50 Å), TYR337 (4,26 Å), PHE338 (5,57 Å), TYR341 (5,23 Å), TYR341 (4,46 Å) et une de type Pi-Pi T-Stacked avec le résidu : TRP86 (5,60 Å) (voir Tableau III.4 et Figure III.4 (a)).

En revanche, le composé L22 présente cinq liaisons hydrogène fortes : deux liaisons d'hydrogène de type conventionnel ont été établies avec les deux molécules d'eau : HOH839 (2,77 Å) et HOH953 (2,35 Å). Trois autres liaisons

hydrogène de type carbone ont été formées avec les résidus HOH728 (3,01 Å), GLY121 (2,41 Å) et TYR341 (2,64 Å). Ce composé forme également quatorze autres liaisons hydrophobiques [23-25] : une de type Pi-Sigma avec le résidu : TRP286 (2,86 Å), quatre de type Pi-Pi Stacked avec les résidus : TRP86 (4,24 Å, 4,52 Å), TYR337 (4,52 Å), PHE338 (5,89 Å), deux de type Pi-Pi T-Stacked avec le résidu TRP286 (5,33 Å, 5,87 Å), et sept de type Pi-Alkyl avec les résidus : TRP86 (4,54 Å, 4,88 Å, 4,29 Å, 3,75 Å), TYR337 (4,46 Å), TYR341 (4,38 Å), HIS447 (4,72 Å) (Tableau III.4 et Figure III.4 (b)).

Nous avons également pu observer que les complexes L3 et L22 forment des interactions avec la majorité des résidus du site actif de 4EY7, qui sont également formés par le ligand de référence Donepezil. Cela signifie que ces deux composés présentent une meilleure inhibition de l'enzyme AChE (4EY7).

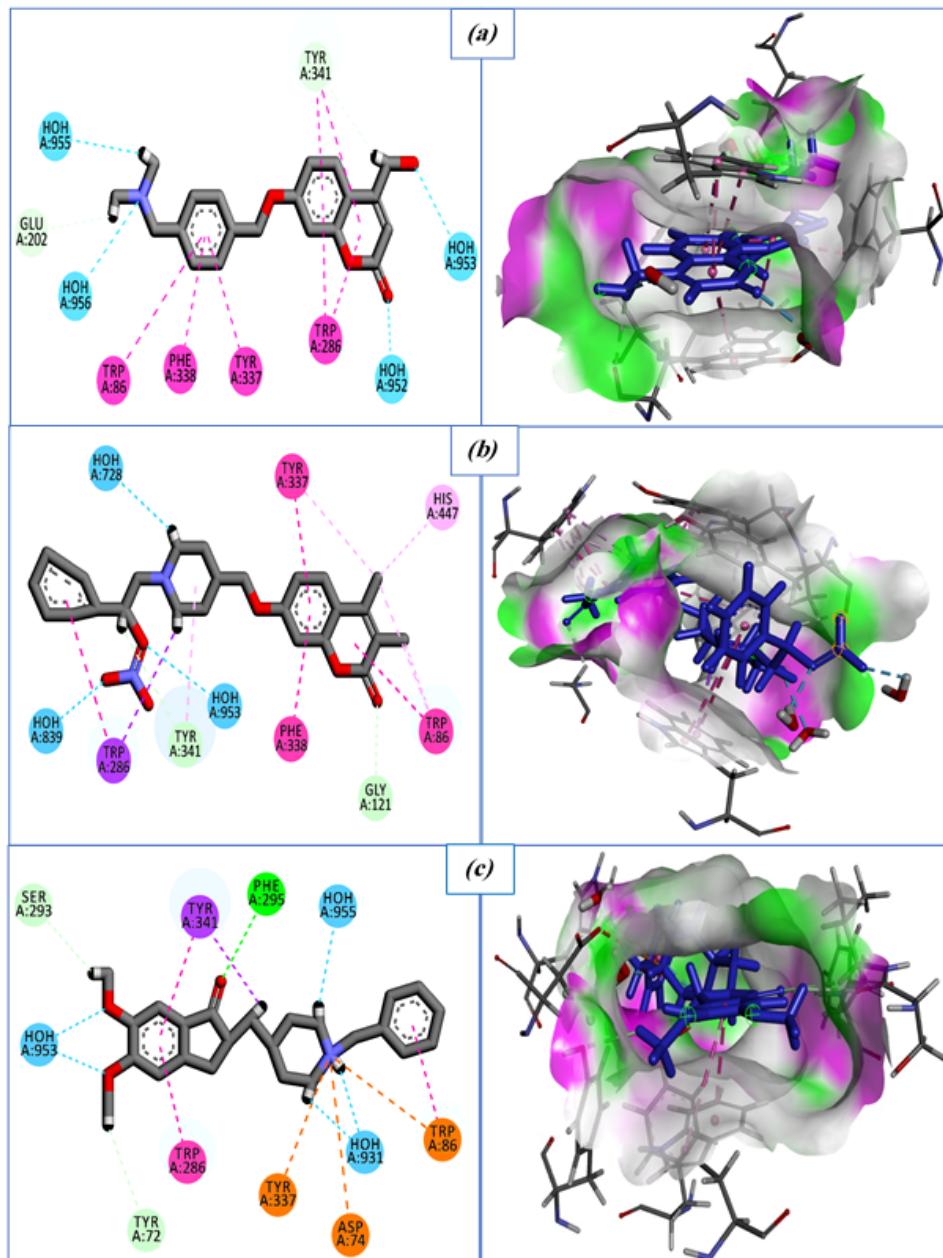


FIGURE III.4 – Représentation en 2D et 3D des interactions entre les meilleurs composés ((a) : L3, (b) : L22, et (c) : Donepezil) et les résidus de site actif de 4EY7.

III.2.2 Analyse des résultats de dynamique moléculaire

III.2.2.1 Stabilité des complexes : 4EY7-L3 et 4EY7-L22

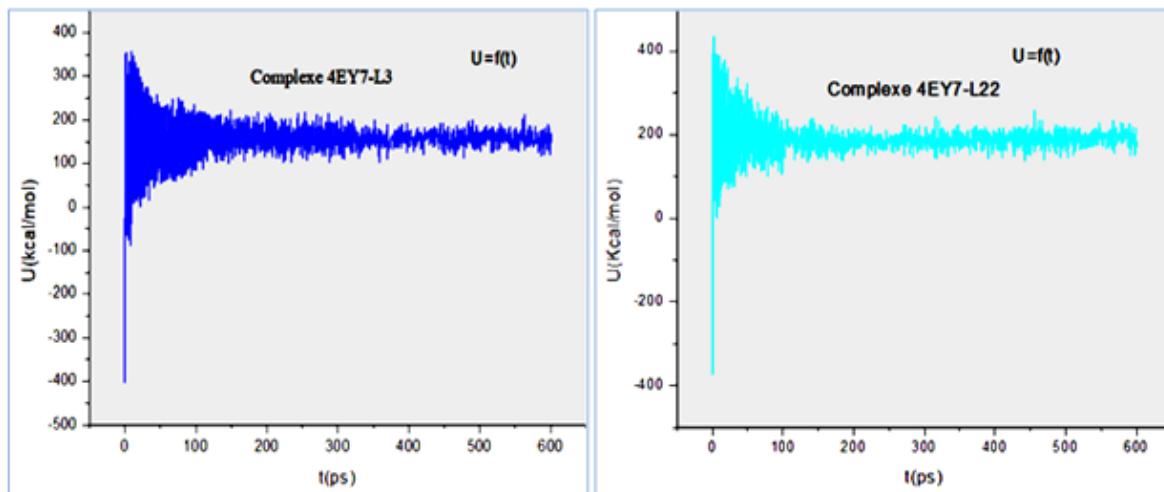


FIGURE III.5 – Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 4EY7-L3 et 4EY7-L22.

Les meilleurs complexes obtenus dans le cas des calculs de docking moléculaire ont été confirmés par une simulation de la dynamique moléculaire (100 ps d'équilibre et 500 ps de production) afin de vérifier la stabilité de ces complexes. La figure III.5 montre la variation de l'énergie potentielle des deux complexes (4EY7-L3 et 4EY7-L22) en fonction du temps lors de simulations de dynamique moléculaire.

Les courbes des complexes 4EY7-L3 et 4EY7-L22 montrent une fluctuation significative au cours des 100 ps premiers. Nous remarquons aussi qu'une légère variation de l'énergie potentielle est observée entre 100 et 600 ps pour ces deux complexes, passant de -500 à 300 kcal/mol et de -400 à 400 kcal/mol, respectivement (Figure III.5).

Finalement, nous observons que pendant le temps de simulation restant (600 à 1000 ps), une stabilité de l'énergie potentielle a été atteinte pour les deux complexes étudiés (Figure III.5).

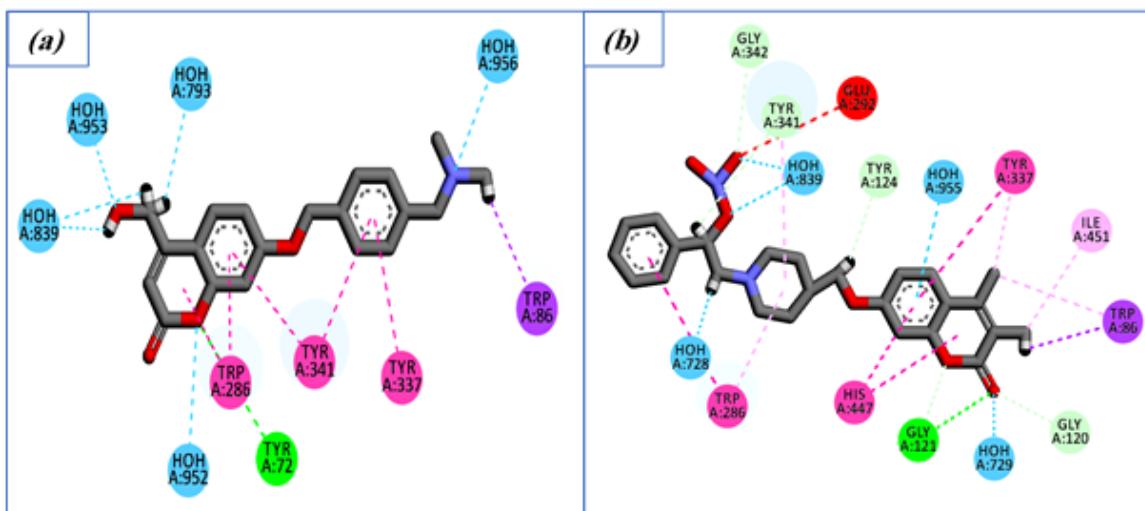


FIGURE III.6 – Schéma en 2D des interactions entre les ligands L3 et L22 avec les résidus de site actif de 4EY7 après la simulation de la dynamique moléculaire.

D'après la figure III.6 (a) et (b), on remarque qu'il existe une léger différence entre les interactions obtenues avant et après la simulation de la dynamique moléculaire Tableau III.S2 (voir les annexes).

La comparaison entre les résultats de la dynamique moléculaire et le docking moléculaire montre que les composés L3 et L22 ont établi divers types d'interactions avec les résidus du site actif de la cible 4EY7 (Figure III.6 (a-b) et Tableau III.S2 (voir les annexes)).

