

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Béjaia



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière Sciences Biologiques
Spécialité Pharmaco-toxicologie

Réf.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Theme

**Étude par docking moléculaire de l'effet
antiacétycholinesterase des composés phénoliques dans la
maladie d'Alzheimer**

Présenté par : AMRIOU Amel et BAUCHE Melissa

Soutenu le : 27 Juin 2023

Devant le jury composé de :

Mme KHAMTACHE Epse ABDERRAHIM S.

M.C.A

Encadrante

Mme YAHIAOUI S.

M.A.B

Co-Encadrante

Mme BOUBELLOUTA H.

M.A.A

Présidente

Mr BRIBI N.

M.C.A

Examineur

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études;

A mes chères sœurs et frère pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral;

À mon cher fiancé, Pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse, son soutien et ses prières tout au long de mon parcours, ce mémoire t'est dédié. Avec gratitude,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire;

A mes chers amis qui ont toujours étaient là pour moi;

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

Merci d'être toujours là pour moi.

Amel

Dédicaces

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers mes parents pour leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours universitaire.

Leurs encouragements, leur amour inconditionnel et leurs sacrifices ont été les piliers qui m'ont permis d'atteindre ce moment important de ma vie.

Merci à mes frères et soeurs pour leur amour, leur compréhension et leurs encouragements. À Selena, tu es plus qu'une soeur pour moi.

À mes amis pour leur soutien inconditionnel.

À toi, qui a toujours été là. Merci, pour tout ce que tu es et pour tout ce que tu fais pour moi.

Ainsi, je souhaite vous dédier ce travail pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Que chaque page de ce mémoire soit une humble marque de mon amour et de ma reconnaissance envers vous. Votre soutien indéfectible a été la clé de cette réalisation.

Melissa

Remerciements

Qu'il nous soit permis ici de dire notre gratitude
À ceux qui nous ont donnée beaucoup de soin à l'élaboration de ce
modeste travail

À nos encadrentes Mme KHAMTACHE Epse ABDERRAHIM S et Mme YAHIAOUI S,

Nous tenons à remercier exceptionnellement nos encadrantes pour leur soutien permanent, leurs conseils, leurs orientations, leurs disponibilité, leurs aides et leurs solidarité. C'est un plaisir et un honneur de travailler à vos côtés. Nous garderons de vous l'image de maîtres dévoué, patient et serviable.

À notre président de jury, Mme BOUBELOUTA H,

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples responsabilités. Vous nous donnez l'occasion de profiter de vos connaissances et nous vous témoignons toute notre reconnaissance pour la disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Au membre de jury, Mr BRIBI N,

Pour avoir accepté malgré vos occupations de juger ce travail, recevez cher maître nos sincères remerciements. Vous nous donnez là encore l'occasion de bénéficier de vos connaissances scientifiques.

Votre présence et vos remarques nous honorent.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Synthèse bibliographique

I. Alzheimer	2
I.1 Définition.....	2
I.2 Les symptômes cliniques	2
I.2.1 Symptômes cognitifs.....	2
I.2.2 Symptômes comportementaux et psychologiques.....	2
I.2.3 Symptômes physiques.....	3
I.3 Physiopathologie.....	3
I.4 Diagnostic.....	5
I.5 Traitement.....	6
II. L'acétylcholinestérase	7
II.1 Définition.....	7
II.2 Role	7
II.3 Structure	7
III. Les composés phénoliques	8
III.1 Généralités	8
III.2 Les voies de biosynthèses des polyphénols	9
III.3 Classification Des polyphénols	9
III.3.1 Les flavonoïdes	10
IV. Généralités sur le criblage virtuel	11
IV.1 Définition	11
IV.2 Types de criblage virtuel.....	11
IV.2.1 Le criblage virtuel "ligand-based"	11
IV.3 Le Docking moléculaire	13
IV.4 Outils du Docking Moléculaire.....	14
IV.5 Notion de scoring	15
IV.6 Interactions moléculaires	15

IV.6.1	Interactions H-bond (liaisons hydrogène)	15
IV.6.2	Interactions électrostatiques.....	16
IV.6.3	Interactions hydrophobes.....	16
IV.6.4	Interactions de Van der Waals	16
IV.6.5	Interactions π - π	16
IV.7	Filtrage ADME-Tox et règle de Lipinski.....	16

Partie pratique

V.	Matériel et méthode	19
V.1	Matériel informatique	19
V.2	Logiciels	19
V.2.1	PyRx.....	19
V.2.2	Open Babel.....	19
V.2.3	ChemDraw.....	20
V.2.4	PyMol.....	20
V.2.5	Excel	20
V.3	Bases de données	20
V.3.1	Protein Data Bank (PDB).....	20
V.3.2	PubChem	21
V.4	Serveur Molinspiration.....	21
V.5	Méthode.....	22
V.5.2	Préparation des molécules.....	22
V.5.3	Docking moléculaire	22
V.5.4	Tests de fiabilité du programme de docking	23
VI.	Résultats et discussion.....	24
VI.1	Analyse des énergies d'interaction (ΔG).....	24
VI.2	Tests de fiabilité du programme de docking	25
VI.2.1	Le test RMSD	25
VI.2.2	Test de Coefficient de corrélation (R^2)	26
VI.3	Filtrage ADME.....	28
VI.4	Analyse visuelle	30
	Conclusion	32
	Références.....	33
	Annexes	
	Résumé	

Liste des abréviations

Abréviation	signification
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini Mental Score Examination
IADL	Instrumental Activity Of Daily Living
ADL	Activity of Daily Living
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NMDA	Acide N-Méthyl-D-aspartique
ACHE	Acétylcholine Estérase
ACH	Acétyl choline
Å	Angstrom
SER	Sérine
GLU	Glutamate
HIS	Histidine
TYR	Tyrosine
OP	Organophosphorés
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
XO	Xanthine Oxydase
COX	Cyclo-Oxygénase
C	Carbone
H	Hydrogène
ADME-TOX	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion , Toxicité
2D	Structure bidimensionnelle
DA	Dalton
LOGP	Coefficient de partition
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
ACE2	Angiotensin-converting Enzyme 2

Liste des Figures

Figure 1: Illustration comparative d'un cerveau sain (a) et d'un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (b) .	5
Figure 2: Hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine.	7
Figure 3: Structure de l'AChE .	8
Figure 4: Structure générale des flavonoïdes	10
Figure 5: Image illustrative du criblage virtuel "ligand-based"	12
Figure 6: illustration du criblage virtuel " Structure-based "	13
Figure 7: interaction ligand-molécule par docking moléculaire.	14
Figure 8: commande réalisé par le logiciel Pymol.	23
Figure 9: Illustration de la corrélation entre les IC50 des composés phénoliques et leur ΔG .	27
Figure 10: illustration des différentes liaisons observés via la logiciel PyMol, ces liaisons sont décrite comme suite: Liaisons hydrogènes (A), hydrophobes (B) et électrostatique (C)	30
Figure 11: Résultats du docking avec la lutéoline.	40
Figure 12: Résultats du docking avec la quercétine.	40
Figure 13: Résultats du docking avec la didymin.	41
Figure 14: Résultats du docking avec la myricetin.	41
Figure 15: Résultats du docking avec l'hyspéridine.	41
Figure 16: Résultats du docking avec la naringenin.	41
Figure 17: Résultats du docking avec l'apegenin.	42
Figure 18: Résultats du docking avec l'epigalloctechin.	42
Figure 19: Résultats du docking avec le kaempférol.	42
Figure 20: Résultats du docking avec la rutine.	43

Liste des Tableaux

Tableau I : Coordonnées de la Grid Box	23
Tableau II: Résultats d'énergie d'interaction réalisé par PyRx.	24
Tableau III: résultats des tests RMSD.....	26
Tableau IV: résultats du docking moléculaires des composés phénolique ainsi que les valeurs IC50 extraite de la littérature.....	27
Tableau V: Résultats du filtrage ADME selon les règles de Lipinski.	29

Introduction

Introduction

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive qui affecte la mémoire, la cognition et le fonctionnement quotidien des individus touchés. En raison de sa prévalence croissante et de son impact considérable sur la qualité de vie des patients et de leurs familles, la recherche sur de nouveaux traitements potentiels pour cette maladie est d'une importance cruciale (**Gongoux-Trabelsi, 2007;Kumar *et al.*, 2023**).

L'un des mécanismes clés impliqués dans la progression de la maladie d'Alzheimer est lié à l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, responsable de la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel dans le système cholinergique. Les médicaments actuellement disponibles pour traiter la maladie d'Alzheimer sont principalement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, mais leur efficacité et leurs effets secondaires limitent leur utilisation (**Walczak-Nowicka *et al.*, 2021;Barone, 2021**).

Dans ce contexte, l'étude des composés phénoliques, présents dans de nombreux aliments et plantes, a suscité un intérêt croissant en raison de leurs propriétés potentiellement bénéfiques pour la santé, notamment leur capacité à inhiber l'activité de l'acétylcholinestérase. Le docking moléculaire qui est une method informatique, permet de prédire l'interaction entre ces composés d'origine naturel et la cible moléculaire, et offre une approche prometteuse pour étudier l'effet anti-acétylcholinestérase des composés phénoliques (**Peitzika *et al.*, 2023;Lopez-Corona *et al.*, 2022**).

Ainsi, le présent mémoire se propose d'explorer par le biais du docking moléculaire l'interaction des composés phénoliques avec l'enzyme acétylcholinestérase, en évaluant leur potentiel inhibiteur.

L'objectif principal est de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents et d'identifier de nouveaux composés phénoliques pouvant servir de base pour le développement de traitements potentiels de la maladie d'Alzheimer.

Cette étude contribuera à élargir les connaissances sur les interactions moléculaires entre les composés phénoliques et l'acétylcholinestérase, fournissant ainsi des informations précieuses pour la conception de médicaments ciblés et le développement de stratégies thérapeutiques plus efficaces pour la maladie d'Alzheimer (**Kontoyianni, 2017;Tran *et al.*, 2021**).

Synthèse

bibliographique

I. Alzheimer

I.1 Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des affections neuro-dégénératives les plus répandues et les plus préoccupantes de notre époque (**Gongoux-Trabelsi, 2007;OMS, 2023**).

Elle a été décrite pour la première fois en 1906 par le médecin allemand Alois Alzheimer, d'où son nom. Cette maladie chronique et progressive affecte principalement les fonctions cognitives, provoquant des troubles de la mémoire, de la pensée et du comportement (**Hardy, 2006;Shampo et al., 2013**).

La maladie d'Alzheimer est souvent associée au vieillissement, mais elle peut également toucher des personnes plus jeunes. Elle représente un fardeau considérable pour les patients, leur famille et la société dans son ensemble, en raison de son impact sur la qualité de vie, la fonctionnalité et l'autonomie des personnes atteintes (**Soldan et al., 2013;Hardy, 2006**).

Dans les sections suivantes, on illustre les différents aspects de cette maladie, en commençant par les symptômes, les causes suivies par une brève description de son diagnostic et les traitements utilisés.

I.2 Les symptômes cliniques

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer se manifestent lentement et évoluent au fil du temps. La compréhension des symptômes de la maladie d'Alzheimer revêt une importance primordiale dans le cadre d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate. Cette compréhension permet de mettre en place rapidement un traitement approprié, d'accéder à des ressources et à un soutien adapté, de planifier à long terme et de ralentir la progression des symptômes. Ces symptômes sont décrits comme suivant :

I.2.1 Symptômes cognitifs

Caractérisé par des troubles de la mémoire, des déficits de la pensée et de la compréhension, ainsi qu'une altération du langage et de la communication (**Kumar et al., 2023**).

I.2.2 Symptômes comportementaux et psychologiques

Des changements d'humeur et d'émotions se manifestent, ainsi qu'une perte d'initiative et d'intérêt chez les patients. Ces altérations émotionnelles, incluant des variations de l'humeur, des

symptômes dépressifs et de l'anxiété, s'accompagnent d'une diminution progressive de l'envie de s'engager dans des activités autrefois appréciées (**Eratne et al., 2018; Rigaud, 2001**).

I.2.3 Symptômes physiques

La maladie d'Alzheimer entraîne un déclin des fonctions motrices et des perturbations du sommeil chez les patients. Les symptômes incluent des difficultés à réaliser des tâches motrices complexes, une perte de coordination et des problèmes d'équilibre, ainsi que des problèmes de sommeil tels que l'insomnie et la somnolence diurne excessive (**Rigaud, 2001; Barone, 2021**).

