

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université A. MIRA – Béjaïa**

Faculté des sciences de la nature et de la vie  
Département de biologie physico-chimique  
Filière sciences biologiques  
Spécialité pharmaco-toxicologie



Mémoire de fin de cycle

En vue l'obtention de diplôme

**Master**

*Thème*

**Approche de la pharmacologie computationnelle pour  
la conception *in silico* de composés inhibiteurs ciblent  
de manière sélective l'acétylcholinestérase**

**Présenté par : MECHROUK Silia et MOUSSOUNI Romina**

Soutenu le : 02/07/2024

Devant le jury composé de :

Mr. OTMANI A.	M.C.B	Encadreur
Mme. YAHIAOUI S.	M.A.B	Co-Encadreur
Mr. AKSAS A.	Pr.	Président
Mme. AZZOUZ Z.	M.C.B	Examinatrice

**Année universitaire : 2023/2024**

## **Remerciements**

Pour commencer, nous tenons à remercier **le bon Dieu le Tout -Puissant** de nous avoir offert l'opportunité de franchir ce stade de savoir et de nous avoir donné le courage et la patience pour accomplir ce travail.

Nous exprimons notre gratitude envers notre encadreur **Mr OTMANI Amar** et co-encadreur **Mme YAHIAOUI Sonia**, pour leurs encouragements, leurs orientations, leurs disponibilités et leurs précieuse aide. Leur implication a été essentielle dans la réussite de ce travail et nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Nous remercions chaleureusement tous **les membres des jurys : Pr. AKSAS A, et Dr.AZOUZ Z** pour avoir accepté de juger ce travail et de participer à ce jury. Vos compétences scientifiques seront d'une valeur inestimable pour enrichir notre mémoire.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance envers **les enseignants** et le personnel de **la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**, avec nos sincères remerciements.

# *Dédicaces*

*Je dédie cette réussite ;*

*A mes **Chères parents.***

***Ma mère**, dont les prières m'ont guidé jusqu'ici et qu'est toujours été ma principale source de force. À cette femme honorable et aimable qui a toujours voulu me voir là où je suis aujourd'hui.*

***Mon père**, mon soutien indéfectible, qui m'a constamment encouragé et renforcé tout en long de mon parcours académique.*

*Votre soutien, amour et encouragement ont été les piliers de ma réussite, merci pour votre amour et soutien inconditionnels*

*À **mon frère**, mon pilier et mon inspiration, je te suis reconnaissant.*

*À mes **amies** de route et de succès*

***Rania, Karima, Lydia et Celina,***

*À mon **amie et binôme Silia**, notre travail ensemble porte aujourd'hui ses fruits. Merci pour ton courage et ta sérieuse implication.*

*Je vous suis reconnaissant de votre soutien et de vos encouragements.*

*Que Dieu vous accorde santé, courage et succès.*

*Cette dédicace est pour toutes **les personnes** qui m'ont accompagné ,de près ou de loin, tout au long de ce parcours.*

**ROMINA**

# *Dédicaces*

*Je dedie ce travail :*

## ***A mon très chère père***

*A l'épaule solide et au cœur généreux, aucun dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai eus toujours pour toi.*

*Ce travail est le fruit des sacrifices immenses que vous avez consentis pour mon éducation. votre sagesse et votre soutien inébranlable ont été des piliers sur lesquels j'ai pu compter tout au long de mon chemin.*

*Que le Dieu, le Tout-Puissant, vous protège, vous donne la santé une longue vie et bonheur.*

## ***A ma chère mère***

*A ma très chère mère, honorable et aimable*

*Vous m'avez donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Vos prières et vos bénédictions ont été d'une aide précieuse pour accomplir mes études. Tout ce que je peux vous offrir ne pourra jamais exprimer pleinement l'amour et la reconnaissance que je vous porte.*

*Vous êtes pour moi la lumière qui me guide vers le chemin de ma réussite. Que Dieu, le Tout-Puissant, vous protège, vous donne la santé une longue vie et le bonheur.*

## ***A mes chères sœurs Ikram et Malak***

*Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout la réussite. Votre présence dans ma vie est une source constante de soutien et de bonheur.*

## ***A mes grands parents***

*Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie .votre présence dans nos vies est une bénédiction inestimable. Chaque moment passé avec vous est précieux et rempli de sagesse et d'amour.*

## ***A mes chères amies Lila, Basema, Hakima & Amina***

*A ma binôme Romina c'était un honneur de travailler avec vous .nos efforts conjoints resteront gravés comme une expérience enrichissante et mémorable de nos études. Merci pour votre amitié, votre dévouement et ta brillance .Ce succès est le fruit de notre travail ensemble.*

***SILIA***

---

# **Table des matières**

---

## Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 1

### Chapitre 1 : Généralités sur la pharmacologie computationnelle

1. Principe et conception de la pharmacologie computationnelle .....	3
2. Modélisation moléculaire.....	3
3. Techniques de modélisation moléculaire .....	4
3.1. Méthodes quantiques .....	5
3.1.1 Ab initio.....	5
3.1.2. Méthodes semi-empiriques .....	5
3.1.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	6
3.2. Mécanique moléculaire .....	6
3.3. Dynamique moléculaire .....	6
3.4. Docking moléculaire .....	7
4. Approches <i>in silico</i> pour l'étude des composés inhibiteurs .....	7
4.1. Principe de docking moléculaire .....	8
4.2. Etapes de docking moléculaire .....	8
4.3. Programmes de docking moléculaire .....	9
5. Liaison ligand-récepteur .....	10
5.1. Liaison hydrogène .....	10
5.2. Liaison hydrophobe.....	10
5.3. Forces de Van Der waals .....	11
5.4. Liaison électrostatique .....	11
5.5. Liaison ionique .....	11
5.6. Liaison métallique.....	11

## Chapitre 2 : Acétylcholinestérase et son rôle dans les maladies neurodégénératives

1. Structure et fonction de l'acétylcholinestérase .....	12
1.1. Structure de l'acétylcholinestérase .....	12
1.1.1. Site actif de l'acétylcholinestérase.....	12
1.1.2. Fonction de l'acétylcholinestérase .....	13
2. Implication de l'AChE dans les maladies neurodégénératives .....	14
3. Cibles d'inhibitions sélectives de l'acétylcholinestérase .....	15
3.1. Site anionique .....	15
3.2. Site catalytique .....	16
3.3. Site anionique périphérique .....	17

## Chapitre 3 : Matériel et méthodes

1. Matériel .....	18
1.1. Ordinateur.....	18
1.2. Programmes .....	18
1.2.1. Open BaBel .....	18
1.2.2. ChemDraw .....	18
1.2.3. PyRx .....	19
1.2.4. Excel.....	19
1.2.5. Discovery Studio.....	19
1.3. Banques de données et serveurs en ligne .....	20
1.3.1. PDB (Protéine Data Bank).....	20
1.3.2. PubChem.....	20
1.3.3. SwissADME et pkCSM .....	21
2. Méthodes .....	21
2.1. Collecte des données .....	21
2.1.1. Choix de la protéine .....	21
2.1.2. Choix des molécules (ligands) .....	22
2.1.3. Préparation de la protéine et des ligands .....	22
2.2. Criblage virtuelle par PyRx .....	22
2.3. Teste de fiabilité de programme .....	24
2.4. Analyse visuelle.....	24

2.5. Propriétés pharmacocinétiques et toxicités .....	24
2.5.1. Règle de Lipinski.....	24
2.5.2. Filtrage ADME/T .....	25

## **Chapitre 4 : Résultats et discussion**

1. Analyse d'affinité .....	26
2. Evaluation de fiabilité de programme .....	27
3. Analyse visuelle .....	29
4. Analyse pharmacocinétique .....	33
4.1. Règle de Lipinski .....	33
4.2. Filtrage ADME/T .....	34
<b>Conclusion .....</b>	<b>36</b>
<b>Références</b>	
<b>Annexes</b>	

---

# Liste des figures

---

## Liste des figures

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Etapes de docking moléculaire.	<b>9</b>
<b>2</b>	Structure 3D de l'AChE.	<b>12</b>
<b>3</b>	Site actif de l'AChE.	<b>13</b>
<b>4</b>	Hydrolyse enzymatique de l'ACh par l'AChE.	<b>14</b>
<b>5</b>	Structures chimiques de la tacrine et la physostigmine.	<b>16</b>
<b>6</b>	Structure chimique de la donépézil et la rivastigmine.	<b>16</b>
<b>7</b>	Structure chimique de la galantamine et l'hupérazine A.	<b>17</b>
<b>8</b>	Structure 3D d'AChE utilisée dans l'analyse de docking.	<b>21</b>
<b>9</b>	Corrélation entre IC <sub>50</sub> des composés et leur $\Delta G$ .	<b>29</b>
<b>10</b>	Interaction de la kaempférol (bleu), lutéoline (jaune), ECGC (rouge) et la galanthamine (rose) avec le récepteur AChE.	<b>30</b>
<b>11</b>	Image 2D et 3D des interactions entre les résidus d'acide aminés actifs d'AChE et la kaempférol (A), lutéoline (B), ECGC (C) et la galanthamine (D).	<b>31</b>

---

# Liste des tableaux

---

## Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Logiciels d'accueil couramment utilisés.	<b>10</b>
<b>II</b>	Caractéristiques de l'AChE.	<b>21</b>
<b>III</b>	Dimensions et positionnement tridimensionnelle de la boîte.	<b>23</b>
<b>IV</b>	Résultats d'affinités.	<b>26</b>
<b>V</b>	Résultats de criblage virtuel ainsi que leur IC <sub>50</sub> .	<b>28</b>
<b>VI</b>	Types et distances de différentes interactions ligand –récepteur.	<b>32</b>
<b>VII</b>	Résultats d'analyse de règle Lipinski des composés testés.	<b>33</b>
<b>VIII</b>	Résultats des propriétés ADME/T des composés testés.	<b>34</b>

---

# Liste des abréviations

---

## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
3D	Structure tridimensionnelle.
2D	Structure bidimensionnelle
ACh	Acétylcholine.
AChE	Acétylcholinestérase.
ADME-T	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion. Toxicité.
CAS	Site actif catalytique.
TFD	Théorie fonctionnelle de densité.
DM	Dynamique moléculaire.
GA	Algorithme génétique.
GNT	Galanthamine.
IC <sub>50</sub>	Concentration Inhibitrice Médiane.
MQ	Méthode quantique.
MM	Mécanique moléculaire.
NCBI	National Center for Biotechnology Information.
PAS	Site anionique périphérique.
PDB	Protéine Data Bank.
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
RMSD	Root-mean-square deviation.
SDF	Spatial Data File.
Tau	Tubulin associated unit.

---

# **Introduction**

---

La pharmacologie *in silico* également connue sous le nom de thérapie computationnelle, est un domaine en pleine expansion à l'échelle mondiale. Ce domaine développe des techniques et des logiciels pour capturer, analyser et intégrer des données biologiques et médicales provenant de diverses sources. Ces informations peuvent être employées pour créer des modèles informatiques ou des simulations, permettant de faire des prédictions, de formuler des hypothèses, et finalement, de contribuer à des découvertes et des avancées en médecine et en thérapeutique **(Ekins et al, 2007)**.

La découverte d'un nouveau médicament est un processus long et complexe qui s'étend sur plus de dix ans. Elle commence par l'identification de cibles thérapeutiques potentielles, souvent des protéines ou des récepteurs impliqués dans des maladies. Ensuite, chercher à trouver des molécules capables de moduler ces cibles, appelées "hits". Ces molécules initiales doivent ensuite subir une série d'optimisations à différents niveaux, notamment en termes de pharmacocinétique (comment le médicament est absorbé, distribué, métabolisé et excrété par l'organisme), de pharmacodynamique (comment le médicament affecte l'organisme), et de toxicologie (mutagénicité et toxicité). Après ces optimisations, les molécules sont soumises à des essais précliniques et cliniques pour évaluer leur sécurité et leur efficacité chez les humains **(Villoutreix, 2020)**.

Ce processus est non seulement très long et coûteux, mais il est également marqué par un taux élevé d'échecs, où de nombreuses molécules prometteuses ne parviennent pas à franchir les différentes étapes de développement. Les approches *in silico*, qui utilisent des techniques de modélisation et de simulation informatiques, peuvent jouer un rôle crucial à chaque étape de ce processus. Elles permettent de générer des hypothèses, d'identifier plus rapidement des hits potentiels, d'optimiser les molécules de manière plus efficace, et de prédire les propriétés ADME-T, réduisant ainsi le temps et les coûts associés à la découverte de nouveaux médicaments, tout en augmentant les chances de succès **(Villoutreix, 2020)**.

La modélisation moléculaire utilise des outils bio-informatiques (*in silico*) appliqués aux données issues de la biologie moléculaire et structurale **(Castel et Tordo, 2009)**. Elle fait appel à diverses techniques, notamment les méthodes quantiques basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger, pour déterminer les caractéristiques fondamentales des atomes et des molécules **(Tsai, 2002 ; Young, 2001)**.

En outre, elle inclut la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire, qui permettent de simuler le comportement et les interactions des molécules sur des échelles de temps (Tsai, 2002). Le docking moléculaires également utilisé pour prédire l'affinité et la position de liaison des molécules avec leurs cibles biologiques (Vasant et al., 2021).

L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme clé responsable de la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur crucial pour la transmission synaptique. L'inhibition de cette enzyme constitue une stratégie thérapeutique importante pour traiter des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, où le déficit cholinergique peut atteindre 90 %. Développer de nouvelles molécules inhibitrices de l'AChE représente un défi majeur, car il est essentiel d'éviter les effets périphériques indésirables tout en maintenant une activité anticholinestérasique centrale efficace (Barré et al., 2007).

L'objectif de ce travail est d'utiliser la méthode de docking moléculaire afin d'identifier et d'optimiser de nouvelles molécules présentant des propriétés inhibitrices de l'acétylcholinestérase. En utilisant cette approche, nous visons à identifier des composés prometteurs qui pourraient servir de base pour le développement de traitements contre les maladies neurodégénératives, en particulier celles associées à un déficit cholinergique.

---

# **Synthèse bibliographique**

---

---

# **Chapitre 1**

## **Généralités sur la pharmacologie computationnelle**

---

## **1. Principe et conception de la pharmacologie computationnelle**

La pharmacologie computationnelle est un domaine qui utilise des modèles mathématiques et des simulations informatiques pour étudier les effets des molécules bioactives sur le corps humain. Elle intègre des modèles à différentes échelles, allant des processus moléculaires aux réponses physiologiques, en utilisant des informations morphologiques, fonctionnelles et cliniques. Elle utilise des domaines biologiques à haut débit, telles que la transcriptomique dynamique et les interactions protéiques, pour modéliser les effets des molécules thérapeutiques à diverses échelles spatiales et temporelles (**Tiret, 2005**). La validation des modèles précis et efficace nécessite une collaboration étroite entre les biologistes et les informaticiens (**Liu, 2005**).

La pharmacologie computationnelle est une approche importante pour rationaliser les processus de découverte des médicaments et améliorer le taux de réussite de leur mise sur le marché (**Swaan et Ekins, 2005**).

## **2. Modélisation moléculaire**

La modélisation moléculaire est une discipline qui réunit des méthodes de la physique théorique et des techniques informatiques pour simuler virtuellement le comportement des molécules. Elle se divise en deux branches principales : le graphisme moléculaire et la chimie computationnelle. Le graphisme moléculaire permet de concevoir et de représenter en deux ou trois dimensions des modèles moléculaires, offrant ainsi une visualisation des propriétés physico-chimiques, telles que les zones hydrophobes ou les sites actifs. La chimie computationnelle, en revanche quant à elle, vise à reproduire les propriétés physico-chimiques en utilisant divers algorithmes adaptés à la taille du système étudié (**Brillouet et al., 2010**).

La modélisation moléculaire joue un rôle crucial dans divers domaines, allant de la recherche fondamentale à la conception de médicaments et de nouveaux matériaux. Selon **Tsai (2002)**, les différentes fonctions de la modélisation moléculaire sont :

- Acquisition et création de structures : cette fonction implique la recherche ou la génération de représentations tridimensionnelles de molécules, qu'elles soient organiques ou de biomacromolécules, en utilisant des bases de données ou des logiciels de modélisation.