Dans le cas du composé L3, le nombre de liaisons hydrogène formées avec les résidus du site actif de l'enzyme 4EY7 reste relativement stable avant et après la simulation de dynamique moléculaire. Cependant, certaines liaisons ont été réarrangées après la simulation. Comme exemple, avant la dynamique moléculaire, une liaison hydrogène était observée entre L3 et HOH956, mais après la simulation, cette interaction disparaît et une nouvelle liaison se forme avec HOH953. De plus, le composé L3 maintient plusieurs interactions hydrophobes avec les résidus : TRP86, TRP286, TYR337 et TYR341, ce qui confirme la stabilité du complexe 4EY7-L3 malgré ces réarrangements (figure III.6 (a-b) et Tableau III.S2 (voir les annexes)).

D'autre part, le composé L22 conserve ses interactions initiales avec plusieurs résidus du site actif, notamment HOH839, HOH953, HOH728, HOH729, TRP286, TYR337, PHE338 et TYR341. Cependant, après la simulation de dynamique moléculaire, de nouvelles interactions hydrogène apparaissent, notamment avec GLY121, GLY120, TYR341 et TYR337, ce qui indique un renforcement des interactions avec la cible. En particulier, les nouvelles liaisons avec GLY121 et GLY120 pourraient mieux stabiliser le complexe 4EY7-L22, et améliorant son affinité après la dynamique moléculaire (Figure III.6 (a-b) et Tableau III.S2 (voir les annexes)).

III.2.2.2 Stabilité de complexe 4EY7-Donepezil

La figure III.7 (a et b) montre la variation de l'énergie potentielle en fonction du temps du complexe 4EY7- Donepezil et les interactions formées lors de simulations de dynamique moléculaire.

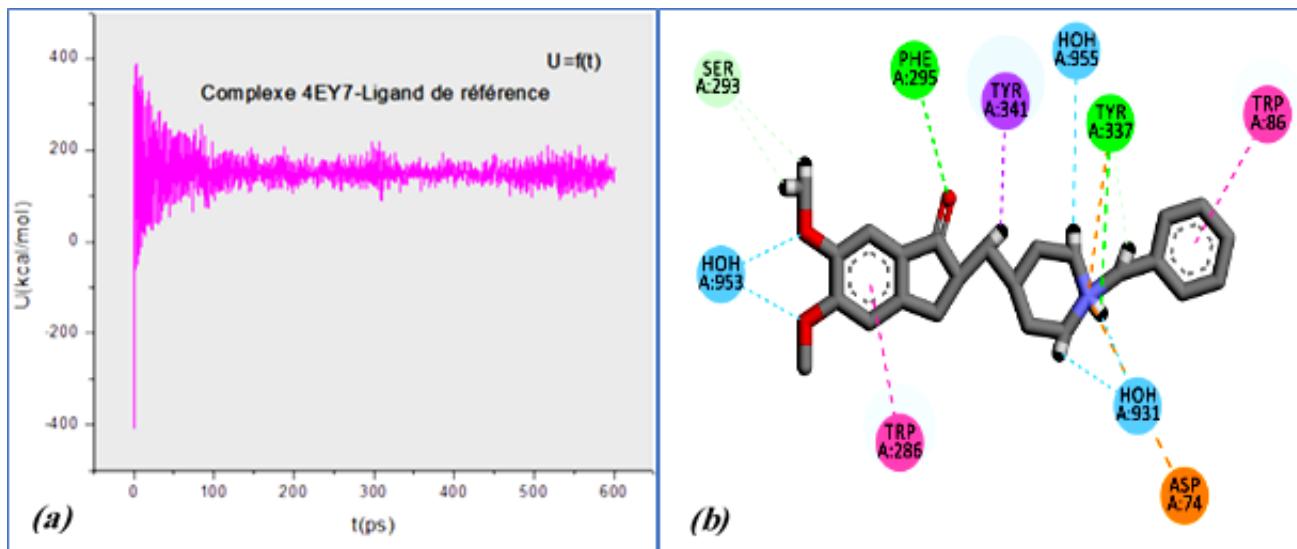


FIGURE III.7 – Complexes 4EY7-Donepezil après la simulation de la dynamique moléculaire ; (a) : Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps, (b) : les interactions entre le Donepezil et les résidus du site actif de 4EY7.

La courbe du complexe 4EY7- Donepezil montre des fluctuations significatives au cours des 100 premiers ps, indi-

quant une phase d'adaptation du système. Nous remarquons aussi une légère variation de l'énergie potentielle entre 100 et 600 ps, oscillant entre : 100 et 250 kcal/mol. Finalement, nous observons qu'au-delà de 600 ps, une stabilité de l'énergie potentielle a été enregistrée, avoisinant 200 kcal/mol, ce qui traduit un état d'équilibre du complexe étudié (Figure III.7 (a)).

En plus, la figure III.7 (b) illustre les interactions entre le Donepezil (ligand de référence) et les résidus du site actif de la cible 4EY7, après la simulation de la dynamique moléculaire. Après une analyse des interactions présentes, nous constatons que le complexe 4EY7- Donepezil formé par de nombreuses liaisons hydrogènes, hydrophobes et électrostatiques, qui jouent un rôle clé dans la stabilisation du ligand au sein du site actif.

On remarque que le ligand de référence (Donepezil) interagit avec des acides aminés essentiels tels que : TYR(341, 337, 72), TRP(86, 286), PHE(295, 338) et ASP74, ainsi qu'avec des molécules d'eau (HOH A :953, A :955, A :931, A :956). Ces interactions hydrogènes, notamment avec les résidus polaires et les molécules d'eau, participent fortement à la pénétration du Donepezil dans la cavité active du l'AChE (Figure III.7 (b) et le tableau III.S2 (voir les annexes)).

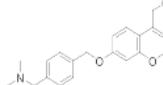
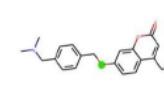
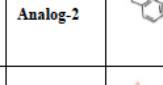
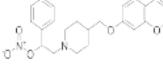
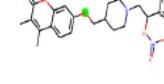
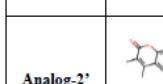
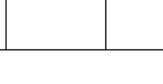
D'autre part, deux types interactions hydrophobes telles que : Pi-Pi Stacked et Pi-Alkyl sont également apparaitre, impliquant des résidus aromatiques comme : TRP86 et TYR337. De plus, des interactions électrostatiques, notamment avec ASP74, renforcent la stabilité du complexe (Figure III.7 (b) et tableau III.S2 (voir les annexes)).

Ces résultats indiquent que le Donepezil (ligand de référence) établit un réseau d'interactions optimales, expliquant ainsi sa forte affinité avec l'enzyme d'AChE et son efficacité en tant qu'inhibiteur de l'acétylcholinestérase (PDB : 4EY7) (Figure III.7 (b) et tableau III.S2 (voir les annexes)).

III.2.3 Remplacement bioisostérique

A l'aide de la méthode de remplacement bioisostérique (site web molopt (<http://xundrug.cn/molopt>)) nous avons identifié de nouveaux analogues basés sur la structure des meilleurs composés (L3 et L22) et les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau III.5.

TABLEAU III.5 – Les analogues des deux meilleurs composés L3 et L22.

Composés	Structures	Groupement remplacés	Structures des analogues	Smiles
L3			Analog-1 	CN(C)Cc1ccc(CC(=O)N(C)c2ccc3c(CO)cc(=O)oc3c2)cc1
			Analog-2 	CN(C)Cc1ccc(Cc2cc(c(=O)N(c3ccc4c(CO)cc(=O)oc4c3)n2C)cc1
L22			Analog-1' 	Cc1c(O)c2ccc(S(=O)(=O)CC3CCN(CC(O[N+](=O)[O-])c4cccc4)CC3)cc2oc1=O
			Analog-2' 	Cc1c(O)c2ccc(S(=O)(=O)CC3CCN(CC(O[N+](=O)[O-])c4cccc4)CC3)cc2oc1=O

Les groupes qui changent dans l'application bioisostérique dépendent principalement des résultats de docking moléculaire, c.à.d. qu'on a essayé de trouver les parties qui n'ont pas établi d'interactions avec la cible en question et de les remplacer par d'autres groupes avec une bonne affinité avec l'enzyme étudiée.

Plusieurs analogues des composés L3, L22 ont été obtenus grâce à l'application de transformations de bioisostérique. Sur la base de calculs de docking moléculaire (énergie) de ces analogues avec son cible, nous avons choisi deux analogues pour chacun des composés L3, L22 (Tableau III.5), et une étude prédictive ADME-Tox a été menée pour ces composés et leurs analogues.

III.2.4 Etude comparative des nouveaux analogues des composés L3 et L22

III.2.4.1 Interaction entre les analogues de ligand L3 avec l'AChE (PDB : 4EY7)

Les énergies de score et les interactions des analogues (A1 et A2) avec la cible 4EY7 sont présentées dans le Tableau III.S3 (voir les annexes). Nous constatons que ces analogues établissent des interactions (hydrogène, hydrophobiques et électrostatiques) avec les résidus clés du site actif, notamment TRP286(A), TYR341(A), PHE338(A), TYR337(A) et TRP86(A) (Figure III.S2 (voir les annexes)).

Selon les résultats du docking ces analogues A1 et A2 montrent une bonne affinité avec la cible 4EY7 confirmés par scores d'énergies : -9,229 kcal/mol et -9,057 kcal/mol, respectivement. De plus, les valeurs de RMSD obtenues ($A_1 = 1,796 \text{ \AA}$; $A_2 = 2,062 \text{ \AA}$) montrent que ces analogues adoptent une orientation similaire à celle du ligand de référence Donepezil (Tableau III.4).

III.2.4.2 Interaction entre les analogues de ligand L22 avec l'AChE (PDB : 4EY7)

Les énergies de score et les interactions des analogues A'1 et A'2 avec la cible 4EY7 sont présentées dans le Tableau III.S3 (voir les annexes). Nous constatons que ces analogues établissent des différents types d'interactions (hydrogène, hydrophobiques et électrostatiques) avec des résidus clés du site actif, notamment TRP286 (A), TYR341 (A), PHE338 (A), TYR337 (A) et TRP86 (A) (Figure III.S2 (voir les annexes)).

D'après les résultats du docking et des énergies de score, les analogues A'1 et A'2 révèle une bonne affinité avec la cible 4EY7 des scores d'énergies : -9,220 kcal/mol et -9,231 kcal/mol, respectivement. De plus, les valeurs de RMSD obtenues ($A'_1 = 1,740 \text{ \AA}$; $A'_2 = 2,110 \text{ \AA}$) montrent que ces analogues adoptent une orientation similaire à celle du ligand de référence Donepezil (Tableau III.4).

III.2.5 Prédiction des paramètres ADME/T et propriétés pharmacodynamiques

ADME/T (Absorption, distribution, métabolisme, élimination et toxicité), est une méthode qui évaluer les propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques des composés.

III.2.5.1 Les propriétés physico-chimiques

Nous avons calculé des différentes propriétés physico-chimiques des meilleurs composés et leurs analogues à l'aide du serveur SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) afin d'assurer le nombre de violation des règles de Lipinski, Veber et Egan. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.6.

TABLEAU III.6 – Propriétés physico-chimiques des meilleurs ligands (L3, L22) et leurs analogues.

Ligands	Propriétés physico-chimiques						Drug Likeness		
	TPSA (Å ²) (0~140)	n-ROT (0~11)	MW(g/mol) (100~500)	MLogP WLogP (0~5)	n-HA (0~10)	n-HD (0~5)	Lipinski	Veber	Egan
				1,98 2,47					
L3	62,91	6	339,39	1,98 2,47	5	1	Yes	Yes	Yes
Analog-1	73,99	7	380,44	1,95 2,25	5	1	Yes	Yes	Yes
Analog-2	80,61	6	419,47	2,61 2,12	5	1	Yes	Yes	Yes
L22	97,73	8	452,50	2,68 3,75	7	0	Yes	Yes	Yes
Analog-1'	131,02	8	500,56	2,58 4,22	8	0	Yes	Yes	Yes
Analog-2'	124,78	8	484,56	2,61 4,34	7	0	Yes	Yes	Yes

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.