I.3 Physiopathologie

Cette section dédiée à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer explore les mécanismes pathologiques qui se produisent au niveau cellulaire, tissulaire et organique, et qui sont responsables des symptômes cliniques. Les causes exactes de son apparition demeurent encore peu connues et les mécanismes responsables des lésions ne sont pas entièrement élucidés

En 1991, Les plusieurs groupes de chercheurs ont initié 3 hypothèses cités dans les paragraphes suivants. Ils observé deux types de lésions lors de leurs expériences sur les sujets décédés : des dépôts amyloïdes et des dégénérescences neuro-fibrillaires. Chacune de ces lésions est associée à une protéine spécifique : le peptide β -amyloïde pour les dépôts amyloïdes et la protéine tau phosphorylée pour les dégénérescences neuro-fibrillaires (**Barone, 2021; Eratne et al., 2018**).

Hypothèse de la cascade amyloïde : Cette hypothèse suggère que l'accumulation de plaques amyloïdes est le principal déclencheur des autres altérations observées dans la maladie d'Alzheimer (**cteuillot, 2019**). Ces plaques sont formées par l'agrégation de peptides bêta-amyloïdes, qui se regroupent pour former des dépôts entre les cellules nerveuses, perturbant ainsi les connexions neuronales et peuvent induire une production excessive de radicaux libres. Ces derniers sont des molécules hautement réactives qui peuvent causer des dommages oxydatifs aux cellules environnantes, y compris les neurones (**Eratne et al., 2018; Barone, 2021**)

Cette accumulation peut déclencher une réponse inflammatoire par les cellules immunitaires du cerveau, appelées microglies, qui s'activent et libèrent des substances inflammatoires (**Barone, 2021**).

L'hypothèse du tau hyper-phosphorylé : Cette hypothèse postule que la sur-phosphorylation de la protéine tau est un facteur essentiel dans la formation des dégénérescences neuro-fibrillaires, ce qui induit une accumulation anormale de cette protéine, et provoquant des enchevêtrements dans les neurones qui perturbent leur fonctionnement et cause leur dégradation (**Bhushan et al., 2018**).

Synthèse bibliographique

Hypothèse dysfonctionnement du système cholinergique : l'altération progressive de ce réseau de neurones utilisant l'acétylcholine comme neurotransmetteur, entraîne une altération de la signalisation cholinergique. Cette altération est principalement observée dans une région du cerveau appelée le noyau basal de Meynert, qui est responsable de la production de l'acétylcholine (**Breijyeh et al., 2020**).

L'hypothèse du dysfonctionnement du système cholinergique est soutenue par plusieurs observations cliniques et expérimentales. Par exemple, les médicaments cholinergiques qui augmentent la disponibilité de l'acétylcholine dans le cerveau peuvent atténuer temporairement les symptômes de la maladie d'Alzheimer chez certains patients. De plus, des études post-mortem ont révélé une diminution marquée des neurones cholinergiques dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (**Barone, 2021**).

Cependant, il est important de noter que le dysfonctionnement du système cholinergique n'est qu'un aspect parmi de nombreux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de cette maladie. D'autres altérations, telles que l'accumulation de plaques amyloïdes et la formation de dégénérescences neuro-fibrillaires, interagissent également pour contribuer à la progression de la maladie.

La **Figure 1 (Breijyeh et al., 2020)** synthétise les hypothèses évoquées précédemment et met en évidence les différences entre un cerveau sain et un cerveau affecté par la maladie d'Alzheimer.

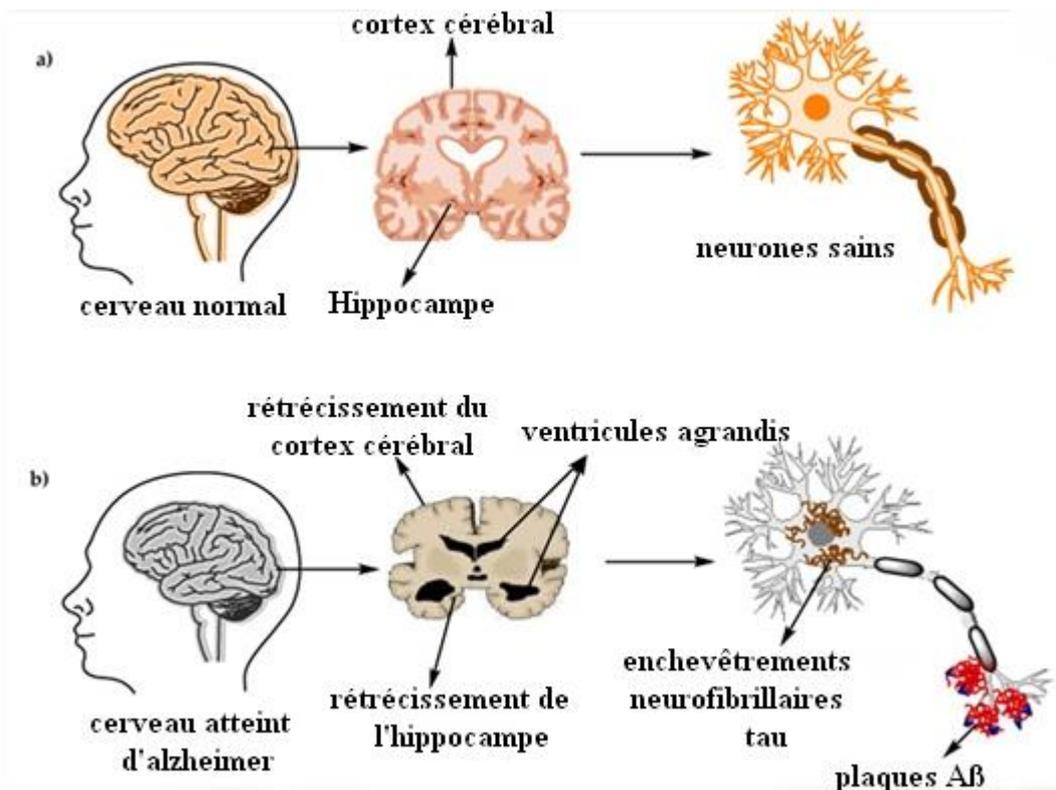


Figure 1: Illustration comparative d'un cerveau sain (a) et d'un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (b) (Breijyeh *et al.*, 2020).

I.4 Diagnostic

Cette section consacrée au diagnostic de la maladie d'Alzheimer explore les critères diagnostiques, les évaluations cliniques, les biomarqueurs émergents et les avancées récentes dans le diagnostic précoce. On va brièvement les citer comme suivant:

Le diagnostic probable de la maladie d'Alzheimer repose sur la mise en évidence progressive de troubles de la mémoire et d'au moins une autre fonction cognitive altérée, ayant un impact sur la vie quotidienne du patient pendant au moins six mois. L'évaluation neuropsychologique, notamment à l'aide du Mini Mental Score Examination (MMSE), est essentielle pour évaluer les capacités cognitives (Lisa Zeltzer, 2010).

L'évaluation fonctionnelle à l'aide des échelles IADL (Instrumental Activities of Daily Living) et ADL (Activities of Daily Living) permet d'évaluer l'impact des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes. L'évaluation psychique, l'examen clinique général et les examens d'imagerie cérébrale tels que l'IRM sont également recommandés pour le diagnostic. Des examens biologiques complémentaires peuvent être réalisés (Barone, 2021).

I.5 Traitement

Le traitement de la maladie d'Alzheimer constitue un défi majeur dans le domaine de la santé, nécessitant une implication multidisciplinaire, impliquant une approche holistique qui comprend la collaboration entre les professionnels de la santé, les aidants et les patients eux-mêmes. Étant donné l'absence de remède curatif à ce jour. Cependant, il existe des approches thérapeutiques visant à ralentir la progression de la maladie, à atténuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients. Dans cette section, nous explorerons les différentes modalités de traitement utilisées dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (**Cummings et al., 2002; Bhushan et al., 2018**).

Les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase: tels que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, sont couramment utilisés pour traiter les symptômes cognitifs de la maladie d'Alzheimer. Ils agissent en augmentant le taux d'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans la cognition, dans le cerveau (**Cummings et al., 2002; Marsool et al., 2023**).

L'antagoniste des récepteurs NMDA : Les médicaments comme la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA, peuvent être prescrits pour atténuer les symptômes de la démence modérée à sévère. Ils agissent en régulant le glutamate, un neurotransmetteur associé à l'excitotoxicité neuronale (**Massoud, 2007**).

Le traitement de la maladie implique la gestion des symptômes comportementaux et psychologiques, tels que l'agitation, l'anxiété et la dépression, par des interventions médicamenteuse comme l'usage des psychotropes, et non médicamenteuses, cela comprend l'utilisation de techniques de communication adaptées, d'activités stimulantes, de thérapies comportementales et d'interventions environnementales (**Bhushan et al., 2018**).

Soutien aux aidants : Il est crucial de fournir un soutien aux aidants familiaux qui s'occupent des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Cela peut inclure des programmes éducatifs, des groupes de soutien, des services de répit et des ressources pour les aider à faire face aux défis liés à la prise en charge d'un être cher atteint de la maladie (**Cummings et al., 2002**).

II. L'acétylcholinestérase

II.1 Définition

L'acétylcholinestérase est une enzyme largement répandue dans différents tissus conducteurs, tels que les nerfs, les muscles, ainsi que les tissus centraux et périphériques. Son rôle majeur consiste à catalyser la dégradation rapide de l'acétylcholine, un neurotransmetteur clé, au sein des voies cholinergiques du système nerveux. En effectuant cette hydrolyse, l'acétylcholinestérase régule efficacement la transmission nerveuse (Zivkovic *et al.*, 2023).

II.2 Role

L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme présente dans le corps qui joue un rôle crucial dans la modulation des niveaux d'acétylcholine (ACh) dans le système nerveux. Son principal rôle est de dégrader rapidement l'ACh après sa libération dans les synapses. L'AChE catalyse la décomposition de l'ACh en acétate et en choline comme l'illustre la **Figure 2** (Walczak-Nowicka *et al.*, 2021;Dvir *et al.*, 2010).

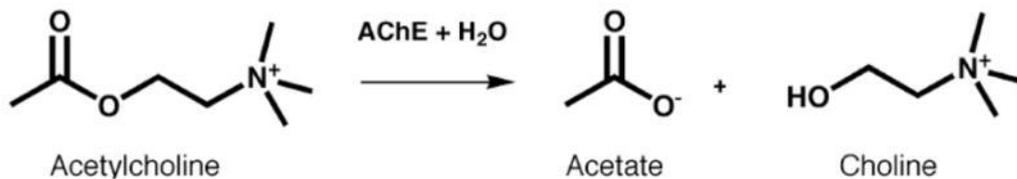


Figure 2: Hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine.

L'acétylcholinestérase (AChE) ne se limite pas seulement à la dégradation de l'acétylcholine (ACh), mais elle remplit également diverses fonctions. Elle participe à des processus tels que l'inflammation, l'apoptose cellulaire, les fonctions morphogéniques et d'adhésion, ainsi que le stress oxydatif. Ces maladies neurodégénératives et les troubles dépressifs sont caractérisés par une inflammation, une apoptose cellulaire accrue et une augmentation du stress oxydatif. De plus, l'AChE joue un rôle dans la théorie de l'équilibre catécholaminergique-cholinergique associée aux troubles dépressifs (Walczak-Nowicka *et al.*, 2021;Rees *et al.*, 2003).

II.3 Structure

L'AChE est un ellipsoïde. Elle fait partie de la classe des protéines α/β et se compose d'un feuillet β central avec 12 brins entouré de 14 hélices α . Ce qui attire particulièrement l'attention dans sa structure est une gorge étroite et profonde qui mène au site actif. Cette gorge est bordée par

une série de 14 résidus aromatiques conservés, formant des anneaux caractéristiques, la **Figure 3** illustre cette structure (**Dvir et al., 2010**).



Figure 3: Structure de l'AChE (**Dvir, Silman et al. 2010**).