- Visualisation structurale : cela consiste à utiliser des outils informatiques pour représenter graphiquement les structures moléculaires, facilitant ainsi leur observation et leur analyse.
- Calcul et optimisation énergétique : cette étape consiste à estimer les niveaux d'énergie des configurations moléculaires et à ajuster ces configurations pour minimiser leur énergie, assurant ainsi leur stabilité.
- Simulation dynamique et recherche de conformations : cette approche consiste à simuler les mouvements moléculaires dans des environnements virtuels, permettant ainsi d'explorer les différentes conformations possibles des molécules
- Détermination des propriétés moléculaires : cette fonction consiste à calculer diverses propriétés physiques et chimiques des molécules, telles que leur point d'ébullition, leur solubilité, etc., fournissant ainsi des informations importantes pour la compréhension de leur comportement.
- Comparaison et alignement de structures : cette fonction implique l'analyse comparative des structures moléculaires pour identifier les similarités et les différences, ainsi que l'alignement des structures pour une comparaison détaillée.
- Modélisation des interactions moléculaires et docking : cette méthode permet d'étudier et de modéliser les interactions entre molécules, ce qui est essentiel pour la conception de médicaments et la compréhension des processus biologiques.

### **3. Techniques de modélisation moléculaire**

Les techniques de modélisation moléculaire comprennent plusieurs approches dont les principales sont : les méthodes quantiques (MQ), la mécanique moléculaire (MM), la dynamique moléculaire (DM), et l'amarrage moléculaire (docking) (Tsai, 2002).

#### **3.1. Méthodes quantiques**

Les méthodes quantiques s'appuient sur la résolution de l'équation de Schrödinger pour déterminer les propriétés des systèmes atomiques et moléculaires. Cette équation met en relation l'opérateur Hamiltonien, qui décrit l'énergie totale du système, et la fonction d'onde du système, qui représente son état quantique. La résolution de cette équation permet d'obtenir les valeurs propres (énergies) et les fonctions propres (fonctions d'onde) du système (Young, 2001).

La fonction d'onde offre une vision probabiliste de la localisation des particules, exprimant la densité de probabilité de leur présence dans diverses zones de l'espace. Par conséquent, les méthodes quantiques fournissent des prévisions probabilistes sur le comportement des particules au sein des systèmes quantiques (Young, 2001).

Equation de Schrödinger :

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi$$

**H** : Hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons.

**Ψ** : Fonction d'onde de la molécule

**E** : Energie totale d'une molécule.

### **3.1.1. Ab initio**

Le principe des calculs "ab initio" un programme consiste à résoudre les équations de la mécanique quantique directement à partir des principes théoriques, sans utiliser de données expérimentales. Cela implique souvent l'utilisation d'approximations mathématiques pour rendre les calculs faisables, comme la simplification de fonctions ou la recherche de solutions approximatives à des équations complexes (Young, 2001).

### **3.1.2. Méthodes semi-empiriques**

Les méthodes semi-empiriques recourent à des approximations telles que l'omission des électrons de cœur et ajustent les résultats à l'aide de paramètres empiriques pour corriger les erreurs. Bien qu'elles offrent moins de précision que les méthodes ab initio, elles sont plus rapides car elles réduisent la complexité des calculs. Cependant, leur fiabilité peut être limitée pour les systèmes très complexes ou les molécules en dehors du domaine de validité de la paramétrisation (Young, 2001).

### **3.1.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (TDF)**

La théorie de la fonctionnelle de densité (TDF) est une méthode essentielle en physique et en chimie quantique pour évaluer les propriétés des systèmes poly électroniques. Elle résout l'équation de Schrödinger en calculant la densité électronique et en utilisant des modèles approximatifs pour l'échange et la corrélation. Ces calculs fournissent des informations sur l'énergie totale du système et sur la fonction d'onde des électrons, ce qui est crucial pour comprendre les propriétés électroniques des matériaux (Biscay et al., 2011).

En ajustant la configuration géométrique des atomes qui composent le système, il est possible d'obtenir des informations sur les propriétés vibrationnelles et nucléaires, ainsi que de simuler des interactions entre molécules et surfaces (**Biscay et al., 2011**).

### **3.2. Mécanique moléculaire**

La mécanique moléculaire simplifie les interactions énergétiques au sein des systèmes moléculaires tout en préservant leur précision. En considérant principalement les mouvements des noyaux atomiques et en supposant une répartition optimale des électrons autour des noyaux. Cette approche repose sur l'utilisation du le champ de force, qui permet de modéliser les systèmes moléculaires comme des assemblages de billes reliées par des ressorts, où les interactions énergétiques sont décrites par des fonctions de potentiel mécanistiques (**Hadj-Kali, 2004**).

Le champ de force constitue un modèle mathématique qui représente l'énergie d'une molécule en intégrant l'expression des différentes fonctions énergétiques et les valeurs des constantes associées, dérivées à partir de données expérimentales ou théoriques. Les interactions énergétiques sont divisées en interactions intermoléculaires (liantes et non-liantes) et intramoléculaires, caractérisées par des potentiels spécifiques comme les potentiels de van der Waals, qui dépendent uniquement de la géométrie moléculaire (**Hadj-Kali, 2004**).

### **3.3. Dynamique moléculaire**

La dynamique moléculaire est une méthode de simulation informatique utilisée en physique et en chimie pour étudier le mouvement des particules d'un système à l'échelle moléculaire au fil du temps. Elle repose sur l'intégration numérique des équations de Newton, ce qui permet de suivre la trajectoire des particules dans l'espace en fonction de leurs interactions mutuelles et des forces qui leur sont appliquées (**Jeffroy, 2010**).

En pratique, les équations du mouvement de Newton sont résolues numériquement en discrétisant le temps en intervalles discrets. Cela permet de calculer les positions et les vitesses des particules à chaque pas de temps. Les équations du mouvement prennent en compte les forces qui agissent sur chaque particule, généralement dérivées d'un potentiel énergétique (**Le Roux, 2008**).

Cette approche offre des informations approfondies sur la structure, le comportement, et les propriétés thermodynamiques (**Jeffroy, 2010**).

### 3.4. Docking moléculaire

L'amarrage moléculaire est une technique de modélisation informatique de simuler la structure complexe formée par deux ou plusieurs molécules en interaction (Vasant et al., 2021).

Cette méthode est utilisée pour effectuer un criblage virtuel sur de vastes bibliothèques de composés, classer les résultats obtenus, et proposer des hypothèses structurales sur la manière dont les ligands se lient à la cible. Ces informations sont précieuses pour l'optimisation des voies de recherche (Vasant et al., 2021).

### 4. Approches *in silico* pour l'étude des composés inhibiteurs

L'approche *in silico* en pharmacologie utilise diverses méthodes telles que les bases de données, les relations structure-activité quantitatives, les pharmacophores et d'autres approches de modélisations moléculaires. Elle utilise un ordinateur pour analyser et intégrer des données biologiques et médicales, ce qui permet de créer des modèles informatiques ou des simulations pour prédire, suggérer des hypothèses et faire des découvertes en médecine et en thérapeutique (Ekins et al., 2007).

Cette approche suscite de plus en plus d'intérêt car elle peut aider à surmonter les problèmes d'échelle de temps et de coût généralement rencontrés par les approches expérimentales traditionnelles (Shaker et al., 2021). L'utilisation de la pharmacologie *in silico* contribue à la sélection d'idées ou de molécules grâce à un criblage virtuel (Ekins et al., 2007).

Les méthodes de criblage virtuel se répartissent en deux grandes catégories principales qui sont **ligand-based** et **structure-based**, le choix de leur utilisation est basé sur la disponibilité des données (Bencheikh, 2022).

- **La méthode ligand-based** repose sur l'utilisation de ligands actifs connus pour identifier des composés ayant d'activité biologique similaires. Elle exploite les caractéristiques structurales et les interactions des ligands connus pour prédire de nouveaux composés qui pourraient présenter des activités biologiques comparables. Cette approche est souvent utilisée lorsque des données sur les ligands actifs sont disponibles et peuvent servir de référence pour la conception de nouvelles molécules avec des propriétés pharmacologiques souhaitées (Geppert et al., 2010).

- **La méthode structure -based** exploite la structure de la cible biologique pour découvrir de nouveaux composés actifs. Lorsque la structure tridimensionnelle (3D) de la cible biologique d'intérêt est connue, cette approche utilise des méthodes telle que le docking moléculaire pour prédire comment les candidats médicamenteux potentiels interagissent avec cette cible (**Bencheikh, 2022**).

#### 4.1. Principe de docking moléculaire

Le docking moléculaire est un outil utilisé en biologie, en pharmacie et en médecine pour concevoir de nouveaux médicaments ou pour étudier les interactions moléculaires dans des processus biologiques spécifiques. A l'aide de logiciels spécialisés, il permet de simuler ces interactions de manière rapide, économique et pratique, offrant ainsi des avantages significatifs par rapport aux méthodes expérimentales traditionnelles (**Grosdidier, 2007**). En général, les études de docking ont deux objectifs principaux: la modélisation précise des structures et la prédiction exacte de l'activité des molécules (**Kitchen et al., 2004**).

#### 4.2. Étapes de docking moléculaire

Les étapes du docking moléculaire sont les suivantes :

- Détermination de la structure : la structure des protéines est déterminée par des techniques telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN), la cristallographie par rayons X et la modélisation informatique. Ces technologies ont conduit à l'augmentation du nombre de protéines avec des structures 3D qui sont disponibles dans des bases de données comme PDB (Protéine Data Bank) (**Grosdidier, 2007**).
- Préparation des structures : la structure 3D de la protéine cible doit être extraite de la base de données PDB, tandis que les ligands peuvent être obtenus à partir de diverses bases de données comme PubChem. Une simulation de ces structures, incluant l'ajout de solvants et l'ajustement des charges, est ensuite réalisée ( **Vasant et al., 2021**).
- Docking : cette étape consiste à identifier les interactions entre la protéine et le ligand. Elle inclut une évaluation de l'affinité et de la stabilité du complexe formé, grâce à l'utilisation de fonction de scoring (**Madan et al., 2020**).
- Evaluation et prédiction : la fiabilité du docking moléculaire peut être évaluée par plusieurs paramètres, tels que l'affinité de liaison. Une analyse visuelle est ensuite réalisée à l'aide de divers outils de visualisation comme Discovery Studio Biovia (**Madan et al., 2020**).

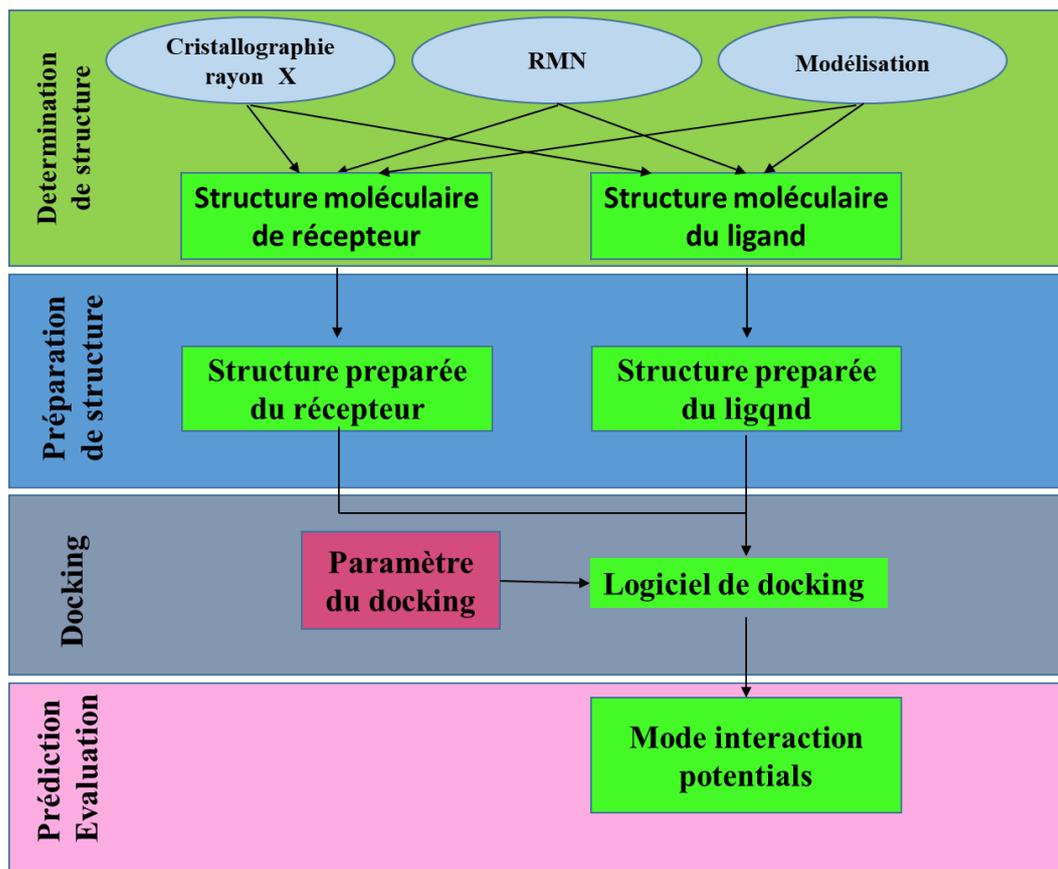


Figure 1 : Etapes de docking moléculaire (Grosdidier, 2007).

### 4.3. Programmes de docking moléculaire

La vitesse de calcul du docking moléculaire dépend de l'algorithme de recherche conformationnelle utilisée par le logiciel de docking, de la mise en œuvre du programme et de certain réglage de paramètres. Par exemple, AutoDock utilise l'algorithme génétique Lamarckien depuis la version 3.0. Cet algorithme combine un algorithme génétique (GA) pour la recherche globale et une recherche locale pour l'optimisation énergétique. Elle est plus efficace que la GA traditionnel et l'algorithme recuit simulé (Zhang *et al.*, 2022). Les logiciels d'accueil couramment utilisés sont donnés dans le tableau I.

**Tableau I** : Listes des logiciels d'accueil couramment utilisés.

Logiciels de docking	Références
Autodock	<b>Morris et al. (2009)</b>
Autodock Vina	<b>Trott et Olson (2010)</b>
rDock	<b>Ruiz-Carmona et al. (2014)</b>
Dock 6	<b>Allen et al. (2015)</b>
LeDock	<b>Zhao et Caflisch (2013)</b>
Glide	<b>Friesner et al. (2004)</b>
Gold	<b>Jones (1997)</b>
FlexX	<b>Rarey et al. (1996)</b>
Surflex	<b>Jain (2003)</b>
LigandFit	<b>Venkatachalam et al. (2003)</b>

## 5. Liaison ligand-récepteur

Les liaisons ligand-récepteur constituent la base fondamentale de mécanisme d'action des substances actives (**Motiejunas et Wade, 2007**). Ils existent plusieurs types d'interaction :

### 5.1. Liaison hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction attractive entre un atome d'hydrogène lié à un élément électropositif (tel que l'oxygène, l'azote ou le fluor) et un atome ou un groupe d'atomes, dans la même molécule ou dans une molécule différente, où il y a des preuves de formation de liaison (**Smith et al., 2013**). Cette liaison peut être intermoléculaires mais aussi intramoléculaires entre les différentes parties de la même molécule (**Moldoveanu et David, 2017**).

### 5.2. Liaison hydrophobe

Liaison hydrophobe est une force attractive entre les parties non polaires de molécules dans un milieu aqueux. Ces liaisons résultent de la tendance des régions non polaires à éviter l'eau, ce qui entraîne leur agrégation pour minimiser leur contact avec l'eau (**Holtrop et al., 2020 ; Wang et Yu, 2018**).

**5.3. Force de Van Der waals**

La force de Van Der waals est un ensemble d'interaction attractive faible entre atome ou molécule, impliquent l'énergie d'attraction sur des dipôles définie permanents et induit. Elles sont essentielles pour comprendre les comportements intermoléculaire (**Beutier, 2014**).

**5.4. Liaison électrostatique**

La liaison électrostatique est une force attractive ou répulsive entre des particules chargées électriquement, résultant de l'attraction entre les charges opposées et de la répulsion entre les charges similaires (**Sun et al., 2011**).

**5.5. Liaison ionique**

La liaison ionique est une force attractive résulte de l'attraction électrostatique entre deux groupes de charges opposées. Ces liaisons sont formées entre des chaines latérales chargés positivement et des groupes chargés négativement (**Bhagavan et Ha, 2015**).