Selon l'analyse des résultats obtenus dans le tableau III.6, les deux composés (L3, L22) et leurs analogues possèdent un nombre de liaisons rotatives (n-ROT) compris entre 6 et 8, respectant ainsi la condition n-ROT < 11, ceci indique qu'ils ont une bonne flexibilité moléculaire et une absorption intestinale favorable.

Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (n-HA) varie entre 5 et 8 (inférieur à 10), tandis que le nombre de donneurs (n-HD) est compris entre 0 et 1 (inférieur à 5), ce qui montre leur potentiel pour de bonnes interactions biologiques.

La masse moléculaire de ces composés sont : 339,39 et 484,56 g/mol respectivement, appartenant à l'intervalle de 100~500 g/mol. Cependant, Analog-1' présente une masse légèrement supérieure (500,56 g/mol).

Les valeurs de MLogP et WLogP sont inférieures à 5, suggérant un bon équilibre entre hydrophobilité et hydrophilie, ce qui favorise une solubilité et une perméabilité membranaire optimales. En plus, les valeurs de TPSA sont inférieures à 140 Å², ce qui est confirmé une bonne absorption intestinale. Toutefois, Analog-1' (131,02 Å²) et Analog-2' (124,78 Å²) possèdent des valeurs relativement élevées, bien qu'encore acceptables.

Enfin, les résultats du tableau III.6 montrent que tous les composés respectent les règles de Lipinski, Veber et Egan, ce qui confirme leur bon profil médicamenteux et leur potentiel pour le développement de nouvelles molécules bioactives.

III.2.5.2 Prédiction des paramètres ADME/Tox

Le test ADME/T a été réalisé sur les composés L3, L22 et leurs analogues à l'aide du serveur pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsmprediction>) afin de prédire les différentes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le tableau III.7 présente les résultats ADME/T pour les composés L3, L22 et leurs analogues.

TABLEAU III.7 – Propriétés pharmacocinétiques des meilleurs composés (L3, L22) et leurs analogues.

ADMET	Paramètres	L3	Analog-1	Analog-2	L22	Analog-1'	Analog-2'
Absorption	Caco2 (10^{-6}cm/s)	1,244	1,361	1,171	0,67	0,748	0,633
	HIA (%)	93,22	93,349	97,01	96,643	98,015	93,337
Distribution	CNS (logPS)	-2,414	-2,531	-2,588	-2,197	-2,445	-2,243
	BBB (logBB)	-0,225	-0,286	-0,504	-0,475	-0,845	-0,956
Métabolisme	CYP1A2 inhibitor	Yes	No	Yes	No	No	No
	CYP2C19 inhibitor	Yes	No	Yes	No	Yes	No
	CYP2D6 substrate	No	No	No	No	No	No
	CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Excrétion	RenalOCT2 substrate	No	No	No	Yes	Yes	No
	Total Clearance (log mL/min/kg)	0,866	0,868	0,597	0,4	-0,026	0,214
Toxicité	Hepatotoxicity	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
	Toxicité AMES	No	Yes	No	Yes	No	No

Caco-2: Colon adenocarcinoma, **HIA:** Human intestinal absorption, **CNS:** Central Nervous System permeability, **BBB:** Blood–Brain Barrier permeability, **Renal OCT2 substrate:** Organic cation transporter 2.

L’analyse des paramètres ADME/T des composés étudiés révèle une absorption intestinale satisfaisante, avec des valeurs de perméabilité Caco-2 supérieures à 0,90 cm/s et un taux d’absorption intestinale humaine (HIA) dépassant 90 %. Ces résultats indiquent une bonne capacité des composés à traverser la membrane intestinale. Concernant leur distribution, les valeurs de logPS comprises entre -3 et -2 suggèrent une pénétration forte dans le système nerveux central (SNC), mais la barrière hémato-encéphalique (BBB) n’est traversée que modérément, comme en témoignent les valeurs négatives de logBB (-0,225 et -0,956) (Tableau III.7).

D’après les résultats de tableau III.7, certains composés, tels que L3 et Analog-2, inhibent le CYP1A2, ce qui peut créer des interactions médicamenteuses. D’autre part, tous ces composés sont des substrats du CYP3A4, indiquant une biotransformation par cette enzyme, tandis qu’aucun n’est un substrat du CYP2D6.

Seuls L22 et Analog-1’ sont des substrats du transporteur rénal OCT2, influençant leur élimination rénale. La clairance totale varie entre les composés, avec des valeurs élevées pour L3 (0,866 log mL/min/kg) et Analog-1 (0,868 log mL/min/kg), indiquant une élimination rapide, tandis que L22 (0,4 log mL/min/kg) et Analog-1’ (-0,026 log mL/min/kg) présentent une clairance plus faible, suggérant une élimination plus lente.

Enfin, l’analyse de la toxicité révèle qu’aucun des composés ne présente de génotoxicité selon le test AMES, ce qui constitue un avantage notable pour leur développement thérapeutique.

Bibliographie

- [1] Gubbins, K. E., Liu, Y. C., Moore, J. D., & Palmer, J. C. (2011). The role of molecular modeling in confined systems : Impact and prospects. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(1), 58–85.
- [2] Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszyński, J. (2017). Software for molecular docking : A review. *Biophysical Reviews*, 9, 91–102.
- [3] Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129–1143.
- [4] Lin, J., Sahakian, D. C., De Moraes, S. M., Xu, J. J., Polzer, R. J., & Winter, S. M. (2003). The role of absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity in drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3(10), 1125–1154.
- [5] 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.
- [6] Bryson, M., & Benfield, P. (1997). Donepezil : New drug profile. *Drugs and Aging*, 10(3), 234–239.
- [7] Maréchal, Y. (2006). *The hydrogen bond and the water molecule : The physics and chemistry of water, aqueous and bio-media*. Elsevier.
- [8] Klebe, G. (2006). Virtual ligand screening : Strategies, perspectives, and limitations. *Drug Discovery Today*, 11(13–14), 580–594.
- [9] Pisani, L., Iacobazzi, R. M., Catto, M., Rullo, M., Farina, R., Denora, N., Cellamare, S., & Altomare, C. D. (2018). Investigating alkyl nitrates as nitric oxide releasing precursors of multitarget acetylcholinesterase–monoamine oxidase B inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 1246–1264.
- [10] Chemical Computing Group Inc. (2013). *Molecular Operating Environment (MOE)*, 2013.08. Montreal, QC, Canada.
- [11] Murcko, M. A. (1995). Computational methods to predict binding free energy in ligand-receptor complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38(26), 4953–4967.
- [12] Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sottriffer, C. A., & Malawska, B. (2013). Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(3), 5608–5632.
- [13] Stitou, M., Toufik, H., Bouachrine, M., & Lamchouri, F. (2021). Quantitative structure–activity relationships analysis, homology modeling, docking and molecular dynamics studies of triterpenoid saponins as Kirsten rat sarcoma inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 39, 152–170.

- [14] Djebaili, R., Kenouche, S., Daoud, I., Melkemi, N., Belkadi, A., & Mesli, F. (2023). Investigation of [3H] diazepam derivatives as allosteric modulators of GABA_A receptor $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ subtypes : Combination of molecular docking/dynamic simulations, pharmacokinetics/drug-likeness prediction, and QSAR analysis. *Structural Chemistry*, 34(3), 791–823.
- [15] Bond, S. D., Leimkuhler, B. J., & Laird, B. B. (1999). The Nose–Poincaré method for constant temperature molecular dynamics. *Journal of Computational Physics*, 151(1), 114–134.
- [16] Parikesit, A. A., Nugroho, A. S., Hapsari, A., & Tambunan, U. S. F. (2015). The computation of cyclic peptide with proline-proline bond as fusion inhibitor of DENV envelope protein through molecular docking and molecular dynamics simulation. *arXiv Preprint*, arXiv :1511.01388.
- [17] Wagener, M., & Lommerse, J. P. (2006). The quest for bioisosteric replacements. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 46(2), 677–685.
- [18] Kherachi, R., Daoud, I., Melkemi, N., Kenouche, S., Mettai, M., & Mesli, F. (2023). Investigation of spirooxindole-pyrrolidine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors using molecular docking/dynamics simulations, bioisosteric replacement, MEP, and ADME/tox properties. *Biologia*, 78(12), 3691–3711.
- [19] Shan, J., & Ji, C. (2020). MOLopt : A web server for drug design using bioisosteric transformation. *Current Computer-Aided Drug Design*, 16, 460–466.
- [20] Daina, A., Michelin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME : A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, Article 42717.
- [21] Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). PKCSM : Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- [22] Imbert, A., Hardman, K. D., Carver, J. P., & Perez, S. (1991). Molecular modeling of protein-carbohydrate interactions : Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. *Glycobiology*, 1(6), 631–642.
- [23] Janiak, C. (2000). A critical account on N–N stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (21), 3885–3896.
- [24] Burley, S. K., & Petsko, G. A. (1985). Aromatic–aromatic interaction : A mechanism of protein structure stabilization. *Science*, 239(4708), 23–28.
- [25] Piovesan, D., Minervini, G., & Tosatto, S. C. E. (2016). The RING 2.0 web server for high quality residue interaction networks. *Nucleic Acids Research*, 44(W1), W367–W374.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Le présent travail se focalise sur l'élucidation des interactions entre une nouvelle séries de dérivés alcooliques de Coumarine et l'acétylcholinestérase (AChE) en utilisant des approches de modélisation moléculaire dans le but d'étudier l'inhibition de la maladie d'Alzheimer.

Or, la cible principale de cette étude est l'acétylcholinestérase (AChE) (PDB ID : 4EY7), qui est concéderai comme une enzyme clé impliquée dans la maladie d'Alzheimer.

Une série de 27 composés de dérivés alcooliques de coumarine a été testée, et l'évaluation de ces composés a été réalisée à l'aide de quatre approches informatiques : docking moléculaire, simulations de dynamique moléculaire, remplacement bioisostérique et évaluation des propriétés ADME/T.

Les résultats du docking moléculaire ont montré que les ligands L3 et L22 ainsi que leurs analogues présentaient une forte affinité devant le site actif de l'AChE, confirmé par la formation des différentes types d'interactions tel que : liaisons hydrogènes, interactions hydrophobiques et les interactions électrostatiques avec les résidus de site actif de l'enzyme.

Les simulations de dynamique moléculaire montrent que les interactions observées lors de l'étude de docking moléculaire aux meilleurs complexes obtenus (4EY7-L3 et 4EY7-L22) étaient maintenues au cours de cette simulation, en plus de l'apparaissons de nouvelles interactions dans les complexes formés, ce qui confirme la stabilité ces derniers. De plus, l'utilisation de la méthode de remplacement bioisostérique nous a permis d'identifier deux nouveaux analogues pour chaque ligand (L3 et L22), afin d'améliorer leur affinité auprès le l'AChE et de renforcer leurs propriétés pharmacologiques.

L'analyses des propriétés ADME-T et Drug-likeness a révélé que les deux meilleurs ligands et leurs analogues présentaient des bonnes propriétés pharmacocinétiques, une bonne biodisponibilité orale et une faible toxicité. En conclusion, les ligands L3, L22 et leurs analogues bioisostérique sont des candidats prometteurs pour le développement de nouveaux inhibiteurs de l'AChE, ayant un potentiel thérapeutique significatif pour la maladie d'Alzheimer.

