



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : **CHIMIE PHYSIQUE**

Par :

Mme NEBIA-MEZIANE Assia

Sur le thème

**Élucidations de processus de pathologies
neurodégénératives par modélisation moléculaires Maladie
d'Alzheimer**

Soutenue publiquement le ...25../06.../2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr GHALEM Saïd	Professeur Université de Tlemcen	Président
Mme GHOMRI Amina	Professeur ESSA de Tlemcen	Directrice de thèse
Mr BOUCHENTOUF Salim	MCA Université de Saida	Co-Directeur de thèse
Mme KAMBOUCHE Nadia	Professeur Université d'Oran 1	Examinatrice
Mme CHIBOUB-FELLAH Fatima Zohra	Professeur Université de Tlemcen	Examinatrice
Mr HAREK Yahia	Professeur Université de Tlemcen	Examinateur

Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives "LASNABIO"
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie

Dédicace

الى منبع الحنان امي توأم روجي

الى روح ابي الطاهرة طيب الله ثراه

الى كل أخواتي وابناءهم

الى زوجي وأبنائي

Remerciements

*Louanges à ALLAH, qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long de ce travail et nous a inspiré les bons pas et les justes réflexes.
Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

Le présent travail a été réalisé au sein du laboratoire des Substances naturelles et bioactives "LASNABIO " dans l'équipe de modélisation moléculaire de la faculté des sciences, Département de chimie, de l'université de Tlemcen

Je remercie énormément Professeur GHOMRI Amina à École Supérieure en Sciences Appliquées de Tlemcen (ESSAT) ma directrice de thèse pour m'avoir permis de travailler sur un sujet passionnant, pour son soutien et sa disponibilité, sa patience et sa gentillesse durant ces années.

Je souhaite également présenter mes sincères remerciements à mon co-directeur de thèse, Docteur **BOUCHENTOUF Salim** maître de conférences (MCA) à l'université de Saida

Mes remerciements vont également à Monsieur le professeur **GHALEM Saïd** de l'université de Tlemcen faculté des sciences et Directeur du laboratoire de recherche " Substances naturelles et bioactives" LASNABIO pour m'avoir accueilli dans son unité, ainsi que pour ses conseils, et d'avoir accepté de présider ce jury

J'exprime mon estime et mes remerciements aux honorables membres de jury :
Je remercie énormément, Madame **KAMBOUCHE Nadia**, professeur à l'Université d'Oran1 d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Je remercie également Madame **CHIBOUB FELLAH Fatima Zohra**, professeur à l'Université Abou Bakr Belkaïd de Tlemcen d'avoir accepté de consacrer du temps à examiner ce travail.

Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur **HAREK Yahia**, professeur à l'Université Abou Bakr Belkaïd de Tlemcen pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.

*Je remercie aussi Mme STAMBOULI-MEZIANE Haciba
et Mme TABET ZATLA Amina pour leurs précieux
conseils et leurs disponibilités.*

SOMMAIRE

Dédicaces	
Remerciements	
INTRODUCTION GENERALE.....	1
I -Maladie d'Alzheimer	7
I-1 Introduction.....	7
I-2 La maladie d'Alzheimer (MA)	8
I-3 Historique	9
I-4 Généralités sur la maladie d'Alzheimer	12
I-5 Les différentes formes de la maladie d'Alzheimer	15
I-5-1 Forme sporadique	15
I-5-2 Forme héréditaire	15
I-5-3 La Protéine Bêta-Amyloïde	15
I-5-4 La dégénérescence neurofibrillaire	16
I-5-5 Démence à corps de Lewy (DCL)	18
I-6 Evolution et stade de la maladie	19
I-6-1 Stade léger	19
I-6-2 Stade modéré.....	19
I-6-3 Stade sévère.....	19
I-7 Traitement médicamenteux	20
I-8 Facteurs de risques de la MA	21
I-8-1 Age.....	21
I-8-2 Sexe.....	21
I-8-3 Facteurs de risque génétiques.....	22
I-8-4 Facteurs de risque cardio-vasculaires.....	23
I-8-5 Facteurs de risque environnementaux	24
Références bibliographiques.....	28
II- Modélisation moléculaire.....	30
II-1. Introduction.....	31
II.2. Méthodes de la mécanique quantiques	32
II.2.1. Bases de la mécanique quantique.....	32
II-3. Les méthodes quantiques.....	33
II-3-1. Ab-initios Le terme ab-initio	34
II.3.2. Les méthodes semi-empiriques	35
II-4. docking moléculaire.....	36
II-4.1. Les algorithmes de docking :.....	36
II-4-2. Les étapes de docking.....	39
II-4-3. Choix de logiciel.....	40
II-4-4. Protocoles généraux du docking.....	42
II-5. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....	44
II.6. Mécanique moléculaire	46
II-6-1 Le champ de force	48
II.6.2. Principaux champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire.....	49

II.7. Limitation de la modélisation moléculaire	50
II-8 LES MODELES QSAR/QSPR.....	51
II-9 La stratégie globale	53
II-10 Modèles (QSAR/QSPR)	53
II-10-1 descripteur moléculaire.....	53
II-10-2 Descripteurs constitutionnels.....	54
II-10-3 Descripteurs topologiques	54
II-10-4 Descripteurs géométriques	55
Références bibliographiques.....	46
III- APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS	61
III-1. Introduction	61
III-2. Matériels et méthodes	62
III-2.1 Ensemble de données et préparation de la cible	62
III-2.2 Modélisation et validation des modèles QSAR.....	64
III-2.3 Protocole d'amarrage moléculaire	66
III-3. Résultats et discussion.....	67
III-3.1 Calculs DFT et modélisation QSAR	67
III-3.2 Simulation d'amarrage moléculaire	78
III-4. Conclusion	82
References.....	81
CONCLUSION GENERALE	86
References	89

°° **ABREVIATIONS** °°

AB	Peptide Amyloïde-béta
ACh	Acétylcholine
APP	Amyloid Protein Precursor
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
DFT	Density Functional theory
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
HTA	Hypertension artérielle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MA	Maladie d'Alzheimer
MND	Maladies neurodégénératives
QSAR	Quantitative Structure/ Activity Relationships
SNC	Système nerveux central

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Les MND, telles que la maladie d'Alzheimer(MA), la maladie de Parkinson (MP), la Maladie de Huntington ou encore la sclérose latérale amyotrophique(SLA) sont des maladies chroniques invalidantes à évolution lente et discrète [1]. Elles provoquent généralement une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, pouvant conduire à la mort cellulaire . Les troubles induits par les maladies neurodégénératives (MND) sont variés et peuvent être d'ordre cognitives-comportemental, sensoriel et moteur [2].

Au fur et à mesure que la recherche progresse, de nombreuses similitudes apparaissent reliant ces maladies les unes aux autres surtout au niveau cellulaire notamment par l'agrégation de protéines atypiques et la mort neuronales induites [3].

La découverte de ces similitudes offre l'espoir d'avancées thérapeutiques qui pourraient améliorer simultanément de nombreuses maladies [4].

Les MND frappent essentiellement les personnes âgées de 65 ans et plus [5]. Elles se caractérisent par la perte progressive de neurones dans des régions plus ou moins localisées du système nerveux, entraînant des complications cognitives, motrices ou perceptives. À terme, elles peuvent conduire à la mort [5].

Leur origine n'est pas toujours connue précisément. Si la génétique semble être impliquée dans certains cas, elles surviennent la majorité du temps de manière isolée. Des produits chimiques (pesticides, métaux lourds) ou des prions ont aussi été identifiés comme coupables chez certains patients. Cependant, il existe d'autres causes au déclenchement de la maladie, mais celles-ci n'ont pas été clairement établies [4].

Les maladies neurodégénératives (MND) représentent une cause majeure de dépendance, d'institutionnalisation et d'hospitalisation [6].

Elles ont un impact majeur sur la qualité de vie des personnes atteintes ainsi que sur celle de leurs proches et de leurs aidants pour qu'elles puissent être particulièrement éprouvantes [5].

Parmi les MND les plus fréquentes on trouve la maladie d'Alzheimer (MA) et les démences apparentées comme, la maladie de Parkinson (MP) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA)[6]. Certaines de ces maladies affectent l'enfant ou le jeune adulte, mais le plus souvent ce sont des pathologies qui se rencontrent après 60 ans [7].

Le tableau clinique peut être soit une atteinte prédominante des fonctions psychiques aboutissant à une démence comme dans la maladie d'Alzheimer, soit des atteintes motrices comme dans le cas de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), ou encore l'association des deux comme dans le cas de la Chorée de Huntington [8].

Les maladies neurodégénératives (MND) ont dans un premier temps été étudiées chez les patients et principalement à partir de biopsies réalisées après leur décès. Les études effectuées post-mortem sur des cerveaux de patients ont permis d'étudier la dégénérescence du système nerveux [9] , ainsi les zones préférentiellement affectées dans de nombreuses maladies neurodégénératives ont ainsi pu être identifiées. Il faut une phrase ou un paragraphe pour faire la liaison entre les MND et la modélisation moléculaire.....

Les molécules peuvent adopter de nombreuses conformations dont certaines correspondent à l'interaction avec un site actif ou au comportement en solution. La stabilité relative de ces conformations peut être évaluée par le calcul de l'énergie potentielle qui leur est associée. Trois méthodes principales de calcul de l'énergie sont mises en œuvre, elles sont généralement couplées à des méthodes de recherche de conformations et des minimiseurs mathématiques permettant de calculer les minima de la fonction d'énergie [10,11] .

Dans ce travail on se propose d'utiliser les méthodes de modélisation moléculaire en l'occurrence (Docking moléculaire, dynamique et mécanique moléculaire, DFT conceptuelle) pour l'étude des interactions mises en jeu dans les MND (MA, MP, SLC) et la proposition d'éventuelles solutions (traitements).

Le manuscrit de cette thèse devise en sur trois chapitres:

- Dans le premier chapitre, nous allons exposer les différentes MND, ainsi que le traitement actuellement utilisés (synthétique et naturelles).
- Dans le second chapitre, nous présentons les différentes méthodes théoriques utilisées pour l'étude des interaction biologiques, à savoir, la mécanique et la dynamique moléculaire, le docking moléculaire et les méthodes QSAR en utilisant les indices de réactivité dérivant de la DFT.
- Le troisième chapitre de cette thèse est consacré aux différentes applications effectuées pour étudier les interactions mises en jeu lors des MND. Notre choix s'est porté sur des substances pour lesquelles les résultats expérimentaux (études cliniques et épidémiologiques) sont disponibles :

Dans notre travail, nous avons utilisé la méthode B3LYP [12] qui est la variante la plus réussie des méthodes DFT (Density Functional Theory). Notre choix de cette méthode se est justifié par le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique d'une part et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes de corrélation comme CI (Configuration Interaction) ou MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2) [13]. Le calcul des charges atomiques a été effectué à l'aide des analyses de population de Mulliken, naturelle et électrostatiques (Chelp, Chelpg et MK (Merz-Kollman)). Tous les calculs ont été effectués à l'aide du programme MOE.

REFERENCES:

- [1] M. Behbahani *et al.*, « Synthesis and characterisation of nano structure lead (II) ion-imprinted polymer as a new sorbent for selective extraction and preconcentration of ultra trace amounts of lead ions from vegetables, rice, and fish samples », *Food Chem.*, vol. 138, n° 2-3, p. 2050-2056, juin 2013, doi: 10.1016/j.foodchem.2012.11.042.
- [2] B. Vellas, P. Cestac, et J. E. Morley, « Implementing frailty into clinical practice: We cannot wait », *J. Nutr. Health Aging*, vol. 16, n° 7, p. 599-600, août 2012, doi: 10.1007/s12603-012-0096-y.
- [3] D. M. Holtzman, J. C. Morris, et A. M. Goate, « Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century », *Sci. Transl. Med.*, vol. 3, n° 77, avr. 2011, doi: 10.1126/scitranslmed.3002369.
- [4] M. T. Lin et M. F. Beal, « Alzheimer's APP mangles mitochondria », *Nat. Med.*, vol. 12, n° 11, p. 1241-1243, nov. 2006, doi: 10.1038/nm1106-1241.
- [5] E. Martínez-Vila, M. Murie-Fernández, J. Gállego Pérez-Larraya, et P. Irimia, « Neuroprotection in Vascular Dementia », *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 21, n° Suppl. 2, p. 106-117, 2006, doi: 10.1159/000091710.
- [6] M. J. Strong, C. Lomen-Hoerth, R. J. Caselli, E. H. Bigio, et W. Yang, « Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases », *Ann. Neurol.*, vol. 54, n° S5, p. S20-S23, 2003, doi: 10.1002/ana.10574.
- [7] J. Grujic, M. Coutaz, et J. Morisod, « La sclérose latérale amyotrophique atteint aussi le quatrième âge », *Rev. Médicale Suisse*, p. 5, 2008.
- [8] N. C. Berchtold et C. W. Cotman, « Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s », *Neurobiol. Aging*, vol. 19, n° 3, p. 173-189, mai 1998, doi: 10.1016/S0197-4580(98)00052-9.
- [9] H. Amieva, L. H. Phillips, S. Della Sala, et J. D. Henry, « Inhibitory functioning in Alzheimer's disease », *Brain*, vol. 127, n° 5, p. 949-964, mai 2004, doi: 10.1093/brain/awh045.
- [10] G. Náráy-Szabó et A. Perczel, « Protein structure and dynamics », p. 10.

- [11] A. Fortuné, « Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance. », p. 169.
- [12] D. A. Judd *et al.*, « Polyoxometalate HIV-1 Protease Inhibitors. A New Mode of Protease Inhibition », *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, n° 5, p. 886-897, févr. 2001, doi: 10.1021/ja001809e.
- [13] S. Grimme, « Improved second-order Møller-Plesset perturbation theory by separate scaling of parallel- and antiparallel-spin pair correlation energies », *J. Chem. Phys.*, vol. 118, n° 20, p. 9095-9102, mai 2003, doi: 10.1063/1.1569242.

Chapitre I

MALADIE D'ALZHEIMER

I -Maladie d'Alzheimer

I-1 Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA), est la forme la plus commune de démence affectant surtout les personnes âgées, avec une durée moyenne de 3 à 10 ans entre l'apparition des symptômes clinique et la mort. L'indice de la MA augmente avec l'âge, même pour les personnes les plus âgées : à partir de 0,5% à l'âge de 65 ans, elle s'élève après de 8% à l'âge de 85 ans [1]. Le tableau clinique est une atteinte prédominante des fonctions psychiques aboutissant à une démence (tableau1).