**5.6. Liaison métallique**

La liaison métallique est un type de liaison qui se forme entre des atomes de métal caractérisé par le partage de nombreuses orbitales de valence, ce qui permet une libre circulation des électrons. Cette liaison crée un réseau de cations métalliques plongés dans une mer d'électron délocalisés (**Rodriguez et al., 1992**).

---

## **Chapitre 2**

# **Acétylcholinestérase et son rôle dans les maladies neurodégénérative**

---

## 1. Structure et fonction de l'acétylcholinestérase

### 1.1. Structure de l'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase (AChE) présente principalement au niveau des jonctions neuromusculaire et des synapses cérébrales cholinergique, possède une forme ellipsoïdale avec des dimensions d'environ  $45 \times 60 \times 65$  Å et est constituée de 537 acide aminés (Sussman et al., 1991 ; Levitt et Chothia, 1976). La structure homodimère de l'AChE a été déterminée dans l'organe du *Trpedo californica*, où les sous-unités sont reliées par un axe cristallographique double et maintenues ensemble par un faisceau de 4 hélices (Silman et Futerman, 1987). Chaque monomère de cette enzyme est une protéine  $\alpha/\beta$  composée d'un feuillet  $\beta$  central mixte à 12 brins, entouré de 14 hélices  $\alpha$  (Sussman et al., 1991 ; Levitt et Chothia, 1976).

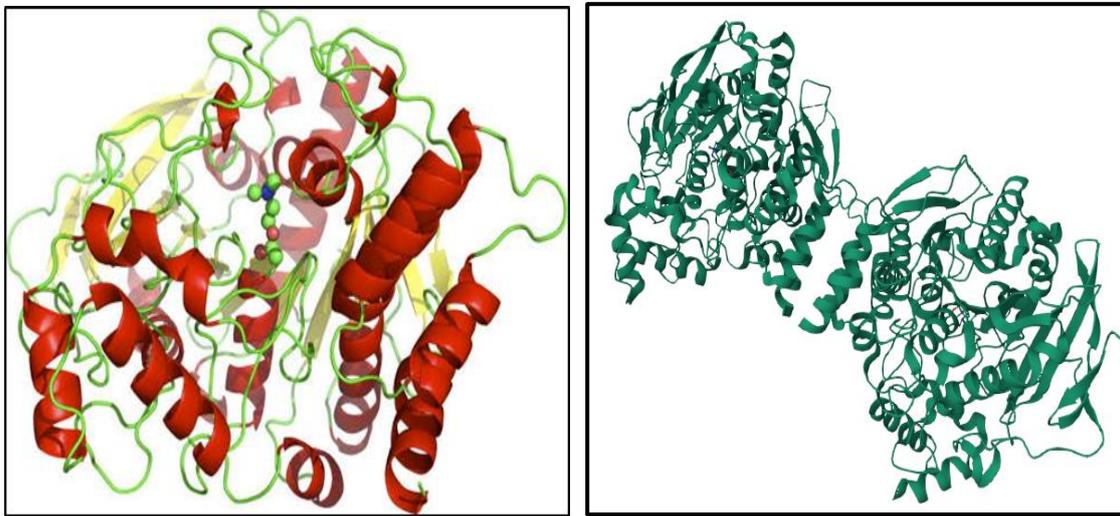
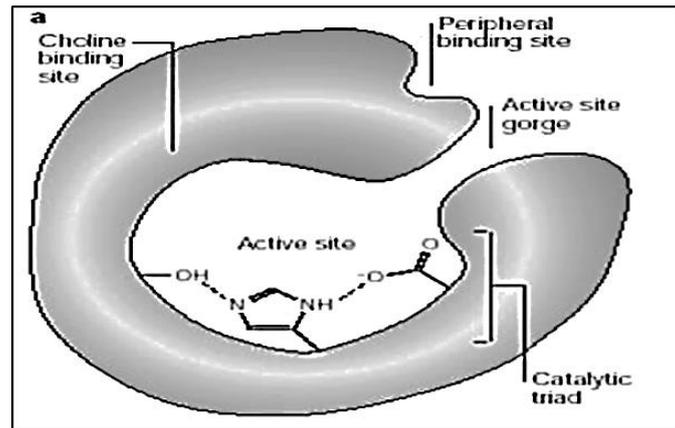


Figure 2 : Structure 3D de l'AChE (Silman et Sussman, 2008 ; RCSB PDB, 2024).

#### 1.1.1. Site actif de l'acétylcholinestérase

La réaction d'hydrolase de l'acétylcholine se produit dans le site actif de l'acétylcholinestérase. Le site actif de cette enzyme est composé de trois régions fonctionnelles : le site catalytique, le site anionique, et le site anionique périphérique.



**Figure 3** : Site actif de l'AChE (Soreq et Seidman, 2001).

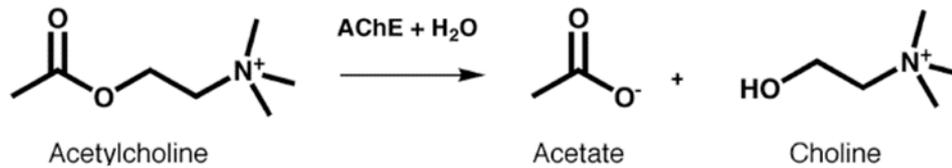
Le site catalytique de l'AChE, également connu sous le nom de site estérasique, est situé au fond d'une gorge profonde et étroite (20 Å de profondeur, 5 Å de largeur). Ce site contient trois acides aminés Ser 200, His 440 et Glu 327 qui forment la triade catalytique. Ils jouent un rôle crucial dans le transfert du groupe acétyle de l'acétylcholine vers la Ser 200 (Bajda *et al.*, 2013).

Le site anionique de l'AChE, responsable de la liaison du groupe ammonium quaternaire du substrat, est caractérisé par des interactions cation- $\pi$  impliquant Trp 84, Tyr 130, Phe 330 et Phe 331. Ces interactions contribuent à l'orientation correcte de l'acétylcholine dans la gorge. La poche acétyle, délimitant l'accès aux molécules plus grosses au centre catalytique, est déterminée par deux acides aminés aromatiques, Phe 288 et Phe 290 (Bajda *et al.*, 2013).

Le site anionique périphérique (PAS), situé à l'entrée de la gorge du site actif, est constitué de cinq acides aminés Tyr 70, Asp 72, Tyr 121, Trp 279 et Tyr 334. Ce site favorise la régulation allostérique de l'hydrolase de l'ACh catalysée par l'AChE (Bajda *et al.*, 2013 ; Bourne *et al.*, 2003).

### 1.1.2. Fonction de l'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase est une sérine hydrolase qui catalyse l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) en choline et acide acétique, une réaction nécessaire pour permettre à un neurone cholinergique de revenir à son état de repos après activation (Colovic *et al.*, 2013).



**Figure 4 :** Hydrolyse enzymatique de l'ACh par l'AChE (Dvir et al., 2010).

## 2. Implication de l'AChE dans les maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont fréquemment liées au système cholinergique, où l'acétylcholine (ACh) joue un rôle clé en tant que principal neurotransmetteur (Walczak-Nowicka et Herbet, 2021). L'ACh est synthétisée dans les neurones présynaptiques à partir de la choline et de l'acétyl-CoA grâce à l'enzyme cholinétransférase (Becker et Giacobini, 1991). Ce neurotransmetteur est ensuite décomposé par l'acétylcholinestérase (AChE) (Mohan et al., 2023).

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative complexe qui implique plusieurs mécanismes moléculaires. Dans les premiers stades de la maladie, l'innervation cholinergique est perturbée, ce qui contribue aux symptômes cognitifs et neurologiques observés chez les patients. La progression de la MA est associée à une augmentation de la concentration de l'acétylcholinestérase (AChE) au fil du temps. L'AChE est une enzyme clé impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel pour le fonctionnement cognitif normal. L'augmentation de cette enzyme peut conduire à une réduction de l'activité cholinergique et à une apoptose neuronale progressive (Mohan et al., 2023).

Le processus d'apoptose neuronale dans la MA est complexe et implique plusieurs mécanismes. L'hyperphosphorylation de la protéine Tau est l'un des événements clés. Cette hyperphosphorylation est déclenchée par l'activation de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3), qui peut être activée par la transfection de la forme N-AChE-S de l'acétylcholinestérase (Zhang et Greenberg, 2012). La protéine Tau hyperphosphorylée forme des agrégats neurofibrillaires, contribuant ainsi aux lésions neuronales caractéristiques de la MA (Octave et Pierrot, 2008).

Parallèlement, on observe une accumulation de la protéine  $\beta$ -amyloïde dans le cerveau des patients atteints de MA. Cette  $\beta$ -amyloïde est générée par la protéolyse séquentielle de la protéine précurseur amyloïde (APP), un processus intracellulaire qui peut être initié par la présence des enzymes  $\beta$ -sécrétase et  $\gamma$ -sécrétase.

Les  $\beta$ -amyloïdes ainsi formés peuvent former des agrégats et des plaques séniles, perturbant la fonction neuronale (Jean *et al.*, 2019 ; Maitre *et al.*, 2017).

Un aspect important est la possible formation de complexes entre les  $\beta$ -amyloïdes et l'acétylcholinestérase (AChE). Ces complexes peuvent modifier l'activité catalytique de l'AChE et augmenter sa toxicité, contribuant ainsi à la progression des lésions neuronales dans la MA. Cette interaction complexe entre l'AChE, les  $\beta$ -amyloïdes et d'autres composants moléculaires est au cœur des mécanismes pathologiques de la maladie d'Alzheimer (Jean *et al.*, 2019).

### 3. Cibles d'inhibitions sélectives de l'acétylcholinestérase

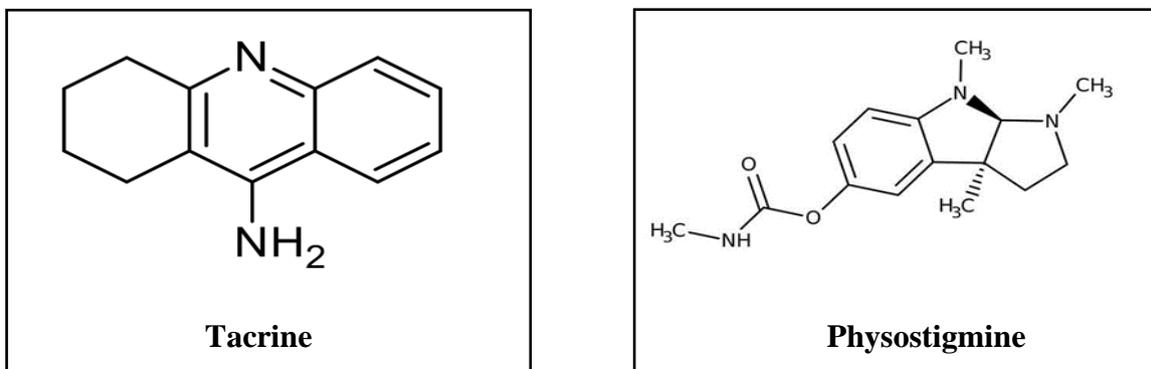
Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ciblent des régions spécifiques dans le site actif : site anionique, site catalytique et le site anionique périphérique.

#### 3.1. Site anionique

Le site anionique est l'un des cibles des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tel que la tacrine et la physostigmine (Zeiger *et al.*, 1997 ; Watkins *et al.*, 1994 ; Triggle *et al.*, 1998).

La tacrine est un inhibiteur compétitif et réversible de la cholinestérase, offrant des avantages à certains patients atteints de la maladie Alzheimer à un stade léger à modéré (Crismon, 1994). Elle se lie aux résidus d'acides aminés Phe 330 et Trp 84 de site anionique (Harel *et al.*, 1993). Cependant, ses avantages étaient limités par une faible biodisponibilité orale et des effets secondaires significatifs, principalement une hépatotoxicité, ces problèmes ont conduit au retrait de la tacrine du marché (Zeiger *et al.*, 1997 ; Watkins *et al.*, 1994).

La physostigmine agit comme un compétiteur ou un pseudo-substrat, formant un complexe enzyme-carbamoylation intermédiaire. Cependant, cet intermédiaire est hydrolysé lentement, ce qui entraîne une altération de l'hydrolyse de l'acétylcholine (Triggle *et al.*, 1998).



**Figure 5** : Structures chimiques de la tacrine et la physostigmine (Hathout *et al.*, 2019) (Batiha *et al.*, 2020).

### 3.2. Site catalytique

Le site catalytique est une autre cible majeure pour l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Des inhibiteurs comme la Donépézil, Rivastigmine et physostigmine sont efficaces sur ce site.

La Donépézil, dérivé de la pipéridine, agit comme un inhibiteur réversible de l'AChE en se liant aux régions CAS (site actif catalytique) par des liaisons hydrogène et des interactions d'empilement  $-\pi$  avec Phe 326, Trp 317 et Trp 117, respectivement. Cela lui permet de produire des effets symptomatiques dans le traitement de la maladie Alzheimer (Silva et al., 2020 ; Akhoun et al., 2020). De plus, il diminue significativement à la fois les niveaux d'A $\beta$ -amyloïde solubles et insolubles dans le cerveau (Dong et al., 2009).

La rivastigmine est un inhibiteur de type carbamate, elle bloque de manière réversible l'activité du cholinestérase. Elle interagit spécifiquement avec Trp 83, Tyr 370 et His 480 (Colovic et al., 2013 ; ÇeliK et al., 2023).

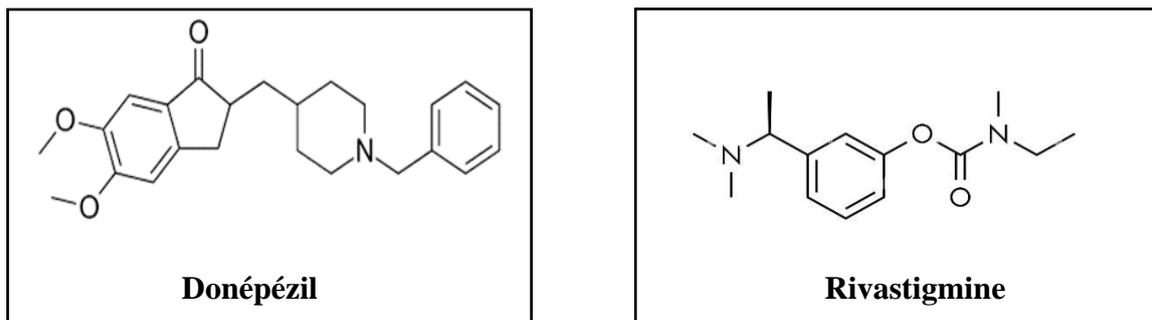
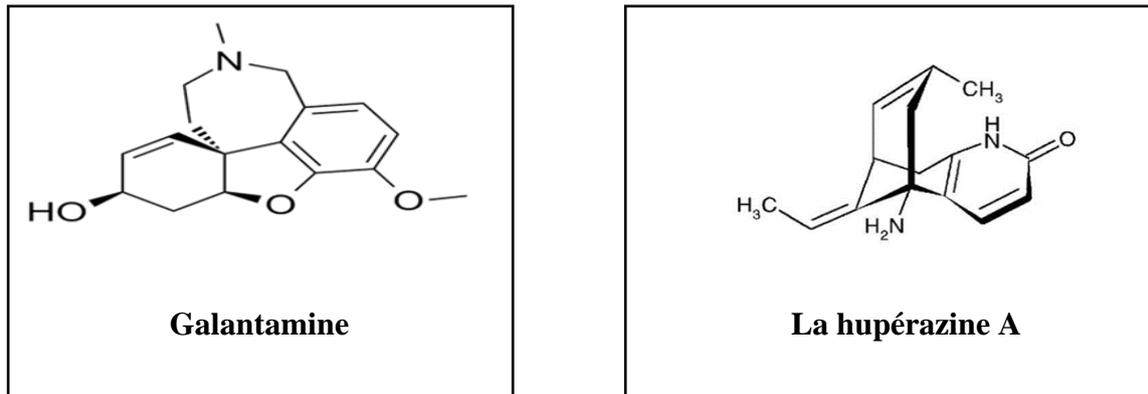


Figure 6 : Structure chimique de la donépézil et la rivastigmine (Colovic et al., 2013).

### 3.3. Site anionique périphérique

Le site anionique périphérique est également une cible pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme la galanthamine et hupérazine A.