L'AChE fait partie de la famille des enzymes carboxylestérases de type B. Cette enzyme est hautement efficace en raison de sa vitesse de catalyse élevée. Elle est produite par différents types de cellules, notamment les cellules musculaires, nerveuses et hématopoïétiques. Le site actif de l'AChE se trouve dans une gorge profonde d'environ 20 Å, et il est composé de trois acides aminés (Ser203, Glu334 et His447) formant une triade catalytique. Près de cette gorge se trouve également un site de liaison périphérique, au-delà de Tyr337. Les inhibiteurs de l'AChE peuvent interagir avec ces deux sites, jouant ainsi un rôle clé dans la régulation de son activité (**Peitzika et al., 2023**).

En raison de son rôle central dans le système nerveux, l'AChE est la cible d'une diversité de composés puissants, qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique. Ces composés comprennent des agents neurotoxiques synthétiques organophosphorés (OP), des insecticides, ainsi que les premiers médicaments anti-Alzheimer. Ces médicaments ont été développés en se basant sur l'hypothèse cholinergique, qui suggère qu'ils ont le potentiel d'améliorer les déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer (**Xu et al., 2017**).

III. Les composés phénoliques

III.1 Généralités

Au cours des trente dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour les produits d'origine végétale en raison de leur potentiel thérapeutique considérable. De même, l'évolution de la compréhension des polyphénols est passée de leur rôle essentiel dans la protection des plantes à leur

Synthèse bibliographique

utilisation en tant qu'agents thérapeutiques importants pour les êtres humains. Les polyphénols sont caractérisés par leur structure, qui comprend plusieurs unités de phénol, leur conférant des propriétés physiques, chimiques et biologiques spécifiques. Ils constituent une classe prédominante de composés phytochimiques, présents largement dans le règne végétal, où plus de 8000 structures phénoliques sont répertoriées. La classification des polyphénols repose sur leur source d'origine, leur fonction biologique et leur structure chimique (**Jabir *et al.*, 2018; Lopez-Corona *et al.*, 2022**).

D'après les études actuelles, plusieurs types de polyphénols présentent des propriétés à la fois antioxydantes et anti-inflammatoires, ce qui pourrait avoir des effets préventifs et thérapeutiques. Leur consommation à long terme peut offrir une protection contre divers maladies, dont les maladies neurodégénératives. La principale explication de ces bienfaits est la "théorie biochimique du piègeur", qui suggère que les composés polyphénoliques neutralisent les radicaux libres en formant des complexes chimiques stables, empêchant ainsi d'autres réactions. Des preuves supplémentaires suggèrent l'existence d'un mécanisme par lequel les polyphénols protègent contre le stress oxydatif en produisant du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (**Cory *et al.*, 2018**).

III.2 Les voies de biosynthèses des polyphénols

Les composés phénoliques présents dans les plantes sont formés grâce à deux voies de biosynthèse distinctes:

La voie principale implique le shikimate, qui permet la conversion des oses en acides aminés aromatiques tels que la phénylalanine et la tyrosine. Ces acides aminés subissent ensuite une désamination pour donner naissance aux acides cinnamiques et à une large gamme de dérivés, tels que les acides benzoïques, les lignanes, les lignines, les coumarines, et bien d'autres (**Bruneton, 1999**).

L'autre voie démarre à partir de l'acétate et conduit à la formation de poly-B-cétoesters de différentes longueurs, également connus sous le nom de polyacétates. Ces polyacétates subissent ensuite des réactions de cyclisation, telles que la réaction de Claisen ou la condensation aldolique, qui aboutissent à la formation de composés souvent polycycliques tels que les chromones, les isocoumarines, les xanthones, les quinones, et d'autres encore (**Bruneton, 1999**).

III.3 Classification Des polyphénols

Les polyphénols sont répartis en différents groupes, définis en fonction de la structure de leur squelette carboné. Les acides phénoliques (C₆-C₁ et C₆-C₃) et surtout les flavonoïdes (C₆-C₃-C₆) sont les plus fréquemment retrouvés dans le règne végétal. Les lignanes (C₆-C₃-C₃-C₆), moins répandus. Le dernier groupe est celui des stilbènes (C₆-C₂-C₆) (**Pereira *et al.*, 2009**).

III.3.1 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont abondamment présents dans une variété de fruits, légumes et boissons spécifiques. Leur présence est associée à des effets biochimiques et antioxydants bénéfiques pour différentes maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer. Ces composés jouent aujourd'hui un rôle essentiel dans de nombreuses applications thérapeutiques en raison de leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-mutagènes et anti-cancérogènes. Ils ont la capacité de moduler les fonctions clés des enzymes cellulaires. De plus, les flavonoïdes sont reconnus comme de puissants inhibiteurs de plusieurs enzymes (**Panche *et al.*, 2016**).

Le squelette de base de tous les flavonoïdes est composé de 15 atomes de carbone. Ce squelette se divise en deux cycles à six chaînons, avec une unité à trois carbones reliée à eux sous la forme d'une structure C6-C3-C6, ceci est illustré par la **Figure 4 (Ramesh *et al.*, 2021;Emeraux, 2019)**.

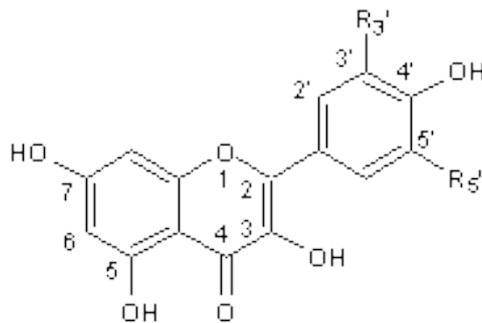


Figure 4: Structure générale des flavonoïdes (**Emeraux, 2019**).

La classification des flavonoïdes est basée sur leur structure chimique. Voici les principales sous-classes de flavonoïdes avec des exemples courants:

Flavones: Ce sont des flavonoïdes avec un noyau de flavone à 15 atomes de carbone. Exemple: la lutéoline présente dans le persil, le thym et le céleri (**Dias *et al.*, 2021**).

Flavonols: Ces flavonoïdes ont un noyau de flavonol à 15 atomes de carbone et portent généralement des groupes hydroxyles sur le noyau. Exemple: la quercétine présente dans les oignons, les pommes et les agrumes (**Dias *et al.*, 2021**).

Flavanones: Ce sont des flavonoïdes qui ont un noyau de flavanone à 15 atomes de carbone. Exemple: la naringénine présente dans les agrumes (**Dias *et al.*, 2021**).

Flavanols (ou catéchines): Ce sont des flavonoïdes avec un noyau de flavanol. Ils se trouvent souvent dans le cacao, le thé vert, le vin rouge et certaines baies. Exemple: l'épicatéchine présente dans le thé vert (**Dias *et al.*, 2021**).

Anthocyanidines: Ce sont des flavonoïdes responsables des couleurs vives des fruits et des fleurs. Exemple: la cyanidine présente dans les baies, les cerises et les raisins rouges (**Dias *et al.*, 2021**).

Isoflavones: Ces flavonoïdes ont une structure similaire à celle des œstrogènes humains et se trouvent principalement dans les légumineuses. Exemple: la génistéine présente dans le soja (**Dias *et al.*, 2021**).

IV. Généralités sur le criblage virtuel

IV.1 Définition

Le criblage virtuel est une approche de la découverte de médicaments qui utilise des méthodes informatiques pour filtrer et évaluer virtuellement un grand nombre de composés afin d'identifier les candidats les plus prometteurs pour des études expérimentales ultérieures (**Banegas-Luna *et al.*, 2018**). Les concepts clés du criblage virtuel incluent la création de bibliothèques de composés, la prédiction des interactions ligand-récepteur, l'utilisation d'algorithmes de recherche et de scoring, ainsi que la validation et l'optimisation des résultats obtenus. Cette approche permet d'accélérer le processus de découverte de médicaments en réduisant le nombre de composés à synthétiser et à tester expérimentalement (**Oliveira *et al.*, 2023**).

IV.2 Types de criblage virtuel

Les méthodes de criblage sont classées en deux types principaux : le criblage "ligand-based" et le criblage "structure-based", en fonction du type de données utilisé.

IV.2.1 Le criblage virtuel "ligand-based"

Le criblage "ligand-based" se concentre sur les propriétés intrinsèques du ligand, c'est-à-dire la molécule qui se lie à la cible biologique. Elle utilise des descripteurs moléculaires, qui sont des caractéristiques chimiques et structurales du ligand, ainsi que des techniques de similarité pour comparer et classer les ligands en fonction de leurs caractéristiques (**Stahura *et al.*, 2005**). Cette méthode est souvent utilisée lorsque les informations sur la cible biologique sont limitées ou non disponibles. Par exemple, si la structure tridimensionnelle de la cible est inconnue, cette approche peut être utilisée pour explorer un grand nombre de ligands rapidement et de manière efficace (**Banegas-Luna *et al.*, 2018**). En utilisant des descripteurs moléculaires et des techniques de similarité, il est possible d'identifier des composés ayant des caractéristiques similaires à des ligands connus ou ayant des propriétés spécifiques recherchées (**Ripphausen *et al.*, 2011**).

Ligand-Based Drug Design

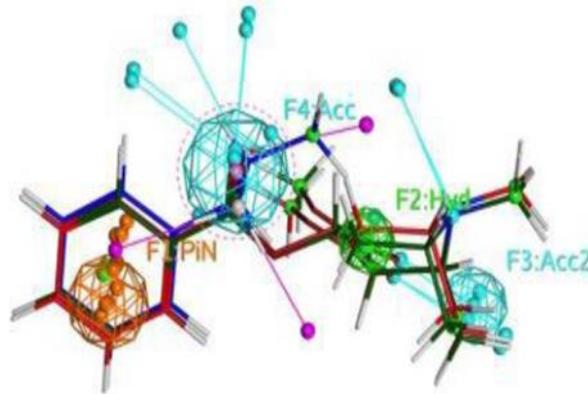


Figure 5: Image illustrative du criblage virtuel "ligand-based"

IV.2.2 Criblage virtuel « Structure-based »

Cette méthode se base sur la structure tridimensionnelle de la cible biologique, telle qu'une protéine, pour concevoir et rechercher des ligands (Lyne, 2002). Cette approche implique l'analyse de bases de données de composés chimiques afin d'identifier les molécules qui se lient spécifiquement à la cible. Le criblage virtuel structure-based utilise des calculs et des simulations informatiques avancés, tels que le docking moléculaire, pour évaluer les interactions ligand-cible. Son objectif est de prédire et de sélectionner les ligands les plus prometteurs pour développer de nouveaux médicaments (Wang *et al.*, 2020). Cette méthode est particulièrement efficace lorsque des informations détaillées sur la structure de la cible sont disponibles (Maia *et al.*, 2020). Le criblage virtuel structure-based permet d'accélérer la recherche de composés thérapeutiques et d'optimiser leur activité pharmacologique, contribuant ainsi au processus de développement de médicaments (Maia *et al.*, 2020; Lyne, 2002).

Structure-Based Drug Design

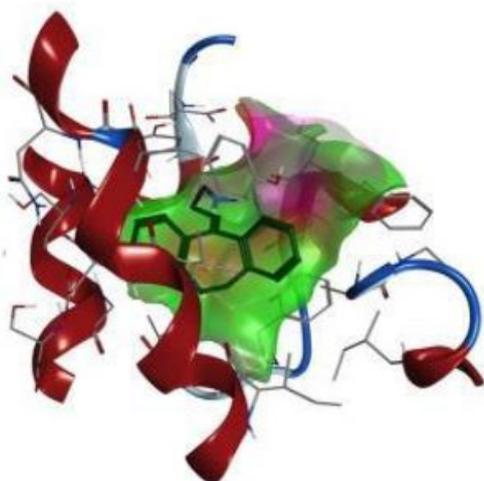


Figure 6: illustration du criblage virtuel " Structure-based "

IV.3 Le Docking moléculaire

Le Docking moléculaire a connu un développement majeur au début des années 1980. Il est devenu aujourd'hui un outil essentiel dans la recherche de molécules bioactives prometteuses. Au cours des deux dernières décennies, le domaine de la recherche pharmaceutique a connu une intégration réussie de diverses méthodes de modélisation moléculaire, grâce au développement des outils informatiques (**Guedes *et al.*, 2014; Agarwal *et al.*, 2016**). Ces méthodes ont été incorporées dans une multitude de programmes de découverte de médicaments, permettant ainsi l'exploration de systèmes biologiques et chimiques complexes. L'association de stratégies informatiques et expérimentales a été d'une valeur considérable dans l'identification et le développement de nouveaux composés prometteurs. Ces avancées sont aujourd'hui largement utilisées dans la conception des médicaments modernes (**Agarwal *et al.*, 2016**).