Pathologie	Age de début	Hérédité	Prévalence
Maladie d'Alzheimer (MA)	Adulte	Sporadique/Familiale	1 à 5%à 65 ans et de 20 -25%à 85 ans
Maladie de Parkinson (PA)	Adulte	Sporadique Autosomique dominant Autosomique récessif	1-5/10 .000
Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot ou Lou Gerig)	Adulte et Juvénile	Sporadique Autosomique dominant Autosomique récessif	1-9/100.000
Maladie de Huntington	Variable	Autosomique dominant	1-9/100.000
Démence a corps de Lewy	Adulte	Autosomique dominant	6-9/10.000
Démence fronto-temporales (maladie de Pick)	Adulte	Autosomique dominant	4-9/100.000

Tableau 1: Exemples de maladies neurodégénératives (sources : <http://OMIN.org> ; <http://Orpha.net>).

Les maladies neurodégénératives (MND) ont dans un premier temps été étudiées chez les patients et principalement à partir de biopsies réalisées après leur décès. Les études effectuées post-mortem sur des cerveaux de patients ont permis d'étudier la dégénérescence du système nerveux. Les zones préférentiellement affectées dans de nombreuses maladies neurodégénératives ont ainsi pu être identifiées (Figure 1).

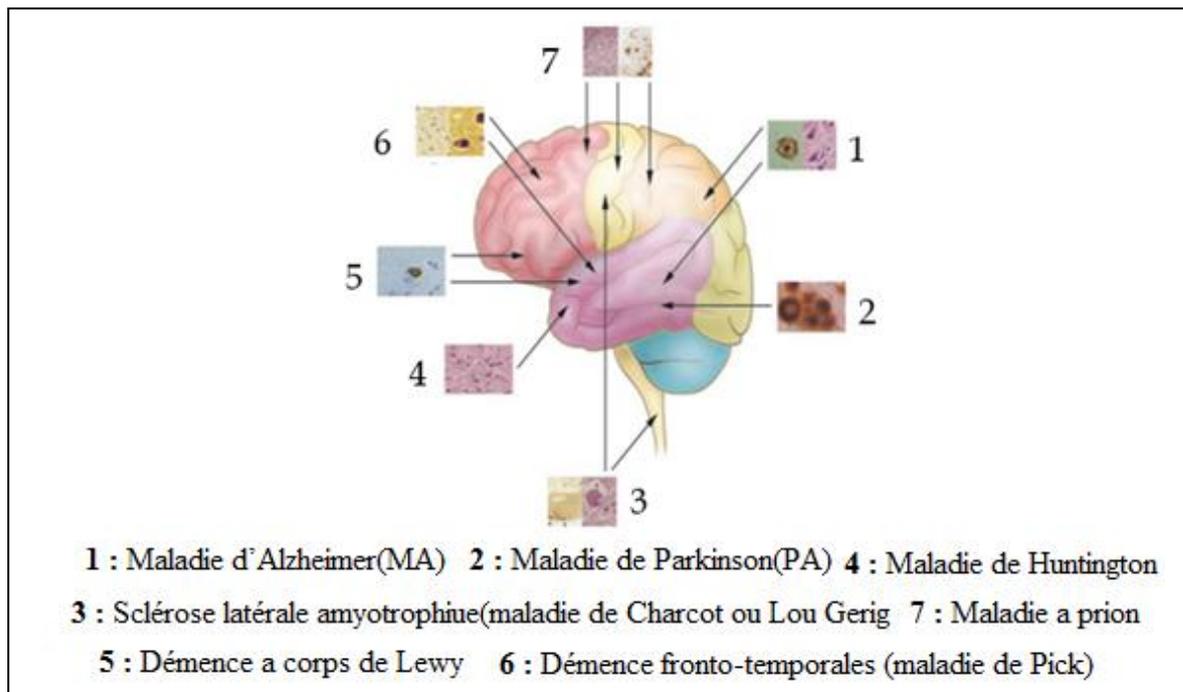


Figure 1: Exemples de maladies neurodégénératives et les zones du système nerveux qu'elles affectent. Macro : Observation macroscopique - Micro : Observation microscopique. Adapté de :[23].

1-2 La maladie d'Alzheimer (MA) (en allemand *altshaim̃e*) est une maladie neuro-dégénérative (MND) (perte progressive de neurones) incurable du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906 [2]. C'est la forme la plus fréquente de démence chez l'être humain. Elle touchait environ 26 millions de personnes dans le monde en 2005 et pourrait en toucher quatre fois plus en 2050 [3], ce qui équivaldrait alors à une personne sur 85. Dans les pays développés, c'est l'une des pathologies les plus coûteuses pour la société.

Le premier symptôme est souvent des pertes de souvenirs (amnésie), se manifestant initialement par des distractions mineures, qui s'accroissent avec la progression de la maladie [4]. Les souvenirs plus anciens sont cependant relativement préservés. L'atteinte neurologique s'étend par la suite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux, se traduisant par des troubles cognitifs plus sévères (confusions, irritabilité, agressivité, troubles de l'humeur et des émotions, des fonctions exécutives et du langage) et la perte de la mémoire à long terme. La destruction des neurones se poursuit jusqu'à la perte des fonctions autonomes et la mort [5].

Le nombre de personnes touchées à travers le monde est de 36,5 millions avec 2,4 millions de cas aux Etats-Unis d'Amérique, 860000 cas en France, 100000 cas en Algérie. On estime que ce nombre pourrait atteindre 65,7 millions vers 2030 [6].

Deux types de lésions du cortex cérébral ont été mis en évidence dans cette maladie :

- 1) Les plaques séniles
- 2) Les dégénérescences neuro-fibrillaires.

Leurs causes exactes sont encore inconnues, mais des facteurs génétiques et environnementaux contribueraient à leur apparition et plusieurs facteurs de risques ont été identifiés : certaines anomalies génétiques, des facteurs de risque cardiovasculaires ou encore l'intoxication par certains métaux lourds ou médicaments [7].

I-3 Historique

Début du XX^{ème} siècle la première description de cette pathologie remonte au 25 novembre 1901 à l'hôpital de Francfort où Auguste Deter (figure 4), une femme de 51 ans, a été examinée par le Dr **Aloïs Alzheimer** (figure 3), né en Allemagne le 14 juin 1864 à Marktbreit. À l'université de Berlin il étudie la médecine et commença sa carrière à l'hôpital de Francfort en décembre 1888 [8]. En plus des MND, il s'intéressait aux psychoses et à l'épilepsie. Son intérêt pour la neuropathologie s'est renforcé lors de l'arrivée de Franz Nissl à Francfort qui lui apporta de nouvelles techniques d'analyses histologiques pour l'étude des maladies neurologiques. Lorsqu'Auguste Deter arriva à l'hôpital de Francfort, elle souffrait de troubles de la mémoire et du langage mais aussi de désorientations et d'hallucinations [9].

Au vu de son jeune âge et de ses symptômes, on lui diagnostiqua une démence présénile.

En 1903, Aloïs Alzheimer quitta Francfort pour Heidelberg, puis rejoignit la clinique psychiatrique de Munich et son directeur Emil Kraepelin. Il continua de suivre le cas « Auguste D » jusqu'au 8 avril 1906 où cette dernière décéda [10]. Aloïs Alzheimer obtint alors le consentement de la famille pour réaliser une autopsie. Après avoir constaté une Atrophie cérébrale, il observa deux dépôts anormaux à l'intérieur et à l'extérieur des neurones via la technique d'imprégnation argentique mise au point quelques années auparavant par Max Bielschowsky [11]: il s'agit des Plaques amyloïdes et des dégénérescences neuro-fibrillaires (Figure2).

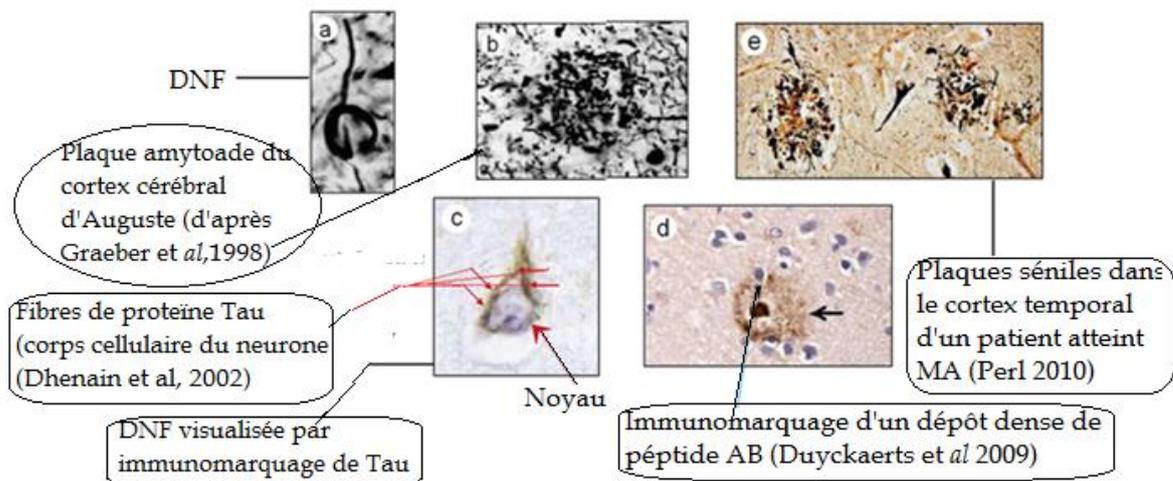


Figure 2: Examen histologique du cerveau de Auguste D par Alzheimer, Nissl et Perusini, mettant en évidence des dépôts amyloïdes (Photographiques de gauche) et de la dégénérescence neuro-fibrillaire (au milieu ; encart de droite : croquis de Fisher). [47]

Ces dépôts n'étaient pas vraiment inconnus à l'époque mais c'était la première fois qu'Aloïs Alzheimer les observait chez quelqu'un d'aussi jeune. Il présenta ses travaux le 4 novembre 1906 à la conférence des psychiatres allemands de Tübingen en Allemagne puis publia ensuite ses travaux en 1907 dans un article qui sera traduit en anglais en 1995 étudié à de nombreuses reprises [12]. Sur les suggestions d'Aloïs Alzheimer, Perusini un médecin italien étudia 4 autres cas semblables sur le plan clinique et histo-pathologique et publia un article dans lequel le cas Auguste D fut réétudié. En 1910, Emil Kraepelin publia la huitième édition de son livre «

Psychiatrie » dans lequel il discuta du cas d'Auguste Deter, et dans lequel il mentionna pour la première fois la « maladie d'Alzheimer » [13].

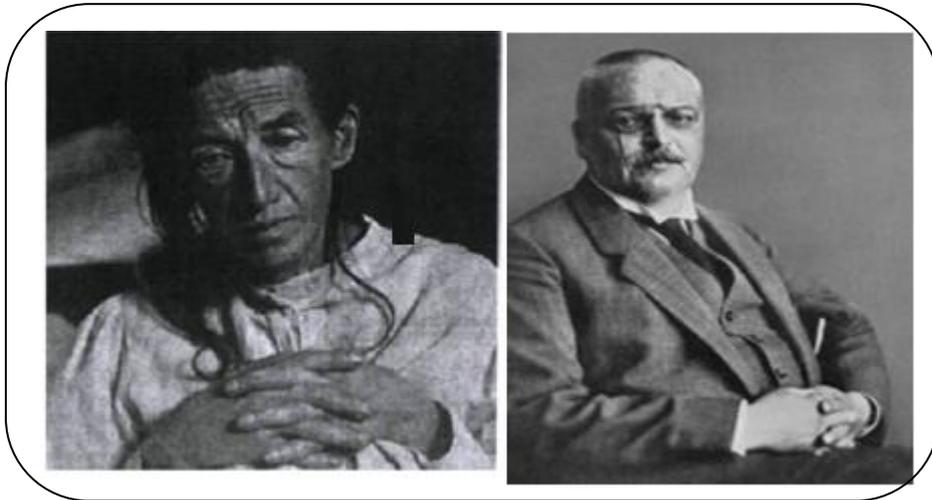
En 1911, Aloïs Alzheimer publia un article plus détaillé sur un autre patient atteint de démence qui décéda en 1910 à l'âge de 57 ans : Johann F [8]. Ce deuxième cas fut alors qualifié de « plaque-only type » du fait que ce patient ne présentait pas de dégénérescence neurofibrillaire, rendant d'ores et déjà compte à l'époque de la complexité de cette maladie. Klünemann et al en 2002 analysèrent les archives de la ville de Munich et de l'église de Passau en Allemagne. Ils retrouvèrent des informations sur la généalogie de Johann F remontant en 1670 et notèrent des causes de décès plus ou moins semblables à partir de 1830, concluant ainsi à une prédisposition familiale [9]. Auguste D et Johann F sont les deux seuls patients sur cinq à avoir été examinés cliniquement par Aloïs Alzheimer, les trois autres ayant été étudiés uniquement de façon post-mortem [14].

La fin du XXème siècle qui a façonné notre vision actuelle de la maladie. En 1927, un psychiatre belge nommé Paul Divry constate que le rouge Congo (congored), un colorant développé au départ pour l'industrie textile en 1883, colore les plaques amyloïdes découvertes 20 ans plus tôt. En 1963, Kidd observe au microscope électronique des structures neuronales de type Paired Helical Filaments (PHF) [10]. En 1984, Glenner et ses collaborateurs montrent que le composant principal des dépôts amyloïdes est un petit peptide. Puisque ce dernier n'avait pas encore été identifié jusque-là, on le nomma peptide A bêta (A β), A correspondant au terme Amyloid et bêta faisant référence au feuillet bêta plissé observés dans les plaques [11,13]. En 1985, Jean-Pierre Brion et ses collaborateurs montrent que des anticorps spécifiques de la protéine Tau permettent de mettre en évidence les PHFs. En 1987, différentes équipes comme celle de Robakis découvrent le gène de l'APP codant pour la protéine précurseur du peptide A β [12]. En 1991, plusieurs équipes montrent alors que des mutations sur le gène de l'APP sont associées aux formes précoces, i.e. familiales, de la MA [14].

C'est alors en 1992 qu'émerge l'hypothèse de la cascade amyloïde proposant une cascade de signalisation pour expliquer et hiérarchiser les différents processus

impliqués dans la MA. Cinq ans après, des mutations sur le gène de la Préséniline 1 (PS1) également responsables de formes précoces de la MA sont découvertes [15].

En 1999 est découverte la β -sécrétase (BACE1 qui permet le 1er clivage de l'APP dans la voie amyloïdogénique [16].