La galantamine et la hupérazine A sont des alcaloïdes extraits respectivement du *galanthus woronwii* et du *huperzia serrata*. Les deux molécules agissent comme des inhibiteurs compétitifs réversibles puissants de l'AChE. L'hupérazine A, implique des liaisons hydrogène directes entre l'oxygène et l'azote du ligand avec les résidus Tyr 133 et Tyr 337 (Akhoun et al., 2020 ; Cheung et al., 2012).



**Figure 7** : Structure chimique de la galantamine et l'hupérazine A (Colovic et *al.*, 2013).

---

## **Chapitre 3**

### **Matériel et méthodes**

---

## 1. Matériel

### 1.1. Ordinateur

Le logiciel PyRx est écrit en langage de programmation Python et est compatible avec la plupart des ordinateurs modernes, qu'il s'agisse de PC (ordinateurs personnels) ou de superordinateurs. Les détails ci-dessous concernent l'utilisation de PyRx sur un PC Windows :

- Ordinateur FUJITSU DESKTOP-35F510I d'un processeur Intel(R) Core (TM) i3 4000M CPU @ 2.40GHz et d'une RAM 4.00 Go avec système 64 bits.
- Ordinateur hp EliteBook DESKTOP-GN88OOD d'un processeur Intel(R) Core (TM) i5-4310U CPU @ 2.60GHz et d'une RAM 4.00 Go avec système 64 bits.

### 1.2. Programmes

#### 1.2.1. Open BaBel

Open Babel est une boîte à outils de chimie puissante et polyvalente conçue pour convertir des fichiers composés entre différents formats. Par exemple, il vous permet de convertir des fichiers SDF (Structural Data File) en fichiers PDB (Protein Data Bank) couramment utilisés en modélisation moléculaire. Open Babel a des applications dans divers domaines, notamment la chimie, la biochimie et les disciplines connexes, facilitant l'interopérabilité et l'analyse des données moléculaires. Cette flexibilité permet aux chercheurs de manipuler et de visualiser plus efficacement les structures chimiques, optimisant ainsi leurs efforts de modélisation et d'analyse (**Hutchison et al., 2011**).

#### 1.2.2. ChemDraw

ChemDraw est conçu spécifiquement pour les chimistes et les biologistes, ce logiciel offre une variété de fonctionnalités puissantes. Il vous permet de dessiner avec précision la structure des molécules chimiques, ce qui facilite la représentation visuelle des composés. De plus, ChemDraw intègre des outils avancés pour minimiser l'énergie des structures moléculaires, optimisant ainsi leurs conformations pour une analyse plus précise. Le logiciel est essentiel pour les professionnels et les chercheurs, leur permettant de créer, modifier et analyser facilement des structures chimiques complexes, contribuant ainsi à la recherche et au développement dans divers domaines scientifiques (**Berton, 2024**).

### 1.2.3. PyRx

PyRx est un logiciel de criblage virtuel largement utilisé dans la découverte *in silico* de médicaments. Il intègre des outils puissants comme AutoDock Vina, permettant d'analyser les complexes protéine-ligand et de calculer les énergies d'interaction ( $\Delta G$ ). Cette fonctionnalité est essentielle pour évaluer la stabilité et l'affinité des molécules candidates pour leurs cibles biologiques, facilitant ainsi le processus de sélection et d'optimisation de composés prometteurs (Naveed et al., 2024).

PyRx propose une interface utilisateur conviviale qui permet aux chercheurs de réaliser des simulations de docking moléculaire de manière efficace et organisée. Les utilisateurs peuvent importer des bibliothèques de composés chimiques, préparer des cibles protéiques, et réaliser des analyses de docking afin de repérer les ligands les plus prometteurs. De plus, PyRx fournit des outils permettant de représenter visuellement les interactions moléculaires, ce qui permet aux chercheurs d'approfondir leur compréhension des mécanismes de liaison et d'affiner les structures des molécules candidates (Pawar et Rohane, 2021).

Après sa première sortie en 2010, PyRx a été largement employé dans de nombreuses publications afin de rechercher des candidats médicaments potentiels, en particulier depuis les premiers jours de la pandémie de COVID-19 (<https://pyrx.sourceforge.io/>).

### 1.2.4. Excel

L'Excel est édité par Microsoft et faisant partie de la suite Microsoft Office (Labracherie et Ciolfi, 2023). L'Excel a été utilisé dans cette étude pour tracer la courbe de corrélation.

### 1.2.5. Discovery Studio

Discovery Studio est un logiciel de pointe pour la modélisation moléculaire et les simulations environnementales, spécialement développé pour les chercheurs en sciences de la vie. Ce programme propose une variété de fonctionnalités, offrant une visualisation approfondie des protéines et des structures moléculaires (Jinzhong, 2007).

Discovery Studio offre, en plus de la visualisation, des outils avancés pour la modélisation moléculaire, le docking et les simulations de dynamique moléculaire, ce qui facilite la compréhension des interactions biomoléculaires complexes. Les chercheurs ont également la possibilité d'analyser les effets de différentes conditions environnementales sur les structures biomoléculaires grâce à ses capacités de simulation environnementale, ce qui ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche et le développement dans les domaines de la biologie et de la chimie (Jinzhong, 2007).

### 1.3. Banques de données et serveurs en ligne

#### 1.3.1. PDB (Protéine Data Bank)

Le PDB est une archive exhaustive qui regroupe les structures tridimensionnelles des protéines, des acides nucléiques et d'autres macromolécules biologiques. Créée dans le but d'être une ressource indispensable pour la communauté scientifique, la PDB offre aux chercheurs la possibilité d'accéder à des informations structurales détaillées, essentielles pour comprendre les mécanismes moléculaires et développer de nouvelles thérapies. La PDB permet de faciliter les analyses comparatives, les modélisations moléculaires et les simulations informatiques en offrant un accès libre à une vaste collection de structures, ce qui contribue de manière importante aux progrès dans les domaines de la biologie, de la chimie et de la biophysique (Abola et al., 1996).

#### 1.3.2. PubChem

La base de données PubChem, créée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), est une ressource essentielle pour la collecte et l'organisation des informations sur les structures chimiques des petites molécules et des macromolécules. PubChem fournit une vaste collection de données structurales, incluant des informations détaillées sur les propriétés chimiques, les activités biologiques, et les bioassays. Cette banque de données est largement utilisée par les chercheurs dans divers domaines, notamment la chimie, la biologie, et la pharmacologie, pour l'identification de composés potentiellement actifs, la modélisation moléculaire, et la découverte de nouveaux médicaments (PubChem, 2021).

### 1.3.3. SwissADME et pkCSM

SwissADME, développé par **Daina et al. (2017)**, permet aux chercheurs d'analyser des paramètres tels que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des composés, fournissant des prédictions précises et détaillées. PkCSM, développé par **Pires et al. (2015)**, se concentre sur la prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques en utilisant des méthodes de modélisation basées sur la structure chimique des molécules. Ensemble, ces outils ont été utilisés pour évaluer les propriétés ADME et toxicologiques des dix-neuf composés étudiés, offrant des informations essentielles pour la sélection et l'optimisation des candidats-médicaments.

## 2. Méthodes

### 2.1. Collecte des données

#### 2.1.1. Choix de la protéine

L'acétylcholinestérase, qui est l'objet de notre étude, a été téléchargée au format PDB à partir de la banque de données Protein Data Bank (PDB).



**Figure 8** : Structure 3D d'AChE utilisée dans l'analyse de docking.

Les caractéristiques de cette protéine sont représentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau II** : Caractéristiques de l'ACHE.

Code	Chaines	Séquence	Classe	Organisme	Résolution	Mutation	Ligand
1QTI	A	537	Hydrolase	<i>Tetronarce californica</i>	2,50 Å	Non	Galanthamine (GNT)

### 2.1.2. Choix des molécules (ligands)

Dix-huit composés issus de deux familles distinctes, à savoir les composés phénoliques et terpénoïdes, ainsi qu'un alcaloïde (molécule de référence) ont été extraits au format SDF à partir de la base de données PubChem.

### 2.1.3. Préparation de la protéine et des ligands

La préparation des ligands a été réalisée en plusieurs étapes. Tout d'abord, les structures des composés téléchargées au format SDF depuis la base de données PubChem ont été converties en format PDB à l'aide du logiciel Open Babel. Cette conversion est essentielle pour assurer la compatibilité des fichiers avec les outils de modélisation et de simulation utilisés ultérieurement.

Ensuite, l'énergie des composés convertis a été minimisée en utilisant le programme ChemDraw. La minimisation de l'énergie est une étape cruciale pour obtenir des structures plus stables et proches de leur conformation la plus basse en énergie, ce qui est important pour les études de docking moléculaire.

Parallèlement, la préparation de la protéine AChE (acétylcholinestérase) a été effectuée en éliminant les molécules d'eau présentes dans la structure. Cette étape a été réalisée à l'aide du programme PyRx. L'élimination des molécules d'eau permet de simplifier le modèle protéique et de se concentrer sur les interactions entre la protéine et les ligands, ce qui est crucial pour une analyse précise des sites de liaison et des interactions potentielles.

Ainsi, grâce à ces étapes de préparation, tant les ligands que la protéine AChE sont prêts pour les études de docking moléculaire et les analyses *in silico* ultérieures.

## 2.2. Criblage virtuelle par PyRx

L'évaluation de l'affinité des ligands pour l'AChE a été effectuée en plusieurs étapes, en utilisant des techniques avancées de docking moléculaire. Tout d'abord, le programme PyRx, qui intègre le logiciel Autodock Vina, a été utilisé pour effectuer les calculs d'interaction énergétique entre les ligands et la protéine cible.

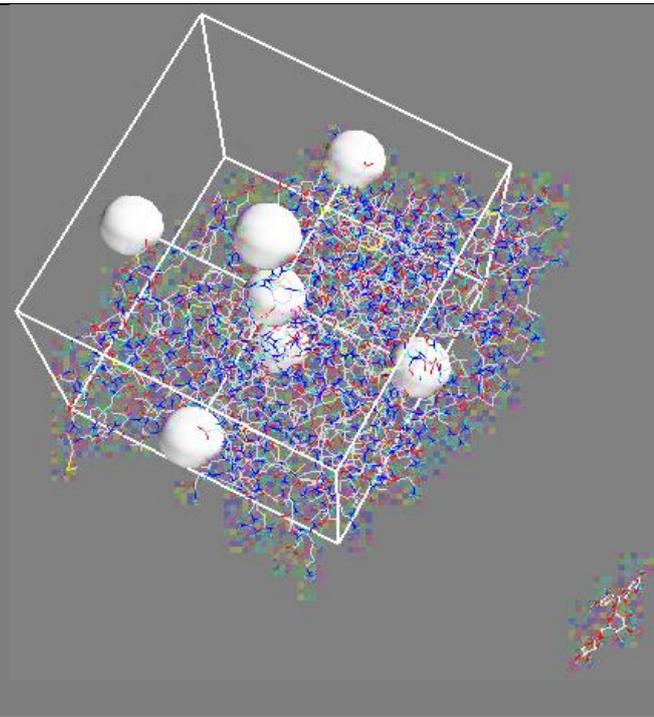
La première étape de ce processus consistait à définir une boîte tridimensionnelle (Grid Box) autour du site actif de la protéine. Cette boîte est indispensable pour délimiter la région de l'espace où le logiciel recherchera les interactions potentielles entre la protéine et les ligands.

En englobant le site actif, la Grid Box assure que les calculs se concentrent sur les interactions les plus pertinentes pour l'activité biologique de la protéine.

Les dimensions de cette Grid Box ont été soigneusement paramétrées pour optimiser la précision des résultats. Les dimensions spécifiques de la boîte, telles qu'elles sont représentées dans le tableau III, ont été choisies en fonction de la taille et de la conformation du site actif de la protéine AChE. Ces paramètres incluent la longueur, la largeur et la hauteur de la boîte, ainsi que sa position exacte par rapport aux coordonnées de la protéine.

Une fois la Grid Box définie, le processus de docking moléculaire a été lancé. Autodock Vina a calculé l'énergie d'interaction entre chaque ligand et la protéine, en considérant différentes orientations et conformations possibles des ligands. Les résultats de ces calculs fournissent une mesure quantitative de l'affinité des ligands pour la protéine, exprimée en termes d'énergie de liaison. Une énergie de liaison plus basse indique une interaction plus forte et potentiellement plus efficace.

**Tableau III** : Dimensions et positionnement tridimensionnelle de la boîte.

Dimensions Å		
X	33,9043	
Y	33,8992	
Z	33,7176	

### 2.3. Teste de fiabilité de programme

La validation du programme a été effectuée en classant les dix-huit composées selon leurs affinités en utilisant le paramètre  $\Delta G$  et prenant en compte leur positionnement par rapport au RMSD. Cette classification a permis de distinguer les molécules en fonction de leurs capacités à interagir de manière optimale avec la protéine cible. Par la suite une corrélation linéaire entre l'énergie d'interaction  $\Delta G$  obtenue et  $\log (IC_{50})$  provenant de la littérature a été établie pour évaluer la fiabilité.

### 2.4. Analyse visuelle

Discovery Studio a été utilisé pour visualiser les interactions spécifiques entre les atomes des ligands et ceux de la protéine, y compris les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, et d'autres types de forces intermoléculaires qui stabilisent le complexe ligand-protéine. Cette visualisation a permis d'identifier les résidus clés de la protéine impliqués dans la liaison et de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'activité inhibitrice des ligands.

### 2.5. Propriétés pharmacocinétiques et toxicités

Les propriétés pharmacocinétiques et la toxicologie des composés sélectionnés ont été analysées en utilisant deux outils spécialisés : SwissADME et pkCSM.

#### 2.5.1. Règle de Lipinski

En 1997, Lipinski et ses collaborateurs ont établi la célèbre "règle de cinq", qui est devenue une méthode largement reconnue en pharmacocinétique. Cette règle repose sur cinq critères fondamentaux :

- Poids moléculaire inférieur à 500 daltons : les composés avec un poids moléculaire inférieur à 500 daltons ont généralement une meilleure absorption et une meilleure distribution dans l'organisme.
- LogP (coefficient de partition octanol-eau) inférieur à 5 : un LogP inférieur à 5 indique une bonne solubilité dans l'eau, ce qui est important pour la biodisponibilité des médicaments.
- Moins de 5 groupes de donneurs d'hydrogène H-bond accepteurs : les groupes de donneurs d'hydrogène H-bond accepteurs sont souvent liés à une meilleure liaison avec les récepteurs biologiques.

- Moins de 10 groupes d'accepteurs d'hydrogène H-bond : de même, un nombre limité de groupes d'accepteurs d'hydrogène H-bond est associé à une meilleure interaction avec les récepteurs cibles.
- Le nombre de liaisons rotatives est inférieur à 10 : un nombre limité de liaisons rotatives indique une certaine rigidité moléculaire qui peut améliorer la spécificité et l'efficacité du médicament

Cette règle vise à déterminer si une molécule est susceptible d'être correctement absorbée par voie orale. Cette étape a été réalisée sur le serveur swissADME.

### 2.5.2. Filtrage ADME/T

L'étude ADME/T (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et toxicité) présente un profil pharmacocinétique et toxicologique (**Pires et al., 2015**). Ce filtrage examine comment les médicaments se comportent dans les corps humains, en suivant leur absorption, leur répartition, leur métabolisme, leur élimination et leurs sécurités. Cette étude a été effectuée par l'utilisation de serveur pkCSM.

---

## **Chapitre 4**

### **Résultats et discussion**

---

### 1. Analyse d'affinité

L'énergie d'affinité ( $\Delta G$ ) a été calculée à l'aide du logiciel PyRx pour les 19 ligands. Les résultats de la première position (RMSD = 0) entre chaque ligand et le récepteur sont présentés dans le tableau IV. Les 8 autres positions observées pour chaque complexe AChE-ligand sont détaillées dans l'annexe 1.