LES ANNEXES

Les Annexes

- Résultats des calculs de docking des restes des ligands avec l'enzyme 4EY7.

Tableau III.S1 : Score S (énergie), RMSD et interactions entre les composés L1-L27 avec les résidus du site actif de l'enzyme 4EY7.

Composé		S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs						
				Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type	Distance (Å)	
*	**									
3a	L1	-8,586	1,910	O	H1	HOH955	Liaison hydrogène	Conventionnelle	3,02	
				O	H2	HOH956		Conventionnelle	2,90	
				O	HA	VAL294		Carbone	2,32	
				H	OH	TYR72		Carbone	2,64	
				H	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,86	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,75	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,37	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,74	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,45	
				/	/	TRP341		Pi-PiStacked	5,00	
				/	/	TRP341		Pi-PiStacked	4,13	
				/	/	TRP124		Pi-Pi T-shaped	5,49	
3b	L2	-8,508	1,093	O	H1	HOH951	Liaison hydrogène	Conventionnelle	3,09	
				O	H1	HOH956		Conventionnelle	2,99	
				H	H	HOH955		Carbone	2,79	
				H	H	HOH952		Carbone	2,52	
				O	HN	PHE295		Conventionnelle	1,97	
				H	H	GLU202		Conventionnelle	2,18	
				O	HA	VAL294		Carbone	2,43	
				/	/	TRP286	Hydrophobique	Pi-PiStacked	5,00	
				/	/	TYR337		Pi-PiStacked	5,30	
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	4,32	
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	3,61	
				/	/	TYR124		Pi-Pi T-shaped	5,79	
6b	L4	-9,227	1,238	O	H1	HOH952	Liaison hydrogène	Conventionnelle	3,01	
				N	H2	HOH956		Conventionnelle	2,99	
				H	O	SER293		Conventionnelle	2,67	
				H	O	TYR341		Carbone	2,67	
				/	/	TRP286	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,49	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,95	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	3,76	
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,42	
				/	/	TYR337		Pi-PiStacked	3,92	
				/	/	PHE338		Pi-PiStacked	4,95	
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	5,22	
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	4,45	
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	5,79	

6c	L5	-8,762	4,173	O	HD2	HIS447	Liaison hydrogène Hydrophobique	Carbone	2,58
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,49
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,11
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	3,98
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	5,55
				/	/	TYP341		Pi-PiStacked	5,79
				/	/	TYP341		Pi-PiStacked	4,22
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,04
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,29
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	5,03
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,42
				C	/	TYP337		Pi-Alkyl	4,28
				C	/	HIS447		Pi-Alkyl	5,25
9a	L6	-8,106	2,048	O	H2	HOH839	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,76
				/	O	HOH953		Pi-Donor	3,76
				H	O	HOH954		Carbone	2,89
				H	O	HOH955		Carbone	2,87
				H	O	HOH931		Carbone	2,41
				O	HH	TYR133		Conventionnelle	2,56
				H	OH	TYR124		Carbone	2,69
				H	OH	TYR124		Carbone	2,62
				H	OH	TYR124		Carbone	2,42
				H	OE1	GLU202		Carbone	2,74
9b	L7	-8,607	3,592	H	OE1	GLU202	Hydrophobique	Carbone	2,88
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	4,40
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	4,43
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,51
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,89
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,23
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	3,99
				/	/	TYP72		Pi-Alkyl	5,45
				/	/	TYP337		Pi-Alkyl	5,07
				/	/	PHE338		Pi-Alkyl	4,78
				/	/	TYP341		Pi-Alkyl	4,15
9b	L7	-8,607	3,592	O	H1	HOH839	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,23
				H	O	HOH931		Carbone	2,85
				H	O	HOH954		Carbone	2,80
				H	O	HOH955		Carbone	2,59
				H	OH	TYP337		Carbone	2,53
				/	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,30
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	3,99
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,36
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,88
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,65
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	3,81
				/	/	TYP337		Pi-Alkyl	4,78
				/	/	PHE338		Pi-Alkyl	5,20
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,45

9c	L8	-8,613	3,224	O	HA2	GLY121	Liaison hydrogène	Carbone	2,41
				H	/	TRP286	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,89
				/	O	HOH955	Autre	Pi-Lone Pair	2,98
				/	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,24
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	4,49
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	4,52
				/	/	PHE338		Pi-PiStacked	5,89
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-shaped	5,49
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-shaped	5,77
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,54
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,92
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,25
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	3,76
				C	/	TYP337		Pi-Alkyl	4,53
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,31
				C	/	HIS447		Pi-Alkyl	4,71
9d	L9	-8,822	1,741	O	H2	HOH729	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,29
				/	O	HOH953		Pi-Donor	4,71
				H	O	HOH931		Carbone	2,83
				H	O	HOH954		Carbone	2,68
				H	O	HOH954		Carbone	2,88
				H	O	HOH955		Carbone	2,52
				H	OH	TYP337		Carbone	2,40
				H	/	TYR341	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,89
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	4,16
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	3,88
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,94
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,37
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,65
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,07
				/	/	TYP337		Pi-Alkyl	5,14
				/	/	PHE338		Pi-Alkyl	5,48
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,63
9e	L10	-8,208	3,843	O	HA2	GLY121	Liaison hydrogène	Carbone	2,52
				H	/	TRP286	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,85
				/	O	HOH955	Autre	Pi-Lone Pair	2,99
				/	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,21
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	4,55
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	4,47
				/	/	PHE338		Pi-PiStacked	5,74
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	5,97
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-shaped	5,54
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-shaped	5,82
				/	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,46
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,23
				C	/	TYP337		Pi-Alkyl	4,44
				C	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,37
				/	/	HIS447		Pi-Alkyl	4,79
				C	/	HIS447		Pi-Alkyl	4,71

9f	L11	-8,518	1,398	O	H1	HOH729	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,60
				/	O	HOH953		Pi-Donor	4,15
				H	O	HOH931		Carbone	2,81
				H	O	HOH954		Carbone	2,95
				H	O	HOH954		Carbone	2,55
				H	O	HOH955		Carbone	2,40
				H	OH	TYP337		Carbone	2,84
				H	/	TYR341	Hydrophobique	Pi-Sigma	4,27
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	3,96
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	5,34
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,11
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	4,74
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked	3,92
				C	/	TRP286		Pi-PiStacked	5,37
				/	/	TYP337		Pi-Alkyl	5,06
				/	/	PHE338		Pi-Alkyl	5,48
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,69
9g	L12	-8,693	1.779	O	H2	HOH839	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,15
				/	O	HOH953		Pi-Donor	3,92
				/	O	HOH952		Carbone	2,68
				H	/	GLY121		Carbone	2,89
				O	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,19
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked	4,18
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	4,35
				/	/	PHE338		Pi-PiStacked	5,86
				/	/	TRP286		Pi-Pi T-shaped	5,85
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,01
				/	/	TRP286		Pi-Alkyl	4,89
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,10
9h	L13	-8,692	3,558	/	O	HOH956	Liaison hydrogène	Pi-Donor	4,10
				H	O	HOH952		Carbone	3,09
				H	O	HOH952		Carbone	2,77
				H	OH	TYP124		Carbone	2,77
				/	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,89
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	4,96
				/	/	TYP337		Pi-PiStacked	4,25
				/	/	PHE338		Pi-PiStacked	5,29
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked	5,52
				/	/	TYR341		Pi-Pi T-shaped	5,77
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,77
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl	3,85
				/	/	TRP286		Pi-Alkyl	4,20
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,48
				C	/	HIS447		Pi-Alkyl	4,98
9i	L14	-8,831	3,965	H	O	PHE295	Liaison hydrogène	Carbone	2,85
				H	OE1	HOH953		Conventionnelle	2,02
				O	HA2	HOH953		Carbone	3,03
				O	HA2	HOH953		Carbone	2,68
				O	H2	HOH931		Conventionnelle	2,29
				O	O	HOH728	Hydrophobique	Pi-Donor	4,07
				/	/	HOH728		Pi-PiStacked	5,95
				/	/	SER293		Pi-PiStacked	4,38
				/	/	TYR72		Pi-Pi T-shaped	5,73

			/	/	ASP74		Pi-Alkyl	4,03
11	L15	-8,840	3,424	O	H1	HOH731	Liaison hydrogène	Conventionnelle 2,58
				/	O	HOH953		Pi-Donor H- Bond 3,99
				H	O	HOH952		Carbone 2,51
				O	HA2	GLY121		Carbone 2,33
				H	OH	TYR124		Carbone 2,59
				/	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-PiStacked 4,38
				/	/	TRP86		Pi-PiStacked 4,81
				/	/	TYR337		Pi-PiStacked 4,17
				/	/	PHE338		Pi-PiStacked 5,32
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked 5,79
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl 4,53
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl 4,67
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl 4,28
				C	/	TRP86		Pi-Alkyl 3,71
				/	/	HOH731		Pi-Alkyl 4,56
				C	/	TYR337		Pi-Alkyl 4,49
				/	/	TYR341		Pi-Alkyl 4,28
				C	/	HIS447		Pi-Alkyl 4,72
12a	L16	-8,793	1,880	O	H2	HOH728	Liaison hydrogène	Conventionnelle 2,84
				O	H1	HOH955		Conventionnelle 3,08
				O	HA	VAL294		Carbone 2,55
				/	/	TRP286	Hydrophobique	Pi-PiStacked 5,70
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked 4,36
				/	/	TRP286		Pi-PiStacked 4,70
				/	/	TYR341		Pi-PiStacked 4,24
				/	/	TYR124		Pi-Pi T-shaped 5,48
				/	/	TRP86		Pi-Alkyl 5,43
12b	L17	-8.103	1.789	C	/	TRP286	Liaison hydrogène	Pi-Alkyl 4,08
				C	/	TRP286		Pi-Alkyl 3,93
				/	/	TYR337		Pi-Alkyl 4,29
				O	H2	HOH731(A)	Hydrophobique	Conventionnelle 2,89
				O	HH	TYR133(A)		Conventionnelle 2,95
				/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked 4,34
				/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked 4,60
12c	L18	-8.666	1.121	/	/	TRP86(A)	Liaison hydrogène	Pi-Pi Stacked 3,88
				/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked 5,18
				/	/	TYR124(A)		Pi-Alkyl 5,49
				/	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl 3,93
				O	H2	HOH728(A)	Hydrophobique	Conventionnelle 2,80
				O	HH	TYR133(A)		Conventionnelle 2,89
				O	HA	VAL294(A)		Carbone 2,56
				/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked 2,43
12d	L19	-8.559	2.281	/	/	TRP286(A)	Liaison hydrogène	Pi-Pi Stacked 5,60
				/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked 4,25
				/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked 4,32
				/	/	TYR341(A)		Pi-Pi Stacked 4,28
				/	/	TYR124(A)		Pi-Pi T-shaped 5,62
				C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl 4,19
				C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl 4,32
				/	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl 4,34
				H	O	HOH931(A)	Conventionnelle	Carbone 2,53
				H	O	HOH737(A)		Carbone 2,96
				O	HH	TYR133(A)		Conventionnelle 2,75