La technologie du Docking est employée dans le processus de découverte de médicaments pour prédire et analyser le mode de liaison d'un ligand actif, identifier de nouveaux ligands prometteurs via le criblage virtuel, et estimer les affinités de liaison entre deux molécules afin d'évaluer leur potentiel d'interaction pharmacologique (**Guedes *et al.*, 2014**).

La **Figure 7** illustre l'interaction réalisé par le Docking moléculaire (**Naqvi *et al.*, 2018**).

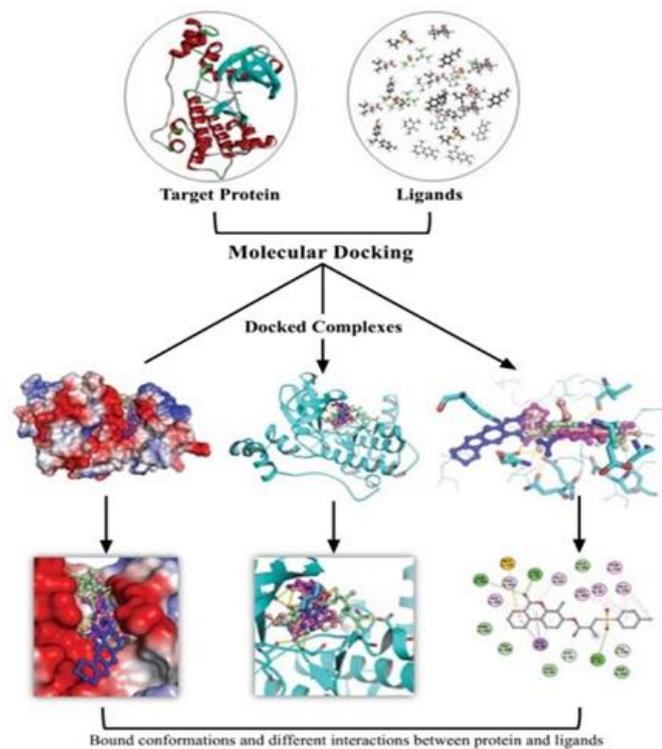


Figure 7: interaction ligand-molécule par docking moléculaire.

IV.4 Outils du Docking Moléculaire

Le Docking Moléculaire est une approche essentielle pour prédire les interactions ligand-protéine, et cela nécessite l'utilisation de divers outils et logiciels. Les choix des logiciels à utiliser dépendent des besoins spécifiques de la recherche et des préférences du chercheur. Parmi les outils couramment utilisés, on retrouve FlexX, AutoDock Vina, AutoDock, GOLD et UCSF Chimera (**Pagadala *et al.*, 2017**). Ces logiciels permettent de générer des configurations tridimensionnelles des complexes ligand-récepteur, d'explorer les différentes orientations possibles du ligand dans le site actif du récepteur, et de prédire la force de liaison entre les deux molécules (**Jiyu Fan, 2019**).

Il est également important de souligner que, dans le processus de docking moléculaire, à la fois le ligand et le récepteur jouent un rôle crucial (**Guedes *et al.*, 2014**). Le ligand, qui est la molécule à étudier, doit être correctement préparé et paramétré pour s'adapter au site actif du récepteur. De même, le récepteur, qui est la protéine cible, doit être préparé en prenant en compte sa structure et ses caractéristiques spécifiques. Ces deux éléments sont indispensables pour obtenir des résultats fiables et précis lors du docking moléculaire (**Guedes *et al.*, 2014; Jiyu Fan, 2019**).

IV.5 Notion de scoring

Le scoring est utilisé pour évaluer la qualité des poses générées lors d'une simulation de docking moléculaire, Il vise à évaluer la liaison potentielle entre le ligand et le récepteur. Il utilise des fonctions d'énergie et des algorithmes pour calculer une mesure quantitative de l'affinité entre les deux molécules (**Li et al., 2021**). Ces fonctions d'énergie prennent en compte des paramètres tels que les interactions électrostatiques, les interactions de van der Waals, les liaisons hydrogène et d'autres forces intermoléculaires (**Krovat et al., 2005**). Les scores de docking sont utilisés pour classer les poses générées lors de la simulation. Les poses avec les scores les plus élevés sont considérées comme les plus probables et les plus favorables en termes d'interaction ligand-récepteur (**Ye et al., 2020**). Ces poses peuvent ensuite être utilisées pour guider la conception de nouvelles molécules, la modification de ligands existants ou la prédiction de l'activité biologique (**Li et al., 2021**).

Il existe différents algorithmes et méthodes de scoring en docking, chacun avec ses propres avantages et limites. Certains des scores couramment utilisés incluent le score de force de liaison (binding affinity score), le score d'interaction spécifique (specific interaction score), le score de complémentarité de forme (shape complementarity score) et d'autres scores spécifiques à chaque algorithme (**Krovat et al., 2005; Li et al., 2021**).

IV.6 Interactions moléculaires

Le processus d'interaction entre un ligand et un récepteur se produit par une liaison complémentaire du ligand avec l'architecture protéique. Les forces qui interviennent dans la formation du complexe peuvent être de nature stérique, électronique ou les deux. Ces forces sont principalement représentées par des liaisons non covalentes, notamment les liaisons hydrogène, les forces de van der Waals et les liaisons électrostatiques. Ces interactions non covalentes jouent un rôle essentiel dans la stabilité et la spécificité de la liaison entre le ligand et le récepteur (**Soudani et al., 2022**).

Les principales interactions moléculaires qui peuvent se produire lors du docking moléculaire:

IV.6.1 Interactions H-bond (liaisons hydrogène)

Ce sont des interactions spécifiques entre un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (généralement oxygène, azote ou fluor) et un accepteur d'électrons. Les liaisons hydrogène peuvent jouer un rôle clé dans la reconnaissance moléculaire et la formation de complexes stables (**Madushanka et al., 2023**).

IV.6.2 Interactions électrostatiques

Ce sont les interactions entre les charges positives et négatives des molécules, telles que les liaisons ioniques et les interactions de type dipôle-dipôle. Elles peuvent jouer un rôle crucial dans la stabilisation des complexes ligand-protéine (Férey *et al.*, 2009a).

IV.6.3 Interactions hydrophobes

Ces interactions se produisent entre les parties non polaires des molécules. Les régions hydrophobes tendent à s'associer pour minimiser leur interaction avec l'eau environnante, ce qui peut contribuer à la formation de complexes stables (Sun, 2022).

IV.6.4 Interactions de Van der Waals

Ce sont des forces d'attraction entre les atomes non liés, résultant de fluctuations des charges électroniques. Elles incluent les forces de dispersion (forces de London) et les forces de répulsion stérique (Férey *et al.*, 2009).

IV.6.5 Interactions π - π

Ces interactions se produisent entre les systèmes de nuages électroniques π (pi) conjugués, tels que les cycles aromatiques. Elles peuvent contribuer à la stabilité des complexes ligand-protéine en favorisant les empilements π - π (Paik *et al.*, 2022).

IV.7 Filtrage ADME-Tox et règle de Lipinski

Chaque médicament potentiel doit respecter divers critères essentiels. Outre des considérations telles que son faible coût de production, sa solubilité et sa stabilité, il doit également répondre à des critères liés à ses propriétés pharmacologiques, tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité (connus sous le nom de filtre ADME/Tox). Ces critères reposent sur la règle de 5 établie par Lipinski. Cette règle propose un ensemble de critères permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D).

Les critères de la règle de 5 comprennent :

Le poids moléculaire du composé ne doit pas dépasser 500 daltons (Da).

Le coefficient de partition (LogP) doit être compris entre -2 et 5.

Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5.

Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 10.

Le nombre de liaisons de rotation doit être inférieur ou égal à 15.

Les composés qui n'arrivent pas à satisfaire au moins 3 de ces critères physico-chimiques sont susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité (**MOKRANI *et al.*, 2012;Boucherit, 2013**).

IV.8 Application du Docking moléculaire

Au cours des deux dernières années, pendant l'épidémie de Covid-19, d'importantes avancées ont été réalisées dans l'identification et l'analyse de centaines de structures de la protéine du SARS-CoV-2. Cette exploration approfondie a révélé divers aspects de sa flexibilité structurelle ainsi que son interaction critique avec le récepteur cellulaire ACE2. De plus, ces études ont permis de mieux comprendre comment le système immunitaire peut neutraliser l'action de la protéine en la bloquant avec des anticorps neutralisants. Ces découvertes ont jeté les bases d'une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie et ont ouvert la voie à de nouvelles perspectives dans le développement de thérapies et de vaccins ciblant spécifiquement cette protéine clé du virus (**Maya, 2023**).

Parallèlement, le Docking Moléculaire est également utilisé pour explorer d'autres applications dans le domaine médical, telles que le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, l'inhibition de l'enzyme AChE (Acétylcholinestérase) codée par la protéine 2ckm est une approche prometteuse. La modulation de l'activité de l'AChE par des flavonoïdes peut contribuer à la régulation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel pour la fonction cognitive (**Uriarte-Pueyo *et al.*, 2011**). En utilisant le Docking Moléculaire, les chercheurs peuvent étudier l'interaction entre les composés bioactifs et l'AChE afin d'identifier des composés capables d'inhiber sélectivement l'enzyme. Cette approche offre la possibilité de découvrir de nouvelles molécules potentielles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, en visant spécifiquement l'inhibition de l'AChE.

Ces avancées dans le domaine du Docking Moléculaire ouvrent des perspectives passionnantes pour le développement de thérapies ciblées dans différentes maladies. En combinant une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires avec des outils informatiques avancés, nous pouvons explorer de nouvelles voies thérapeutiques et contribuer à l'amélioration de la santé humaine (**Das *et al.*, 2017**).

Partie pratique

V. Matériel et méthode

V.1 Matériel informatique

Lors de notre étude pratique, nous avons utilisé un ordinateur de marque LENOVO équipé du système d'exploitation Windows 10. Les spécifications matérielles comprenaient un processeur Intel® Celeron® N4000, 4 Go de RAM et une carte graphique Intel® UHD Graphics 600.

V.2 Logiciels

La partie pratique de l'étude a été réalisée en utilisant les logiciels PyRx, Open Babel, ChemDraw et PyMol. PyRx a été employé pour effectuer le docking moléculaire, tandis que ChemDraw a servi à préparer les composés phénoliques. PyMol a été utilisé pour la visualisation et l'analyse des complexes composés phénoliques-Acétylcholinestérase. Les détails sur l'utilisation de ces programmes sont décrits comme suite :

V.2.1 PyRx

PyRx, un logiciel dédié au docking moléculaire, a été utilisé pour réaliser les opérations de docking entre les ligands étudiés et la protéine cible. Les fonctionnalités avancées de PyRx ont facilité la préparation des ligands, la configuration des paramètres de docking et l'analyse des résultats obtenus (**Dallakyan & Olson, 2015**).

V.2.2 Open Babel

Dans le cadre de cette étude, l'utilisation d'Open Babel s'est avérée essentielle. Open Babel est une bibliothèque logicielle qui offre des fonctionnalités avancées pour la conversion et la manipulation de structures chimiques dans différents formats. Il permet notamment la conversion de données biologiques d'un format à un autre en prenant en compte la protonation adaptée au pH physiologique, ainsi que la modification des structures. En tant qu'outil précieux dans les domaines de la chimie computationnelle et de la biochimie, Open Babel a joué un rôle crucial dans la méthodologie de cette étude (**O'Boyle *et al.*, 2011**).

V.2.3 ChemDraw

C'est un logiciel de dessin moléculaire largement utilisé dans le domaine de la chimie, a été utilisé pour préparer les molécules en vue du docking. Grâce à ses fonctionnalités, nous avons pu créer et manipuler les structures moléculaires des composés phénoliques étudiés, optimiser leur géométrie et minimiser l'énergie (**Cambridge, 2023**).

V.2.4 PyMol

PyMol est un logiciel de visualisation moléculaire qui offre des fonctionnalités avancées pour l'analyse et la représentation des structures 3D des molécules. Nous avons utilisé PyMol pour visualiser les complexes composés phénoliques-Acétylcholinestérase résultants du docking. Cela nous a permis de mieux comprendre les interactions entre les ligands étudiés et l'acétylcholinestérase cible, et d'analyser les résultats obtenus (**Dorey, 2012**).