**Tableau IV** : Résultats d'affinités.

N°	Composé	RMSD (Å)	$\Delta G$ (Kcal/mol)
1	Linalol	0	-6,4
2	Géranol	0	-6,5
3	Acide caféique	0	-6,6
4	$\beta$ -Pinéne	0	-6,7
5	$\alpha$ -Pinéne	0	-6,7
6	Acide férulique	0	-6,8
7	Limonéne	0	-6,8
8	Thymol	0	-6,9
9	Rivastigmine	0	-7,3
10	Acide chlorogénique	0	-8,1
11	Quercitrine	0	-8,6
12	Naringinine	0	-8,7
13	Quercétine	0	-8,7
14	Isorhamnétine	0	-8,8
15	Apigénine	0	-8,8
16	Lutéoline	0	-8,9
17	Kaempférol	0	-9,0
18	Epigallo-catéchin gallat EGCG	0	-9,4
19	Galantamine (Référence)	0	-9,1

Les résultats ont révélé que tous les composés évalués ont montré une certaine affinité avec le récepteur. ECGC s'est distingué en démontrant la plus forte affinité de liaison avec l'enzyme AChE, obtenant le score d'amarrage le plus élevé de -9,4 kcal/mol. Cette affinité est même supérieure à celle de la galantamine, molécule de référence, qui a obtenu un score de -9,1 kcal/mol. Ensuite, la kaempférol (-9,0 kcal/mol), la Lutéoline (-8,9 kcal/mol), l'Apigénine (-8,8 kcal/mol), l'Isorhamnétine (-8,8 kcal/mol), la Quercétine (-8,7 kcal/mol), la Narinegénine (-8,7 kcal/mol), la Quercitrine (-8,6 kcal/mol) et l'Acide chlorogénique (-8,1 kcal/mol) ont également montré des affinités notables. En revanche, le Linalol, le Géraniol, l'Acide caféique, le  $\beta$ -Pinène, l' $\alpha$ -Pinène, l'Acide férulique, le Limonène et le Thymol ont montré des affinités relativement faibles parmi les composés testés, variant de -6,4 à -6,9 kcal/mol.

Les résultats de cette étude mettent en évidence des tendances significatives en termes d'affinité des composés testés avec l'AChE. Les flavonoïdes et les acides phénoliques se distinguent par leur forte affinité pour cette protéine, ce qui suggère qu'ils pourraient être des candidats intéressants pour des applications thérapeutiques ciblant l'AChE.

D'un autre côté, les terpénoïdes ont montré une affinité plus faible envers l'AChE. Cette différence d'affinité entre les différentes classes de composés bioactifs peut être attribuée à leurs structures chimiques et à leurs modes d'interaction spécifiques avec la protéine.

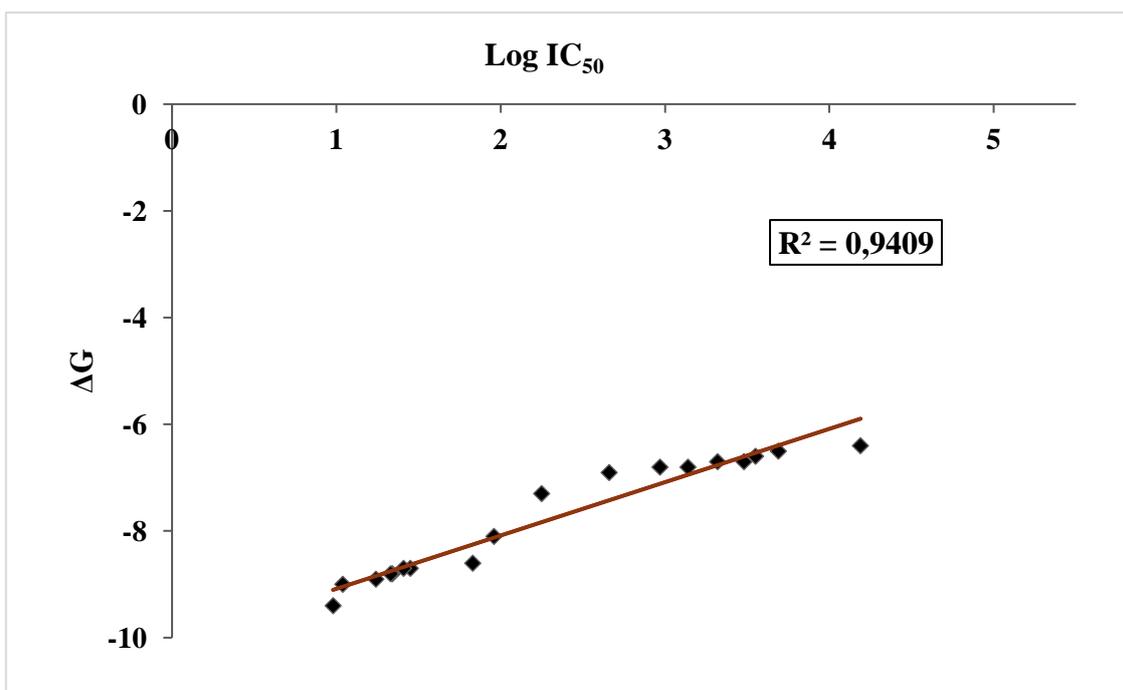
Ces observations sont cohérentes avec les résultats d'études antérieures, notamment celle réalisée par **Alhwarri et al. (2021)**. Leur étude *in vitro* a démontré que les extraits riches en composés phénoliques présentent une activité anti-acétylcholinestérase très élevée. Cette corrélation renforce l'idée que les flavonoïdes et les acides phénoliques sont particulièrement efficaces dans l'inhibition de l'acétylcholinestérase, un mécanisme clé dans le traitement de certaines maladies neurologiques.

## 2. Evaluation de fiabilité de programme

L'évaluation de la fiabilité du programme a été effectuée en utilisant le test de coefficient de corrélation linéaire (R). Le principe de ce test vise à évaluer la corrélation linéaire entre les énergies d'interaction ( $\Delta G$ ) des inhibiteurs de l'AChE calculées par AutoDock Vina et les valeurs de  $\log(IC_{50})$  déterminées expérimentalement dans la littérature grâce à des essais *in vitro*. Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau V.

Tableau V : Résultats de criblage virtuel ainsi que leur IC<sub>50</sub>.

Composés	$\Delta G$ (Kcal/mol)	Log IC <sub>50</sub>	Références
Linalol	-6,4	4,19	López et al. (2015)
Géraniol	-6,5	3,69	Perry et al. (2000)
Acide caféique	-6,6	3,55	Tian et al. (2020)
$\beta$ -Pinéne	-6,7	3,48	Seo et al. (2014)
$\alpha$ -Pinéne	-6,7	3,47	Seo et al. (2014)
Acide férulique	-6,8	3,14	Odontuya (2016)
Limonène	-6,8	2,97	Seo et al. (2014)
Thymol	-6,9	2,66	Kurt et al. (2017)
Rivastigmine	-7,3	2,25	Wang, et al. (2006)
Acide chlorogénique	-8,1	1,96	Agunloye et Oboh (2018)
Quercitrine	-8,6	1,83	Uriate-Pueyo et Calvo (2011)
Naringinine	-8,7	1,45	Sarkar et al. (2021)
Quercétine	-8,7	1,41	Uriate-Pueyo et Calvo (2011)
Isorhamnétine	-8,8	1,34	Zhang et al. (2018)
Apigénine	-8,8	1,33	Pinho et al. (2013)
Lutéoline	-8,9	1,24	Liu et al. (2020)
Kaempférol	-9,0	1,04	Liu et al. (2020)
Epigallo-catéchin gallat (EGCG)	-9,4	0,98	Okello et al. (2012)



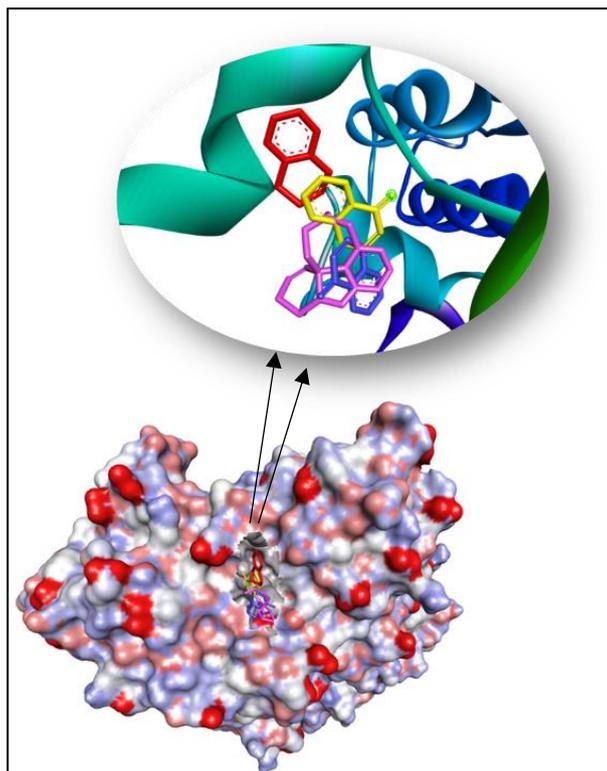
**Figure 9** : Corrélation entre IC<sub>50</sub> des composés et leur ΔG.

La figure 9 met en évidence une corrélation forte entre les énergies d'interaction et les IC<sub>50</sub> des inhibiteurs étudiés, avec un coefficient de corrélation de 0,941. Ces résultats confirment de manière convaincante une relation significative entre la structure moléculaire des inhibiteurs et leur activité inhibitrice. Cette conclusion est en accord avec les travaux antérieurs de **Kwang-Seok et al. (2010)**, ainsi que ceux d'**Abdulfatai et al. (2017)**, qui ont établi qu'un programme de docking moléculaire est considéré comme performant lorsque le coefficient de corrélation dépasse 0,50.

Les résultats obtenus dans cette étude sont en parfait accord avec cette norme établie. Après avoir effectué le test, une corrélation significative est observée entre les scores de liaison prédits par le programme et les valeurs expérimentales. Cette validation de la performance du programme de docking renforce la fiabilité des résultats obtenus et confirme la robustesse de cette approche dans l'évaluation des interactions moléculaires.

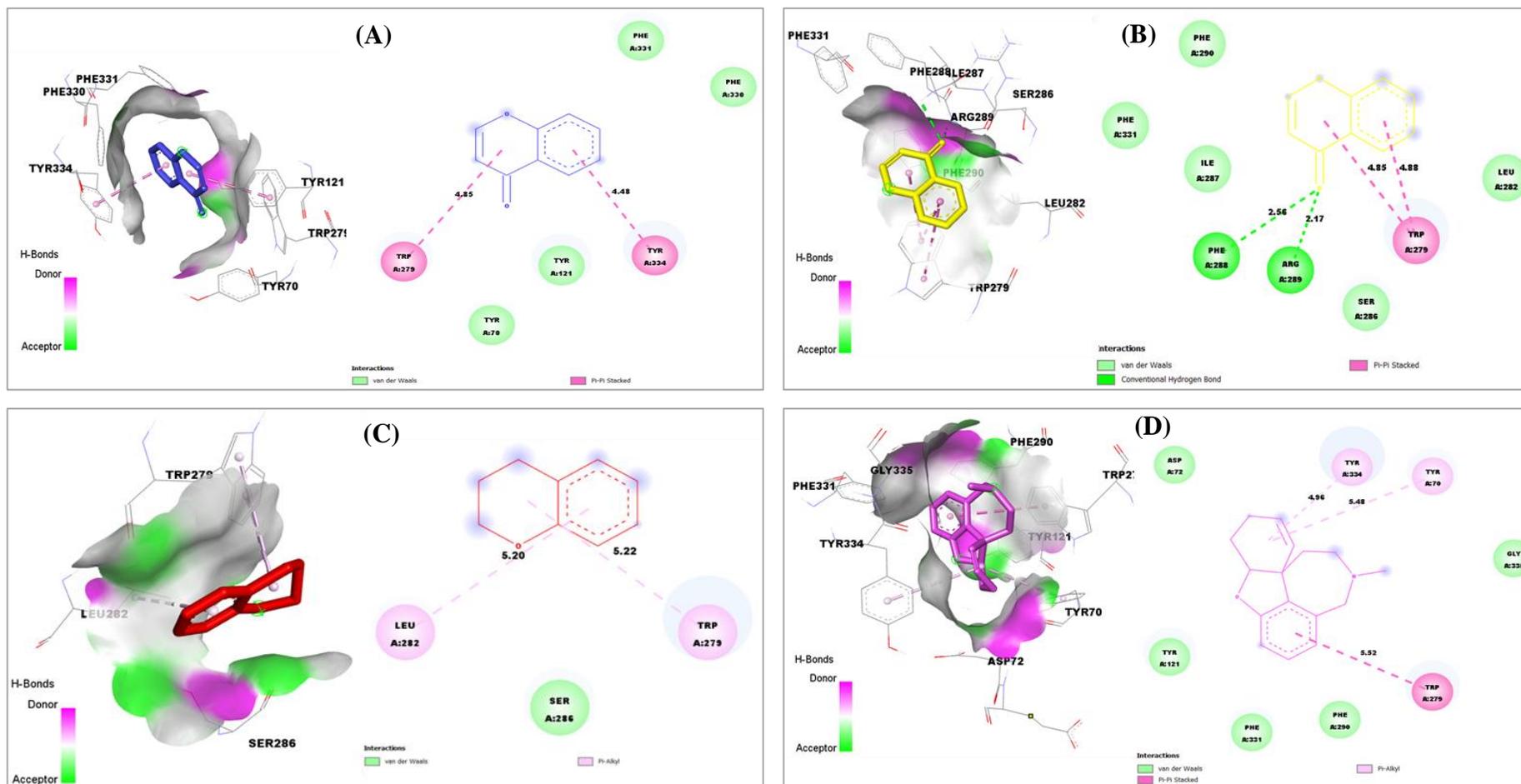
### 3. Analyse visuelle

L'analyse visuelle des interactions entre la protéine AChE et les ligands sélectionnés a été effectuée à l'aide de Discovery Studio. Les résultats de cette analyse sont présentés dans les figures 10 et 11, ainsi que dans le tableau VI.



**Figure 10 :** Interaction de la kaempférol (bleu), lutéoline (jaune), EGCG (rouge) et la galanthamine (rose) avec le récepteur AChE.

Les résultats d'analyse présentés dans la figure 10, révélaient que les trois ligands testés, EGCG (en rouge), Kaempférol (en bleu) et lutéoline (en jaune), sont tous localisés dans la même poche de site actif (AChE) que la molécule de référence galantamine (en rose), ceci suggère que les quatre molécules partagent des acides aminés en commun.



**Figure 11 :** Images 3D et 2D des interactions entre les résidus d'acides aminés actifs d'AChE la kaempférol (A), lutéoline (B), EGCG (C) et la galantamine (D).

Les quatre ligands se sont liés à l'ACHE par diverses interactions, comprenant des liaisons hydrophobes et des liaisons hydrogènes, dont l'intensité pouvait varier de faible à forte. Ces interactions spécifiques de chaque ligand sont détaillées dans la figure 11. Les différents paramètres visualisés dans cette figure sont également répertoriés dans le tableau VI.

**Tableau VI** : Types et distances des différents interactions ligand -récepteur.

Ligands	Acides aminés en interaction	Type d'interaction	Distance (Å)
<b>Kaempferol</b>	Trp279	Pi-Pi empilé	4,85
	Tyr 334	Pi-Pi empilé	4,48
<b>Lutéoline</b>	Phe288	Liaison hydrogène conventionnel	2,56
	Arg289	Liaison hydrogène conventionnel	2,17
	Trp279	Pi-Pi empilé	4,85
	Trp279	Pi-Pi empilé	4,88
<b>EGCG</b>	Leu282	Pi-Alkyl	5,20
	Trp279	Pi-Alkyl	5,22
<b>Galantamine</b>	Trp279	Pi-Pi empilé	5,525
	Tyr70	Pi-Alkyl	5,48
	Tyr334	Pi-Alkyl	4,96

Le Kaempférol a montré des interactions significatives de type empilement Pi-Pi avec les acides aminés Trp269 (4,85) et Tyr334 (4,48), ainsi que des interactions plus faibles de type Van Der Waals avec les acides aminés Tyr70, Tyr121, Phe331 et Phe330.

La Lutéoline a démontré des interactions significatives de type empilement Pi-Pi avec les acides aminés Trp279 (4,88) et Trp285 (4,85), en plus de liaisons hydrogène avec Phe288 (2,56) et Arg289 (2,17). Elle a également montré des interactions plus faibles de type Van Der Waals avec les acides aminés Phe331, Phe280, Ile287, Ser286, et Leu282.