Photos 1: Dr ALOIS Alzheimer 1864-1915 (FELDMAN, 2007) Auguste Deter. Patiente du Dr Alois Alzheimer [23]

I-4 Généralités sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) c'est une maladie chronique qui peut toucher des adultes jeunes, mais elle atteint majoritairement les personnes âgées, le vieillissement et le facteur de risque principal de la MA,[17] s'installe graduellement et conduit dans le temps a une altération dans les fonctions cognitives : La mémoire, la capacité de raisonner, l'attention et le jugement, l'orientation, capacités d'apprendre et le langage. On compte actuellement, en Algérie, 100.000 cas [15]. La maladie (MA) est un problème de santé publique mais également un problème de société primordial, en tenant compte des couts humains et sociaux. Le diagnostic d'une démence est assez difficile, car de nombreuses catégories de démences montrent les mêmes symptômes cliniques. Dans la MA, on remarque une perte graduelle des neurones cholinergiques. De ce fait, une réduction assez importante des niveaux de l'acétylcholine (ACh) dans le cerveau, cette conséquence sera importante au niveau des néocortex pariétaux et temporaux, ainsi qu'au niveau de l'hippocampe [1,2] (Figure3).

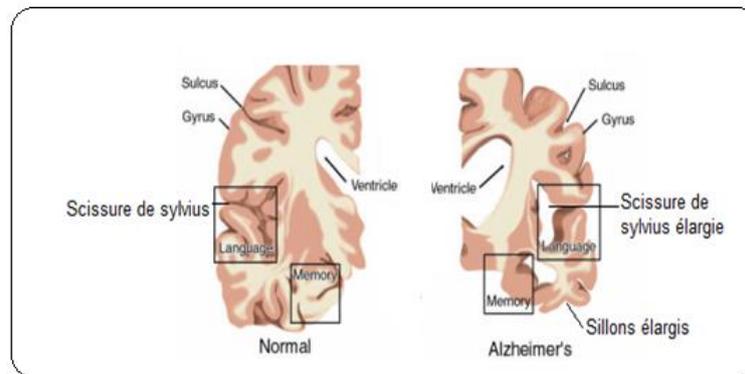


Figure 3: Pathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) dans le cerveau [48]

Ces manques cholinergiques et remarqué dans le cas de démences vasculaires ou liées à des corps de Lewy, ce qui justifie que les sujets atteints de ces différents (MND) bénéficient de la même médication [16]. Ces maladies sont couramment liées entre elles : 25% des maladies de l'Alzheimer montrent, après autopsie, une démence vasculaire, alors que 20% des sujets souffrant de démence, globalement, présentent après autopsie, une MA liée à des corps de Lewy [5,9].

L'évolution des techniques et des outils scientifiques a abouti à explorer et à saisir les processus compliqués qui dégénèrent les neuro-cytes cérébrales. Une hypothèse d'un déficit en un neurotransmetteur L'ACh a été émise par les chercheurs dans les années 70 [10]. La MA ne croit qu'à partir des années 80. En effet, elle est de plus en plus rencontrée, les sujets à risque étant de plus en plus nombreux du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. Les progrès de la recherche, ont permis de démontrer que le peptide Amyloïde-béta (AB) et la protéine Tau sont à l'origine des plaques Séniles et des dégénérescences neuro-fibrillaires respectivement [18].

Le cerveau subit dans la MA une atrophie globale, une dilatation des ventricules cérébraux, un élargissement des sillons corticaux, ainsi qu'un rétrécissement des circonvolutions figure 4.

Elle peut être évaluée par la mesure du poids et du volume cérébral à l'examen post-mortem mais également par des techniques d'imagerie. Sur un cerveau de poids moyen d'environ 1,3 kg, la perte varierait entre 200 et 500g.

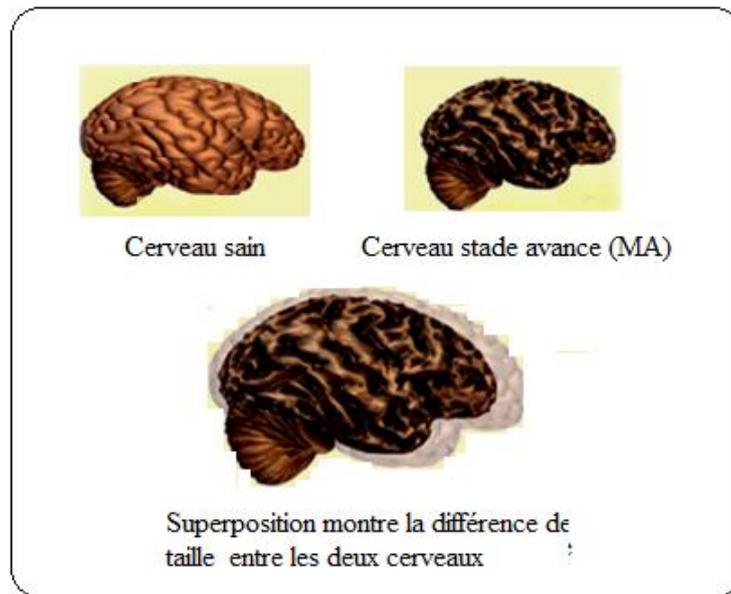


Figure 4 : états du cerveau avant et après la maladie [49]

La diminution du volume du cerveau n'est pas le seul résultat observé ; le poids du cerveau diminue également et ce de façon hétérogène. On peut observer que le poids des lobes temporaux, pariétaux et frontaux est en moyenne plus léger chez une personne saine du même âge que chez une personne atteinte de la MA [19]. Le lobe occipital, quant à lui est généralement similaire à celui des sujets témoins (Najlerahim et Bowen, 1989). Selon l'Inserm, la perte de volume du cortex entraînerait d'une part une dilatation des ventricules, et d'autre part un élargissement des sillons corticaux, comme observé dans la figure 5 [47].

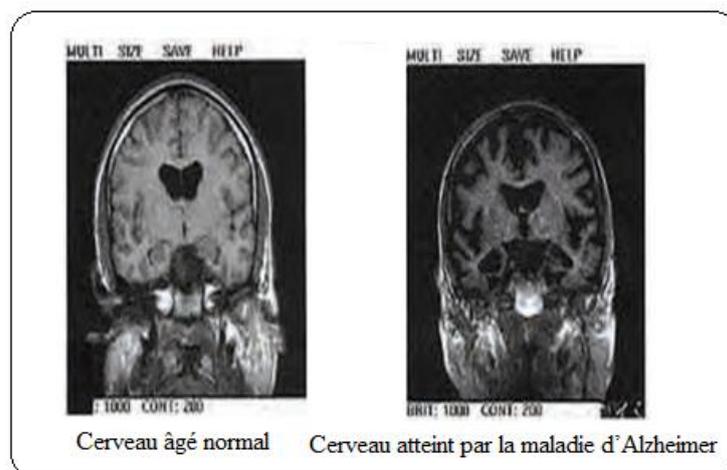


Figure 5 : Comparaison des images d'IRM cérébrale [47]

I-5 Les différentes formes de la maladie d'Alzheimer

I-5-1 Forme sporadique

La forme sporadique (non héréditaire) est la forme la plus courante (90% des cas) ; elle se développe habituellement chez les gens de plus de 65 ans [20].

I-5-2 Forme héréditaire

La forme héréditaire est plus rare et représente seulement 10% des patients.

C'est une forme familiale dont la transmission suit un mode autosomique dominant. Si un parent est atteint, chaque enfant a une probabilité de 50% d'hériter du gène de la maladie. Ces formes sont plus sévères et peuvent se déclarer avant l'âge de 65 ans [21].

I-5-3 La Protéine Bêta-Amyloïde

D'après l'hypothèse amyloïdes, les plaques amyloïdes se forment avec l'âge entre les neurones seraient toxiques et, par conséquent, à l'origine des pertes cognitives associées à (MA). Bien que cette hypothèse soit loin d'avoir livrée tous les secrets de cette maladie, de grands efforts de recherche ont été consacrés à la compréhension des mécanismes de formation de ces plaques [22].

Comme l'indique son nom peptide A bêta (A pour amyloïde, et bêta pour les feuillets bêta plissés), appelé aussi bêta-amyloïde, ou "plaques séniles", qui empêchent la communication et l'échange de l'information entre les neurones, provient du clivage d'une autre protéine plus grosse nommée APP « Amyloid Protein Precursor », précurseur de la protéine amyloïde [23].

L'APP est une protéine transmembranaire, c'est-à-dire située à travers la membrane des neurones. Elle se trouve dans le système nerveux central exactement à l'extrémité des synapses. L'APP, tout comme la bêta-amyloïde et un composant normal de l'organisme. Possède un rôle très important par exemple aide les neurones à croître, à survivre et à se réparer quand ils subissent des lésions [24].

Ces plaques amyloïdes correspondent à l'accumulation d'un peptide bêta-amyloïde anormalement long, composé de 42 acides aminés. Ce peptide bêta-amyloïde, normalement constitué de 40 acides aminés, provient d'un mauvais clivage de la protéine APP [17].

Chez les patients sains, l'enzyme alpha-sécrétase coupe la protéine APP et libère un fragment dans le cerveau. Puis, une autre enzyme, l'enzyme gamma-sécrétase, la coupe également relâchant un second fragment dans le cerveau. Ces deux fragments sont bénéfiques pour notre système nerveux. Cependant, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce découpage n'est pas le même. En effet, c'est l'enzyme bêta-sécrétase qui d'abord coupe la chaîne d'acides aminés de l'APP à une certaine distance de la membrane à l'extérieur de celle-ci. Puis, d'autres enzymes, les **gamma-sécrétases**, vont faire une autre coupure, cette fois à l'intérieur même de la membrane, libérant ainsi le peptide bêta-amyloïde [16].

Lorsque ce processus est accéléré, une grande quantité de βA s'accumulerait autour des neurones cholinergiques de l'hippocampe sous forme de plaques séniles.

De plus, la βA diminuerait l'efficacité de la transmission synaptique cholinergique de ces neurones, en réduisant la quantité d'acétylcholine disponible qui peut atteindre les 90 %. Cette substance s'accumule davantage et cause la mort des neurones [18].

I-5-4 La dégénérescence neurofibrillaire

Les informations qui s'échangent entre les neurones circulent dans des « canaux » appelés microtubules. Cependant, la bonne circulation de ces informations n'est assurée uniquement si ces canaux sont reliés parallèlement entre eux. Cette structure parallèle est garantie grâce au rôle d'une protéine, nommée "protéine Tau". Chez les patients qui souffrent de la maladie d'Alzheimer (MA), la protéine Tau est une protéine associée aux microtubules. Elle joue un rôle clé dans le maintien de ces microtubules, fibrilles impliquées dans le transport des vésicules au sein des neurones. Ce maintien se fait notamment par des interactions avec la tubuline.

Les protéines Tau retrouvées chez les patients Alzheimer est hyper-phosphorylées i.e. surchargées en groupements phosphate [17].

De façon normale une protéine Tau compte entre 2 et 3 groupements phosphate, contre 5 à 9 pour les patients atteints de la MA. Cette hyper phosphorylation génère alors la formation d'amas entre les microtubules, ce qui conduit à leurs séparations.

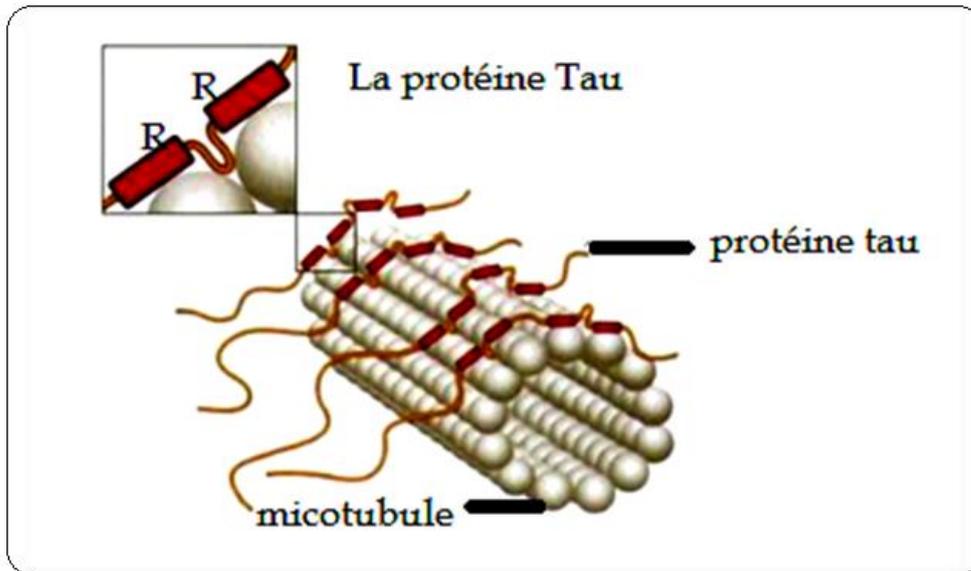


Figure 4 : Représentation schématique de la protéine Tau assurant la cohésion des microtubules du cytosquelette des neurones [18]

Il s'ensuit alors une désintégration des microtubules et une mort du neurone. Cette protéine va alors former des enchevêtrements, en s'agglutinant dans les microtubules. Cette agglutination désorganise les microtubules, qui sont à l'origine des neuro-dégénérescences fibrillaires [14].

Il est à noter que cette dégénérescence démarre dans la région hippocampique et se poursuit ensuite, comme une réaction en chaîne, dans les régions corticales associatives, puis dans l'ensemble du cortex cérébral. Elle se termine par la mort de millions, puis de milliards de neurones entraînant ainsi l'apparition des signes cliniques de perte de mémoire, puis de démence. Ces lésions permettent de faire le diagnostic de MA. Cependant, un examen post mortem du cerveau est aujourd'hui encore nécessaire [13].

En fait le détachement de la protéine Tau avec les microtubules chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) peut s'expliquer par plusieurs causes.

La plus plausible est liée à l'hyper-phosphorylation de la protéine Tau. En effet, les interactions entre la protéine Tau et les microtubules sont régulées par une modification chimique consistant à ajouter un groupement phosphate.

Cette modification chimique est appelée "phosphorylation", et est assurée par certaines enzymes appelées les enzymes kinases [19].

I-5-5 Démence à corps de Lewy (DCL)

Corps de Lewy se sont des masses sphériques composées majoritairement d'une protéine appelée d'alpha-synucléine. Le DCL est un type de démence partageant des caractéristiques avec la MP et la MA. Elle se manifeste par des troubles cognitifs d'évolution progressive et fluctuante, associés à des hallucinations visuelles et à un syndrome extrapyramidal. Elle est anatomiquement caractérisée par la présence de corps de Lewy, constitués d'amas d'alpha-synucléine et d'ubiquitine, dans les neurones du cerveau [18].