V.2.5 Excel

Dans la section pratique de cette étude, Microsoft Excel a été utilisé comme un outil essentiel pour la recherche scientifique et la gestion des données. Grâce à ses fonctionnalités, Excel a facilité l'organisation et la manipulation efficaces des données recueillies. Il a également permis d'effectuer des analyses statistiques, y compris le calcul des coefficients de corrélation pour évaluer les relations entre les variables. De plus, Excel a joué un rôle important dans la création de graphiques pour visualiser les résultats et dans la présentation claire des conclusions obtenues.

V.3 Bases de données

Dans la partie pratique de ce mémoire, nous avons utilisé deux bases de données essentielles pour notre étude, la Protein Data Bank (PDB) et PubChem. Celles-ci sont décrites dans les sections suivantes:

V.3.1 Protein Data Bank (PDB)

La Protein Data Bank (PDB) est une ressource largement reconnue qui stocke et partage des structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques, notamment des protéines. La PDB a été consulté afin d'obtenir la structures de l'acétylcholinestérase cible sélectionnée pour le docking moléculaire. Cette structure a servi de modèle de référence pour évaluer l'interaction avec les composés phénoliques sélectionnés (**Burley et al., 2017**).

V.3.2 PubChem

PubChem, une base de données publique et gratuite, fournit des informations sur les propriétés chimiques et biologiques de millions de composés. Les structures moléculaires et les propriétés des composés phénoliques utilisés dans notre étude ont été récupérées à partir de PubChem (**Kontoyianni, 2017**).

V.4 Serveur Molinspiration

Molinspiration est une plateforme en ligne reconnue dans les domaines de la chimie médicinale et de la pharmacologie. Dans notre étude, Molinspiration est utilisé pour filtrer et évaluer les propriétés moléculaires et du score de bioactivité des ligands étudiés, conformément aux règles établies par Lipinski. Ce filtrage permet de restreindre cette recherche et de sélectionner des composés phénoliques présentant un potentiel plus élevé en tant que candidats pour notre étude sur l'effet anti-acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer (**Srivastava, 2021**).

V.5 Méthode

V.5.1 Collecte des données

Dans cette étude, les bases de données Protein Data Bank (PDB) et PubChem ont été utilisées pour obtenir les informations nécessaires. Les structures tridimensionnelles de l'acétylcholinestérase portant le code 2CKM a été extrait de la PDB (**Rydberg *et al.*, 2006**). De plus, les structures moléculaires des ligands d'intérêt, ont été récupérées à partir de PubChem. Cette approche a permis de constituer un ensemble varié de ligands pour l'analyse de docking moléculaire.

V.5.2 Préparation des molécules

La préparation des ligands (composés phénoliques) a été réalisée en utilisant le logiciel ChemDraw, permettant d'ajuster la géométrie, d'optimiser les charges électriques et de paramétrer les variables pertinentes.

La préparation de l'acétylcholinestérase s'est faite avec le logiciel PyRx, ça consiste à importer la structure de la protéine, à éliminer les composants non essentiels comme les molécules d'eaux, à attribuer les charges et à ajouter les hydrogènes nécessaires.

Cette étape était essentielle pour assurer une représentation précise des composés phénolique et de l'acétylcholinestérase lors du docking moléculaire.

V.5.3 Docking moléculaire

Pour réaliser le docking moléculaire, nous avons utilisé l'AutoDOCK VINA du logiciel PyRx, spécifiquement conçu pour cette tâche. En utilisant l'acétylcholinestérase et les composés phénoliques préalablement préparés, qu'on introduit dans le logiciel. Une fois définit l'acétylcholinestérase comme macromolécule et la structure du composé phénolique comme ligand dans l'AutoDOCK VINA, on lance vina wizard qui va générer la Grid Box qui définit la zone d'amarrage, c'est-à-dire l'espace dans lequel les composés phénoliques vont être placés et évalués pour leur interaction avec l'acétylcholine. Les coordonnées de la Grid Box entourant le site actif de l'acétylcholinestérase sont comme mentionné dans le **Tableau I**:

Tableau I : Coordonnées de la Grid Box

Coordonnées	X	Y	Z
Centre	3.86	64.35	68.21
Dimension (Å)	29.96	31.43	29.99

Ensuite, on effectue le criblage virtuel qui nous présentera les résultats dans un tableau de 9 positions variable possible avec différentes affinités de liaisons.

V.5.4 Tests de fiabilité du programme de docking

Cette étape est cruciale d'évaluer la fiabilité du programme de docking utilisé, afin de garantir la qualité et la précision des résultats obtenus.

Une fois le docking moléculaire effectué, le logiciel PyMol est utilisé pour visualiser les complexes acétylcholinestérase-composé phénolique obtenus. Cette étape permet de réaliser le test de déviation quadratique moyenne (RMSD) qui est l'un des tests de validation utilisés pour évaluer les résultats du docking moléculaire. Il consiste à mesurer la différence entre les conformations prédites du ligand docké et les conformations expérimentales connues, en utilisant la mesure de RMSD pour quantifier cet écart. Cette évaluation permet de déterminer la précision et l'exactitude du programme de docking dans la prédiction des poses du complexe acétylcholinestérase-composé phénolique.

Il a été réalisé pour comparer le ligand de référence de la littérature avec les composés phénoliques utilisés dans l'étude de docking. Pour ce faire, la commande utilisée est illustré par la **Figure 8**.

```
r
pymol -c align 2ckm, ligand_out
```

Figure 8: commande réalisé par le logiciel Pymol.

VI. Résultats et discussion

VI.1 Analyse des énergies d'interaction (ΔG)

Dans le cadre de cette analyse, nous examinerons les résultats du docking moléculaire pour chaque composé phénolique, Cette analyse à été réalisé par le logiciel PyRx, les résultats obtenu sont résumé dans le **Tableau II**. En tenant compte des neuf poses possibles pour chaque ligand (composé phénolique), ces résultats sont illustrés en détail dans l'**annexe 1**. En général, il est observé que la première pose affichée correspond à la plus faible énergie d'interaction entre le composé phénolique et l'acétylcholinestérase cible. Cette observation suggère que cette pose pourrait être la plus favorable en termes de liaison et d'interaction entre le ligand et le site actif de l'acétylcholinestérase.

Tableau II: Résultats d'énergie d'interaction réalisé par PyRx.

Composé	ΔG (kcal/mol)
Lutéoline	-7,5
Épigallocatechine	-7,6
Myricétine	-8,1
Quercétine	-8,1
Apigénine	-8,2
Kaempférol	-8,6
Hespéridine	-8,6
Naringénine	-8,6
Rutine	-8,9
Didymin	-9,5

En ce qui concerne les valeurs de ΔG , qui représentent la variation d'énergie libre lors de l'interaction acétylcholinestérase-composé phénolique, on remarque que la plupart des composés ont des valeurs négatives. Cela suggère une liaison favorable entre les composés phénoliques et

l'acétylcholinestérase, ce qui est encourageant pour leur potentiel en tant qu'agents anti-acétylcholinestérase.

En analysant les résultats des énergies d'interactions illustrées dans le **Tableau II**, nous pouvons constater que la Didymin, Rutine, Naringenin et hesperidin ainsi que le kaempférol présentent la plus faible valeur d'énergie d'interaction avec un ΔG de -9,5, -8,9 et -8,6; -8,6 ; -8;6 respectivement, ce qui indique une forte affinité pour la protéine cible. D'autre part, Luteolin et epigallocatechin affichent les plus élevés valeurs d'énergie d'interaction avec des ΔG de -7,5 et -7,6 respectivement.

VI.2 Tests de fiabilité du programme de docking

Avant de poursuivre les travaux de recherche *in silico*, il est crucial d'évaluer la fiabilité du programme de docking utilisé, afin de garantir la qualité et la précision des résultats obtenus.

VI.2.1 Le test RMSD

Le test de RMSD (Root Mean Square Deviation) est couramment utilisé pour évaluer la validité et la précision d'un programme de docking moléculaire. Le RMSD est une mesure quantitative de la différence globale entre deux structures moléculaires, permettant ainsi d'évaluer la performance du programme dans la prédiction des interactions entre les ligands et les protéines (Maiorov *et al.*, 1994). Ce test est essentiel pour guider la sélection des ligands candidats et orienter les études ultérieures.

Les conformations correctement ancrées sont définies comme ayant un RMSD inférieur à 2 Å par rapport à la structure cristallographique du ligand dans le complexe ligand-récepteur. Les structures avec un RMSD supérieur à 4 Å sont considérées comme mal amarrées. Les structures avec un RMSD entre 2 et 3 Å sont partiellement amarrées, tandis que celles avec un RMSD entre 3 et 4 Å sont partiellement mal amarrées. Les structures partiellement amarrées et partiellement mal amarrées sont exclues de l'évaluation de la sélectivité, car elles se trouvent souvent dans le site de liaison, mais avec une orientation incorrecte (Vieth & al, 1998).

Les résultats de ce test sont présentés dans le **Tableau III**.

Tableau III: résultats des tests RMSD

Composé	RMSD (Å)	ΔG (kcal/mol)
Lutéoline	0,41	-7,5
Épigallocatechine	0,30	-7,6
Myricétine	0,38	-8,1
Quercétine	0,15	-8,1
Apigénine	0,15	-8,2
Kaempférol	0,14	-8,6
Hespéridine	0, 10	-8,6
Naringénine	0,08	-8,6
Rutine	0,05	-8,9
Didymin	0,25	-9,5

L'analyse des résultats de la partie pratique révèle des informations importantes concernant l'effet anti-acétylcholinestérase des composés phénoliques étudiés dans la maladie d'Alzheimer. Le RMSD, qui mesure l'écart entre les conformations de la protéine cible et les ligands étudiés, fournit des indications sur la qualité de l'ajustement moléculaire. Plus le RMSD est faible, plus l'ajustement est précis (Vieth *et al.*, 1998).

En observant les valeurs de RMSD, on peut constater que plusieurs composés présentent de faibles valeurs, ce qui suggère un bon ajustement moléculaire avec la protéine cible. Par exemple, les composés Naringénine, Rutine, Hespéridine, Quercétine et Apigénine affichent des valeurs de RMSD inférieures à 0,2, indiquant une bonne complémentarité structurelle.

En revanche, il est important de noter que le test de RMSD seule ne suffit pas à valider un programme de docking, c'est pourquoi un autre test a été utilisé, il s'agit de teste de corrélation.

VI.2.2 Test de Coefficient de corrélation (R^2)

Ce test implique le calcul du coefficient de corrélation linéaire en traçant une droite de régression linéaire entre les valeurs simulées de l'énergie d'interaction (ΔG) des inhibiteurs de

Partie pratique

l'AChE avec AutoDoc Vina et les valeurs de leur log IC₅₀ obtenues dans la littérature. L'objectif était d'explorer la relation entre ces deux mesures afin de mieux comprendre le lien entre la structure moléculaire et l'activité inhibitrice. L'étude a porté sur dix inhibiteurs de l'AChE appartenant à la famille des flavonoïdes. Les résultats des énergies d'interaction des inhibiteurs étudiés, ainsi que leur log IC₅₀, sont présentés dans le **Tableau IV**.