L'EGCG a montré des interactions hydrophobes faibles de type Pi-alkyle avec les acides aminés Leu282 (5,20) et Trp279 (5,22), ainsi qu'une interaction de type Van Der Waals avec la Ser286. Il est intéressant de noter que les trois composés testés ont partagé le même acide aminé Trp279 avec la molécule de référence, la galantamine. Cependant, la lutéoline et le kaempférol partagent des interactions similaires avec Trp279 et Phe331.

**Deng et al. (2020)** ont souligné l'importance de la chimie supramoléculaire, qui se concentre sur les assemblages moléculaires formés par des interactions non covalentes et réversibles telles que les liaisons hydrogènes, les empilements Pi-Pi, les interactions hydrophobes, les interactions électrostatiques, les forces de Van Der Waals, etc. Ces considérations suggèrent que les trois composés, à savoir le kaempférol, la lutéoline et l'EGCG, ont formé des interactions non covalentes et réversibles avec la protéine cible.

#### 4. Analyse pharmacocinétique

Les molécules les plus prometteuses, qui ont montré une forte affinité avec l'AChE, ont été évaluées pour leurs paramètres pharmacocinétiques et leur potentiel en tant que médicaments. Cette évaluation a été réalisée en utilisant deux analyses : les règles de Lipinski et filtrage ADME/T.

##### 4.1. Règle de Lipinski

La règle de Lipinski a été appliquée sur les composés sélectionnés à savoir : l'EGCG, le kaempférol, la lutéoline et la galantamine qui a été utilisée comme molécule de référence, Les résultats de cette analyse sont répertoriés dans le tableau VII.

**Tableau VII** : Résultats d'analyse de la règle Lipinski des composés testés.

Ligands	PM ( $\leq 500$ g/mol)	Accepteur de liaison hydrogène ( $\leq 10$ )	Donneur de liaison hydrogène ( $\leq 5$ )	Lipophilicité (Log P $\leq 5$ )	Liaisons rotatives (Rotamères $\leq 10$ )
<b>Lutéoline</b>	286,239	6	4	1,86	1
<b>Kaempférol</b>	286,239	6	4	1,70	1
<b>EGCG</b>	458,375	11	8	1,53	4
<b>Galantamine</b>	287,35	4	1	2,66	1

La règle de Lipinski permet d'estimer la biodisponibilité orale des composés et de fournir des informations sur leurs propriétés pharmacocinétiques. Elle énonce que, pour être potentiellement biodisponible par voie orale, un composé ne doit pas violer plus de trois des conditions suivantes : pas plus de cinq donneurs de liaisons hydrogène, pas plus de dix accepteurs de liaisons hydrogène, une masse moléculaire inférieure à 500 daltons, un coefficient de partage octanol-eau (log P) inférieur à 5 et pas plus de 10 liaisons rotatives.

Les résultats de ce test ont révélé que tous les composés satisfaisant aux règles de Lipinski. Cependant, il est à noter que l'EGCG ne répond pas à deux critères : le nombre de donneurs et d'accepteurs d'hydrogène.

Tous les composés ont un poids moléculaires inférieur à 500 g/mol ce qui suggère leur capacité à traverser la membrane cellulaire et être absorbés par l'organisme (**Lipinski et al., 1997**). De plus, la lutéoline et le kaempférol ont des poids moléculaires similaires da celui de la galantamine.

La lutéoline, le kaempferol et l'EGCG ont présenté une lipophilicité inférieure à celle de la galanthamine, mais ils satisfont aux critères de la règles de Lipinski ( $\text{Log } P \leq 5$ ), cela indique qu'ils sont capables de traverser les membranes cellulaires (**Berg et al., 2013**).

Selon **Lipinski et al., (1997)**, un composé qui ne respecte pas au moins trois des cinq critères établis par la règle de Lipinski peut rencontrer des problèmes de biodisponibilité orale. Il a été conclu que les trois composés testés respectaient la règle de Lipinski, ce qui signifie qu'ils ne présentaient pas de problèmes de biodisponibilité orale en raison de leur conformité aux critères établis.

#### 4.2. Filtrage ADME/T

L'étude ADME/T est cruciale pour s'assurer que le composé puisse atteindre le site d'action à des concentrations suffisantes pour produire l'effet physiologique désiré en toute sécurité avant son entrée en phase clinique (**Pires et al., 2015**). Les résultats ADME/T évaluées par pkCSM sont présentés dans le tableau VIII.

**Tableau VIII** : Résultats des propriétés ADME/T des compose testés.

Ligands	Absorption		Distribution	Métabolisme	Excrétion	Toxicités	
	La solubilité dans l'eau, (log mol/l)	Absorption intestinale (humaine) (% absorbé)	VD <sub>ss</sub> (Humain) (log L/kg)	Inhibiteur de CYP3A4	Clairance totale (log ml/min/kg)	Toxicité AMES	Toxicité hépatique
<b>Lutéoline</b>	-3,094	81,13	1,153	Non	0,495	Non	Non
<b>Kaemperférol</b>	-3,04	74,29	1,274	Non	0,477	Non	Non
<b>EGCG</b>	-2,894	47,395	0,806	Non	0,292	Non	Non
<b>Galantamine</b>	-2,641	94,994	0,89	Non	0,991	Non	Yes

Les trois composés examinés ont présenté une solubilité élevée, mesurée entre (-2 et -4 log mol/l), ce qui suggère une bonne absorption (**Azzam, 2023**). La lutéoline et le kaempférol ont montré des taux élevés d'absorption intestinale, atteignant respectivement 81,13 et 74,29 %. En revanche, l'EGCG a affiché un pourcentage d'absorption plus faible à 47,39 %. Ces résultats indiquent que la lutéoline et le kaempférol ont la capacité d'être absorbés par l'intestin humain, ce qui pourrait se traduire par une biodisponibilité élevée (**Azzam, 2023 ; Li et al., 2019**).

La lutéoline et le kaempférol ont montré une vitesse de distribution plus rapide que la galantamine, tandis que l'EGCG a montré une assimilation. Les trois composés ont présenté un Vds élevé ( $\geq 0,45$ ), ce qui suggère une bonne distribution tissulaire (**Pires et al., 2015 ; Azzam, 2023**).

Les trois composées n'inhibent pas le CYP3A4, un isoforme du cytochrome P450 qui est responsable de la biotransformation de nombreux médicaments par oxydation, cela pourrait réduire le risque d'interactions médicamenteuses (**Zhou et al., 2007 ; Ogu et Maxa, 2000 ; Cupp et Tracy, 1998**).

Les composées testées ont affiché une clairance totale inférieure à celle de la galantamine, La clairance totale correspond à la vitesse à laquelle une substance est éliminée de l'organisme, un taux élevé de clairance indique que la substance subit un premier passage hépatique significatif (**Toutain, 2012**). Selon les résultats obtenus, la lutéoline semble être éliminée plus rapidement, suivie par le kaempférol et l'EGCG.

En ce qui concerne la toxicité, le test Ames est utilisé pour évaluer le pouvoir mutagène d'une substance en utilisant la bactérie *Salmonella typhimurium* (**Föllmann et al., 2013**). Les résultats obtenus indiquent que les trois composés n'ont montré aucune mutagénicité et ne présentaient pas de toxicité hépatique. En revanche, la galantamine pourrait présenter un risque de toxicité hépatique.

L'étude ADME est une étape essentielle dans le développement de nouveaux médicaments, Parmi les trois composées testées, la lutéoline semble présenter un bon profil ADME qui pourraient la désigner comme un candidat médicamenteux prometteur pour le futur.

---

# **Conclusions**

---

L'exploration de l'activité anti-acétylcholinestérase de divers composés, notamment des composés phénoliques et des terpénoïdes, a été effectuée par le docking moléculaire, en utilisant différents logiciels tels que PyRx, Open Babel et ChemDraw. De plus, Discovery Studio a permis de visualiser les différentes interactions entre le ligand et le récepteur.

L'évaluation de fiabilité du docking moléculaire a été effectuée en utilisant le test de corrélation pour explorer la relation entre l'énergie d'interaction des composés étudiés et les valeurs IC<sub>50</sub> extraites dans la littérature. Cette évaluation a permis la validation et la précision de programmes de docking.

L'analyse visuelle a été effectuée sur les composés ayant un meilleur score d'énergie d'interaction (kaempférol, lutéoline et EGCG). Cette étape permet d'évaluer les différentes interactions ligand-récepteur. Ces trois composés phénoliques ont répondu aux cinq règles de Lipinski.

Les résultats de cette étude mettent en évidence le potentiel des composés phénoliques en tant qu'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE). Le kaempférol et la lutéoline présentent une bonne complémentarité structurelle, tandis que l'EGCG affiche une valeur d'énergie d'interaction favorable.

En particulier, la lutéoline se démarque en présentant un potentiel thérapeutique prometteur. Son interaction avec l'AChE, combinée à sa bonne complémentarité structurelle et à son énergie d'interaction, laisse entrevoir des applications thérapeutiques potentielles dans le domaine des troubles neurologiques où l'inhibition de l'AChE est recherchée pour atténuer les symptômes et ralentir la progression de la maladie.

Les techniques de docking moléculaire ont permis d'évaluer l'interaction des composés phénoliques et terpénoïdes avec la protéine cible. Fournissant des informations précieuses pour le développement de nouveau agent thérapeutique potentiel. Une validation expérimentale (*in vitro* et *in vivo*) est nécessaire pour confirmer l'activité anti-acétylcholinestérase des composés identifiés.

---

## **Références bibliographiques**

---



## Références bibliographiques

- Abdulfatai, U., Uzairu, A., and Uba, S. (2017).** Quantitative structure-activity relationship and molecular docking studies of a series of quinazolinonyl analogues as inhibitors of gamma amino butyric acid aminotransferase. *Journal of advanced research*, 8(1), 33-43.
- Abola, E. E., Manning, N. O., Prilusky, J., Stampf, D. R., & Sussman, J. L. (1996).** The Protein Data Bank: current status and future challenges. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*, 101(3), 231.
- Agunloye, O. M., and Oboh, G. (2018).** Caffeic acid and chlorogenic acid: Evaluation of antioxidant effect and inhibition of key enzymes linked with hypertension. *Journal of Food Biochemistry*, 42(4), e12541.
- Akhoon, B. A., Choudhary, S., Tiwari, H., Kumar, A., Barik, M. R., Rathor, L., Pandey, R and Nargotra, A. (2020).** Discovery of a new donepezil-like acetylcholinesterase inhibitor for targeting Alzheimer's disease: computational studies with biological validation. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(10), 4717-4729.
- Alhawarri, M. B., Dianita, R., Razak, K. N. A., Mohamad, S., Nogawa, T., et Wahab, H. A. (2021).** Antioxidant, anti-inflammatory, and inhibition of acetylcholinesterase potentials of *Cassia timoriensis* DC. Flowers. *Molecules*, 26(9), 2594.
- Allen, W.J., Balius, T.E., Mukherjee, S., Brozell, S.R., Moustakas, D.T., Lang, P.T., Kuntz, I.D., et Rizzo, R.C. (2015).** DOCK 6 : Impact des nouvelles fonctionnalités et performances d'accueil actuelles. *Journal de chimie computationnelle*, 36 (15), 1132-1156.
- Azzam, K. A. (2023).** SwissADME and pkCSM webservers predictors: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions for in silico ADME/T properties of artemisinin and its derivatives. *Kompleksnoe Ispolzovanie Mineralnogo Syra= Complex use of mineral resources*, 325(2), 14-21.

- Bajda, M., Więckowska, A., Hebda, M., Guzior, N., Sotriffer, C. A., and Malawska, B. (2013).** Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5608-5632.
- Barré, L., Gourand, F., Levacher, V., & Marsais, F. (2007).** Maladie d'Alzheimer : Inhibiteur de l'acétylcholinestérase, nouveau concept de médicament, apport de l'imagerie TEP. *Médecine Nucléaire*, 31(9), 490-492.
- Batiha, G. E. S., Alkazmi, L. M., Nadwa, E. H., Rashwan, E. K., Beshbishy, A. M., Shaheen, H., and Wasef, L. (2020).** Physostigmine: A plant alkaloid isolated from *Physostigma venenosum*: A review on pharmacokinetics, pharmacological and toxicological activities. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(1-s), 187-190.
- Becker, R., et Ezio, G. (1991).** *Cholinergic Basis for Alzheimer Therapy* (1<sup>e</sup> éd.). Birkhäuser Boston.
- Bencheikh, B. (2022).** *Criblage in silico des inhibiteurs du SARS-CoV-2 par Docking moléculaire et QSAR* [Thèse de doctorat]. Université 8 Mai 1945 Guelma.
- Berg, J., John, T., et Lubert, S. (2013).** Le métabolisme : Concepts de base et architecture ». *In Biochimie*. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/biochimie-7-ed/berg/descriptif-9782257204271> (17 mai 2024).
- Berton, T.** *ChemDraw - RITME*. <https://ritme.com/software/chemdraw/> (16 mars 2024).
- Beutier, J. (2014).** Les forces de Van der Waals et le Gecko (en ligne). *Culture Sciences-Chimie*. <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-du-vivant/les-forces-de-van-der-waals-et-le-gecko> (20 mai 2024).
- Bhagavan, N. V., and Ha, C. E. (2015).** Chapter 4—three-dimensional structure of proteins and disorders of protein misfolding. *Essentials of medical biochemistry*, 31-51.
- Biscay, F., Chizallet, C., Creton, B., Fecant, A., Ferrando, N., Malfreyt, P., Nieto-Dracchi, C., Raybaud, P., Rousseau, P., and Ungerer, P. (2011).** La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. *L'actualité chimique*, (353-354), 66.

- Bourne, Y., Taylor, P., Radić, Z., and Marchot, P. (2003).** Structural insights into ligand interactions at the acetylcholinesterase peripheral anionic site. *The EMBO journal*, 22(1), 1-12.
- Brillouet, S., Dorbes, S., Silvente-Poirot, S., Mestre-Voegtlé, B., Picard, C., Poirot, M., et Courbon, F. (2010).** Ciblage peptidique en oncologie nucléaire : Intérêt de la modélisation moléculaire. *Médecine nucléaire*, 34(5), 289-294.
- Castel, G., & Tordo, N. (2009).** Nouvelles stratégies pour la conception de molécules antivirales. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(417), 91-100.
- Çelik, S., Demirag, A. D., Coşgun, A. O., Özel, A., and Akyüz, S. (2023).** Computational Investigation of the Interaction Mechanism of Some anti-Alzheimer Drugs with the Acetylcholinesterase Enzyme. *Open Journal of Nano*, 8(1), 11-21.
- Cheung, J., Rudolph, M. J., Burshteyn, F., Cassidy, M. S., Gary, E. N., Love, J., Franklin, M. C., and Height, J. J. (2012).** Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of medicinal chemistry*, 55(22), 10282-10286.
- Čolović, M. B., Krstić, D. Z., Lazarević-Pašti, T. D., Bondžić, A. M., and Vasić, V. M. (2013).** Acetylcholinesterase inhibitors: Pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*, 11(3), 315.
- Crismon, M. L. (1994).** Tacrine: First drug approved for Alzheimer's disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 28(6), 744-751.
- Cupp, M. J., and Tracy, T. S. (1998).** Cytochrome P450: New nomenclature and clinical implications. *American Family Physician*, 57(1), 107-116.
- Daina, A., Michielin, O., and Zoete, V. (2017).** SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.

- Deng, J. H., Luo, J., Mao, Y. L., Lai, S., Gong, Y. N., Zhong, D. C., and Lu, T. B. (2020).**  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions: Non-negligible forces for stabilizing porous supramolecular frameworks. *Science Advances*, 6(2),1-8.
- Dong, H., Yuede, C. M., Coughlan, C. A., Murphy, K. M., and Csernansky, J. G. (2009).** Effects of donepezil on amyloid- $\beta$  and synapse density in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain research*, 1303, 169-178.
- Dvir, H., Silman, I., Harel, M., Rosenberry, T. L., and Sussman, J. L. (2010).** Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chemico-biological interactions*, 187(1-3), 10-22.
- Ekins, S., Mestres, J., and Testa, B. (2007).** In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *British journal of pharmacology*, 152(1), 9-20.
- Föllmann, W., Degen, G., Oesch, F., and Hengstler, J. G. (2013).** Ames test. In *Brenner's Encyclopedia of Genetics* (2,1, 104-107).
- Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, D. J., Mainz, M. T., ... and Shenkin, P. S. (2004).** Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of medicinal chemistry*, 47(7), 1739-1749.
- Geppert, H., Vogt, M., and Bajorath, J. (2010).** Current trends in ligand-based virtual screening: molecular representations, data mining methods, new application areas, and performance evaluation. *Journal of chemical information and modeling*, 2(50), 205-216.
- Grosdidier, A. (2007).** *Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives*. [Thèse de doctorat]. Université Joseph Fourier.
- Hadj-Kali, M. K. (2004).** *Application de la simulation moléculaire pour le calcul des équilibres liquide - vapeur des nitriles et pour la prédiction des azéotropes*. [Thèse de doctorat (en ligne)]. L'institut National Polytechnique de TOULOUSE. <https://core.ac.uk/reader/78383200> (25 avril 2024).