			H	OE1	GLU202 (A)		Carbone	2,58
			/	/	TRP286(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,67
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	3,86
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	4,51
			/	/	TYR341(A)		Pi-Pi Stacked	4,45
			/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,69
			/	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl	4,40
12e	L20	-8.091	O	H2	HOH729(A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,20
			H	O	HOH931(A)		Carbone	2,86
			H	O	HOH737(A)		Carbone	2,52
			O	HN	PHE295(A)		Conventionnelle	2,72
			H	OE1	GLU202 (A)		Conventionnelle	2,56
			O	HA1	GLY120(A)		Carbone	2,55
			O	HA	VAL294(A)		Carbone	2,38
			/	/	TRP286(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,46
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	5,33
			/	/	TYR341(A)		Pi-Pi Stacked	4,57
			/	/	TYR341(A)		Pi-Pi Stacked	3,85
			/	/	TYR124(A)		Pi-Pi T-shaped	5,44
			C	/	TYR72(A)		Pi-Alkyl	5,21
			/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,91
			/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	5,47
			C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	4,00
			C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	3,64
			C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	4,53
			/	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl	4,07
12f	L21	-7.472	O	H1	HOH953 (A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,37
			O	H2	HOH953 (A)		Conventionnelle	3,02
			/	O	HOH956 (A)		Pi-Donor	4,07
			H	O	HOH952 (A)		Carbone	2,62
			O	O	HIS447(A)		Carbone	2,39
			O	HD2	GLY448(A)		Carbone	2,53
			H	HA1	TYR341(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,84
			/	/	TYR337(A)		Pi-Pi Stacked	5,19
			/	/	TYR337(A)		Pi-Pi Stacked	4,91
			/	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	5,00
9d	L23	-8.822	O	H2	HOH729(A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,29
			/	O	HOH953 (A)		Pi-Donor	4,17
			H	O	HOH931(A)		Carbone	2,83
			H	O	HOH954(A)		Carbone	2,68
			H	O	HOH954(A)		Carbone	2,88
			H	O	HOH955(A)		Carbone	2,52
			H	OH	TYR337(A)		Carbone	2,40
			H	/	TYR341(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,89
			/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked	4,16
			/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked	3,88
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	4,94
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	5,37
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	4,65
			/	/	TYR337(A)		Pi-Pi Stacked	4,07
			/	/	PHE338(A)		Pi-Alkyl	5,15
			/	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl	5,48
							Pi-Alkyl	4,63

15	L24	-8.670	2.744	O	H1	HOH731(A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,59	
				H	O	HOH952(A)		Carbone	2,75	
				O	HA2	GLY121(A)		Carbone	2,37	
				H	OH	TYR124(A)		Carbone	2,61	
				/	/	TRP86(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,30	
				/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked	4,61	
				/	/	TYR337(A)		Pi-Pi Stacked	4,41	
				/	/	PHE338(A)		Pi-Pi Stacked	5,73	
				C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,55	
				C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,84	
				C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,29	
				C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	3,74	
				/	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	4,39	
				C	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl	4,50	
				/	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl	4,40	
				C	/	HIS447(A)		Pi-Alkyl	4,70	
12a	L25	-8.790	1.880	O	H2	HOH728(A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,84	
				O	H1	HOH955(A)		Conventionnelle	3,08	
				O	HA	VAL294(A)		Carbone	2,55	
				/	/	TRP286(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	5,70	
				/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	4,36	
				/	/	TRP286(A)		Pi-Pi Stacked	4,70	
				/	/	TYR341(A)		Pi-Pi Stacked	4,24	
				/	/	TYR124(A)		Pi-Pi T-shaped	5,48	
				/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	5,43	
				C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	4,08	
				C	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	3,92	
				/	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl	4,29	
16	L26	-8.916	3.755	N	OE1	GLU202(A)	Liaison hydrogène	Electrostatique	Attractive charge	5,05
				O	H2	HOH956(A)		Conventionnelle	2,44	
				H	O	HOH955(A)		Carbone	2,63	
				H	O	HOH931(A)		Carbone	2,65	
				H	O	HOH955(A)		Carbone	2,51	
				H	O	HOH728 (A)		Carbone	2,57	
				O	HA1	GLY448(A)		Carbone	2,68	
				H	O	TYR341(A)		Carbone	2,52	
				N	/	TRP86(A)	Electrostatique	Pi-Cation	431	
				N	/	TRP86(A)		Pi-Cation	4,01	
				O	/	TRP86(A)		Pi-Anion	4,93	
				O	/	TRP86(A)		Pi-Anion	4,16	
				O	/	TRP86(A)		Pi-Anion	3,33	
				/	/	TYR341(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	3,83	
				/	C,O,N	TYR341(A) – GLY342(A)		Amide-Pi Stacked	4,43	
				/	C,O,N	TYR341(A) – GLY342(A)		Amide-Pi Stacked	4,24	
				/	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	4,53	
11	L27	-9.057	3.425	O	H1	HOH731(A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,57	
				/	O	HOH953 (A)		Pi-Donor	3,83	
				H	O	HOH952(A)		Carbone	2,50	
				O	HA2	GLY121(A)		Carbone	2,32	
				H	OH	TYR124(A)		Carbone	2,60	
				/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked	4,37	
				/	/	TRP86(A)		Pi-Pi Stacked	4,79	

			/	/	TYR337(A)	Hydrophobique	Pi-Pi Stacked	4,16
			/	/	PHE338(A)		Pi-Pi Stacked	5,34
			/	/	TYR341(A)		Pi-Pi Stacked	5,82
		C	/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,53
		C	/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,69
		C	/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,26
		C	/	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	3,71
		/	/	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	4,58
		C	/	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl	4,52
		/	/	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl	4,26
		C	/	/	HIS447(A)		Pi-Alkyl	4,71

- Résultats de dynamique moléculaire des ligands L3, L22 avec 4EY7 :

Tableau III.S2 : S-Score, RMSD et interactions entre les composés L3, L22 et Donepezil avec les résidus du site actif de l'AChE (PDB ID : 4EY7).

Composé	S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs					
			Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type	Distance (Å)
L3	-9,522	2,043	O	H1	HOH952	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,94
			O	H2	HOH953		Conventionnelle	1,75
			N	H1	HOH956		Conventionnelle	1,99
			H	O	HOH839		Carbone	2,65
			H	O	HOH793		Carbone	2,85
			H	O	HOH839		Conventionnelle	1,93
			O	HH	TRP72		Conventionnelle	2,99
			H	/	TRP86	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,90
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,77
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,80
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,87
			/	/	TYR337		Pi-Pi Stacked	3,75
			/	/	TYR341	Liaison hydrogène	Pi-Pi Stacked	4,51
			/	/	TYR341		Pi-Pi Stacked	4,58
			O	H2	HOH729		Pi-Pi Stacked	4,81
			O	H1	HOH839		Conventionnelle	1,52
			O	H2	HOH955		Conventionnelle	2,06
			/	O	HOH728		Conventionnelle	2,92
			H	O	GLY121		Pi-Donor	4,17
			O	HN	GLY120		Carbone	2,91
			O	HA1	GLY121		Conventionnelle	2,74
			Carbone	2,98				

L22	-9,231	2,563	O	HA2	GLY342	Hydrophobique	Carbone	2,42
			O	HA2	TYR341		Carbone	2,95
			H	O	TYR124		Carbone	2,93
			H	OH	TRP86		Carbone	2,72
			H	/	TRP286		Pi-Sigma	2,83
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,44
			/	/	TYP337		Pi-Pi Stacked	5,27
			/	/	HIS447		Pi-Pi T-Stacked	5,56
			/	/	HIS447		Pi-Pi T-Stacked	5,44
			/	/	TYP337		Pi-Pi T-Stacked	5,89
			C	/	ILE451		Alkyl	5,29
			C	/	HIS447		Pi-Alkyl	3,90
			C	/	TRP86		Pi-Alkyl	4,01
			/	/	TRP286		Pi-Alkyl	4,58
			C	/	TYP337		Pi-Alkyl	4,36
			/	/	TYR341		Pi-Alkyl	4,81
Lréf	-11,489	0,408	OD2	N14	ASP74	Electrostatique	Attractive charge	4,94
			OD2	N14	ASP74		Attractive charge	4,94
			O	H14	HOH856	Liaison hydrogène	Conventionnelle	1,79
			O	H14	HOH856		Conventionnelle	1,79
			O	H171	HOH881		Carbone	3,00
			O	H171	HOH931		Carbone	2,67
			O	H171	HOH881		Carbone	3,00
			O	H171	HOH931		Carbone	2,67
			O	/	HOH955		Pi-Donor	3,64
			O	/	HOH955		Pi-Donor	3,64
			HN	O24	PHE295		Conventionnelle	2,02
			HN	O24	PHE295		Conventionnelle	2,02
			HA	O24	VAL294		Carbone	2,89
			HA	O24	VAL294		Carbone	2,89
			OH	H131	TYR124	Hydrophobique	Carbone	2,71
			OH	H131	TYR124		Carbone	2,71
			O	H262	SER293		Carbone	2,85
			O	H262	SER293		Carbone	2,85
			OH	H283	TYR72		Carbone	2,46
			OH	H283	TYR72		Carbone	2,46
			/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,07
			/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	3,77
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,92
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,83
			/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	4,07
			/	/	TRP86		Pi-Pi Stacked	3,77
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	4,92
			/	/	TRP286		Pi-Pi Stacked	3,83

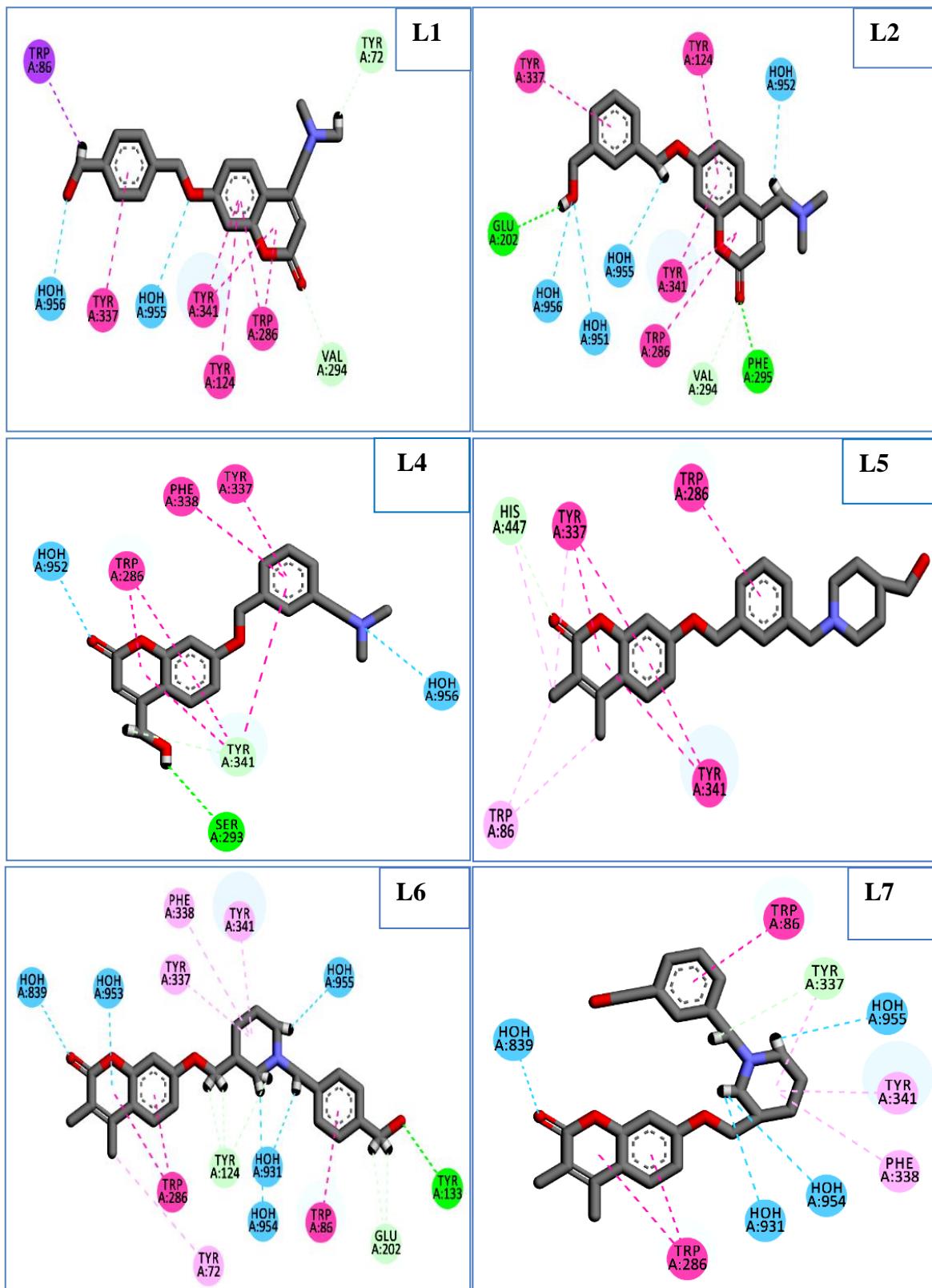
- Résultats de calcul de docking des analogues de L3, L22 avec les résidus du site actif de l'enzyme 4EY7.