Tableau IV: résultats du docking moléculaires des composés phénolique ainsi que les valeurs IC₅₀ extraite de la littérature.

composé	IC ₅₀ (μM)	Log IC ₅₀	ΔG kcal/mol	Référence
Luteolin	100	2	-7,5	https://doi.org/10.2174/092986711798184325
Epigallocatechin	250	2,39	-7,6	https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1902799/v1
Myricetin	58.9	1,77	-8,1	https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.045
Quercetin	55,44	1,74	-8,1	https://doi.org/10.2174/1570159X18666201119153807
Apegenin	34.43	1,53	-8,2	https://doi.org/10.3390/app13084651
Kaempférol	30.40	1,48	-8,6	https://doi.org/10.1007/s12272-010-1016-5
hesperidin	22.8	1,35	-8,6	https://doi.org/10.3390/app13084651
Naringenin	3.81	0,58	-8,6	https://doi.org/10.3390/app13084651
Rutine	19,65	1,29	-8,9	https://doi.org/10.3390/app13084651
Didymin	2.13	0,32	-9,5	https://doi.org/10.3390/app13084651

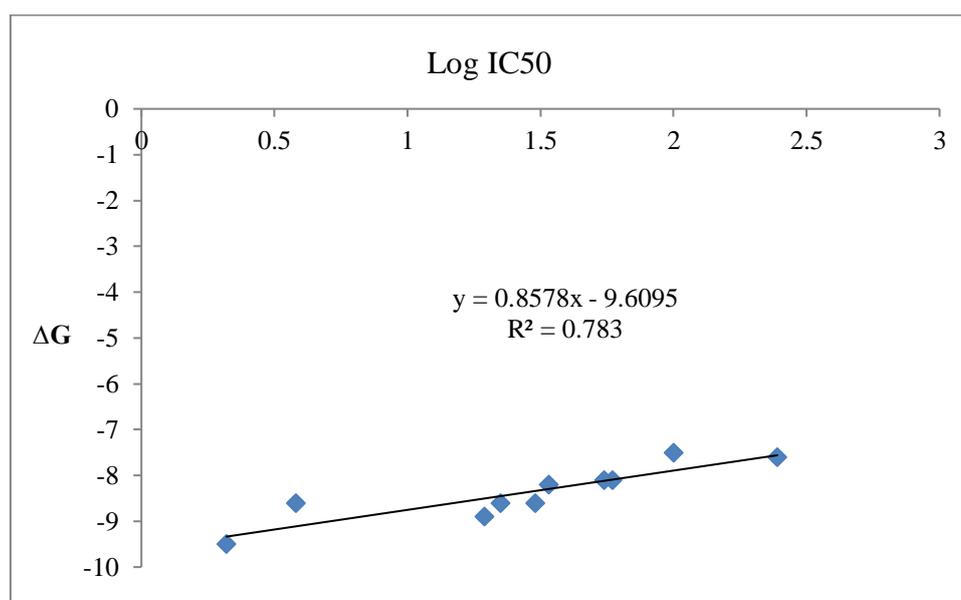


Figure 9: Illustration de la corrélation entre les IC₅₀ des composés phénoliques et leur ΔG.

La **Figure 9** illustrant la courbe de corrélation réalisée à partir des données du **Tableau IV** met en évidence la relation entre les valeurs de Log IC50 et les résultats de ΔG pour les différents composés étudiés. Cette courbe permet d'analyser visuellement la corrélation entre ces deux variables et d'en tirer des conclusions quant à leur association.

En observant la courbe, une tendance générale croissante est remarquée, ce qui suggère une corrélation négative entre Log IC50 et ΔG . Cela signifie que des valeurs moins élevées de ΔG sont généralement associées à des valeurs plus faibles de Log IC50, indiquant potentiellement une plus grande activité inhibitrice des composés.

Le coefficient de corrélation R carré, qui mesure la proportion de la variation dans les valeurs de Log IC50 expliquée par les résultats de ΔG , a été calculé à 0,783. Cela indique une corrélation modérément forte entre les deux variables. En d'autres termes, environ 78,3% de la variation dans les valeurs de Log IC50 peut être expliquée par les résultats de ΔG .

Selon (**Makhlouf, 2022**) lorsque la valeur absolue du coefficient de corrélation linéaire dépasse 0,5, ceci signifie une forte relation entre les variables, ce qui est en accord avec les résultats obtenus dans cette étude. La **Figure 9** met en évidence une forte corrélation entre les énergies d'interaction et les IC50 des inhibiteurs étudiés, avec un coefficient de corrélation évalué à 0,78, démontrant une relation significative entre la structure moléculaire des inhibiteurs et leur activité inhibitrice.

VI.3 Filtrage ADME

Le filtrage ADME en se référant aux règles de Lipinski, permet d'évaluer la qualité d'une molécule candidate en se basant sur des critères liés à son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination, cette règle est détaillée dans la partie bibliographique. Le filtrage ADME est réalisé sur le site Molinspiration, les résultats obtenus sont illustrés dans le **Tableau V**.

Partie pratique

Tableau V: Résultats du filtrage ADME selon les règles de Lipinski.

	Donneurs de ponts hydrogène (≤ 5)	Accepteurs de ponts hydrogène (≤ 10)	Masse moléculaire (≤ 500 da)	Log P (-2 et 5)	Liaisons rotatable (≤ 15)
Quercetin	5	7	302,23	1,68	1
Rutine	10	16	610.52	-1.06	6
Kaempferol	4	6	286.24	2.17	1
Luteolin	1	6	286.24	1.97	1
Naringenin	3	5	272.26	2.12	1
Didymin	7	14	594.57	0.17	7
Myricetin	6	8	318.24	1.39	1
epigallocatechin	6	7	306.27	1.08	1
Apigenin	3	5	270.24	2.46	1
Hesperidin	8	15	610.57	-0.55	7

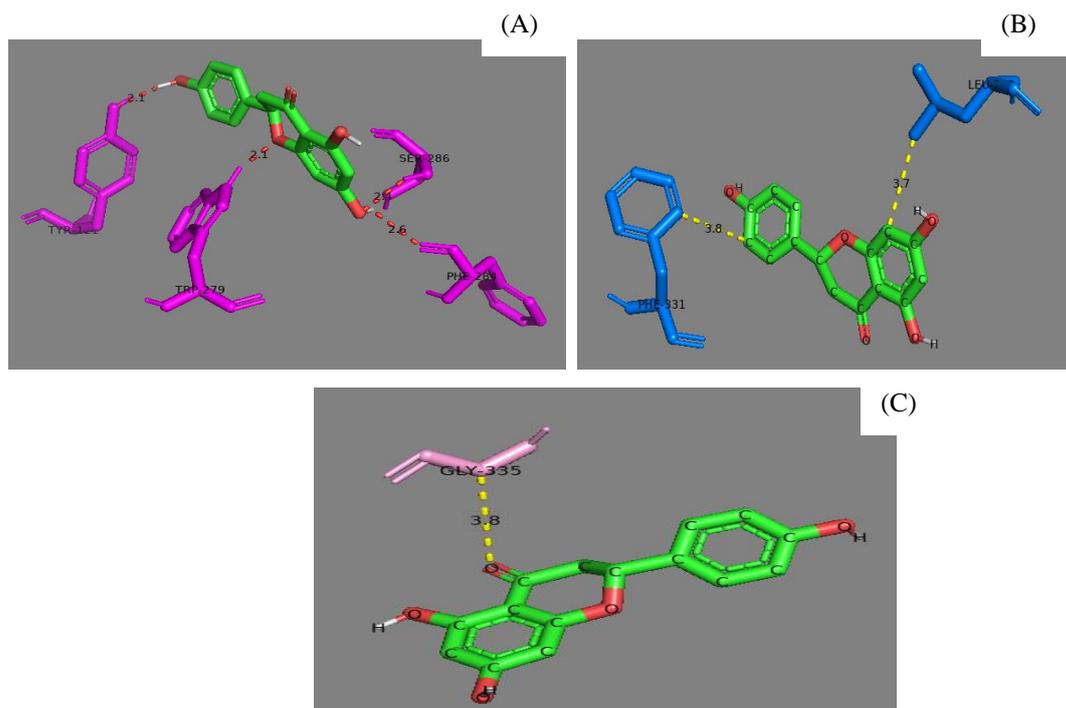
En analysant les résultats selon les règles de Lipinski, on peut dire que la plupart des composés répertoriés dans le tableau présentent des caractéristiques conformes à ces règles excepté la rutine, la didymin et l'hesperidin.

Ces résultats suggèrent que la plus part des composés cités dans le **Tableau V** pourraient potentiellement être "drug-like" et avoir des propriétés pharmacocinétiques favorables.

La naringénine a été sélectionnée parmi tous les composés phénoliques précédents pour son IC50 minim et son énergie d'interaction optimale et surtout, sa réponse aux règles de Lipinski, pour effectuer l'analyse visuelle décrite dans la section suivante.

VI.4 Analyse visuelle

Les résultats des interactions entre la naringénine et les résidus de l'acétylcholinestérase (AChE), déterminés à l'aide du logiciel PyMol, sont présentés dans la Error! Reference source not found. (A, B et C). Ces résultats mettent en évidence les interactions spécifiques entre la naringénine et les résidus de l'AChE, fournissant des informations précieuses sur la nature des interactions moléculaires entre ces composés.



La Error! Reference source not found. illustration des différentes liaisons observés via la logiciel PyMol, ces liaisons sont décrite comme suite: Liaisons hydrogènes (A), hydrophobes (B) et électrostatique (C).

Dans la Error! Reference source not found. (A), les résultats montrent que la naringénine établit quatre liaisons hydrogène avec quatre acides aminés spécifiques de l'acétylcholinestérase (AChE) : TYR (tyrosine), SER (sérine), PHE (phénylalanine) et TRP (tryptophane) avec des distances de 2,1 ; 2,4 ; 2,6 et 2,1Å, respectivement. Ces interactions sont principalement attribuées aux groupes fonctionnels présents dans la naringénine et dans les acides aminés cibles. La naringénine possède des groupes hydroxyle (OH) qui peuvent servir de donneurs ou d'accepteurs de liaisons hydrogène. Les acides aminés TYR, SER, PHE et TRP, quant à eux, contiennent des groupes fonctionnels pouvant interagir avec les groupes hydroxyle de la naringénine. Le TYR, par exemple, possède un groupe hydroxyle (OH) qui peut établir une liaison hydrogène avec la naringénine. La SER contient également un groupe hydroxyle qui peut participer à des interactions

hydrogène avec la naringénine. De plus, les résidus PHE et TRP présentent des groupes aromatiques qui peuvent également être impliqués dans des interactions hydrogène avec la naringénine (**Tran *et al.*, 2021;Badiou, 2007**).

Ces liaisons hydrogène entre la naringénine et les acides aminés TYR, SER, PHE et TRP jouent un rôle essentiel dans la stabilité et la spécificité des complexes moléculaires formés entre la naringénine et l'AChE (**Desaphy, 2013**).

Les résultats des interactions révèlent également la présence de liaisons hydrophobes significatives entre la naringénine et les deux acides aminés LEU (leucine) et PHE (phénylalanine). Dans la Error! Reference source not found. (B), on observe des interactions hydrophobes entre la naringénine et ces deux acides aminés clés.

Les acides aminés LEU et PHE sont caractérisés par la présence de chaînes latérales hydrophobes. La leucine possède une chaîne latérale aliphatique non polaire, tandis que la phénylalanine présente une chaîne latérale aromatique hydrophobe (**Desaphy, 2013**).

Les interactions hydrophobes se produisent lorsque les parties hydrophobes des molécules s'attirent mutuellement dans un environnement aqueux, minimisant ainsi leur contact avec l'eau. Dans ce contexte, la naringénine, avec ses motifs aromatiques et aliphatiques, peut s'associer aux acides aminés LEU et PHE par des interactions hydrophobes.

L'analyse des interactions électrostatiques entre la naringénine et l'acide aminé GLY (glycine) révèle la possibilité de liaisons électrostatiques entre ces deux molécules Error! Reference source not found. (C). Bien que la glycine soit le plus petit acide aminé et ne possède pas de chaîne latérale, sa structure chimique permet des interactions électrostatiques avec la naringénine. Les interactions électrostatiques résultent de l'attraction entre charges opposées ou de la répulsion entre charges similaires. Dans le cas de la naringénine et de la glycine, la présence de groupes fonctionnels chargés ou partiellement chargés peut faciliter ces interactions (**Tran *et al.*, 2021**).

La naringénine, avec ses groupes hydroxyle et ses motifs aromatiques, peut présenter des charges partielles positives ou négatives. La glycine, quant à elle, possède un groupe amine (NH₂) et un groupe carboxyle (COOH), qui peuvent également contribuer à la formation d'interactions électrostatiques (**Tran *et al.*, 2021**).

Conclusion

En conclusion, cette étude pratique a permis d'explorer l'effet anti-acétylcholinestérase des composés phénoliques dans la maladie d'Alzheimer en utilisant des techniques de docking moléculaire. L'utilisation de divers logiciels tels que PyRx, Open Babel, ChemDraw et PyMol a facilité la préparation des molécules, la configuration des paramètres de docking et l'analyse des résultats obtenus.