- Harel, M., Schalk, I., Ehret-Sabatier, L., Bouet, F., Goeldner, M., Hirth, C., ... and Sussman, J. L. (1993).** Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(19), 9031-9035.
- Hathout, R.M., Ehab, A., Ibrahim, M., Magdi, M., Ayman M., Zidan N., and Osman, A. (2019).** Alzheimer's Disease and Its Current Treatments; Is There a Possibility for a Cure? *Open Journal of Chemistry* ,5(1), 013-019.
- Holtrop, F., Visscher, K. W., Jupp, A. R., and Slootweg, J. C. (2020).** Steric attraction: A force to be reckoned with. In *Advances in Physical Organic Chemistry* (Vol. 54, pp. 119-141). Academic Press.
- Hutchison, G. R., Morley, C., James, C., Swain, C., De Winter, H., Vandermeersch, T., and O'Boyle, N. M. (2011).** *Open Babel Documentation*.
- Jain, A.N. (2003).** Surflex : Docking moléculaire flexible et entièrement automatique utilisant un moteur de recherche basé sur la similarité moléculaire. *Journal de chimie médicinale* 46 (4), 499-511.
- Jean, L., Brimijoin, S., and Vaux, D. J. (2019).** In vivo localization of human acetylcholinesterase-derived species in a  $\beta$ -sheet conformation at the core of senile plaques in Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 294(16), 6253-6272.
- Jeffroy, M. (2010).** *Simulation moléculaire des propriétés des zéolithes cationiques : Propriétés thermodynamiques et propriétés structurales* (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- Jinzhong, L. (2007).** Discovery Studio 2.0. *Accelrys Life Science Tool*, 267, 727-48.
- Jones, G., Willett, P., Glen, RC, Leach, AR et Taylor, R. (1997).** Développement et validation d'un algorithme génétique pour l'amarrage flexible. *Journal de biologie moléculaire*, 267 (3), 727-748.

- Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, JR et Bajorath, J. (2004).** Amarrage et notation dans le criblage virtuel pour la découverte de médicaments : Méthodes et applications. *Nature examine la découverte de médicaments*, 3 (11), 935-949.
- Kwang-Seok, O., Jung, SK, Yong, C., Hyunah, C., Shanthi, N., Byung, L. et Ae, P. (2010).** Identification de l'inhibiteur IKK $\beta$  : Un nouvel échafaudage piloté par plusieurs filtres.
- Kurt, B. Z., Gazioglu, I., Dag, A., Salmas, R. E., Kayık, G., Durdagi, S., and Sonmez, F. (2017).** Synthesis, anticholinesterase activity and molecular modeling study of novel carbamate-substituted thymol/carvacrol derivatives. *Bioorganic and medicinal chemistry*, 25(4), 1352-1363.
- Labracherie, R., Ciolfi.M.(2023).** <https://www.lesnumeriques.com/telecharger/excel-29910> (13 mai 2024).
- Le Roux, S. (2008).** *Étude par dynamique moléculaire ab-initio des verres de chalcogénures GeS<sub>2</sub> et (M<sub>2</sub>S) 0.33 (GeS<sub>2</sub>) 0.66 M= Na, Ag* (Doctoral dissertation, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc).
- Levitt, M., et Chothia, C. (1976).** Modèles structurels des protéines globulaires. *Nature*, 261 (5561), 552-558.
- Li, Y., Meng, Q., Yang, M., Liu, D., Hou, X., Tang, L., Wang,X and Bi, H. (2019).** Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1113-1144.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., and Feeney, P. J. (1997).** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Liu, E.T. (2005).** Biologie des systèmes, biologie intégrative, biologie prédictive. *Cellule*, 121 (4), 505-506.
- Liu, M.Y., Zeng, F., Shen, Y., Wang, YY, Zhang, N. et Geng, F. (2020).** Isolement bioguidé et identification de la structure des inhibiteurs de l'enzyme acétylcholinestérase du rhizome de *Drynariae*. *Journal des méthodes analytiques en chimie*, 2020 (1), 2971841.

- López, M. D., Campoy, F. J., Pascual-Villalobos, M. J., Muñoz-Delgado, E., and Vidal, C. J. (2015).** Acetylcholinesterase activity of electric eel is increased or decreased by selected monoterpenoids and phenylpropanoids in a concentration-dependent manner. *Chemico-Biological Interactions*, 229, 36-43.
- Madan, R., Pandit, K., Kumar, H., Kumari, N. et Singh, S. (2020).** Principes et aspects de l'amarrage moléculaire : Vue d'ensemble. *Hans Shodh Sudha*, 1 (1), 110-121.
- Maitre, M., Klein, C., et Mensah-Nyagan, A. G. (2017).** Mécanismes, facteurs de risque et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 17(102), 352-364.
- Mohan, V., Kaushik, D., et Arora, K. (2023).** Rôle de l'acétylcholine dans les maladies chroniques. In *Acetylcholine - Recent Advances and New Perspectives*, éd. Thomas Heinbockel. IntechOpen.
- Moldoveanu, S. C., and David, V. (2017).** Solvents, Buffers, and Additives Used in the Mobile Phase. *Selection of the HPLC method in chemical analysis*. Elsevier. 393-450.
- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, MF, Belew, RK, Goodsell, DS et Olson, AJ (2009).** AutoDock4 et AutoDockTools4 : Station d'accueil automatisée avec flexibilité de récepteur sélectif. *Journal de chimie computationnelle*, 30 (16), 2785-2791.
- Motiejunas, D., and Wade, R. C. (2007).** Structural, energetic, and dynamic aspects of ligand–receptor interactions. In *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Elsevier, 193-213.
- Naveed, M., Ali, N., Aziz, T., Hanif, N., Fatima, M., Ali, I., Alharbi, M., Alasmari,AF et Albekairi, TH (2024).** La percée naturelle : Les produits phytochimiques comme agents thérapeutiques puissants contre l'ataxie spinocérébelleuse de type 3. *Scientific Reports*, 14 (1), 1529.
- Octave, J. N., and Pierrot, N. (2008).** La maladie d'Alzheimer : Aspects cellulaires et moléculaires. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 192(2), 323-332.

- Odontuya, G. (2016).** Anti-oxidative, acetylcholinesterase and pancreatic lipase inhibitory activities of compounds from *Dasiphora fruticosa*, *Myricaria alopecuroides* and *Sedum hybridum*. *Mongolian Journal of Chemistry*, 17(43), 42-49.
- Ogu, C. C., and Maxa, J. L. (2000, October).** Drug interactions due to cytochrome P450. In *Baylor University medical center proceedings* (Vol. 13, No. 4, pp. 421-423). Taylor & Francis.
- Okello, E.J., Leylabi, R. et McDougall, GJ (2012).** Inhibition de l'acétylcholinestérase par le thé vert et blanc et leurs métabolites intestinaux simulés. *Alimentation et fonction*, 3 (6), 651-661.
- Pawar, P., SH, Rohane. (2021).** Role of Autodock Vina in PyRx Molecular Docking. *Asian J. Research Chem.* 14(2): 132-34.
- Perry, N.S., Houghton, P.J., Theobald, A., Jenner, P., and Perry, E.K. (2000).** Inhibition in vitro de l'acétylcholinestérase érythrocytaire humaine par l'huile essentielle de *Salvia lavandulaefolia* et les terpènes constitutifs. *Journal de pharmacie et pharmacologie*, 52 (7), 895-902.
- Pinho, B. R., Ferreres, F., Valentão, P., and Andrade, P. B. (2013).** Nature as a source of metabolites with cholinesterase-inhibitory activity: An approach to Alzheimer's disease treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(12), 1681-1700.
- Pires, D.E., Blundell, T.L., et Ascher, D.B. (2015).** pkCSM: Prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxiques des petites molécules à l'aide de signatures graphiques. *Journal de chimie médicinale*, 58 (9), 4066-4072.
- PubChem. 2021.** (11 mai 2024). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/docs/about>.
- Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T. et Klebe, G. (1996).** Une méthode d'accueil flexible et rapide utilisant un algorithme de construction incrémentielle. *Journal de biologie moléculaire*, 261 (3), 470-489.

- Ruiz-Carmona, S., Alvarez-Garcia, D., Foloppe, N., Garmendia-Doval, A. B., Juhos, S., Schmidtke, P., Barril, x. and Morley, S. D. (2014).** rDock: A fast, versatile and open-source program for docking ligands to proteins and nucleic acids. *PLoS computational biology*, 10(4), e1003571.
- Rodriguez, J. A., and Goodman, D. W. (1992).** The nature of the metal-metal bond in bimetallic surfaces. *Science*, 257(5072), 897-903.
- RCSB PDB, (2 juin 2024).** <https://www.rcsb.org/3d-sequence/1QTI?assemblyId=1>.
- Sarkar, B., Alam, S., Rajib, T. K., Islam, S. S., Araf, Y., and Ullah, M. A. (2021).** Identification of the most potent acetylcholinesterase inhibitors from plants for possible treatment of Alzheimer's disease: A computational approach. *Egyptian journal of medical human genetics*, 22, 1-20.
- Seo, S. M., Kim, J., Kang, J., Koh, S. H., Ahn, Y. J., Kang, K. S., and Park, I. K. (2014).** Fumigant toxicity and acetylcholinesterase inhibitory activity of 4 Asteraceae plant essential oils and their constituents against Japanese termite (*Reticulitermes speratus* Kolbe). *Pesticide biochemistry and physiology*, 113, 55-61.
- Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C. et Na, D. (2021).** Méthodes et outils in silico pour la découverte de médicaments. *Informatique en biologie et médecine*, 137, 104851.
- Silman, I. et Futerman, A.H. (1987).** Modes de fixation de l'acétylcholinestérase à la membrane superficielle. *Revue européenne de biochimie*, 170 (1-2), 11-22.
- Silman, I. et Sussman, J.L. (2008).** Acétylcholinestérase : Quel est le lien entre la structure et la fonction ? *Interactions chimico-biologiques*, 175 (1-3), 3-10.
- Silva, M.A., Kiametis, A.S., et Treptow, W. (2020).** Le donépézil inhibe l'acétylcholinestérase via plusieurs modes de liaison à température ambiante. *Journal d'information et de modélisation chimiques*, 60 (7), 3463-3471.
- Smith, R., Peters, C., and Inomata, H. (2013).** Equations of state and formulations for mixtures. In *Supercritical Fluid Science and Technology* (pp. 333-480). Elsevier BV.

- Soreq, H., and Seidman, S. (2001).** Acetylcholinesterase—new roles for an old actor. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 294-302.
- Sun, Y., Shi, Q. H., Zhang, L., Zhao, G. F., and Liu, F. F. (2011).** Adsorption and Chromatography. In *Comprehensive Biotechnology*, Elsevier, 665-79.
- Sussman, J.L., Harel, M., Frolow, F., Oefner, C., Goldman, A., Toker, L. et Silman, I. (1991).** Structure atomique de l'acétylcholinestérase de *Torpedo californica*: Une protéine prototype de liaison à l'acétylcholine. *Sciences*, 253 (5022) ,872-879.
- Swaan, P. W., and Ekins, S. (2005).** Reengineering the pharmaceutical industry by crash-testing molecules. *Drug discovery today*, 10(17), 1191-1200.
- Tian, X., Guo, S., Zhang, S., Li, P., Wang, T., Ho, C. T., Pan, M.H and Bai, N. (2020).** Chemical characterization of main bioactive constituents in *Paeonia ostii* seed meal and GC-MS analysis of seed oil. *Journal of food biochemistry*, 44(1), e13088.
- Tiret, L. (2005).** De la génomique aux modèles computationnels : Les outils de la physiologie contemporaine. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 158(4), 527-537.
- Toutain, P. L. (2012).** Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : Ce que tout praticien doit savoir. *Pratique Veterinaire*, 47, 414-417.
- Triggle, D.J., et Filler, R. (1998).** La pharmacologie de la physostigmine. *Examens des médicaments du SNC*, 4, 87-136.
- Trott, O., et Olson, A.J. (2010).** AutoDock Vina: Amélioration de la vitesse et de la précision de l'amarrage avec une nouvelle fonction de notation, une optimisation efficace et le multithreading. *Journal de chimie computationnelle*, 31 (2), 455-461.
- Tsai, C.S. (2002).** *Une introduction à la biochimie computationnelle*. (1<sup>e</sup> éd). John Wiley et fils.
- Uriarte-Pueyo, I., and I Calvo, M. (2011).** Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors. *Current medicinal chemistry*, 18(34), 5289-5302.

- Vasant, O. K., Chandrakant, M. A., Chandrashekhar, K. V., Babasaheb, G. V., and Dnyandev, K. M. (2021).** A review on molecular docking. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, 22(3), 60-68.
- Venkatachalam, C.M., Jiang, X., Oldfield, T., et Waldman, M. (2003).** LigandFit. Une nouvelle méthode pour l'amarrage rapide de ligands aux sites actifs des protéines, dirigé par leur forme. *Journal de graphiques et de modélisation moléculaires*, 21 (4), 289-307.
- Villoutreix, B. (2020).** Recherche de sondes pharmacologiques et candidats médicaments dans le cyberspace. *Chimie et nouvelles thérapies*, 147-169.
- Walczak-Nowicka, Ł. J., and 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(17), 9290.
- Wang, R., Yan, H., and TANG, X. C. (2006).** Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine 1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 27(1), 1-26.
- Wang, S. H., and Yu, J. (2018).** Structure-based design for binding peptides in anti-cancer therapy. *Biomaterials*, 156, 1-15.
- Watkins, P.B., Zimmerman, H.J., Knapp, M.J., Gracon, S.I., et Lewis, K.W. (1994).** Effets hépatotoxiques de l'administration de tacrine chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. *Jama*, 271 (13), 992-998.
- Young, D. (2001).** *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems* (1<sup>e</sup> éd). John Wiley & Sons.
- Zeiger, E., Erexson, G., Mortelmans, K. et Thilagar, A. (1997).** Études de toxicité génétique de la 1, 2, 3, 4-tétrahydro-9-acridinamine (tacrine). *Recherche sur les mutations/toxicologie génétique et mutagenèse environnementale*, 393 (3), 189-197.
- Zhang, B., Li, H., Yu, K., and Jin, Z. (2022).** Molecular docking-based computational platform for high-throughput virtual screening. *CCF Transactions on High Performance Computing*, 1-12.

**Zhang, X.J., et Greenberg, D.S. (2012).** Implication de l'acétylcholinestérase dans l'apoptose. *Frontières des neurosciences moléculaires*, 5,40.

**Zhao, H., and Caflisch, A. (2013).** Discovery of ZAP70 inhibitors by high-throughput docking into a conformation of its kinase domain generated by molecular dynamics. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(20), 5721-5726.

**Zhou, S. F., Xue, C. C., Yu, X. Q., Li, C., and Wang, G. (2007).** Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*, 29(6), 687-710.