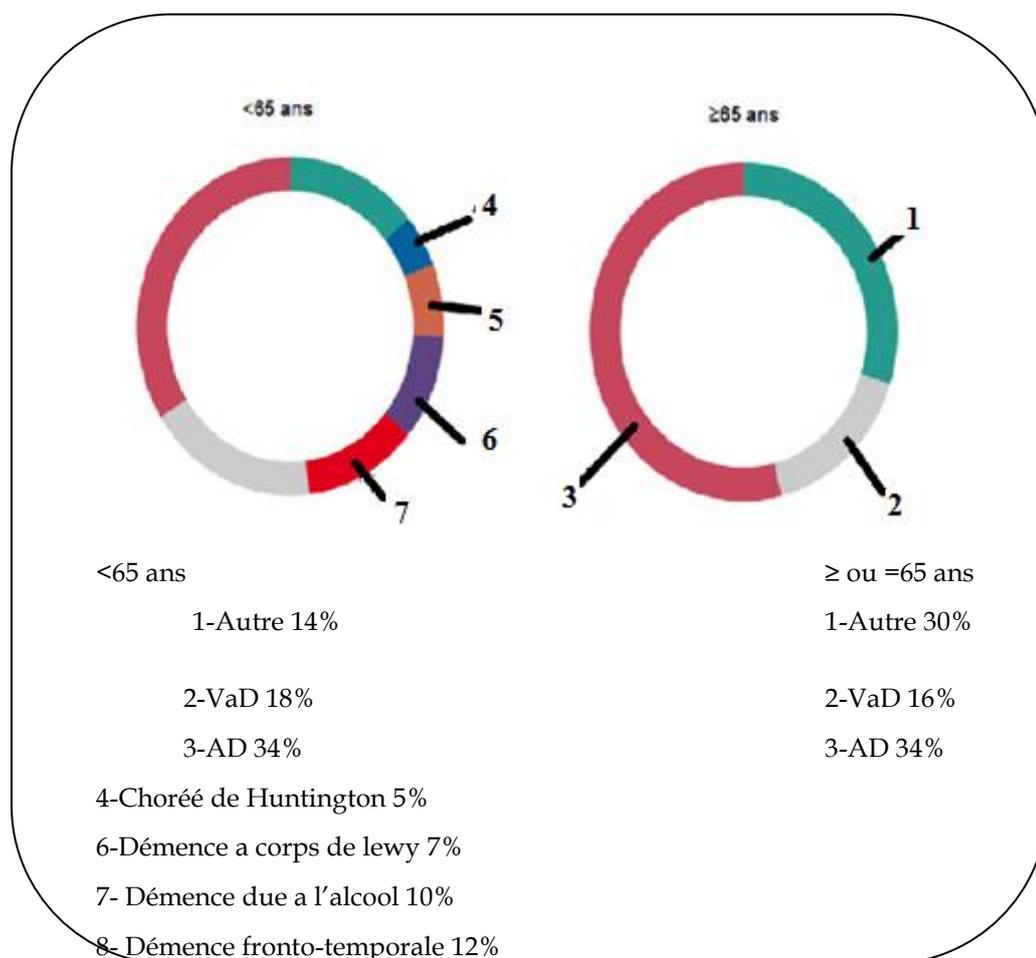


Figure 5: Les causes les plus fréquentes de démences [21].

NB :

AD = Maladie d'Alzheimer

VaD = La démence vasculaire

I-6 Evolution et stade de la maladie

L'évolution de la maladie d'Alzheimer est propre à chaque individu. Ainsi, chez certaines personnes, les symptômes seront très rapidement visibles, tandis que chez d'autres malades, le développement de la maladie sera beaucoup plus lent.

On classe en trois stades l'évolution de la maladie selon les résultats obtenus [19] :

I-6-1 Stade léger

Cette phase peut varier de 2 à 4 ans. Lorsque les lésions cérébrales ont atteint le seuil symptomatique, les troubles de la mémoire à court terme et de la mémoire épisodique revêtent une plus grande importance. La personne exprime des difficultés à retenir des informations nouvelles, à suivre des conversations, à faire de nouveaux apprentissages. Les troubles de l'attention et de la concentration, les troubles de l'orientation et le manque du mot s'aggravent. Des manifestations comportementales apparaissent également : l'anxiété, le stress, la dépression, le désintérêt, qui résultent notamment de la prise de conscience des déclin [20].

I-6-2 Stade modéré

Cette phase peut durer de 2 à 6 ans. Au cours de cette phase, l'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave. On note une détérioration plus grande des capacités mentales et physiques de la personne. Les pertes de mémoire s'aggravent et elle en vient à ne plus se souvenir de son histoire personnelle et à ne plus reconnaître sa famille et ses amis [22].

I-6-3 Stade sévère

Le stade sévère est marqué par une détérioration grave de tous les symptômes. La mémoire des faits anciens jusqu'alors relativement préservée est altérée.

La personne ne reconnaît plus ses proches ni les soignants, elle ne répond plus aux stimulations extérieures. La communication est quasi nulle. Cette phase se termine par le décès de la personne [21].

L'évolution de la maladie reste imprévisible, variant d'un sujet à l'autre et chez le même sujet d'une période à l'autre, la mortalité et l'institutionnalisation ne semblant plus représenter des critères satisfaisants pour juger de l'évolution de la MA [19].

La durée de survie de la MA est inférieure à celle de la population générale de même âge. Estimée de 7 à 10 ans après les premiers symptômes, elle a presque doublé ces 30 dernières années, probablement par meilleure efficacité de traitement des affections intercurrentes. Celles-ci restent les principales causes, non spécifiques, de décès (infections, traumatismes, complications de décubitus, etc), alors que les pathologies associées sont relativement rares [23].

I-7 Traitement médicamenteux

Bien qu'e la MA soit la forme la plus fréquente de pathologie neurodégénérative, on ne connaît actuellement aucun traitement curatif pour soigner la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, il existe plusieurs traitements palliatifs qui permettent de réduire de façon temporaire les symptômes [18].

Si rien ne change, on aura une, augmentation considérable du nombre de malades ainsi que l'absence de traitements font de cette pathologie un véritable enjeu pour notre société [19].

Le but du traitement est double : stabiliser ou au moins freiner la progression de la maladie et améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés. Nous ne parlerons ici que des traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer [24]. Ces traitements à visée symptomatique jouent sur les conséquences des lésions, mais non sur leurs causes. Les traitements symptomatiques sont prescrits pour limiter le déficit en neurotransmetteurs et améliorer ainsi la sémiologie clinique ou retarder la progression des déficits observés [23]. Le gain thérapeutique obtenu disparaît après arrêt du traitement. A jour, plusieurs familles de médicaments sont utilisées notamment, AChEIs Cognes® (Tacrine); Exelon® (Rivastigmine) dérivé de la physostigmine présente dans physostigma VenenosumBalf, et Reminyl® (galanthamine hydrobromide) isolé de Galanthusnivalis L; Aricept® (Donépezil ou E2020), Sont actuellement approuvés comme médicaments de prescription pour traiter les symptômes avec une intensité légère à modérée de la MA [21].

Cependant, l'efficacité clinique des AChEIs est limitée par sa courte demi-vie et ses effets secondaires excessifs causés par l'activation des systèmes cholinergiques périphériques, ainsi que par l'hépatotoxicité, qui est le plus fréquent et important effet secondaire de la Thérapie par la Tacrine [19]. Il y a donc une nécessité à rechercher de nouvelles substances présentant à la fois d'une forte activité, moins de toxicité, ainsi qu'une demi-vie plus longue [17].

I-8 Facteurs de risques de la MA

Les causes à l'origine du déclenchement de la maladie d'Alzheimer restent, à ce jour, encore incomprises par les chercheurs. Cependant, on peut établir un lien entre le mode de vie d'un individu et la maladie. Une personne exerçant peu d'activités sportives aurait une chance plus importante de développer une démence. Au contraire, un individu ayant eu une vie saine, ne fumant pas et conservant l'habitude de se cultiver intellectuellement aurait un risque plus faible de développer la maladie d'Alzheimer [24].

L'hypothèse de l'amyloïde bêta a mené à une discussion des principaux facteurs de risque de MA, plusieurs facteurs ont été étudiés notamment dans les études épidémiologiques, pour expliquer l'apparition de (MA). La prévention des syndromes démentiels se base sur des facteurs de risques et des facteurs de protection identifiés. Un certain nombre de ces facteurs ont émergé à travers des études épidémiologiques [20].

I-8-1 Age

L'âge est un facteur de risque déterminant, incontestablement lié au développement de syndromes démentiels. Le nombre des cas de (MA) augmente de façon exponentielle avec l'avancée dans l'âge après 65 ans. Une étude américaine montre que le taux d'incidence de la démence augmente de 12,7% par an chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans, de 21,2% par an chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, pour atteindre 40,7% par an chez les âgés de plus de 100 ans [21,22].

I-8-2 Sexe

Le sexe est aussi à prendre en compte. La prévalence de la MA est plus élevée chez la femme, même en tenant compte de la moindre longévité masculine. Pour les

femmes, le risque relatif de développer la maladie serait de 1,5 à 2 fois plus important que pour les hommes [22]. Les changements hormonaux qui surviennent à la ménopause, particulièrement la diminution d'hormone l'œstrogène a été évoquée pour expliquer le phénomène.

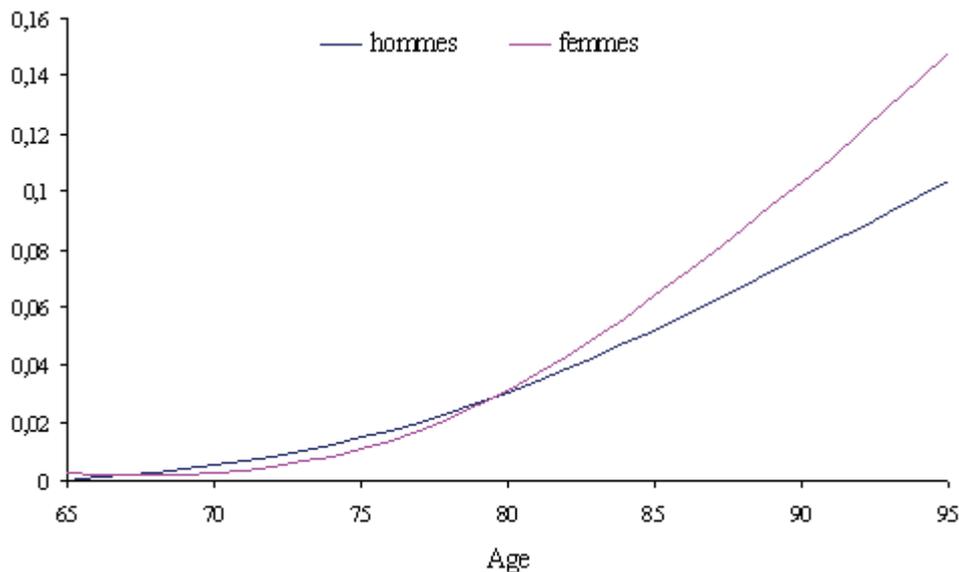


Figure 6: Courbe d'incidence de la démence en fonction de l'âge et du sexe [20].

I-8-3 Facteurs de risque génétiques

Un à six pourcents des cas de MA correspond aux formes familiales précoces [21]. On explique l'apparition de ces formes de la maladie par la présence dans le génome de mutations autosomiques dominantes sur 3 gènes, et qui constituent un facteur de risque à pénétrance complète avant 50 ans. Ces 3 gènes codent pour les présénilines 1 et 2 et l'APP [23-27]. Bien que présents sur 3 différents chromosomes, ces gènes codent pour des protéines impliquées dans une voie biologique commune, celle qui conduit à la production de peptide β -amyloïde, celui-ci étant retrouvé dans le cerveau des patients.

Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque significatif pour la MA, mais seulement chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'APOE [24]. Le principal candidat génétique responsable des formes sporadiques de MA est la présence d'un des 3 allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$ du gène de l'Apolipoprotéine E.

I-8-4 Facteurs de risque cardio-vasculaires

Plusieurs études récentes indiquent que les facteurs de risque vasculaire sont aussi impliqués dans le déclin cognitif et la survenue des démences. Les antécédents d'accidents vasculaires et les traumatismes crâniens pourraient également accroître le risque de maladie d'Alzheimer, du fait de la réduction du débit sanguin [25].

*** Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle (HTA) est un des facteurs de risque les mieux étudiés. De nombreuses études se sont succédé au cours de la dernière décennie afin de trouver un lien entre cette pathologie multifactorielle et l'incidence de la MA. Cependant, aucune revue n'a réellement évalué le risque incident de MA chez les personnes atteintes d'HTA [26,28].

*** L'hyper-homo-cystéinémie**

L'homocystéine est un métabolite de la méthionine qui est un acide aminé essentiel. Les différentes causes d'hyper-homo-cystéinémie sont :

- Un déficit en acide folique, vitamine B6 ou B12 (cofacteurs du métabolisme de l'homocystéine) ;
- Certains médicaments (antagonistes de l'acide folique) ;
- Une insuffisance rénale ;
- Des déficits enzymatiques héréditaires.

Du fait que l'élévation du taux plasmatique d'homocystéine ait été identifiée comme un facteur de risque vasculaire, cela a conduit à s'interroger sur une relation éventuelle entre hyper-homo-cystéinémie et survenue d'une MA [29-34].

*** Le diabète de type 2**

La majorité des études longitudinales établissent une relation entre diabète et la MA [35-39].

Parmi les principaux facteurs de risque de MA, on compte également l'hypertension de la cinquantaine, qui implique aussi une résistance à l'insuline et le risque d'un dépôt important d'A β ; et le stress oxydatif, auquel le cerveau est particulièrement sensible, car il est largement composé de lipides facilement oxydables [40-46].

1-8-5 Facteurs de risque environnementaux

Selon l'OMS, les maladies chroniques sont la toute première cause de mortalité dans le monde. L'augmentation de l'espérance de vie des populations et leur sédentarisation sont des facteurs qui augmentent le nombre de cas de maladies chroniques liés au mode de vie [47-50].

*** Les traumatismes crâniens**

La possible association entre traumatisme crânien et risque accru de MA a été mise en évidence par plusieurs études, surtout lorsque le traumatisme date de moins de dix ans, qu'il existe des facteurs de susceptibilité génétiques (présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE) et qu'il y a eu perte de conscience [49].

*** Exposition professionnelle**

Une exposition répétée à un champ électromagnétique entraînerait un risque de développer une MA [46]. L'exposition à du matériel radioactif serait aussi délétère, de même que celle à des défoliants (herbicides) [48].

L'exposition à l'aluminium serait un facteur de risque pour la MA en induisant la formation de filaments anormaux dans les cellules nerveuses. Selon l'étude PAQUID, il existe une corrélation entre les doses élevées d'aluminium dans l'eau de boisson ($> 100 \mu\text{g/L}$) et la MA [50-53]. Une ingestion supérieure ou égale à 0,1 mg d'aluminium par jour augmenterait le risque de développer une MA plus tard dans la vie [54-60].