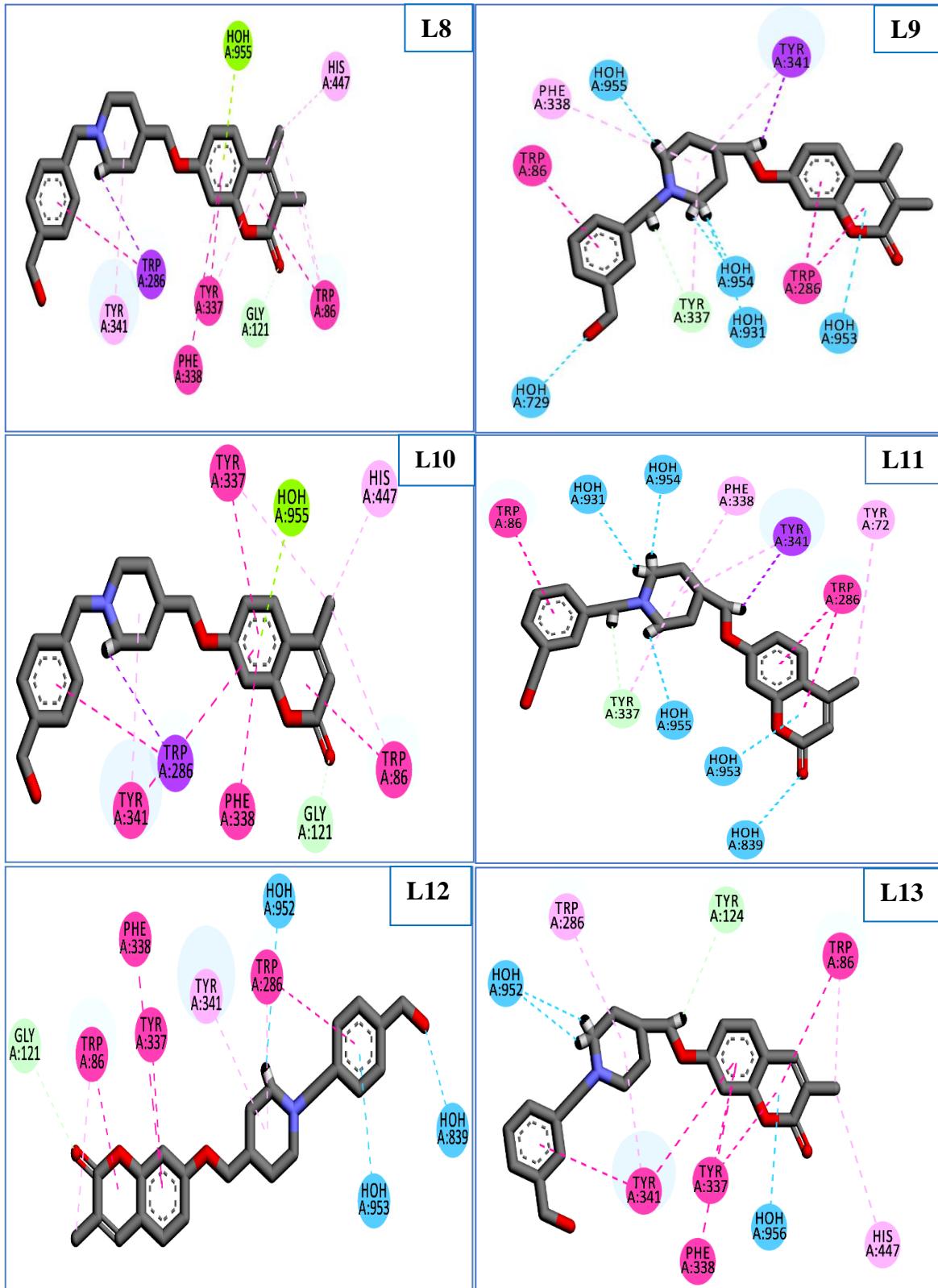
Tableau III.S3 : Score S (énergie), RMSD et interactions entre les analogues de L3, L22 avec les résidus du site actif de l'enzyme 4EY7.

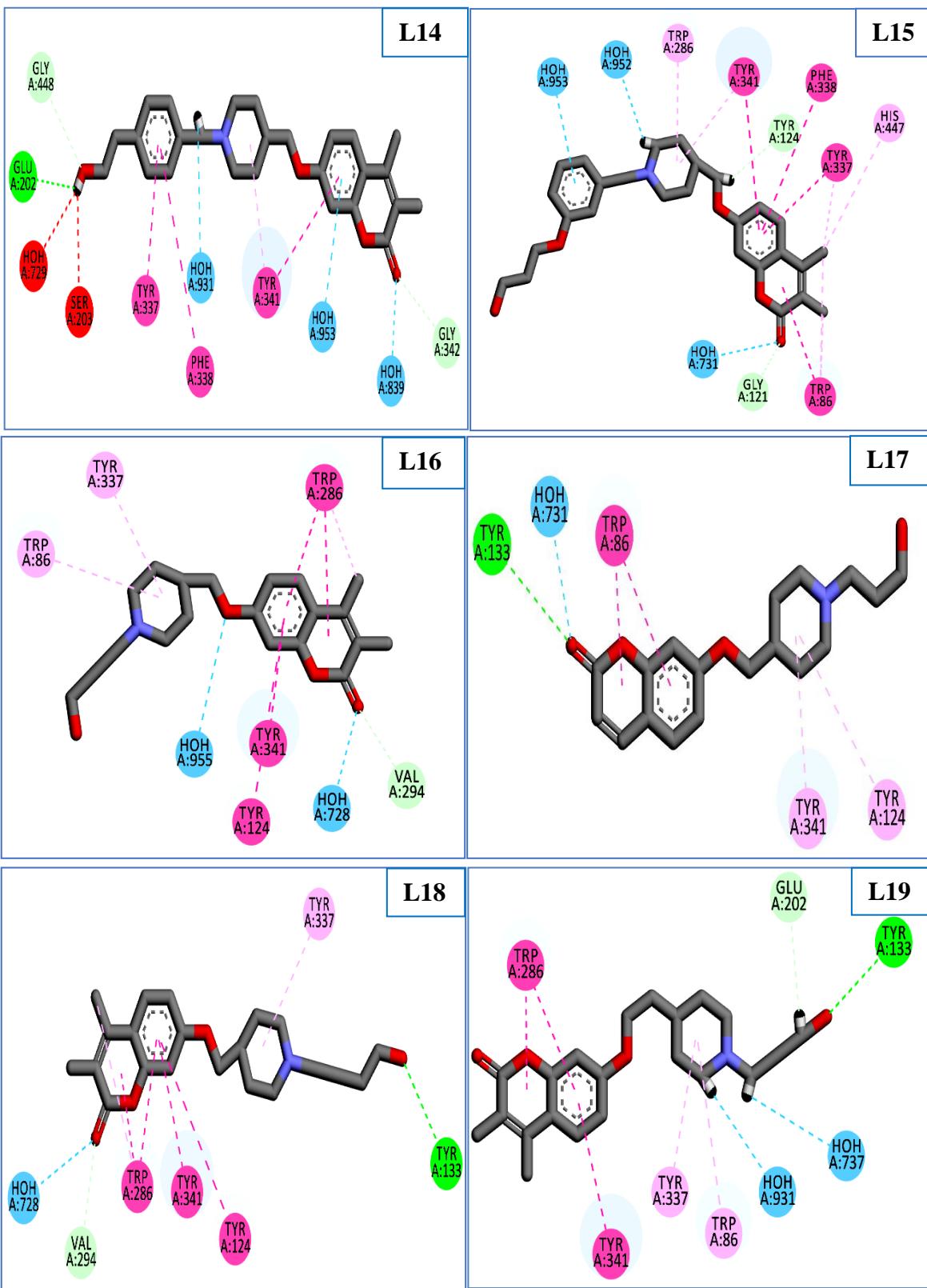
Composé	S-Score (kcal/mol)	RMSD (Å)	Liaisons entre atomes de composés et résidus de sites actifs					
			Atome de composé	Atome de cible	Résidus de récepteur	Catégorie	Type	Distance (Å)
A1	-9,229	1,796	H	O	HOH955(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,86
			/	O	HOH953(A)		Pi-donner	4,03
			N	H2	SER293 (A)		Conventionnelle	2,94
			H	O	GLU202(A)		Conventionnelle	2,48
			H	OE2	GLU202(A)		Carbone	3,02
			H	OE1	SER293 (A)		Carbone	2,38
			H	O	TYR341(A)		Carbone	2,68
			H	O	TRP286(A)		Carbone	2,61
			/	/	TRP286(A)	Hydrophobique	Pi-PiStacked	5,27
			/	/	TRP341(A)		Pi-PiStacked	4,83
			/	/	TRP341(A)		Pi-PiStacked	4,01
			/	/	TRP286(A)		Pi-PiStacked	4,49
			/	/	TYR337(A)		Pi-PiStacked	4,22
			/	/	PHE338(A)		Pi-PiStacked	5,55
			/	/	TRP86(A)		Pi-Pi T-shaped	5,52
			C	/	TYR124(A)		Pi-Alkyl	5,07
			C	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl	4,42
A2	-9,057	2,062	H	O	HOH731(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,97
			H	O	HOH955(A)		Carbone	2,91
			O	H2	HOH793(A)		Conventionnelle	2,91
			/	O	HOH953(A)		Pi-Donor	3,60
			O	H1	HOH953(A)		Conventionnelle	2,45
			O	H2	HOH954(A)		Conventionnelle	3,05
			N	H2	HOH956(A)		Conventionnelle	3,00
			H	OE1	GLU202(A)		Carbone	2,38
			H	O	TYR341(A)		Carbone	2,46
			/	/	TRP286(A)	Hydrophobique	Pi-PiStacked	4,98
			/	/	TRP286(A)		Pi-PiStacked	5,17
			/	/	TRP286(A)		Pi-PiStacked	4,13
			/	/	TRP286(A)		Pi-PiStacked	5,30
			/	/	TYR337(A)		Pi-PiStacked	4,15
			/	/	PHE338(A)		Pi-PiStacked	5,47
			/	/	TYR341(A)		Pi-PiStacked	3,97
			/	/	TRP86(A)		Pi-PiStacked	5,51
			O	H1	HOH731(A)	Liaison hydrogène	Conventionnelle	2,50
			O	H2	HOH839(A)		Conventionnelle	2,66
			O	H1	HOH953(A)		Conventionnelle	2,53
			O	HH	TYR341(A)		Conventionnelle	3,06
			O	HA2	GLY121(A)		Carbone	2,30
			H	O	TYR341(A)		Carbone	2,52