## Webographies

- <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsn/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://pyrx.sourceforge.io/>
- <https://www.rcsb.org/>
- <http://www.swissadme.ch/index.php>

---

# **Annexes**

---

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

#### Acide caféique.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qt6_03_caffeeic_acid	-6.6	0	0.0	0.0
1qt6_03_caffeeic_acid	-6.5	1	1.177	5.832
1qt6_03_caffeeic_acid	-6.3	2	2.52	2.845
1qt6_03_caffeeic_acid	-6.1	3	3.226	5.457
1qt6_03_caffeeic_acid	-5.8	4	29.413	30.049
1qt6_03_caffeeic_acid	-5.8	5	3.381	5.188
1qt6_03_caffeeic_acid	-5.7	6	17.465	19.045
1qt6_03_caffeeic_acid	-5.7	7	3.267	5.179
1qt6_03_caffeeic_acid	-5.7	8	17.765	19.48

#### Linalool.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_linalool	-6.4	0	0.0	0.0
1qti_linalool	-5.9	1	1.737	4.603
1qti_linalool	-5.9	2	2.932	4.9
1qti_linalool	-5.9	3	1.757	4.48
1qti_linalool	-5.8	4	2.564	3.397
1qti_linalool	-5.8	5	1.579	2.531
1qti_linalool	-5.7	6	1.915	2.44
1qti_linalool	-5.6	7	2.248	3.372
1qti_linalool	-5.4	8	2.457	4.248

#### Géraniol.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qt6_03_geraniol	-6.5	0	0.0	0.0
1qt6_03_geraniol	-6.2	1	1.446	2.275
1qt6_03_geraniol	-5.8	2	1.372	1.878
1qt6_03_geraniol	-5.8	3	2.704	3.18
1qt6_03_geraniol	-5.5	4	1.8	3.129
1qt6_03_geraniol	-5.4	5	2.852	5.508
1qt6_03_geraniol	-5.4	6	1.508	1.763
1qt6_03_geraniol	-5.4	7	3.664	4.546
1qt6_03_geraniol	-5.3	8	2.66	5.404

#### Bêta -pinene.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_beta-pinene	-6.7	0	0.0	0.0
1qti_beta-pinene	-6.3	1	1.159	3.207
1qti_beta-pinene	-6.3	2	1.34	2.756
1qti_beta-pinene	-6.2	3	0.942	2.698
1qti_beta-pinene	-6.1	4	1.443	3.637
1qti_beta-pinene	-6.1	5	1.071	3.309
1qti_beta-pinene	-5.8	6	1.572	3.289
1qti_beta-pinene	-5.7	7	1.225	3.241
1qti_beta-pinene	-5.7	8	1.65	2.941

**Figure 1** : Résultats de docking avec l'acide caféique, le linalool, le géraniol et le bêta-pinene.

**Limone.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_limonene	-6.8	0	0.0	0.0
1qti_limonene	-6.6	1	1.134	4.329
1qti_limonene	-6.4	2	1.477	4.48
1qti_limonene	-6.1	3	2.812	3.923
1qti_limonene	-6.0	4	2.757	3.884
1qti_limonene	-5.5	5	2.08	2.7
1qti_limonene	-5.5	6	1.783	2.744
1qti_limonene	-5.5	7	2.663	3.84
1qti_limonene	-5.1	8	4.043	4.871

**Alpha-pinene.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_alpha-pinene	-6.7	0	0.0	0.0
1qti_alpha-pinene	-6.5	1	1.017	3.241
1qti_alpha-pinene	-6.5	2	0.933	3.137
1qti_alpha-pinene	-6.3	3	0.985	2.587
1qti_alpha-pinene	-6.2	4	1.166	2.246
1qti_alpha-pinene	-5.8	5	1.994	3.865
1qti_alpha-pinene	-5.4	6	1.615	2.978
1qti_alpha-pinene	-5.4	7	1.953	3.271
1qti_alpha-pinene	-5.2	8	17.92	19.358

**Thymol.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_thymol	-6.9	0	0.0	0.0
1qti_thymol	-6.8	1	2.005	2.661
1qti_thymol	-6.7	2	1.782	4.353
1qti_thymol	-6.4	3	1.789	2.401
1qti_thymol	-6.3	4	2.475	5.243
1qti_thymol	-6.0	5	1.812	4.044
1qti_thymol	-6.0	6	2.688	4.988
1qti_thymol	-5.9	7	2.586	4.062
1qti_thymol	-5.9	8	2.17	4.664

**Acide ferulique.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_3)_ferulic_acid	-6.8	0	0.0	0.0
1qti_3)_ferulic_acid	-6.4	1	1.907	5.554
1qti_3)_ferulic_acid	-6.2	2	1.901	5.618
1qti_3)_ferulic_acid	-6.2	3	1.356	2.75
1qti_3)_ferulic_acid	-5.9	4	2.076	2.985
1qti_3)_ferulic_acid	-5.8	5	18.234	19.945
1qti_3)_ferulic_acid	-5.7	6	2.367	3.032
1qti_3)_ferulic_acid	-5.7	7	3.068	4.658
1qti_3)_ferulic_acid	-5.4	8	3.465	5.887

**Figure 2 :** Résultats de docking moléculaire avec le limonene, l'alpha -pinene, le thymol et l'acide ferulique .

**Rivastigmine.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_Rivastigmine	-7.3	0	0.0	0.0
1qti_Rivastigmine	-7.1	1	2.349	5.296
1qti_Rivastigmine	-7.1	2	2.057	4.601
1qti_Rivastigmine	-6.5	3	2.714	4.802
1qti_Rivastigmine	-6.4	4	1.883	4.883
1qti_Rivastigmine	-6.4	5	2.596	5.71
1qti_Rivastigmine	-6.3	6	2.51	5.238
1qti_Rivastigmine	-6.2	7	2.083	5.444
1qti_Rivastigmine	-6.0	8	2.526	4.948

**Acide chlorogénique.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_Acide_chlorogénique	-8.1	0	0.0	0.0
1qti_Acide_chlorogénique	-7.9	1	1.654	3.771
1qti_Acide_chlorogénique	-7.8	2	1.129	2.846
1qti_Acide_chlorogénique	-7.6	3	3.056	6.468
1qti_Acide_chlorogénique	-7.4	4	3.327	4.46
1qti_Acide_chlorogénique	-7.3	5	20.733	22.361
1qti_Acide_chlorogénique	-7.3	6	1.92	4.107
1qti_Acide_chlorogénique	-7.3	7	2.347	8.49
1qti_Acide_chlorogénique	-7.2	8	1.865	4.152

**Quercitrin.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_Quercitrin	-8.6	0	0.0	0.0
1qti_Quercitrin	-8.4	1	1.713	6.496
1qti_Quercitrin	-8.4	2	2.174	7.797
1qti_Quercitrin	-8.2	3	1.918	4.891
1qti_Quercitrin	-8.1	4	2.178	6.573
1qti_Quercitrin	-7.9	5	1.652	5.035
1qti_Quercitrin	-7.9	6	1.728	5.06
1qti_Quercitrin	-7.6	7	2.04	6.325
1qti_Quercitrin	-7.6	8	1.831	2.311

**Naringenin.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti(2)_Naringenin	-8.7	0	0.0	0.0
1qti(2)_Naringenin	-8.5	1	2.411	6.793
1qti(2)_Naringenin	-8.4	2	3.101	4.037
1qti(2)_Naringenin	-8.4	3	3.443	6.080
1qti(2)_Naringenin	-8.3	4	1.376	3.010
1qti(2)_Naringenin	-7.9	5	1.835	6.676
1qti(2)_Naringenin	-7.8	6	1.727	2.351
1qti(2)_Naringenin	-7.8	7	2.17	6.344
1qti(2)_Naringenin	-7.7	8	1.822	3.580

**Figure 3 :** Résultats de docking moléculaire avec la rivastigmine, l'acide chlorogénique, le quercitrin et le naringenin.

**Isorhamnétine.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_Isorhamnetin	-8.8	0	0.0	0.0
1qti_Isorhamnetin	-8.7	1	2.578	6.406
1qti_Isorhamnetin	-8.4	2	1.215	6.582
1qti_Isorhamnetin	-8.3	3	20.421	21.723
1qti_Isorhamnetin	-8.3	4	2.682	3.997
1qti_Isorhamnetin	-8.1	5	2.564	7.022
1qti_Isorhamnetin	-8.1	6	2.23	6.147
1qti_Isorhamnetin	-8.1	7	2.824	5.562
1qti_Isorhamnetin	-8.0	8	19.188	21.093

**Quercétine.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qt_(3)_QUERCETIN	-8.7	0	0.0	0.0
1qt_(3)_QUERCETIN	-8.6	1	2.461	6.584
1qt_(3)_QUERCETIN	-8.3	2	2.251	6.46
1qt_(3)_QUERCETIN	-8.1	3	18.789	20.681
1qt_(3)_QUERCETIN	-7.9	4	20.439	21.711
1qt_(3)_QUERCETIN	-7.9	5	2.958	4.41
1qt_(3)_QUERCETIN	-7.9	6	18.994	20.314
1qt_(3)_QUERCETIN	-7.9	7	18.88	20.853
1qt_(3)_QUERCETIN	-7.4	8	28.888	31.907

**Apigenin.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_Apigenin	-8.8	0	0.0	0.0
1qti_Apigenin	-8.6	1	2.545	6.923
1qti_Apigenin	-8.6	2	3.379	6.069
1qti_Apigenin	-8.6	3	3.049	3.981
1qti_Apigenin	-8.1	4	1.265	2.732
1qti_Apigenin	-8.1	5	1.651	6.898
1qti_Apigenin	-8.0	6	1.816	2.456
1qti_Apigenin	-8.0	7	2.119	6.32
1qti_Apigenin	-7.9	8	1.634	6.568

**Luteolin.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_luteolin	-8.9	0	0.0	0.0
1qti_luteolin	-8.7	1	2.832	3.981
1qti_luteolin	-8.6	2	2.74	6.663
1qti_luteolin	-8.4	3	3.106	4.066
1qti_luteolin	-8.4	4	1.385	7.063
1qti_luteolin	-8.2	5	1.592	3.33
1qti_luteolin	-7.9	6	2.989	4.417
1qti_luteolin	-7.7	7	2.552	4.264
1qti_luteolin	-7.6	8	2.258	3.179

**Figure 4 :** Résultats de docking moléculaire avec l'isorhamnétine, la quercétine, l'apigénine et la luteoline.

**Kaempférol.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_(3)_kaempferol	-9.0	0	0.0	0.0
1qt_(3)_kaempferol	-8.8	1	3.024	3.975
1qt_(3)_kaempferol	-8.3	2	1.892	6.379
1qt_(3)_kaempferol	-8.2	3	1.778	6.855
1qt_(3)_kaempferol	-8.0	4	1.8	3.397
1qt_(3)_kaempferol	-8.0	5	18.468	19.815
1qt_(3)_kaempferol	-7.9	6	3.119	6.705
1qt_(3)_kaempferol	-7.9	7	1.815	2.884
1qt_(3)_kaempferol	-7.9	8	3.173	4.197

**Epigallo-catéchin gallat (EGCG).**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qt_(3)_EGCG	-9.4	0	0.0	0.0
1qt_(3)_EGCG	-9.3	1	0.402	1.453
1qt_(3)_EGCG	-9.2	2	2.009	4.032
1qt_(3)_EGCG	-8.9	3	2.439	6.300
1qt_(3)_EGCG	-8.7	4	3.241	5.679
1qt_(3)_EGCG	-8.6	5	2.044	3.043
1qt_(3)_EGCG	-8.4	6	3.005	7.240
1qt_(3)_EGCG	-8.3	7	2.96	7.211
1qt_(3)_EGCG	-8.3	8	2.163	6.308

**Galantamine.**

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Mode	RMSD lower bound	RMSD upper bound
1qti_Galantamine	-9.1	0	0.0	0.0
1qti_Galantamine	-8.6	1	3.085	6.01
1qti_Galantamine	-8.3	2	1.902	4.666
1qti_Galantamine	-8.0	3	2.527	5.057
1qti_Galantamine	-8.0	4	2.043	4.928
1qti_Galantamine	-8.0	5	2.295	4.601
1qti_Galantamine	-7.7	6	2.047	2.777
1qti_Galantamine	-7.7	7	3.035	4.941
1qti_Galantamine	-7.3	8	3.515	6.095

**Figure 5 :** Résultats de docking moléculaire avec la kaempférol, l'epigallo-catéchin gallat (EGCG) et la galantamine.

Annexe 2 : Tableau des classes, les sous classes des composées testés et leurs IC<sub>50</sub>.Tableau I : Les composées testés et leurs IC<sub>50</sub>

Composée	Structure	Classe	Sous classe	IC <sub>50</sub> (µM)
<b>Linalool</b>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	Terpène	Monoterpène	15600
<b>Geraniol</b>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	Terpène	Monoterpène	4900
<b>Acide caféique</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	Acide phenolique	Hydroxycinnamique	3545±0,019
<b>β-Pinène</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	Terpène	Monoterpène	3083,02
<b>α-Pinène</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	Terpène	Monoterpène	3009,39
<b>Acide férulique</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	Acide phenolique	Hydroxycinnamique	1370±0,027
<b>Limonène</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	Terpène	Monoterpène	954,26
<b>Thymol</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	Phénol	-	458,23
<b>Rivastigmine</b>	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Stigmines	-	181.39
<b>Acide chlorogénique</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	Acide phenolique	Hydroxycinnamique	91,33
<b>Quercitrine</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	Flavonoïde	Flavanol	66,9
<b>Naringinine</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	Flavonoïde	Flavanone	28,2
<b>Quercétine</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	Flavonoïde	Flavanol	25,9
<b>Isorhamnétine</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	Flavonoïde	Flavonol	22,16
<b>Apigénine</b>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	Flavonoïde	Flavone	21,5
<b>Lutéoline</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Flavonoïde	Flavone	17,26± 0,23
<b>Kaempférol</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Flavonoïde	Flavonol	11,09± 1,02
<b>Epigallo-catéchin gallat (EGCG)</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	Flavonoïde	Flavanol	9,6

## Résumé

Cette étude a été consacrée à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), une cible thérapeutique validée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. En utilisant la méthode de docking moléculaire, une collection de 19 composés appartenant à différentes familles, telles que les composés phénoliques, terpénoïdes et alcaloïdes, ont été explorés. Les résultats préliminaires de l'étude ont permis de déterminer une corrélation positive entre les valeurs de IC<sub>50</sub> extraites de la littérature et les énergies d'interaction obtenues par AutoDock Vina pour les différents composés. Une analyse visuelle a été appliquée aux composés ayant montré les meilleures énergies d'interaction afin d'identifier le type de liaisons formées entre l'acétylcholinestérase et les composés testés. Enfin, la lutéoléine a été sélectionnée comme composé candidat en utilisant le filtrage ADME, conformément à la règle de Lipinski.

## Mots clés

Acétylcholinestérase (AChE), Maladie Alzheimer, Docking moléculaire, Composés phénoliques, Composés terpénoïdes, Composés alcaloïdes.

## Abstract

This study was consecrated to the search for new inhibitors of acetylcholinesterase (AChE), a validated therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease. Using the molecular docking method, a collection of 19 compounds belonging to different families, such as phenolics, terpenoids, and alkaloids was explored. The preliminary results of the study showed a positive correlation between the IC<sub>50</sub> values extracted from the literature and the interaction energies obtained by Auto Dock Vina for the various compounds. A visual analysis was applied to the compounds showing the best interaction energies, in order to identify the type of bonds formed between acetylcholinesterase and the compounds tested. Finally, luteolein was selected as the candidate compound using ADME filtering, in accordance with the Lipinski rule.

## Keywords

Acetylcholinesterase (AChE), Alzheimer's disease, Molecular docking, Phenolic compounds, Terpenoid compounds, Alkaloid compounds.

## ملخص

خُصصت هذه الدراسة للبحث عن مثبطات جديدة لإنزيم الأسيتيل كولينستيراز (AChE)، وهو هدف علاجي معتمد لعلاج مرض الزهايمر. باستخدام طريقة الالتحام الجزيئي، تم استكشاف مجموعة من 19 مركباً تنتمي إلى عائلات مختلفة، مثل المركبات الفينولية، التربينويدات و الألكالويدات. مكنت النتائج الأولية للدراسة من تحديد العلاقة الإيجابية بين قيم IC<sub>50</sub> المستخرجة من الأبحاث السابقة وطاقات التفاعل التي تم الحصول عليها بواسطة AutoDock Vina للمركبات المختلفة. تم تطبيق تحليل بصري للمركبات التي تظهر أفضل طاقات تفاعل من أجل تحديد نوع الروابط المتكونة بين الأسيتيل كولينستيراز والمركبات التي تم اختبارها. أخيراً، تم اختيار اللوتولين كمركب مرشح باستخدام تصفية ADME، وفقاً لقاعدة ليبينسكي.

## الكلمات المفتاحية

إنزيم الأسيتيل كولينستيراز (AChE)، مرض الزهايمر، الالتحام الجزيئي، مركبات الفينول، مركبات التيربينويد، مركبات الكالويدية.