Références bibliographiques

- [1]. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998 ;51 (1 Suppl 1) : S2-17.
- [2]. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011 ;10 (9) : 819-28.
- [3]. Singh SK, Sinha P, Mishra L, et al. Neuroprotective role of a novel copper chelator against induced neurotoxicity. *Int J Alzheimers Dis* 2013 ; 2013.
- [4]. Kumar A, Srivastava S, Tripathi S, Singh SK, Srikrishna S, Sharma A. Molecular insight into amyloid oligomer destabilizing mechanism of flavonoid derivative 2-(4' benzyloxyphenyl) -3-hydroxy-chromen-4-one through docking and molecular dynamics simulations. *J Biomol Struct Dyn* 2016 ;34(6) :1252-63.
- [5]. Singh SK, Gaur R, Kumar A, Fatima R, Mishra L, Srikrishna S. The flavonoid derivative 2-(4' benzyloxyphenyl) -3-hydroxy-chromen-4-one protects against A β 42-induced neurodegeneration in transgenic drosophila: insights from in silico and in vivo studies. *Neurotox Res* 2014 ;26(4) :331-50.
- [6]. Klafki HW, Staufenbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006 ;129(11) :2840-55.
- [7]. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012 ;75(3) :311-35.
- [8]. Asadi S, Ahmadiani A, Esmaeili MA, Sonboli A, Ansari N, Khodaghali F. In vitro antioxidant activities and an investigation of neuroprotection by six *Salvia* species from Iran : a comparative study. *Food Chem Toxicol* 2010 ;48(5) :1341-9.
- [9]. Singh SK, Srivastav S, Yadav AK, et al. Overview of Alzheimer's disease and some therapeutic approaches targeting A β by using several synthetic and herbal compounds. *Oxidative Med Cell Longev* 2016 ; 2016.
- [10]. Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 2011 ;51(5) :1014-26.
- [11]. Kubitzki K. In : Kramer K, Greech PS, editors. The families and genera of vascular plants – pteridophytes and gymnosperms. Berlin : Springer Verlag; 1990. p. 284.

- [12]. Hori T, Ridge RW, Tulecke W, Del Tredici P, Trémouillaux Guiller J, Tobe H, editors. *Ginkgo biloba a global treasure: from biology to medicine* Springer Science & Business Media; 2012.
- [13]. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012 ;11(10) :851-9.
- [14]. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998 ;55(11) :1409-15.
- [15]. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996 ;29 :47-56.
- [16]. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997 ;278 : 1327-1332.
- [17]. Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebocontrolled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007 ;57 :4-11.
- [18]. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: à randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009 ;13 :183- 190.
- [19]. Mix JA, Crews WD, Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002 ;17 :267-277.
- [20]. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH. Ginkgo biloba for prevention of dementia: à randomized controlled trial. *Jama* 2008 ;300(19) :2253-62. S. K. Singh et al.
- [21]. McCarney R, Fisher P, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, van der Meulen J, Warner J. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting : à

pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008 ;23(12) :1222–30.

[22]. Schindowski K, Leutner S, Kressmann S, Eckert A, Muller WE. Age-related increase of oxidative stress-induced apoptosis in mice prevention by Ginkgo biloba extract (EGb761). *J Neural Transm* 2001 ;108 :969–978.

[23]. Smith JV, Burdick AJ, Golik P, et al. Anti-apoptotic properties of Ginkgo biloba extract EGb 761 in differentiated PC12 cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002 ;48 :699–707.

[24]. Leuner K, Hauptmann S, Abdel-Kader R, et al. Mitochondrial dysfunction: the first domino in brain aging and Alzheimer's disease? *Antioxid Redox Signal* 2007 ;9 :1659–1675.

[25]. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacol Res* 2007 ;56 :493–502.

[26]. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 ;99 :12197–12202.

[27]. Eckert A, Keil U, Scherping I, Hauptmann S, Muller WE. Stabilization of Mitochondrial Membrane Potential and Improvement of Neuronal Energy Metabolism by Ginkgo Biloba Extract EGb 761. *Ann N Y Acad Sci* 2005 ;1056 :474–485.

[28]. Eckert A, Keil U, Kressmann S, et al. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsychiatry* 2003 ;36(Suppl 1) S15–23.

[29]. Kwant, Cor. Hiroshima : A Bombed Ginkgo. The Ginkgo Pages <http://www.xs4all.nl/~kanten/history.htm>. Internet Explorer April 18, 2006.

[30]. Wanadoo. <http://perso.wanadoo.fr/ginkgo.dm/index.html>. Internet Explorer April 18, 2006.

[31]. Griggs B. GREEN PHARMACY : The History and Evolution of Western Herbal Medicine. New York : Viking Press, 1981) p. 326.

[32]. Le Bars PL. Magnitude of effect and special approach to Ginkgo biloba extract EGb761 in cognitive disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003 ;36 : S44–S49.

- [33]. Smith PF, Maclennan K, Darlington CL. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 1996 ;50 :131-139.
- [34]. Shi C, Zhao L, Zhu B, Li Q, Yew DT, Yao Z, Xu J. Protective effects of Ginkgo biloba extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against β -amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells. *Chem Biol Interact* 2009 ;181 :115- 123.
- [35]. Maclennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 2002 ;67 :235-257.
- [36]. Ahlemeyer B, Kriegelstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci* 2003 ;60 :1779-1792.
- [37]. Christen Y. Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders. *Front Biosci*. 2004 ;9 :3091-3104.
- [38]. Smith JV, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl Microbiol Biotechnol* 2004 ;64 :465-472.
- [39]. Luo Y. Ginkgo biloba neuroprotection : Therapeutic implications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2001 ;3 :401-407.
- [40]. Saleem S, Zhuang H, Biswal S, Christen Y, Doré S. Ginkgo biloba extract neuroprotective action is dependent on heme oxygenase 1 in ischemic reperfusion brain injury. *Stroke* 2008 ;39 :3389-3396.
- [41]. Ponto LL, Schultz SK. Ginkgo biloba extract: Review of CNS effects. *Ann Clin Psychiatry* 2003 ;15 :109-119.
- [42]. Luo Y. Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and ginkgo biloba leaf extract. *Life Sci* 2006 ;78 :2066-2072.
- [43]. Holstein N. Ginkgo special extract EGb 761 in tinnitus therapy. An overview of results of completed clinical trials. *Fortschr Med Orig* 2001 ;118 :157-164.
- [44]. Schneider B. Ginkgo biloba extract in peripheral arterial diseases: Meta-analysis of controlled clinical studies. *Arzneimittelforschung* 1992 ;42 :428-436.
- [45]. Wheatley D. Ginkgo biloba in the treatment of sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol* 1999 ;14 : 512-513.
- [46]. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwel N, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 2000 ;81 :668-678

- [47]. Yue TL, Feuerstein GZ. Platelet-activating factor : a putative neuromodulator and mediator in the pathophysiology of brain injury. *Crit Rev Neurobiol* 1994 ;8 :11-24.
- [48]. Gohil K, Moy RK, Farzin S, Maguire JJ, Packer L. mRNA expression profile of a human cancer cell line in response to Ginkgo biloba extract: induction of antioxidant response and the Golgi system. *Free Radic Res* 2000 ;33 :831-49.
- [49. Dower JI, Geleijnse JM, Gijsbers L, Schalkwijk C, Kromhout D, Hollman PC. Supplementation of the pure flavonoids epicatechin and quercetin affects some biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in (Pre)hypertensive adults : a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Nutr* 2015 ;145 : 1459-63.
- [50]. Dower JI, Geleijnse JM, Gijsbers L, Zock PL, Kromhout D, Hollman PC. Effects of the pure flavonoids epicatechin and quercetin on vascular function and cardiometabolic health: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2015 ;101 :914-21.
- [51] T. Shimanouchi, *Pure Appl., Chem.*, 7, 131. **1993**
- [52] A. Bouraoui, M. Fathallah, B. Blaive, R. Gallo, *J.Chem.Soc., Perkin Trans.*, 2, 1211-1214. **1990**
- [53] JI. Cummings, Hv. Vinters, Cole Gm, Zs. Khachaturian, *Alzheimer's Disease: Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. Neurology* ;51 (1 Suppl 1):S2-17. **1998**
- [54] DE. Barnes, K. Yaffe, The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* ; 10 (9): 819-28. **2011**
- [55] SK. Singh, P. Sinha, L. Mishra,. Neuroprotective role of a novel copper chelator against induced neurotoxicity. *Int J Alzheimers Dis* ; **2013**.
- [56] A. Kumar, S. Srivastava, S. Tripathi, SK. Singh, S. Srikrishna, A. Sharma Molecular insight into amyloid oligomer destabilizing mechanism of flavonoid derivative 2-(4' benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-chromen-4-one through docking and molecular dynamics simulations. *J Biomol Struct Dyn* **2016** ; 34(6):1252-63.
- [57] SK. Singh, R. Gaur, A. Kumar, R. Fatima, L. Mishra, S. Srikrishna, The flavonoid derivative 2-(4' benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-chromen-4-one protects against A β 42-

induced neurodegeneration in transgenic drosophila : insights from in silico and in vivo studies. *Neurotox Res* **2014** ; 26(4) :331-50.

[58] HW. Klafki, M. Staufenbiel, J. Kornhuber, J.Wiltfang, Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* **2006** ; 129(11) :2840-55.

[59] DJ. Newman, GM.Cragg, Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* **2012** ; 75(3) : 311-35.

[60] S. Asadi, A. Ahmadiani, MA. Esmaeili, A. Sonboli, N. Ansari, F.Khodagholi, In vitro antioxidant activities and an investigation of neuroprotection by six *Salvia* species from Iran : a comparative study. *Food Chem Toxicol* **2010** ; 48(5) :1341-9.

Chapitre II

MODELISATION MOLECULAIRE

II- Modélisation moléculaire

II-1. Introduction

La modélisation moléculaire peut être envisagée comme un ensemble de techniques informatiques reposés sur des méthodes de chimie théorique et les données expérimentales qui peuvent être utilisés soit pour analyser les molécules et les systèmes moléculaires ou à prévoir les propriétés moléculaires, chimiques et biochimiques [1]. Il sert de pont entre la théorie et expérience pour :

- Extraire résultats pour un modèle particulier.
- Comparer les résultats expérimentaux du système.
- Comparer les prédictions théoriques du modèle.
- Aide à comprendre et interpréter les observations expérimentales.
- Corrélation entre détails microscopiques au niveau atomique et moléculaire et les propriétés macroscopiques.
- Fournir de l'information non disponible à partir d'expériences réelles.

Grace au développement informatique, la modélisation moléculaire est devenue un véritable investissement. En effet les systèmes moléculaires qui sont amenés à être étudiés tendent à devenir de plus en plus complexes. Cette complexité est bien sûr liée à la taille des molécules envisagées, ainsi qu'à la structure intrinsèque des atomes eux-mêmes, mais aussi au degré de précision exigé pour le calcul de certaines grandeurs physiques [2]. La modélisation moléculaire consiste en la construction de modèles tridimensionnels à partir des données. Elle trouve sa raison d'être d'une part dans les limitations expérimentales des méthodes de détermination de structure de protéines et d'autre part dans l'incapacité actuelle de prédire la structure 3D à partir de la seule information de séquence. En plus, elle permet d'investiguer les changements de conformations liées à des mutations à partir de structures 3D expérimentales. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [3]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un super-ordinateur. En plus, ces méthodes utilisent

souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [4]. Les trois méthodes de la modélisation moléculaire sont

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

II.2. Méthodes de la mécanique quantiques

II.2.1. Bases de la mécanique quantique

Les travaux réalisés au début du vingtième siècle par Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger et Heisenberg ont fini à l'élaboration de la mécanique des microsystemes. En 1925, grâce aux efforts de W. Heisenberg et E. Schrödinger et de P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle Mécanique a été engendrée qui est la mécanique quantique :

La Mécanique quantique [5-7], qui a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques [8]. Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique [9] d'écrivent le système étudié par une fonction d'onde qui est l'équation de Schrödinger [10]. Cette équation relie les états stationnaires d'un système moléculaire et les énergies qui y sont associées à un opérateur Hamiltonien et à leur fonction d'onde.

II-3. Les méthodes quantiques

Sont des méthodes qui ont une coordination avec l'équation de Schrödinger qui s'écrit pour les états stationnaires [11].

$$\mathbf{H}\Psi = \mathbf{E}\Psi \dots \dots (1)$$

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

\mathbf{H} : Hamiltonien total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons.

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

II-3-1. **Ab-initio** Le terme **ab-initio**

Est un terme latin qui signifie "depuis le début". Ce nom est donné aux calculs qui sont directement dérivés de principes théoriques sans aucune fusion de données expérimentales. Il s'agit d'un calcul approximatif de mécanique quantique. Les approximations faites sont généralement des approximations mathématiques, comme l'utilisation d'une forme fonctionnelle plus simple pour une fonction ou la recherche d'une solution approximative d'une équation différentielle. Le type de calcul *ab-initio* le plus courant est appelé calcul de Hartree Fock (abrégié HF) [12].

II.3.2. **Les méthodes semi-empiriques**

Les calculs semi-empiriques ont la même structure générale qu'un calcul HF en ce sens qu'ils ont une fonction Hamiltonienne et une fonction d'onde. Dans ce cadre, certaines informations sont approximées ou complètement omises. Habituellement, les électrons du noyau ne sont pas inclus dans le calcul et seul un ensemble de base minimal est utilisé. De même, certaines intégrales à deux électrons sont omises. Afin de corriger les erreurs introduites par l'omission d'une partie du calcul, la méthode est paramétrée. Les paramètres permettant d'estimer les valeurs omises sont obtenus en ajustant les résultats aux données expérimentales ou aux calculs *ab-initio*. Souvent, ces paramètres remplacent certaines des intégrales qui sont exclues. L'avantage des calculs semi-empiriques est qu'ils sont beaucoup plus rapides que les calculs *ab-initio*. L'inconvénient des calculs semi-empiriques est que les résultats peuvent être erratiques et que moins de propriétés peuvent être prédites de manière fiable [13].

Les termes énergétiques les plus difficiles à calculer sont estimés à partir des données expérimentales. Les temps de calculs sont considérablement raccourcis, mais la méthode est tributaire des composés qui ont servi à l'étalonner. Selon la nature des approximations utilisées [3], on distingue plusieurs variantes :

- ❖ CNDO : (Complete Neglect of Differential Overlap) Première méthode semiempirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund [14].

- ❖ INDO : (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange [15].
- ❖ MINDO/3 : Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. Paramétrisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats *ab-initio*, de plus l'algorithme d'optimisation utilisé est très efficace (Davidon-Fletcher-Powell). Cependant, elle surestime la chaleur de la formation des systèmes insaturés et sous-estime celle des molécules contenant des atomes voisins ayant des paires libres [13].
- ❖ MNDO : (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basées sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués [15].
- ❖ AM1 : (Austin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO [13].
- ❖ PM 3 : (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles [14].
- ❖ SAM1 : (Semi-*ab-initio* Model 1) La méthode la plus récente proposée par Dewar en 1993. Elle inclut la corrélation électronique [12].