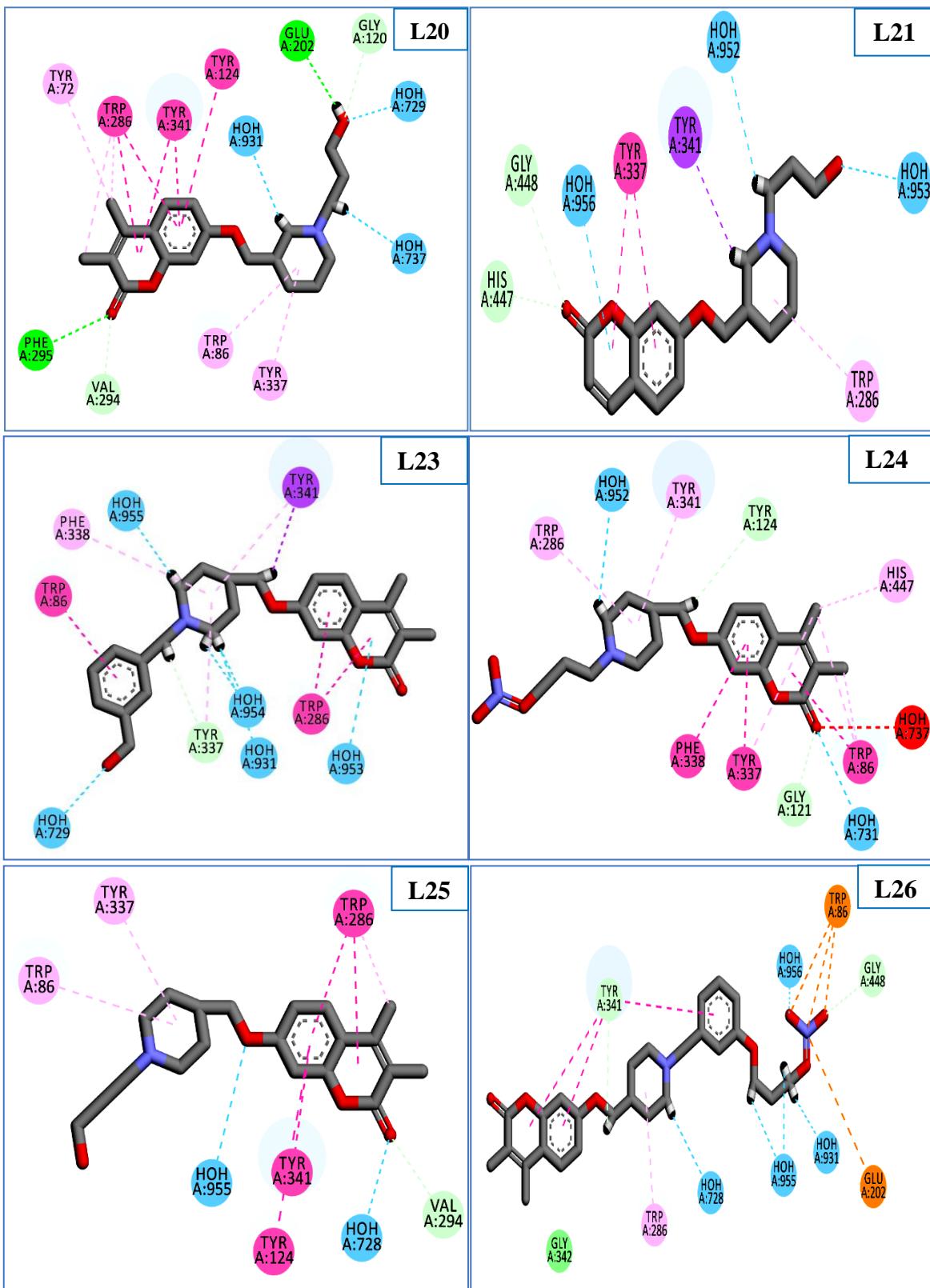
A'1	-9,220	1,740	H	/	TRP286(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,71
			S	/	TYR341(A)		Pi-Sulfur	3,67
			/	O	HOH955(A)		Pi-Lone Pair	2,96
			/	/	TRP86(A)		Pi-PiStacked	4,32
			/	/	TRP86(A)		Pi-PiStacked	4,57
			/	/	TYR337(A)		Pi-PiStacked	4,33
			/	/	PHE338(A)		Pi-PiStacked	5,56
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi T-shaped	5,27
			/	/	TRP286(A)		Pi-Pi T-shaped	5,80
			C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,94
			C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,52
			C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	3,80
			C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,10
			C	/	TYR337(A)		Pi-Alkyl	4,85
			/	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl	4,58
				/	HIS447(A)		Pi-Alkyl	4,69
A'2	-9,231	2,110	O	/	PHE338(A)	Electrostatique	Pi-Anion	4,01
			O	/	TYR341(A)		Pi-Anion	3,72
			H	O	HOH952(A)	Liaison hydrogène	Carbone	2,67
			O	H1	HOH728 (A)		Conventionnelle	2,93
			O	H2	HOH728 (A)		Conventionnelle	2,74
			O	H1	HOH731 (A)		Conventionnelle	2,29
			O	H1	HOH805 (A)		Conventionnelle	2,90
			O	H1	HOH839 (A)		Conventionnelle	2,87
			O	H1	HOH953 (A)		Conventionnelle	2,23
			O	HA2	GLY121(A)		Carbone	2,22
			H	/	TYR341(A)	Hydrophobique	Pi-Sigma	2,85
			/	/	TRP86(A)		Pi-PiStacked	4,33
			/	/	TRP86(A)		Pi-PiStacked	4,41
			/	/	TYR337(A)		Pi-PiStacked	4,20
			/	/	PHE338(A)		Pi-PiStacked	5,61
			C	/	TRP86(A)		Pi-PiStacked	5,29
			C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,89
			C	/	TRP86(A)		Pi-Alkyl	4,10
			/	/	TYP124(A)		Pi-Alkyl	4,04
			/	/	TRP286(A)		Pi-Alkyl	5,42
			/	/	TYR341(A)		Pi-Alkyl	4,36
			C	/	HIS447(A)		Pi-Alkyl	4,41
			S	/	TYR341(A)	Autre	Pi-Sulfur	4,54

Figure III.S1 : Les interactions des autres ligands avec les résidus de l'enzyme 4EY7.









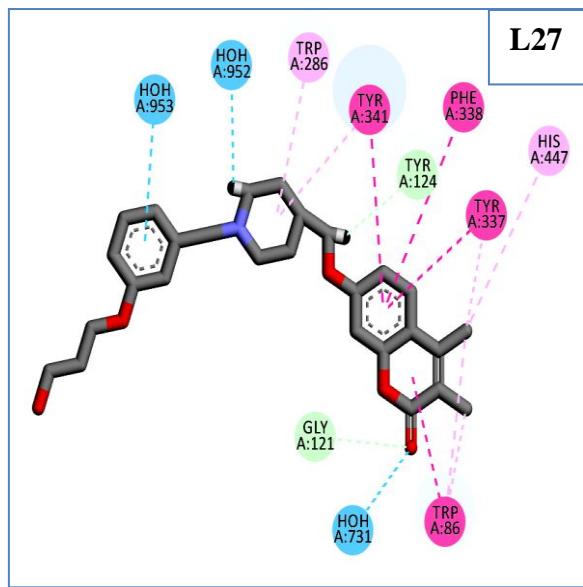
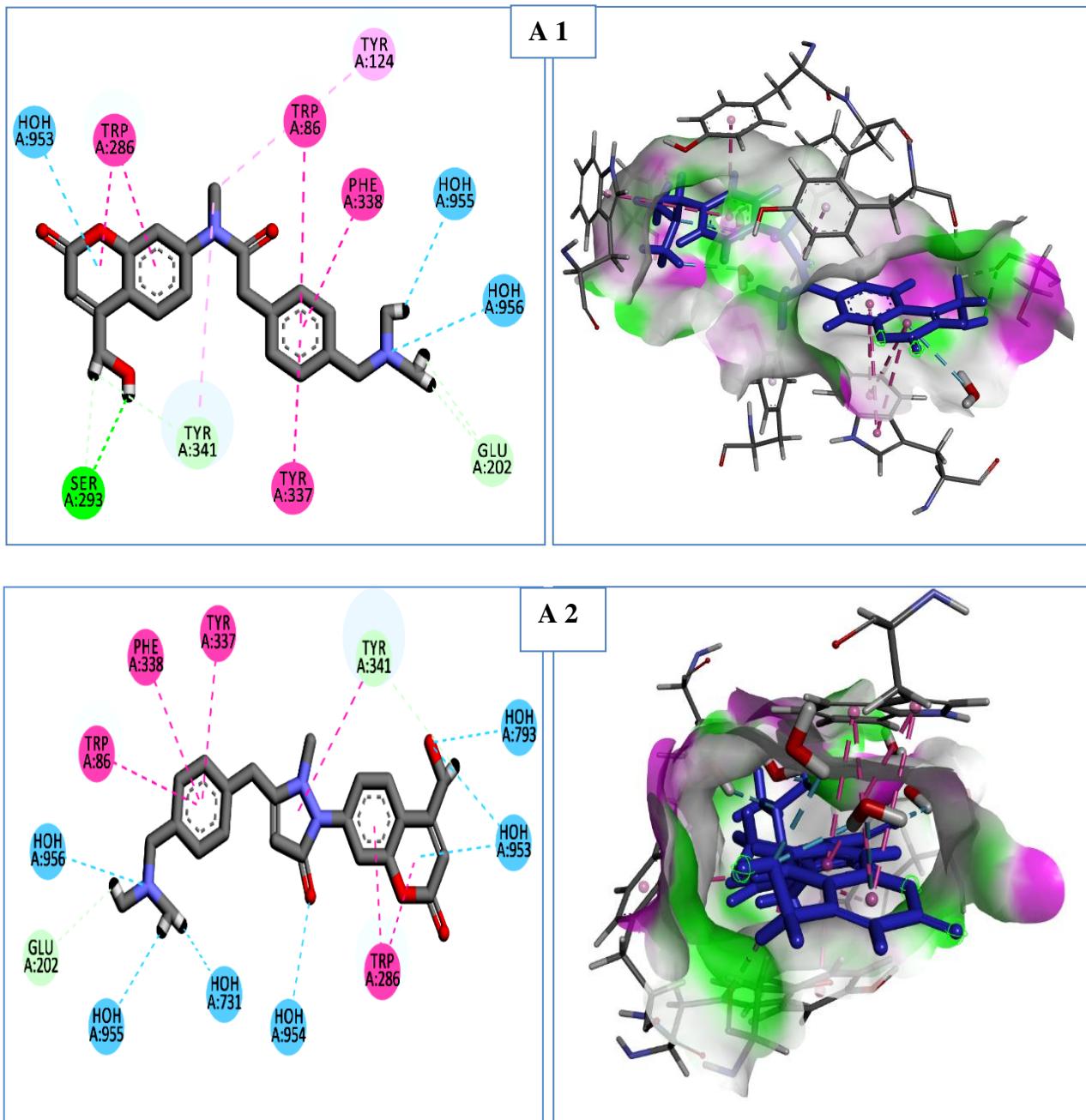


Figure III.S2 : Les interactions des analogues avec les résidus de l'enzyme 4EY7.