Les résultats des tests de fiabilité du programme de docking ont révélé des informations cruciales sur la qualité et la précision du docking moléculaire. Le test de RMSD a permis d'évaluer l'ajustement moléculaire des composés phénoliques étudiés avec l'acétylcholinestérase cible. Les faibles valeurs de RMSD observées pour plusieurs composés suggèrent une bonne complémentarité structurelle et une précision de l'ajustement moléculaire.

De plus, le test de corrélation a été utilisé pour explorer la relation entre l'énergie d'interaction des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase obtenue par docking moléculaire et les valeurs de log IC₅₀ extraites de la littérature. Cette analyse a permis de mieux comprendre le lien entre la structure moléculaire et l'activité inhibitrice des composés phénoliques étudiés.

Les résultats obtenus dans cette étude fournissent des indications précieuses sur le potentiel des composés phénoliques en tant qu'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer. Les composés tels que la Naringénine, l'Apigénine, le Kaempferol et la Quercétin ont montré une bonne complémentarité structurelle et des valeurs d'énergie d'interaction favorables et répondant aux règles de Lipinski, suggérant leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques prometteurs.

Cette étude présente certaines limites, notamment le choix restreint des composés étudiés et l'utilisation de données extraites de la littérature pour les tests de corrélation. Une étude plus approfondie et une validation expérimentale ultérieure sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des composés identifiés.

En fin, cette étude pratique contribue à l'avancement des connaissances dans le domaine de la chimie médicinale et de la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Références

A

AGARWAL, S. & MEHROTRA, R. 2016. Mini Review_ An overview of Molecular Docking. JSM Chemistry, 2, 1024.

B

BADIOU, A. 2007. Molecular and kinetic characterization of acetylcholinesterase biomarker in the honeybee, *Apis mellifera* Caractérisation cinétique et moléculaire du biomarqueur acétylcholinesterase chez l'abeille, *Apis mellifera*. Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse.

BANEGAS-LUNA, A. J., CERÓN-CARRASCO, J. & PÉREZ-SÁNCHEZ, H. 2018. A review of ligand-based virtual screening web tools and screening algorithms in large molecular databases in the age of big data. Future medicinal chemistry, 10.

BARONE, C. 2021. Alzheimer's disease: after the delisting of symptomatic treatments, current medical care and future prospects. La maladie d'Alzheimer : suite au déremboursement des traitements symptomatiques, la prise en charge actuelle et les perspectives d'avenir.

BHUSHAN, I., KOUR, M., KOUR, G., GUPTA, S., SHARMA, S. & YADAV, A. 2018. Alzheimer's disease: Causes & treatment – A review. Annals of Biotechnology, 1.

BOUCHERIT, H. 2013. L'AMARRAGE MOLECULAIRE : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LUTTER CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE. Rev. Microbiol. Ind. San et Environn, 7, 133-149.

BREIJYEH, Z. & KARAMAN, R. 2020. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules, 25.

BRUNETON, J. 1999. Pharmacognosie : phytochimie et plantes médicinales. In: EDITIONS), T. D. E. (ed.). France.

BURLEY, S. K., BERMAN, H. M., KLEYWEGT, G. J., MARKLEY, J. L., NAKAMURA, H. & VELANKAR, S. 2017. Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive. In: WLODAWER, A., DAUTER, Z. & JASKOLSKI, M. (eds.) Protein Crystallography: Methods and Protocols. New York, NY: Springer New York.

C

CAMBRIDGE 2023. Solutions of Cambridge Soft. Life Science Enterprise Solutions.

CORY, H., PASSARELLI, S., SZETO, J., TAMEZ, M. & MATTEI, J. 2018. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. Front Nutr, 5, 87.

CTEILLOT 2019. Les plaques amyloïdes.

CUMMINGS, J. L. & COLE, G. 2002. Alzheimer disease. Jama, 287, 2335-8.

D

DAS, S., LASKAR, M., SARKER, S., DUTTACHOUDHURY, M., ROY CHOUDHURY, P., MITRA, A., JAMIL, S., ABDUL LATHIFF, S., ABDULLAH, S., BASAR, N., NAHAR, D. L. & DAS TALUKDAR, A. 2017. Prediction of Anti-Alzheimer's Activity of Flavonoids Targeting Acetylcholinesterase in silico: Anti-Alzheimer's activity of flavonoids targeting AChE in silico. *Phytochemical Analysis*, 28.

DESAPHY, J. 2013. Structural analysis of protein/ligand complexes and its applications in chemogenomics. *L'analyse structurale de complexes protéine/ligand et ses applications en chémogénomique*. Université de Strasbourg.

DIAS, M. C., PINTO, D. & SILVA, A. M. S. 2021. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules*, 26.

DOREY, S. 2012. Molecular visualization software in the teaching of "sciences de la vie et de la Terre" (SVT) in France : use and conceptions. *Les logiciels de visualisation moléculaire dans l'enseignement des sciences de la vie : conceptions et usages*. École normale supérieure de Cachan - ENS Cachan.

DVIR, H., SILMAN, I., HAREL, M., ROSENBERY, T. L. & SUSSMAN, J. L. 2010. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chem Biol Interact*, 187, 10-22.

E

EMERAUX, E. 2019. Biological properties of flavonoids : literature review and evaluation of the antioxidative activity. *Propriétés biologiques des flavonoïdes : étude bibliographique et évaluation de l'activité antioxydante*. Université de Lorraine.

ERATNE, D., LOI, S. M., FARRAND, S., KELSO, W., VELAKOULIS, D. & LOOI, J. C. 2018. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*, 26, 347-357.

F

FÉREY, N., BOUYER, G., MARTIN, C., DRIF, A., BOURDOT, P., AMMI, M., NELSON, J., BURKHARDT, J.-M. & AUTIN, L. 2009. Docking de protéines en réalité virtuelle. Une approche hybride et multimodale. *Techniques et sciences informatiques*, 28, 983-1015.

FÉREY, N., NELSON, J., MARTIN, C., PICINALI, L., BOUYER, G., TEK, A., BOURDOT, P., BURKHARDT, J.-M., KATZ, B., AMMI, M., ETCHEBEST, C. & AUTIN, L. 2009. Multi-sensory VR interaction for protein-docking in the. *Virtual Reality*, 13, 273-293.

G

GONGOUX-TRABELSI, S. 2007. La maladie d'Alzheimer.

Références

GUEDES, I. A., DE MAGALHÃES, C. S. & DARDENNE, L. E. 2014. Receptor–ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, 6, 75-87.

H

HARDY, J. 2006. A Hundred Years of Alzheimer's Disease Research. *Neuron*, 52, 3-13.

J

JABIR, N. R., KHAN, F. R. & TABREZ, S. 2018. Cholinesterase targeting by polyphenols: A therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, 24, 753-762.

JIYU FAN, A. F., LE ZHANG 2019. Progress in molecular docking. *Quant. Biol.*, 7, 83-89.

K

KONTOYIANNI, M. 2017. Docking and Virtual Screening in Drug Discovery. *Methods Mol Biol*, 1647, 255-266.

KROVAT, M. E., STEINDL, T. & LANGER, T. 2005. Recent Advances in Docking and Scoring. *Current Computer-Aided Drug Design*, 1, 93-102.

KUMAR, A., SIDHU, J., GOYAL, A. & TSAO, J. W. 2023. Alzheimer Disease. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Jaskirat Sidhu declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Amandeep Goyal declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Jack Tsao declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.

L

LI, H., SZE, K. H., LU, G. & BALLESTER, P. J. 2021. Machine-learning scoring functions for structure-based virtual screening. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11, e1478.

LISA ZELTZER, M. O. 2010. Mini-Mental State Examination (MMSE) [Online]. Available: <https://strokengine.ca/fr/assessments/mini-mental-state-examination-mmse/> [2023].

LOPEZ-CORONA, A. V., VALENCIA-ESPINOSA, I., GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, F. A., SÁNCHEZ-LÓPEZ, A. L., GARCIA-AMEZQUITA, L. E. & GARCIA-VARELA, R. 2022. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activity of Phenolic Compound Family Extracted from Raspberries (*Rubus idaeus*): A General Review. *Antioxidants*, 11, 1192.

LYNE, P. D. 2002. Structure-based virtual screening: an overview. *Drug Discovery Today*, 7, 1047-1055.

M

- MADUSHANKA, A., MOURA, R. T., VERMA, N. & KRAKA, E. 2023.** Quantum Mechanical Assessment of Protein–Ligand Hydrogen Bond Strength Patterns: Insights from Semiempirical Tight-Binding and Local Vibrational Mode Theory. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 6311.
- MAIA, E. H. B., ASSIS, L. C., DE OLIVEIRA, T. A., DA SILVA, A. M. & TARANTO, A. G. 2020.** Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence. *Front Chem*, 8, 343.
- MAIOROV, V. N. & CRIPPEN, G. M. 1994.** Significance of Root-Mean-Square Deviation in Comparing Three-dimensional Structures of Globular Proteins. *Journal of Molecular Biology*, 235, 625-634.
- MAKHLOUF, F. 2022.** Fiche 6. Relation entre deux variables quantitatives. *Fiches de Statistique descriptive*. Paris: Ellipses.
- MARSOOL, M. D. M., PRAJJWAL, P., REDDY, Y. B., MARSOOL, A. D. M., LAM, J. R. & NANDWANA, V. 2023.** Newer modalities in the management of Alzheimer's dementia along with the role of aducanumab and lecanemab in the treatment of its refractory cases. *Disease-a-Month*, 69, 101547.
- MASSOUD, F. 2007.** [Alzheimer Disease]. *Can Fam Physician*, 53, 50-4.
- MAYA, C. 2023.** Using PyMOL to Understand Why COVID-19 Vaccines Save Lives. *Journal of Chemical Education*, 100, 1351-1356.
- MOKRANI, E. H., BENSEGUENI, A., CHIKHI, A., TENIOU, S., MERABTI, B. & BOUCHERIT, H. 2012.** Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2. *Les technologies de laboratoire*, 7.

N

- NAQVI, A. A., MOHAMMAD, T., HASAN, G. M. & HASSAN, M. 2018.** Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. *Current topics in medicinal chemistry*, 18, 1755-1768.

O

- O'BOYLE, N. M., BANCK, M. JAMES, C. A. MORLEY, C. V. & T. HUTCHISON, G. R. 2011.** Open Babel: An open chemical toolbox. *J Cheminform*, 3, 33.
- OLIVEIRA, T. A. D., SILVA, M. P. D., MAIA, E. H. B., SILVA, A. M. D. & TARANTO, A. G. 2023.** Virtual Screening Algorithms in Drug Discovery: A Review Focused on Machine and Deep Learning Methods. *Drugs and Drug Candidates*, 2, 311-334.

Références

OMS 2023. Démence.

P

PAGADALA, N. S., SYED, K. & TUSZYNSKI, J. 2017. Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev*, 9, 91-102.

PAIK, D., LEE, H., KIM, H. & CHOI, J.-M. 2022. Thermodynamics of π - π Interactions of Benzene and Phenol in Water. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 9811.

PANCHE, A. N., DIWAN, A. D. & CHANDRA, S. R. 2016. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*, 5, e47.

PEITZIKA, S.-C. & PONTIKI, E. 2023. A Review on Recent Approaches on Molecular Docking Studies of Novel Compounds Targeting Acetylcholinesterase in Alzheimer Disease. *Molecules*, 28, 1084.

PEREIRA, D. M., VALENTÃO, P., PEREIRA, J. A. & ANDRADE, P. B. 2009. Phenolics: From Chemistry to Biology, *Molecules*. 2009 Jun 17;14(6):2202-11. eCollection 2009 Jun.

R

RAMESH, P., JAGADEESAN, R., SEKARAN, S., DHANASEKARAN, A. & VIMALRAJ, S. 2021. Flavonoids: Classification, Function, and Molecular Mechanisms Involved in Bone Remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 779638.

REES, T. M. & BRIMIJOIN, S. 2003. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*, 39, 75-83.

RIGAUD, A.-S. 2001. Symptômes de la maladie d'Alzheimer : point de vue du médecin. *Gérontologie et société*, 24 / 97, 139-150.

RIPPHAUSEN, P., NISIUS, B. & BAJORATH, J. 2011. State-of-the-art in ligand-based virtual screening. *Drug Discov Today*, 16, 372-6.