II-4. Docking moléculaire

Le docking (ou amarrage moléculaire) est une technique informatique très utilisée en modélisation moléculaire elle propose l'identification des modes [14] probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et d'interaction les acides aminés composant la structure d'une protéine. Il se déroule en deux étapes distinctes : dans un premier temps une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la

protéine, puis dans un second temps, une étape d'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine. [15]. L'objectif principal de l'amarrage moléculaire est de simuler par calcul processus d'identification moléculaire et d'obtenir une conformation optimisée afin de minimiser l'énergie libre de l'ensemble du système.

Le processus de découverte d'un nouveau médicament est une tâche très difficile. La découverte de médicaments modernes est principalement basée sur une approche in-silico-chimico-biologique. L'utilisation de techniques assistées par ordinateur dans le processus de découverte et de développement de médicaments gagne en popularité, en particulier en ce qui concerne la mise en œuvre et l'appréciation [16].

II-4.1. Les algorithmes de docking :

Un Docking peut être fait de façon « manuelle » directement par le modélisateur, à l'aide d'une interface graphique en plaçant le ligand dans le site actif de la protéine. Ensuite, la géométrie de l'ensemble est optimisée de manière à corriger les problèmes stériques et obtenir un complexe énergétiquement stable. Cette approche est appliquée quand on a une idée précise du mode d'interaction réel [17]. La structure cristallographique peut être considérée comme un plus représentative de l'état de la protéine dans son environnement naturel, ce qui augmente les chances de simuler correctement la complication des ligands [18].

II-4-2. Les étapes de docking

L'amarrage moléculaire consiste à explorer par calcul un espace de recherche défini par la représentation moléculaire utilisée par la méthode et le classement des solutions candidates pour déterminer le meilleur mode de reliure. Ainsi, le docking nécessite à la fois une méthode de recherche et une fonction de notation. Les méthodes de recherche peuvent être divisées en deux catégories principales :

Systematique et stochastique.

Dans le premier cas, le résultat de la recherche est déterministe, mais la qualité de la solution dépend de la granularité de l'échantillonnage de l'espace de recherche. Les méthodes stochastiques reposent sur un élément de hasard, par conséquent, le résultat varie. Les méthodes de recherche systématique sont couramment utilisées dans l'amarrage de protéines rigides - protéines rigides, où il n'y a que six degrés de

liberté, dans certains programmes. Les méthodes de recherche stochastique conviennent mieux pour les problèmes de plus grande dimension, tels que l'amarrage flexible ligand – protéine. Ces méthodes incluent et hybride global-local méthodes de recherche. Les fonctions de notation peuvent être empiriques, basées sur les connaissances ou basées sur la mécanique moléculaire.

De plus, certaines stratégies d'amarrage utilisent un seul score fonctionné pendant l'accostage et un autre post docking pour reclassifier les résultats, une telle notation rétrospective ne peut cependant pas affecter l'efficacité et la précision des fonctions de notation primaire [19,20].

II-4-3. Choix de logiciel

Logiciel disponible dans un milieu scientifique est les suivants :

- le logiciel peut être adapté au besoin spécifique du laboratoire.
- les sources du logiciel étant mises à disposition, le logiciel libre peut être maintenu et adapté aux nouveaux systèmes d'exploitation. Il est ainsi disponible sur le long terme.
- les algorithmes utilisés peuvent être vérifiés et validés par tous sans restriction.
- Les sources du programme étant accessibles, le cheminement logique amenant au résultat d'un calcul peut être vérifié. Le résultat du calcul devient alors réellement fiable et également réfutable [21].

II-4-4. Protocoles généraux du docking

Les démarches sont exclusivement calculatoires et évaluées par des outils de visualisation, ils sont subdivisés en quatre à cinq étapes :

- Choix du mode de représentation des explorations conformationnelles
- Minimisation de la fonction d'évaluation de l'énergie d'interaction (ou fonction de score) des conformations issues de l'exploration.
- Regroupement par similitudes et classification par évaluation minutieuse des résultats de score, accompagnée d'une évaluation visuelle non automatique des résultats lorsque le score ne permet pas de distinguer la conformation originale des différentes conformations générées.
- Une étape facultative pour améliorer les complexes sélectionnés par réduction ou dynamique moléculaire.

Un algorithme de recherche pour franchir les possibilités de modes de liaison, un mécanisme pour mettre le ligand dans le site de liaison et une fonction de score pour ranger les différents modes de liaison [22].

II-5. La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est fondée sur le théorème HohenbergKohn [24], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(\mathbf{r})$, et que toute densité, $\rho'(\mathbf{r})$, autre que la densité réelle conduit certainement à une énergie supérieure. Ainsi inversement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ , à $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [25]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation : les fonctionnelles locales, les fonctionnelles à correction du gradient et les fonctionnelles hybrides.

II.6. Mécanique moléculaire

L'intitulé "Mécanique moléculaire" désigne actuellement une méthode de calcul qui permet, d'obtenir des résultats de géométrie d'énergie moléculaires en se reposant sur la mécanique classique. La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [26], mais s'est développée à partir des années soixante, quand les ordinateurs furent plus accessibles et plus performant. Les méthodes de la mécanique moléculaire permettent le calcul de propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires comportant jusqu'à plusieurs milliers d'atomes [23]. Les électrons n'y sont pas traités précisément comme dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes y sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées les unes aux autres par des ressorts [25]. Contrairement à la mécanique quantique, l'énergie des systèmes moléculaires ne provient pas de la résolution de l'équation de Schrödinger, mais est décrite par les fonctions empiriques auxquelles sont associés des paramètres dérivant de l'expérience ou de calculs précis quanto-chimiques. Le « champ de force » établi par cette méthode représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire [27].

L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence [25].

L'objectif de la mécanique moléculaire est d'annoncer l'énergie associée à une conformation donnée d'une molécule [27]. Le résultat obtenu est comparé aux propriétés physiques de la molécule observées expérimentalement.

Les protéines sont formées de centaines ou de milliers d'atomes et la mécanique moléculaire est la seule méthode de calculs pour des systèmes de cette taille.

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes :

Chaque atome constitue une particule :

- L'atome est considéré comme une sphère rigide ayant un rayon et une charge déterminée.
- Les énergies sont calculées par des formules dérivées de la mécanique classique.

II-6-1 Le champ de force

En mécanique moléculaire, les électrons et les noyaux des atomes ne sont pas nettement introduits dans les calculs. La mécanique moléculaire considère qu'une molécule est un groupe de masses interagissant les unes avec les autres par des forces harmoniques. Ainsi, les atomes des molécules sont abordés comme des boules de tailles différentes enchaînées entre elles par des amortisseurs de force et de distances d'équilibre variables cette simplification permet d'utiliser la mécanique moléculaire comme un modèle de calcul rapide pouvant être appliqué à des molécules de toute taille[26]. Le modèle mathématique qui représente l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire s'appelle le champ de force[28].

Il permet d'accéder à l'hyper surface énergétique d'une molécule en établissant un lien entre les déformations structurales du système et son énergie potentielle. Il désigne à la fois l'équation mathématique (fonction d'énergie potentielle) et les paramètres qui la composent[29].

La fonction d'énergie potentielle définit une énergie empirique, l'énergie totale étant décomposée en une somme de termes additifs représentant chacun des interactions

inter atomiques. Elle est exprimée comme une somme de contributions de plusieurs types d'interaction [30].

Les interactions intramoléculaires ne dépendent que des liaisons, des angles de valence, et de torsions. En fait pour purifier l'expression du terme potentielle est rendre plus fidèle la description du système, des termes de couplages entre différents atomes ont été introduit. Le potentielle intramoléculaire peut s'écrire de façon générale :

$$V_{intra} = \sum \text{liaison } V_{elongation} + \sum \text{angle } V_{courbure} + \sum \text{angles diédres } V_{torsion} + \sum V_{croisé} \dots \dots \dots (2)$$

Les interactions intermoléculaires tiennent en compte les interactions qui n'interagissent pas par des termes de liaison, d'angle de courbure et d'angle de torsion.

Le potentiel non liant s'exprime en deux termes : un terme de Van der Walls et un terme d'énergie électrostatique.

$$V_{intermoléculaire} = \sum \text{atomes non liés } V_{vanderWalls} + \sum \text{atomes non liés } V_{électrostatique} \dots \dots \dots (3)$$

L'équation de l'énergie stérique :

$$E = E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{vdW} + E_{elec} + E_{hydrogen} \dots \dots \dots (4)$$

Où :

Stretching = énergie d'élongation des liaisons

Bending = énergie de variation des angles

Torsion = énergie de torsion des angles diédres

Vdw = énergie d'interaction non covalente entre atomes non liées

Eelec = énergie d'interaction électrostatique entre atomes non liés

Ehydrogen = énergie des liaisons d'hydrogène

II.6.2. Principaux champs de force utilisés dans la mécanique moléculaire

Différents champs de force sont présentés dans la littérature, ils se différencient les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte

que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier. Type de composé :

- MM2 : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par les chimistes organiciens [31]. Il a été créé au début pour les molécules simples (alcanes, alcènes et alcynes non conjugués, les composés carbonylés, les sulfures, les amines...), mais ses version améliorées MM3 (1989) [24] et MM4 (1996) [32] lui permet de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- MM+ Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [33]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [34].
- AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [35]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules.
- OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est décrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [36,37]. Il a été développé par Karplus et al.
- GROMOS **GR**oningen Molecular Simulation Program Package), est décrit par Van Gunsteren [38] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- CHARMM (Bio+) (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [39]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et les molécules

bio-organiques (protéines, acides nucléiques...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.

- SPASIBA (Spectroscopic Potentiel Algorithm for Simulating Biomolecular conformational Adaptability). Elaboré par Gérard Vergoten et col. (1995). Il combine les avantages du champ spectroscopique modifié de Urey-BradleyShimanouchi [40] et du champ de force de mécanique moléculaire AMBER [41]. Il permet de trouver en même temps les structures, les énergies de conformation et les fréquences vibrationnelles au minimum énergétique d'une molécule [42].

- MMFF94 C'est l'un des champs de force de mécanique moléculaire les plus récents, il a été développé par Tom Halgren [43,44]. Les termes d'énergie d'élongation, de valence et de torsion sont les mêmes que ceux de MM3 (expansion de MM2). MMFF94 comprend des termes croisés de liaison-valence [45].

- UFF : (Universal Force Field). A. K. Rappé, C. J. Casewit et collaborateurs ont essayé de concevoir un champ de force universel [46] capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.

II.7. Limitation de la modélisation moléculaire

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi aux bio-chimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité. Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites. Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire (MM2---->MM3) plus on a besoin de paramètres ; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les

hydrocarbures conjugués [47], les protéines, les peptides et les polymères, etc. Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN...) sur des molécules types[48].

II-8 LES MODELES QSAR/QSPR

Des scientifiques ont observé en 1863, qu'il y a une augmentation des propriétés physico-chimiques des alcanes lorsque le nombre d'atomes de carbone augmentent. Ils ont remarqué encore une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools en même temps que l'augmentation du nombre d'atomes de carbone, la première formulation générale en QSAR. Cinq ans après, Crum-Brown et Fraser montrent que « l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique » [49-51].

L'étude QSAR/QSPR c'est la définition d'une relation mathématique entre l'activité biologique, ou une propriété mesurée pour une série de composés analogues dans les mêmes conditions expérimentales, avec des descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques [52].

Le but est d'analyser les données structurales afin de constater les facteurs déterminants pour l'activité ou la propriété étudiée. Pour cela, il existe des différentes méthodes statistiques peuvent être utilisées, est la formule mathématique obtenue elle et utilisée comme un moyen prédictif de l'activité/propriété étudiée pour de nouvelles molécules ou pour les molécules dont les données expérimentales ne sont pas disponibles [53].

II-9 La stratégie globale

Pour développer un modèle, il faut chercher toutes les possibilités des données expérimentales fiables. Puis, il faut développer une série de descripteurs qui expliquent les différentes structures moléculaires des composés de la base de données en vue de les joindre à l'activité/propriété expérimentale étudiée. Ensuite il faudra valider le modèle en termes de corrélation.

L'influence des composés du jeu d'entraînement sur le modèle est estimée par des méthodes de validation interne. Pour évaluer la capacité du modèle, il est nécessaire de disposer de données expérimentales supplémentaires, c'est la validation externe [54-57].

II-10 Modèles (QSAR/QSPR)

Sont devenus un outil théorique puissant, pour la prédiction et la description des propriétés des systèmes moléculaires complexes dans différents environnements. L'approche QSAR/QSPR peut être représentée par la relation entre n'importe quelle propriété physique, affinité chimique, ou activité biologique d'un composé chimique et sa structure moléculaire. Cette correspondance univoque peut être représentée par la composition chimique, la connectivité des atomes, la surface d'énergie potentielle, et la fonction d'onde électronique d'un composé [58].

Le succès de cette approche dépend de l'utilisation des descripteurs moléculaires on distingue.

II-10-1 descripteur moléculaire

Ce sont des descripteurs qui jouent un rôle essentiel dans les explorations de la relation quantitative entre la structure activité et propriété. Ils sont utilisés en tant que variables indépendantes pour trouver une variable dépendante (activité ou propriété) [59]. C'est un paramètre (une valeur numérique) propre d'une structure chimique donnée. Ces valeurs peuvent être prises expérimentalement ou calculées à partir de la structure de la molécule.

Les descripteurs calculés, permettent de réaliser des prédictions sans avoir à synthétiser les molécules, ce qui est l'un des objectifs de la modélisation moléculaire [60]. L'utilisation des descripteurs moléculaires dans le développement de modèles QSAR/QSPR n'est pas une tâche facile. En premier lieu, un nombre très élevé de descripteurs moléculaires, de différentes complexités et de générations variées a été glissé au cours des dernières années. Après, aucune règle étroite n'a été confirmée pour le choix de descripteurs adaptés parmi le grand nombre de descripteurs disponibles. Ce choix est souvent basé sur l'intuition chimique des chercheurs[53].

II-10-2 Descripteurs constitutionnels

Dans l'objectif de remonter un système moléculaire d'une façon simple, on tient compte seulement de sa composition chimique, sans considérer le côté géométrique ou électronique. Par exemples les caractéristiques de descripteurs constitutionnels : les nombres absolus et relatifs [d'atomes (C, H, N...) ; de groupes fonctionnels (NO₂, COOH, OH...) ; de liaisons (simples, doubles, aromatiques...) ;

de cycles (aromatiques ou non)] ; la masse moléculaire [61]. Ces descripteurs sont très généralement utilisés à cause de leur simplicité de point de vue calculatoire. Si ce type de descripteurs est utilisé pour obtenir les modèles QSAR/QSPR les plus simples, ces derniers posent un problème, on ne peut pas différencier les isomères (sans géométrie). Les grandeurs constitutionnelles sont, dans ce cas, défaillants. Il faut utiliser d'autres classes de descripteurs.