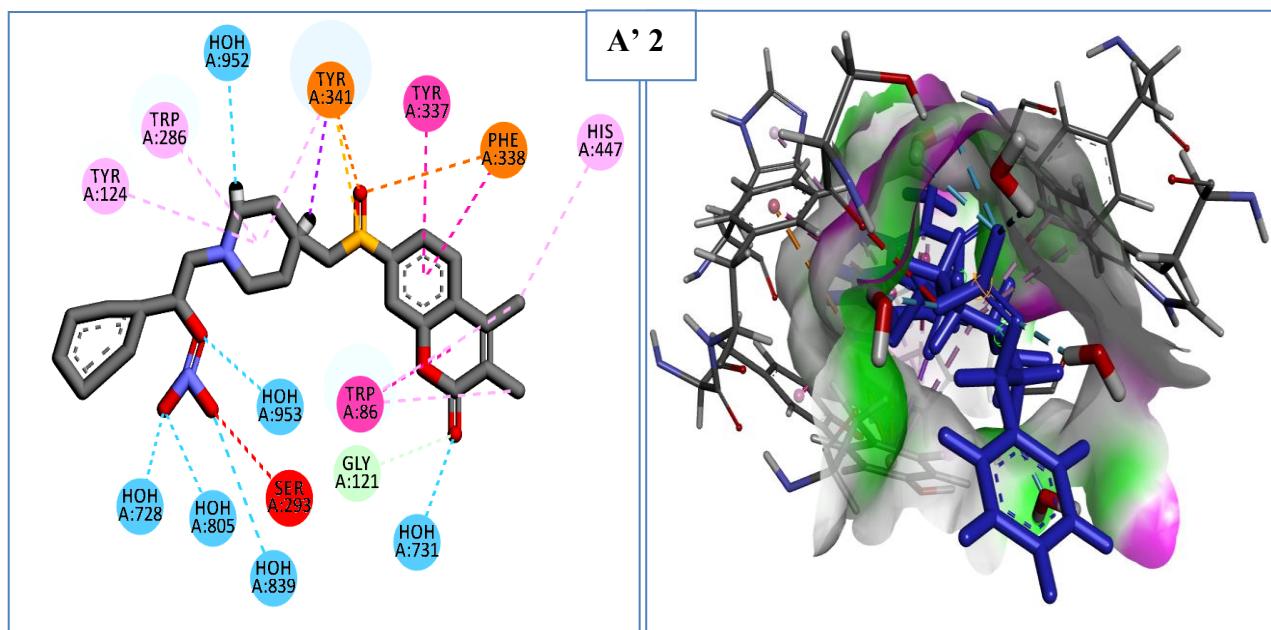
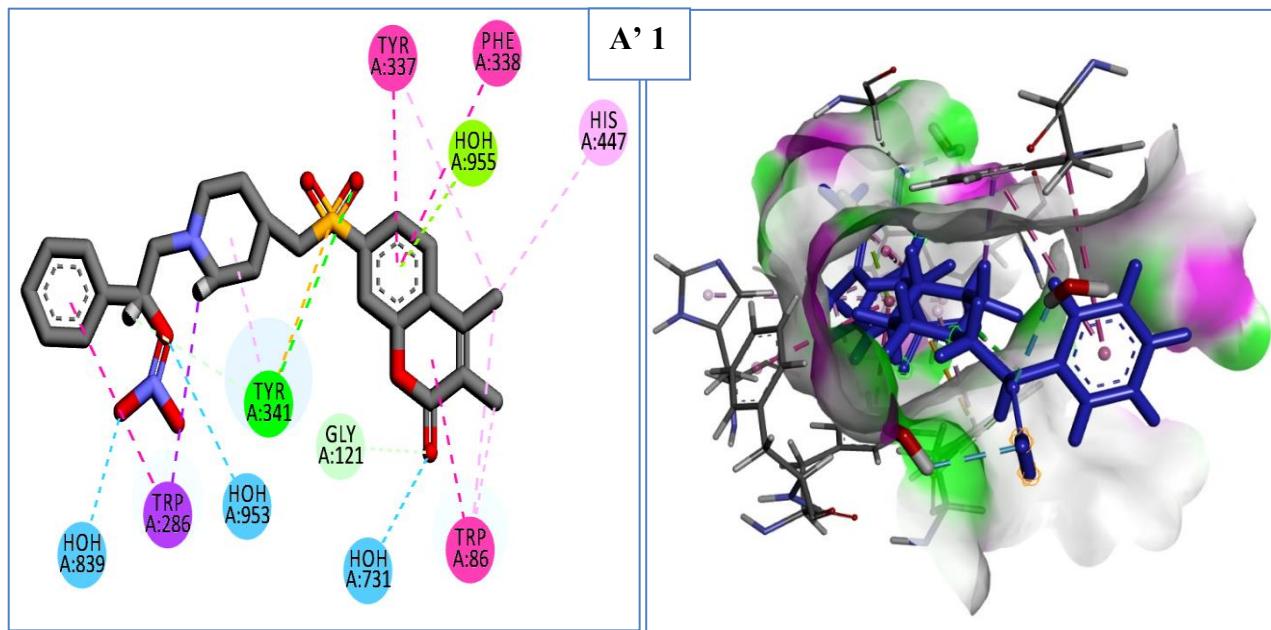
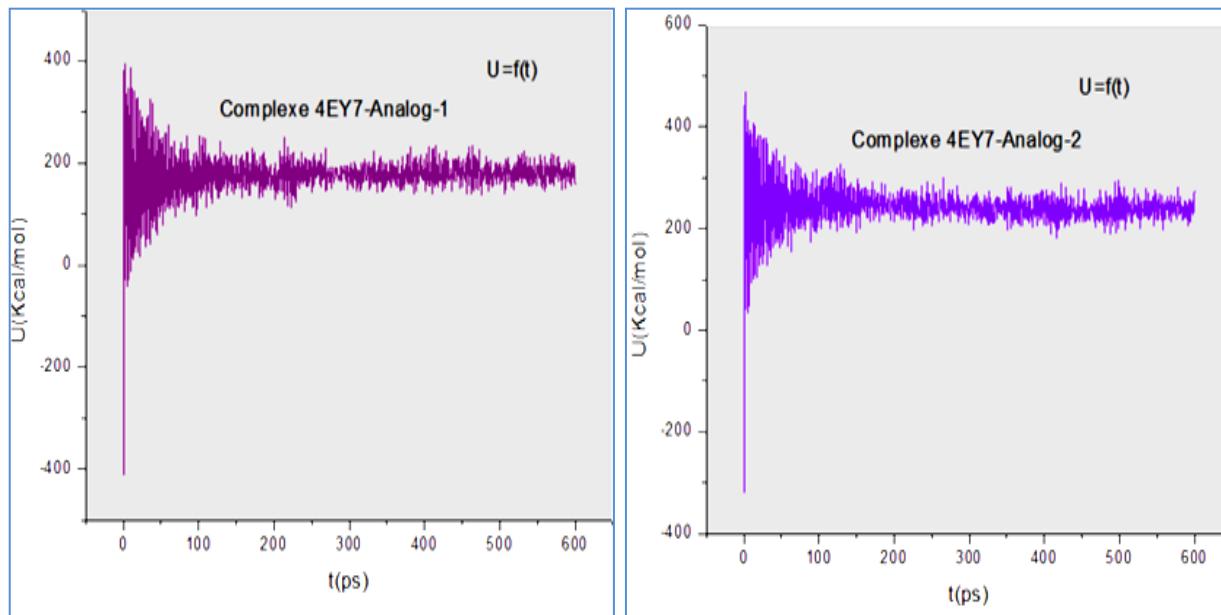
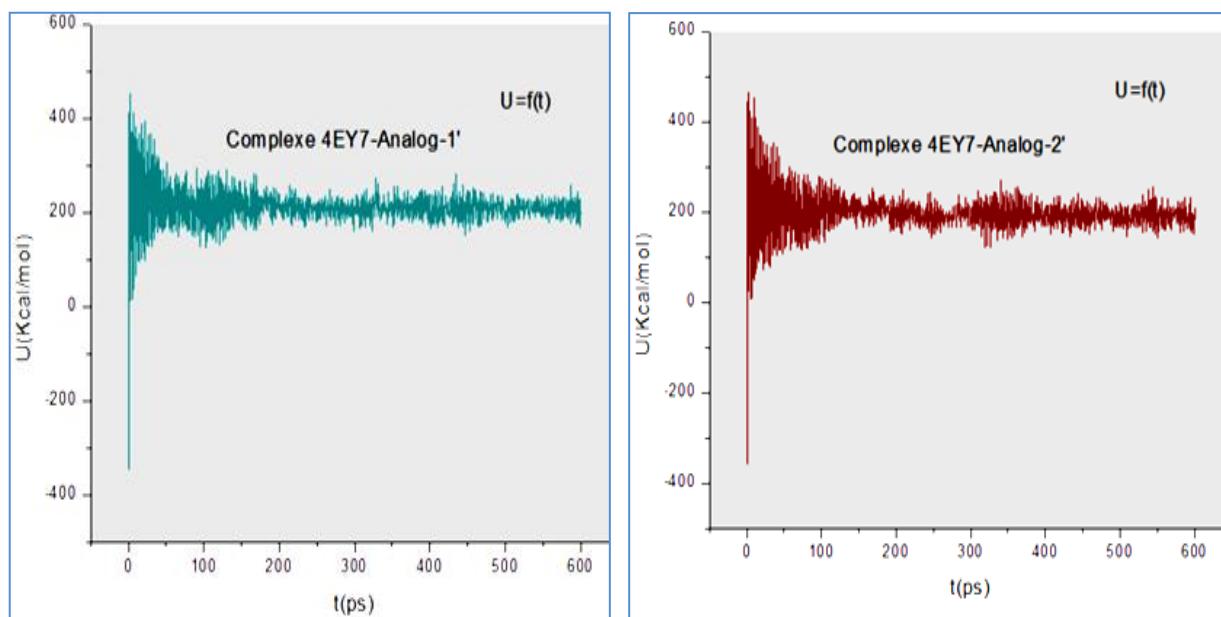


Figure III.S3 - Variation de l'énergie potentielle en fonction du temps des complexes 4EY7 – des analogues.

- Résultats de dynamique moléculaire de stabilité des complexes 4EY7-A1 et 4EY7-A2.



- Résultats de dynamique moléculaire de stabilité des complexes 4EY7-A'1 et 4EY7-A'2.





تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لإنجاز بحث

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

أنا الممضى أسفه،

السيد(ة): طارود خيم اكرادع

الصفة: طالب سنة ثانية ماستر كيمياء
تخصص: كيمياء بيئية

الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: ٤٠٠٩٦٦٠٥٣١٥٣٢٠٢٤
المسجل بكلية: كلية العلوم قسم: علوم الحاسوب والمكلف

بانجاز أعمال بحث : منكرة ماستر في الكيمياء

عنوانها: Etude des différents modes d'interaction entre une
nouvelle Chalcocite et des sulfures alcaliniques et l'ACHE par les méthodes
de la modélisation moléculaire

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

التاريخ: ٢٠٢٥/٠٥/٢٥

امضاء المعنى بالمر