RYDBERG, E. H., BRUMSHTEIN, B., GREENBLATT, H. M., WONG, D. M., SHAYA, D., WILLIAMS, L. D., CARLIER, P. R., PANG, Y.-P., SILMAN, I. & SUSSMAN, J. L. 2006. Complexes of Alkylene-Linked Tacrine Dimers with *Torpedo californica* Acetylcholinesterase: Binding of Bis(5)-tacrine Produces a Dramatic Rearrangement in the Active-Site Gorge. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 5491-5500.

S

SHAMPO, M. A., KYLE, R. A. & STEENSMA, D. P. 2013. Alois Alzheimer–Alzheimer Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 88, e155.

SOLDAN, A., PETTIGREW, C., LI, S., WANG, M.-C., MOGHEKAR, A., SELNES, O. A., ALBERT, M. & O'BRIEN, R. 2013. Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid

Références

biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34, 2827-2834.

SOUDANI, W., BOUACHRINE, M. & ZAKI, H. 2022. Docking moléculaire de 2-chloroéthylnitrososulfamides à potentiel anticancéreux cytotoxique alkylant. 15, 24-26.

SRIVASTAVA, R. 2021. Theoretical Studies on the Molecular Properties, Toxicity, and Biological Efficacy of 21 New Chemical Entities. *ACS Omega*, 6, 24891-24901.

STAHURA, F. L. & BAJORATH, J. 2005. New methodologies for ligand-based virtual screening. *Curr Pharm Des*, 11, 1189-202.

SUN, Q. 2022. The Hydrophobic Effects: Our Current Understanding. *Molecules*, 27, 7009.

T

TRAN, T. H., VO, T. T., VO, T. Q., CAO, T. C. & TRAN, T. S. 2021. Synthesis and Evaluation of the Acetylcholinesterase Inhibitory Activities of Some Flavonoids Derived from Naringenin. *ScientificWorldJournal*, 2021, 4817900.

U

URIARTE-PUEYO, I. & CALVO, M. I. 2011. Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Chem*, 18, 5289-302.

V

VIETH & AL, M. H., JONATHAN D KOLINSKI, ANDRZEJ BROOKS III, CHARLES L 1998. Assessing energy functions for flexible docking. *Journal of Computational Chemistry*, 19, 1612-1622.

VIETH, M., HIRST, J. D., KOLINSKI, A. & BROOKS III, C. L. 1998. Assessing energy functions for flexible docking. *Journal of Computational Chemistry*, 19, 1612-1622.

W

WALCZAK-NOWICKA, Ł. J. & HERBET, M. 2021. Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neurodegenerative Diseases and the Role of Acetylcholinesterase in their Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 9290.

WANG, Z., SUN, H., SHEN, C., HU, X., GAO, J.-B., LI, D., CAO, D.-S. & HOU, T. 2020. Combined Strategies in Structure-based Virtual Screening. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22.

X

XU, Y., CHENG, S., SUSSMAN, J. L., SILMAN, I. & JIANG, H. 2017. Computational Studies on Acetylcholinesterases. *Molecules*, 22, 1324.

Références

Y

YE, W. L., SHEN, C., XIONG, G. L., DING, J. J., LU, A. P., HOU, T. J. & CAO, D. S. 2020. Improving Docking-Based Virtual Screening Ability by Integrating Multiple Energy Auxiliary Terms from Molecular Docking Scoring. *J Chem Inf Model*, 60, 4216-4230.

Z

ZIVKOVIC, A. R., PAUL, G. M., HOFER, S., SCHMIDT, K., BRENNER, T., WEIGAND, M. A. & DECKER, S. O. 2023. Increased Enzymatic Activity of Acetylcholinesterase Indicates the Severity of the Sterile Inflammation and Predicts Patient Outcome following Traumatic Injury. *Biomolecules*, 13, 267.

Annexe 1: Ensemble des figures représentant les résultats du docking moléculaire.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.5	0	0.0	0.0
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.5	1	2.314	3.25
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.5	2	1.235	2.975
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.4	3	2.987	5.693
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.4	4	3.647	6.164
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.4	5	2.264	3.787
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.3	6	3.165	4.722
2dm(2)_luteoline_minimized	-7.0	7	2.814	4.615
2dm(2)_luteoline_minimized	-6.8	8	1.84	6.696

Figure 10: Résultats du docking avec la lutéoline.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm(2)_Quercetin_minimized	-8.1	0	0.0	0.0
2dm(2)_Quercetin_minimized	-8.0	1	2.911	4.265
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.9	2	3.229	4.695
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.9	3	4.763	6.959
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.7	4	2.905	7.015
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.6	5	2.998	6.537
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.5	6	1.919	6.809
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.2	7	1.295	6.421
2dm(2)_Quercetin_minimized	-7.1	8	4.445	6.74

Figure 11: Résultats du docking avec la quercétine.

Annexe

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm(2)_Didymine_minimezed	-9.5	0	0.0	0.0
2dm(2)_Didymine_minimezed	-9.4	1	2.039	4.084
2dm(2)_Didymine_minimezed	-9.0	2	0.997	2.097
2dm(2)_Didymine_minimezed	-8.6	3	2.404	7.17
2dm(2)_Didymine_minimezed	-8.4	4	2.971	8.599
2dm(2)_Didymine_minimezed	-8.4	5	2.038	7.464
2dm(2)_Didymine_minimezed	-8.1	6	3.219	8.085
2dm(2)_Didymine_minimezed	-8.0	7	2.463	8.138
2dm(2)_Didymine_minimezed	-8.0	8	4.087	9.028

Figure 12: Résultats du docking avec la didymine.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-8.1	0	0.0	0.0
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.9	1	4.27	6.851
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.8	2	4.721	7.2
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.8	3	5.302	7.084
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.8	4	4.449	6.989
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.7	5	4.835	7.439
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.6	6	3.824	7.091
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.6	7	4.572	7.411
2dm(2)_Myricetine_minimezed	-7.5	8	3.58	5.784

Figure 13: Résultats du docking avec la myricétine.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-8.6	0	0.0	0.0
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-8.4	1	2.752	4.587
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-8.2	2	2.132	2.668
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-8.1	3	1.837	2.37
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-7.6	4	2.558	5.055
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-7.2	5	3.282	5.578
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-7.0	6	5.895	12.152
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-7.0	7	5.934	13.03
2dm(2)_Hesperidine_minimezed	-7.0	8	4.675	9.539

Figure 14: Résultats du docking avec l'hypéridine.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm(2)_Naringine_minimezed	-8.6	0	0.0	0.0
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.9	1	1.06	1.478
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.9	2	2.885	5.21
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.5	3	2.821	5.161
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.4	4	2.142	6.713
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.3	5	4.347	5.504
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.2	6	2.149	6.597
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.1	7	3.45	5.898
2dm(2)_Naringine_minimezed	-7.0	8	4.666	6.706

Figure 15: Résultats du docking avec la naringine.

Annexe

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm_apigenin	-8.2	0	0.0	0.0
2dm_apigenin	-7.9	1	2.923	6.133
2dm_apigenin	-7.4	2	1.981	6.871
2dm_apigenin	-7.3	3	3.896	6.032
2dm_apigenin	-7.1	4	2.718	4.209
2dm_apigenin	-6.9	5	1.467	2.999
2dm_apigenin	-6.9	6	3.296	5.213
2dm_apigenin	-6.7	7	2.168	6.946
2dm_apigenin	-6.4	8	2.117	6.572

Figure 16: Résultats du docking avec l'apigenin.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm_epigallocatechin	-7.6	0	0.0	0.0
2dm_epigallocatechin	-7.3	1	5.022	7.209
2dm_epigallocatechin	-7.3	2	4.396	6.877
2dm_epigallocatechin	-7.3	3	4.98	7.303
2dm_epigallocatechin	-7.2	4	5.151	7.076
2dm_epigallocatechin	-7.2	5	5.046	7.543
2dm_epigallocatechin	-7.1	6	1.966	3.06
2dm_epigallocatechin	-7.1	7	4.495	7.006
2dm_epigallocatechin	-7.1	8	4.019	6.587

Figure 17: Résultats du docking avec l'epigallocatechin.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dm_kaempferol	-8.6	0	0.0	0.0
2dm_kaempferol	-8.2	1	2.797	6.08
2dm_kaempferol	-8.1	2	2.101	6.943
2dm_kaempferol	-8.1	3	1.807	6.737
2dm_kaempferol	-8.0	4	2.165	6.498
2dm_kaempferol	-7.7	5	3.217	5.19
2dm_kaempferol	-7.6	6	1.263	3.065
2dm_kaempferol	-7.4	7	2.386	2.864
2dm_kaempferol	-7.2	8	2.328	6.653

Figure 18: Résultats du docking avec le kaempférol.

Annexe

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
2dcm_rutin	-8.9	0	0.0	0.0
2dcm_rutin	-8.5	1	3.999	7.522
2dcm_rutin	-8.4	2	3.067	7.328
2dcm_rutin	-8.4	3	1.936	8.568
2dcm_rutin	-8.2	4	1.532	8.56
2dcm_rutin	-8.2	5	2.505	8.611
2dcm_rutin	-8.2	6	3.192	8.727
2dcm_rutin	-8.0	7	1.678	2.055
2dcm_rutin	-8.0	8	1.864	7.94

Figure 19: Résultats du docking avec la rutine.

Résumé

Cette étude a été consacrée à la recherche de potentiels composés phénoliques ayant un pouvoir anti-acétylcholinestérasique, en explorant la méthode du docking moléculaire. Les résultats de l'étude préliminaire à permis de déterminer une corrélation positive entre les IC50 extrait de la littérature et les résultats d'énergie de liaison (ΔG) obtenus par docking moléculaire des composés phénoliques. Le filtrage ADME virtuel à permis de sélectionner des copposés candidats en se référant aux règles de Lipinski. Une analyse visuelle à été mis en place pour l'identification des types de liaisons établies entre l'acétylcholinestérase et les composés phénoliques. L'ensemble de ces résultats ont permis de déceler certains composés phénoliques ayant un potentiel pouvoir inhibiteur de l'acétylcholinestérase tel que la Naringenine, le Kaempférol et la Quercetin avec des IC50 (μM) 12.96, 30.40 et 55.44 et ΔG (kcal/mol) de -8.6, -8.6 et -8.1 respectivement.

Mots clé

Composés phénolique, Acétylcholinestérase, Docking moléculaire, Maladie d'Alzheimer.

Abstract

This study was devoted to the search for potential phenolic compounds with anti-acetylcholinesterase activity, exploring the molecular docking method. The results of the preliminary study revealed a positive co-relation between IC50 values extracted from the literature and binding energy (ΔG) results obtained by molecular docking of phenolic compounds. Virtual ADME filtering was used to select candidate copposates based on Lipinski's rules. A visual analysis was used to identify the types of bonds established between acetylcholinesterase and phenolic compounds. Taken together, these results identified phenolic compounds with potential acetylcholinesterase inhibitory activity, such as Naringenin, Kaempferol and Quercetin, with IC50s(μM) of 12.96, 30.40 and 55.44 and ΔG (kcal/mol) of -8.6, -8.6 and -8.1 respectively.

Keywords

Phenolic compounds, Acetylcholinesterase, Molecular docking, Alzheimer's disease.

ملخص

خصصت هذه الدراسة للبحث عن مركبات فينولية محتملة لها قوة مضادة لأستيل كولينستريز ، من خلال استكشاف طريقة الالتحام الجزيئي. أتاحت نتائج الدراسة الأولية تحديد علاقة إيجابية بين IC50 المستخرج من الأدبيات ونتائج الطاقة الملزمة (ΔG) التي تم الحصول عليها عن طريق الالتحام الجزيئي للمركبات الفينولية. جعلت تصفية ADME الافتراضية من الممكن اختيار المركبات المرشحة من خلال الرجوع إلى قواعد ليبينسكي. تم إجراء تحليل بصري لتحديد أنواع الروابط التي تم إنشاؤها بين أستيل كولينستراز والمركبات الفينولية. كل هذه النتائج جعلت من الممكن اكتشاف بعض المركبات الفينولية التي لها قوة تثبيط محتملة لأستيل كولينستراز مثل النارينجين، الكايمبفيرول و الكيرسيتين ب IC50(μM) مقدرة ب 12.96, 30.40, 55.44 و ΔG (كيلو كالوري / مول) مقدرة ب -8.6, -8.6, -8.1 على التوالي.

الكلمات الدالة

مركبات الفينول ، أستيل كولينستراز ، الالتحام الجزيئي ، مرض الزهايمر.