II-10-3 Descripteurs topologiques

Le système moléculaire est observé comme un graphe $G [V, R]$ dans lequel les atomes sont des sommets V et les liaisons chimiques des arrêtes R . La distance topologique d entre deux atomes est définie comme le nombre de liaisons minimum qui relie ces atomes. Exemple L'indice de Wiener, permet de définir le volume moléculaire et le taux de ramification des molécules. C'est la somme de toutes les distances topologiques entre atomes au sein de la molécule, il est donné par cette équation [60].

II-10-4 Descripteurs géométriques

C'est des descripteurs qui nécessitent un certain temps de calcul et de connaître la structure 3D de la molécule ils sont estimés à partir des positions relatives des atomes d'une molécule dans l'espace [62].

Références bibliographiques

- [1] H.-D. Höltje, G. Folkeis, *Molecular Modeling : Basic Principles and Applications*. VCH, New-York, **1997**.
- [2] C. Audouze, *Vers une parallelisation par bandes en chimie quantique*, Laboratoire de Mathematique, UMR CNRS 8628, Universite Paris-Sud, **2003**.
- [3] D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, 1, JAI Press, Greenwich, **1988**.
- [4] C.S. Tsai, *An Introduction to Computational Biochemistry*, Wiley-Liss, New York, 2002.
- [5] P.A.M. Dirac, *Lectures on Quantum Mechanics*, Belfer graduate School of Science, Yeshiva University, New York, 1964.
- [6] W. Heisenberg, *The Physical Principles of the Quantum Theory*, Dover, New York, 1949.
- [7] L. Landau et E. Lifchitz, *Mecanique quantique*, Editions Mir, Moscou, **1967**.
- [8] C.M. Marle, *De la mecanique classique à la mecanique quantique : pourquoi Et comment quantifié ?* Universite Pierre et Marie Curie Paris, France, **2003**.
- [9] A.R. Leach, *Quantum Mechanical Models*, in *Molecular modelling : Principles and applications*. Addison Wesley Longman Ltd., Harlow, **1996**.
- [10] E. Schrodinger, *Ann. Phys. Leipzig*, 76, 361 (**1926**).
- [11] E. Schrudinger, *Ann. 1926, Phys.Leipzig*, 79, 361, 489, 734.
- [12] Young, (2001), *Computational Chemistry* ISBNs : 0-471-33368-9 (Hardback); 0-471- 22065-5 (Electronic).
- [13] R. Charlotte, **2017**. *Etude des ADN glycosylases de la super famille structurale Fpg /Neipar modélisation moléculaire, de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les stratégies anti-cancer*. Cancer. Université d'Orléans.
- [14] François Martz, **2014**, *développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques*.
- [15] Chaudhary et Mishra, **2016**, *A Review on Molecular Docking : Novel Tool for Drug Discovery*, 2333-6633.
- [16] A. Jain. **2006**, *Scoring Functions For Protein-Ligand Docking*. *Current Protein And Peptide Science*, 7, 407-420.

- [17] N. Férey, G. Bouyer, C. Martin, A. Drif, P. Bourdot, M. Ammi, J. Nelson, J-M. Burkhardt & L. Autin **2008**. Docking De Protéines En Réalité Virtuelle : Une Approche Hybride Et Multimodale. 2e Soumission A Rsti, P 10.
- [18] I. Ben_mohamed et H. Mekki, **2019**. Synthèse et étude docking moléculaire de quelques dérivés de chalcones.
- [19] A. Cornuejols, **2008**. Sélection immersive et guidée par des motifs géométriques spécifiques de sites d'intérêt pour l'amarrage protéine-protéine.
- [20] K. El Hadj Said, **2016**, Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modelisation moleculaire.
- [21] V. Mohan, A.C. Gibbs, M.D. Cummings, E.P. Jaeger, and R.L. DesJarlais, 2005 Docking, successes and challenges. *Curr Pharm Des*, 11(3): 323-333.
- [22] R. Chen, and Z. Weng, **2002** .Docking unbound proteins using shape complementarity, desolvation, and electrostatics. *Proteins*, 47(3): 281-294.
- [23] Pansanel et Plessy, Logiciels libres pour le criblage moléculaire.
- [24] K. Åsa, Wallin, A. Niels, E. Sture, B. Stellan, N. Birgitta, E. Anne, K. Lena, G. Mikaela, R. Marie, W. Anders, J. Mikael, O. Hasse, L. Elisabeth, W. Carina, J. Maria Eriksdotter, M. Lennart, Donepezil in Alzheimer's Disease : What to Expect after 3 Years of Treatment in a Routine Clinical Setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2007** ; 23:150-160.
- [25] W. Kohn, *Phys. Chem.*, 100, 12974 **1996**.
- [26] D.H. Andrews, *Phys.Rev.*, 36, 544 **1930**.
- [27] P. Piguet, and P. Poindron, *Genetically modified organisms and genetic engineering in research and therapy*. BioValley monographs. **2012**, Basel ; New York : Karger. xiv, 123 p.
- [28] S. Kresse, **2018**, Etude in silico de l'inhibition des enzymes responsables du diabète type 2 par les composés phénoliques de l'*Urtica dioica* L.
- [29] K.B. Lipkowitz, **1995**. Abuses of molecular mechanics : pitfalls to avoid. *J. Chem. Phys.*, 103, 1070-1075.
- [30] MSI. Diego **1995**. Biosym, MSI, Discover, user guide, ed. Biosym.
- [31] N.L. Allinger, *Q. C. P. E.*, 3, 32 **1983**.
- [32] N.L. Allinger, Y.H. Yuh, J-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8522 **1989**.
- [33] N.L. Allinger, K. Chen, J-H. Lii, *J. Comp. Chem.*, 17, 642 **1996**.

- [34] G.B. Jones, B.J. Chapman, *Synthesis*, 475 **1995**.
- [35] A. Hocquet, M. Langgard, *J. Mol. Model.*, 4, 94 **1998**.
- [36] S.J. Weiner, P.A. Kollman, T. Nguyent, D.A. Case, *J. Comput .Chem.* 7, 230 (1986).
- [37] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1657 **1988**.
- [38] J.C. Smith & M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 805 **1992**.
- [39] W.F. Van Gusten, M. Karplus, *Macromolecules*, 15, 1528 **1982**.
- [40] B.R. Brooks, R.E. Bruccoleri, B.D. Ofalson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comp. Chem.*, 4, 187 **1983**.
- [41] T. Shimanouchi, *Pure Appl. Chem.*, 7,131 **1963**.
- [42] F. Tristram, V. Durier, G. Vergoton, *J. Mol. Struct.*, 378, 249 **1996**.
- [43] T.A. Halgren, *J. Comp. Chem.*, 17, 490 **1996**.
- [44] T.A. Halgren, R.B. Nachbar, *J. Comp. Chem.*, 17, 587 **1996**.
- [45] A.K. Rappé, C.J. Casewit, K.S. Kolwell, W.M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 10028 (1992). [38] K.B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1070 **1965**.
- [46] N. KHEBICHAT, « Analyse-conformationnelle-des-macromolecules-biologiques » Laboratoire des Substances Naturelles et BIOactives, (LASNABIO).
- [47] N.L. Allinger, F. Li, L.Yan, *J.Am. Chem. Soc.*, 117, 868 **1990**.
- [48] P.W. Schiller, M. Goodman, *Biopolymers*, 29, 179 **1990**.
- [49] H. Chem (Molecular Modeling System) Hypercube, Inc., 1115 NW, 4 th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA. **2007**
- [50] M. Karelson. *Molecular descriptors in QSAR/QSPR*. Wiley- Interscience, p. 385 **2000**.
- [51] K. BOUHEDJAR, Toxicité des phénols : Une étude QSAR basée sur la méthode préconisée par l'OCDE, université Annaba décembre **2010**
- [52] A.C. Crum-Brown and T.R. Fraser, —On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action, Part I: On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia, Nicotial, *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25, **1868**, 151–203;
- [53] S. Chtita. Modélisation de molécules organiques hétérocycliques biologiquement actives par des méthodes QSAR/QSPR. *Recherche de nouveaux médicaments*, **2017**

- [54] F. Guillaume. Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques, **2010**
- [55] V. Lachakis, An Introduction to Molecular Modelling, from theory to application **2007**.
- [56] H.J Bohm, M. Stahl,. Rapid empirical scoring functions in virtual screening applications j . Med. chem Res 9,p 445-462. **1999**
- [57] H. Ayachi, Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire : Cas du diabète de type2, Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives (LASNABIO) ,112/9672/1.
- [58] A.M. Clark, P., Labute. Detection and Assignment of Common Scaffolds in ProjectDatabases of Lead Molecules J. Med. Chem. 2009, 52, 2, 469–483. **2008**.
- [59] H. Ayachi, M. Merad, and S. Ghalem., Study of Interaction between Dipeptidyl Peptidase-4 and Products Extracted from the Stevia Plant by Molecular Modeling. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, n° 18, P87-90. **2013**
- [60] W.L. Jorgensen, J.T. Rives, J. Am, Chem. Soc., 110, 1657. **1988**
- [61] W. F. Van Gusten, M. Karplus, Macromolecules., 15, 1528. **1982**.
- [62] B.R. Brooks, R. E. bruccoleri, B.D. Olafson, D.J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, J., Comp. Chem. 4,187. 1983+ J.C. Smith, M. Karplus, J. Am Chem. Soc., 114, 805. **1992**

Chapitre III

Applications, résultats et discussions

III- APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

III-1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) [1, 2] est connue comme le type de démence le plus répandu. La MA touche plus de 44 millions de personnes dans le monde. Sa prévalence devrait doubler d'ici 2030 et plus que tripler d'ici 2050 [3]. Le coût mondial de la démence a été estimé à 604 milliards USD en 2010 et devrait augmenter [3,5]. Il existe un bon soutien pour les avancées en matière d'atténuation des risques par des variables protectrices et modifiables, une détection précoce et une intervention rapide [4-6]. La MA peut également affecter les patients atteints de troubles non cognitifs tels que la dépression, l'anxiété, les hallucinations et les délires [7]. Bien que la pathogenèse de la MA soit complexe et peu claire, il existe plusieurs théories développées, mais aucune d'entre elles n'était capable de fournir la cause spécifique de la MA [5, 8]. Plusieurs cibles communes ont été identifiées et explorées au cours des deux dernières décennies. La plupart de ces cibles étaient associées aux principales caractéristiques découvertes dans le cerveau des patients atteints de MA telles que les plaques bêta-amyloïde ($A\beta$) [1, 9], les agrégats peptidiques, les agrégats de protéines tau [10, 11]. En outre, le déficit cholinergique s'est avéré jouer un rôle important dans le développement de la MA [12, 13]. Les peptides $A\beta$ sont des sous-produits protéolytiques de l'APP (protéine précurseur amyloïde) qui sont composés de 40 ($A\beta_{1-40}$) et 42 ($A\beta_{1-42}$) acides aminés. L'une des stratégies pour guérir la MA est de bloquer la génération d'agrégation de peptides $A\beta$. Récemment, les inhibiteurs d'agrégation AChE, BuChE et $A\beta$ sont apparus comme des outils efficaces pour le traitement de la MA. Très récemment, la stratégie de double inhibition de ces enzymes a été proposée pour augmenter l'efficacité de la stratégie thérapeutique et augmenter les indications [14]. L'évaluation des inhibiteurs d'agrégation d' $A\beta$ in vitro, les progrès, sont une tâche fastidieuse et laborieuse. Actuellement, des outils de conception assistée par ordinateur (CADD) [15], y compris la modélisation moléculaire en combinaison avec la relation quantitative structure-activité (QSAR) [16-18]. Et l'amarrage moléculaire [19] sont utilisés pour évaluer l'activité d'un ligand et le type d'interactions dans le site actif de la protéine [20] et fournissent des outils utiles pour la conception de nouveaux médicaments afin de gagner du temps et de

L'argent. Les techniques de modélisation moléculaire utilisées dans ce travail étaient docking moléculaire et modèles QSAR.

Le modèle QSAR fournit des preuves liées aux propriétés moléculaires (descripteurs) de l'ensemble de données. Des études d'amarrage moléculaire sont utilisées pour identifier la conformation particulière des ligands dans le site actif de la molécule réceptrice de protéine [21]. Ces outils peuvent être des mesures précieuses pour découvrir la molécule la mieux adaptée et proposer les modifications nécessaires par une approche rationnelle de conception de médicaments pour améliorer l'activité.

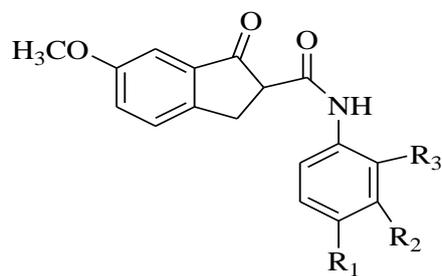
Finalement, nos résultats confirment que la combinaison de différents outils de calcul fournit des informations supplémentaires sur la formation de complexes de ligands d'enzymes et le type d'interactions entre les ligands et les résidus de site actif, ce qui est impossible expérimentalement.

III-2. Matériels et méthodes

III-2.1 Ensemble de données et préparation de la cible

Les géométries moléculaires optimisées des 22 dérivés du donépézil (Figure 9) ont été optimisées à l'aide du DFT/B3LYP [24]. Hybride fonctionnel, avec le jeu de base 6-31g* a été implémenté dans le logiciel Gaussian 09 [25]. La stabilité des géométries a été vérifiée par l'absence des fréquences imaginaires. Les propriétés des ligands ont été obtenues par le logiciel MOE [26-28]. Les résultats ont montré que les ligands étudiés sont non toxiques et les poids moléculaires étaient inférieurs à 500.

Les structures cristallines aux rayons X des cibles, AChE (PDB ID : 1HBJ), BuChE (PDB ID : 4BDS) et A β (2BEG) ont été téléchargées à partir de la base de données RCSB (<http://www.rcsb.org/pdb>). Parce que les trois cibles ont leurs structures cristallines dans un état qui représente la cible pharmacologique pour le développement de nouveaux médicaments pour guérir la MA, ces trois PDB ont été sélectionnés pour des études de modélisation.



Lig	R ₁	R ₂	R ₃
Lig1	H	H	H
Lig2	CH ₃	H	H
Lig3	C ₂ H ₅	H	H
Lig4	OCH ₃	H	H
Lig5	OC ₂ H ₅	H	H
Lig6	F	H	H
Lig7	Cl	H	H
Lig8	Br	H	H
Lig9	H	CH ₃	H
Lig10	H	C ₂ H ₅	H
Lig11	H	OCH ₃	H
Lig12	H	OC ₂ H ₅	H
Lig13	H	F	H
Lig14	H	Cl	H
Lig15	H	Br	H
Lig16	H	H	CH ₃
Lig17	H	H	C ₂ H ₅
Lig18	H	H	OCH ₃
Lig19	H	H	OC ₂ H ₅
Lig20	H	H	F
Lig21	H	H	Cl
Lig22	H	H	Br

Figure 9 : Les structures moléculaires correspondant aux 22 ligands

III-2.2 Modélisation et validation des modèles QSAR

a. Activités biologiques

Les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (AChE), de la butyryl cholinestérase (BuChE) et de la bêta-amyloïde ($A\beta$) d'une série de 22 dérivés secondaires d'amide de type donépézil ont été tirées de Kadir et al. [23], chaque activité a été exprimée en IC50 (μM) pour (AChE) et (BuChE), et en pourcentage pour l'activité inhibitrice de $A\beta$. Les valeurs ont été exprimées en moyenne \pm erreur standard de la moyenne de trois expériences indépendantes. Les valeurs ont été converties en pIC50 sous la forme : pIC50 = $-\log \text{IC50}$. L'ensemble de données a été divisé en un ensemble d'apprentissage contenant 17 composés et un ensemble de test composé de 5 composés (Tableau 2).

Tableau 2 : Noms des molécules et valeurs IC_{50} des composés (1-22) contre AChE, BthE et A β

Composés	Nom IUPAC	Formule moléculaire	AChE IC_{50} (μ M)	BthE IC_{50} (μ M)	A β (μ M)
1	2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo- <i>N</i> -phenyl-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N	0,92	3,15	14,3
2	2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo- <i>N</i> - <i>p</i> -tolyl-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	0,84	2,5	26,8
3	<i>N</i> -(4-ethylphenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₃ N	0,65	2,96	32,1
4	2,3-dihydro-6-methoxy- <i>N</i> -(4-methoxyphenyl)-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ N	0,53	2,9	34,5
5	<i>N</i> -(4-ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₄ N	0,58	2,61	40,8
6	<i>N</i> -(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NF	0,11	2,65	45,4
7	<i>N</i> -(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NCl	0,5	4,4	38,2
8	<i>N</i> -(4-bromophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NBr	0,14	3,66	47,6
9	2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo- <i>N</i> - <i>m</i> -tolyl-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	0,77	2,24	19,1
10	<i>N</i> -(3-ethylphenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₃ N	0,67	2,98	27,4
11	2,3-dihydro-6-methoxy- <i>N</i> -(3-methoxyphenyl)-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ N	0,54	2,1	30,2
12	<i>N</i> -(3-ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₄ N	0,78	3,87	28,3
13	<i>N</i> -(3-fluorophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NF	0,247	2,25	38,7
14	<i>N</i> -(3-chlorophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NCl	0,47	2,24	37,4
15	<i>N</i> -(3-bromophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NBr	0,33	2,43	31,9
16	2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo- <i>N</i> - <i>o</i> -tolyl-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₃ N	0,36	3,06	40,3
17	<i>N</i> -(2-ethylphenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₃ N	0,86	6,29	21,8
18	2,3-dihydro-6-methoxy- <i>N</i> -(2-methoxyphenyl)-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₈ H ₁₅ O ₄ N	0,7	4,81	25,6
19	<i>N</i> -(2-ethoxyphenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₉ H ₁₉ O ₄ N	0,77	6,62	38,1
20	<i>N</i> -(2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NF	0,08	3,21	55,3
21	<i>N</i> -(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NCl	0,3	7,1	40,4
22	<i>N</i> -(2-bromophenyl)-2,3-dihydro-6-methoxy-1-oxo-1 <i>H</i> -indene-2-carboxamide	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ NBr	0,12	3,4	52,8

Tableau 3 : Obtention des propriétés des ligands à l'aide du MOE des composés (1-22)

N/ Ligand	Weight (g/mol)	TPSA (A ²)	LogP	LogS	Toxicité
1	311.34	64.63	2.70	-3.73	Non
2	325.36	64.63	3.01	-4.20	Non
3	339.39	64.63	3.26	-4.72	Non
4	341.36	73.86	2.71	-3.78	Non
5	355.39	73.86	3.10	-4.10	Non
6	329.33	64.63	2.84	-4.02	Non
7	345.78	64.63	3.35	-4.46	Non
8	390.23	64.63	3.46	-4.82	Non
9	325.36	64.63	3.01	-4.20	Non
10	339.39	64.63	3.26	-4.72	Non
11	341.36	73.86	2.71	-3.78	Non
12	355.39	73.86	3.10	-4.10	Non
13	329.33	64.63	2.84	-4.02	Non
14	345.78	64.63	3.35	-4.46	Non
15	390.23	64.63	3.46	-4.82	Non
16	325.36	64.63	3.01	-3.89	Non
17	339.39	64.63	3.26	-4.40	Non
18	341.36	73.86	2.71	-3.78	Non
19	355.39	73.86	3.10	-4.10	Non
20	329.33	64.63	2.84	-4.02	Non
21	345.78	64.63	3.35	-4.46	Non
22	390.23	64.63	3.46	-4.82	Non

b. Génération de descripteurs moléculaires

Des descripteurs moléculaires ont été générés à l'aide de programmes MOE pour prédire la corrélation entre ces paramètres et leurs activités en développant un modèle linéaire (régression des moindres carrés partiels (PLS)) [29, 30]. Dans ce travail, 12 modèles QSAR ont été développés (Tableau 4a, 4b, 4c) en utilisant les données expérimentales IC₅₀. Les calculs ont été effectués en utilisant un total de 365 descripteurs différents exploités dans le logiciel MOE. Ces ensembles de descripteurs ont d'abord été prétraités avec un seuil de variance de 0,0001 et passés à travers un coefficient de corrélation de 0,99 pour éliminer les corrélations entre le niveau de bruit et les descripteurs d'entrée. Un algorithme génétique (AG) a été appliqué pour sélectionner le meilleur ensemble possible de descripteurs pour la modélisation QSAR à partir du pool de descripteurs prétraités. Cette procédure "d'élucidation de descripteurs" nous a permis de sélectionner les quatre descripteurs les plus significatifs pour construire nos modèles QSAR qui étaient : AChE (chi0v_C,

PEOE_VSA_POL, vsurf_D5, vsurf_Wp4), Bthe (npr1, vsurf_CP, vsurf_CW4, vsurf_Wp6) et pour A β (a_ICM, densité, vsurf_HL1, vsurf_ID1).

Les descripteurs identifiés étaient les plus pertinents pour notre élucidation car ils reflètent les activités requises de toutes les molécules étudiées, en supposant qu'un changement de la structure moléculaire modifie l'activité inhibitrice des dérivés du donépézil.

c. Analyse de régression

L'ajustement des données a été réalisé à l'aide d'une analyse de régression PLS. Cette technique d'ajustement des données est utile lorsqu'il existe un grand nombre de variables indépendantes dans le pool de descripteurs d'essai par rapport au nombre de variables dépendantes, les points finaux pIC50. Le PLS est particulièrement utile lorsqu'il n'existe aucun moyen de classer les membres individuels (descripteurs moléculaires) du pool de descripteurs d'essai et/ou de connaître les interrelations possibles entre l'ensemble de descripteurs d'apprentissage. La régression PLS a été utilisée pour créer un modèle QSAR unique qui contient l'ensemble du pool de descripteurs d'essai. Le coefficient de corrélation à validation croisée R^2 et le coefficient de corrélation à validation croisée (LOO), q^2 , ont été utilisés pour caractériser la qualité des modèles RQSA résultants.

III-2.3 Protocole de docking moléculaire

Des études de docking moléculaire visant à trouver la meilleure conformation des dérivés du donépézil dans les sites de liaison des protéines ont été réalisées à l'aide du MOE. Les structures 3D téléchargées des complexes protéiques ont été protonées et l'énergie minimisée dans un champ de force MMFF94x à un gradient de 0,0001 kcal/mol/Å [31]. Les sites actifs ont été générés à l'aide du moteur de recherche de sites MOE-Alpha. Les atomes factices ont été créés à partir des sphères alpha obtenues. Les structures des protéines préparées sont présentées sur la figure 2 pour les enzymes préparées AChE, Bthe et A β et les sites actifs sont également présentés.

L'étape suivante était la préparation du ligand, les structures 3D de tous les composés ont été construites par GaussView06, les structures ont été optimisées et enregistrées en tant que dossiers Mol, puis au moyen du programme MOE, la base

de données a été créée et cette base de données a été utilisée comme entrée MOE-amarrage. Nous avons utilisé les réglages par défaut des paramètres avec Ligand Placement (Triangle Matcher) et Rescoring (London dG) implémentés dans le programme MOE [32]. De plus, la fonction LigX de MOE a été utilisée pour trouver les interactions de liaison hydrogène entre le ligand et la protéine réceptrice. Les meilleurs scores d'amarrage ont été utilisés pour le calcul de l'énergie de liaison.

III-3. Résultats et discussion

III-3.1 Calculs DFT et modélisation QSAR

Afin de construire les modèles QSAR, les géométries moléculaires ont été optimisées à l'aide du B3LYP/6-31g* et la base de données a été créée. Les modèles QSAR élaborés révélant les corrélations entre les activités inhibitrices d'AChE, BChE et A β et les équations correspondantes sont également présentés dans les tableaux (4a,4b,4c).

Les termes sont définis comme : NTraining est le nombre de molécules dans l'ensemble d'apprentissage, NT est le nombre de molécules dans l'ensemble de test, R² est le coefficient de corrélation, RMSE est l'erreur quadratique moyenne, R²CV (Q2) est le croisement LOO -coefficient validé, \$Z-SCORE est la différence absolue entre la valeur du modèle et le champ d'activité, divisée par la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne de l'ensemble de données. Pour la validation externe, les valeurs de R²test (coefficient de corrélation), RMSE test (root Mean Square error) ont été sélectionnées correspondant aux meilleurs modèles pour chaque enzyme.

R2 nous a permis de comparer les activités prédites et étudiées expérimentalement, c'est-à-dire l'inhibition des protéines. Un bon modèle doit avoir une valeur de R2 supérieure ou égale à 0,5 alors que RMSE est principalement utilisé pour décider si le modèle QSAR possède la qualité prédictive reflétée dans R2, il nous montre l'erreur entre la moyenne des valeurs expérimentales et les propriétés prédites.

Si RMSE est supérieur à 1 (RMSE >1), le modèle a une faible capacité à prédire les propriétés même avec une bonne valeur R2. Cependant, les paramètres R2 et RMSE ne sont pas suffisants pour juger de la validité du QSAR, c'est pourquoi une validation croisée est requise. La validation croisée R2cv est utilisé pour permettre de déterminer la taille du modèle pouvant être utilisé pour un ensemble de données

aléatoires et également pour évaluer le pouvoir prédictif de l'équation du modèle. D'autre part, ZSCORE et XZSCORE représentent la valeur normalisée qui spécifie l'emplacement exact d'une valeur X dans une distribution en décrivant sa distance par rapport à la moyenne en termes d'unités d'écart type.

Ce sous-ensemble doit être examiné attentivement pour détecter les erreurs ou pour déterminer de nouveaux descripteurs à calculer, le ZSCORE doit être inférieur à 2,5 pour suggérer que le modèle QSAR est bon à utiliser. La validation interne n'est pas suffisante pour estimer la puissance prédictive d'un modèle QSAR. Golbraikh et Tropsha ont recommandé [33] les caractéristiques statistiques suivantes de l'ensemble de test : coefficient de corrélation R entre les activités prédites et observées, coefficients de détermination (R^2_{test}) la corrélation entre les activités d'inhibition prédites et expérimentales sont représentées dans les graphiques a, b, & c pour AChE, BuChE et A β respectivement. Ils considèrent un modèle QSAR valide avec $R^2_{test} > 0,6$ considéré comme un indicateur de bonne prévisibilité externe.

Pour mettre en évidence la validité de nos modèles pour chaque enzyme ainsi que la contribution des descripteurs choisis sur chaque activité, nous avons calculé les paramètres statistiques présentés dans (Tableaux 11a, b, & c Figures 11a, b, & c) pour la validation interne et la corrélation coefficients pour la validation externe (Plots 12 a, b, & c).

Dans le cas de l'AChE, le tableau 4 a, la figure 11 a et le graphique 12 a montrent que parmi les quatre modèles élaborés, c'est le modèle numéro 2 démontrant les meilleurs résultats avec la valeur $R^2 = 0,88$ et $RMSE = 0,13$. Également pour la validation croisée et $R^2CV = 0,58$ avec Z -SCORE inférieur à 2,5 ($0,6946 < ZS < 1,142$), nos résultats nous ont permis de confirmer la corrélation entre les six descripteurs sélectionnés (E_str ; $PM3_IP$; $PM3_LUMO$; SMR_VSA2 ; SMR_VSA3 ; $vsurf_Wp4$) et les dérivés du donépézil. Inhibition de l'AChE spécifiée comme graphique de corrélation IC_{50} entre les activités prédites et expérimentales pour l'enzyme AChE, ont confirmé que le modèle 2 est le meilleur modèle.

Tableau 4 a : Qualité statistique des modèles QSAR développés sur la base de différents outils de division pour AChE

Validation	Metrics	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Threshold
Internal	N Training	17	17	17	17	
	N Test	5	5	5	5	
	R ²	0,83223	0,88363	0,87785	0,84621	> 0.5
	RMSE	0.16298	0,13076	0,18035	0,28021	
	R ² cv	0.68580	0.58241	0.679664	0.66739	> 0.5
	\$Z-SCORE	1.9482 < ZS < 1.3056	0.6946 < ZS < 1.142	0.7767 < ZS < 1.0272	0.5046 < ZS < 2.0840	< 2.5
External		R²test0.9606				
	RMSE test		0.9801			
Model Equation		Ache pic50 = 1.17613 -0.14325 * chi0v_C +0.06162 * PEOE_VSA_POL -0.16995 * vsurf_Wp4	Ache pic50 = -1.18719 -0.15561 * E_str +0.29230 * PM3_IP -0.17014 * PM3_LUMO +0.09599 * SMR_VSA2 +0.04150 * SMR_VSA3 -0.13785 * vsurf_Wp4	Ache pic50 = 1.56209 -0.13651 * E_str -0.17214 * PM3_LUMO +0.10080 * SMR_VSA2 +0.02918 * SMR_VSA3 -0.13451 * vsurf_Wp4	Ache pic50 = -2.80053 +0.17094 * MNDO_dipole +0.01555 * PEOE_VSA+0 +0.06022 * PEOE_VSA_HYD +0.12946 * PEOE_VSA_POL -0.02129 * PEOE_VSA_POS -0.03965 * vdW_vol	

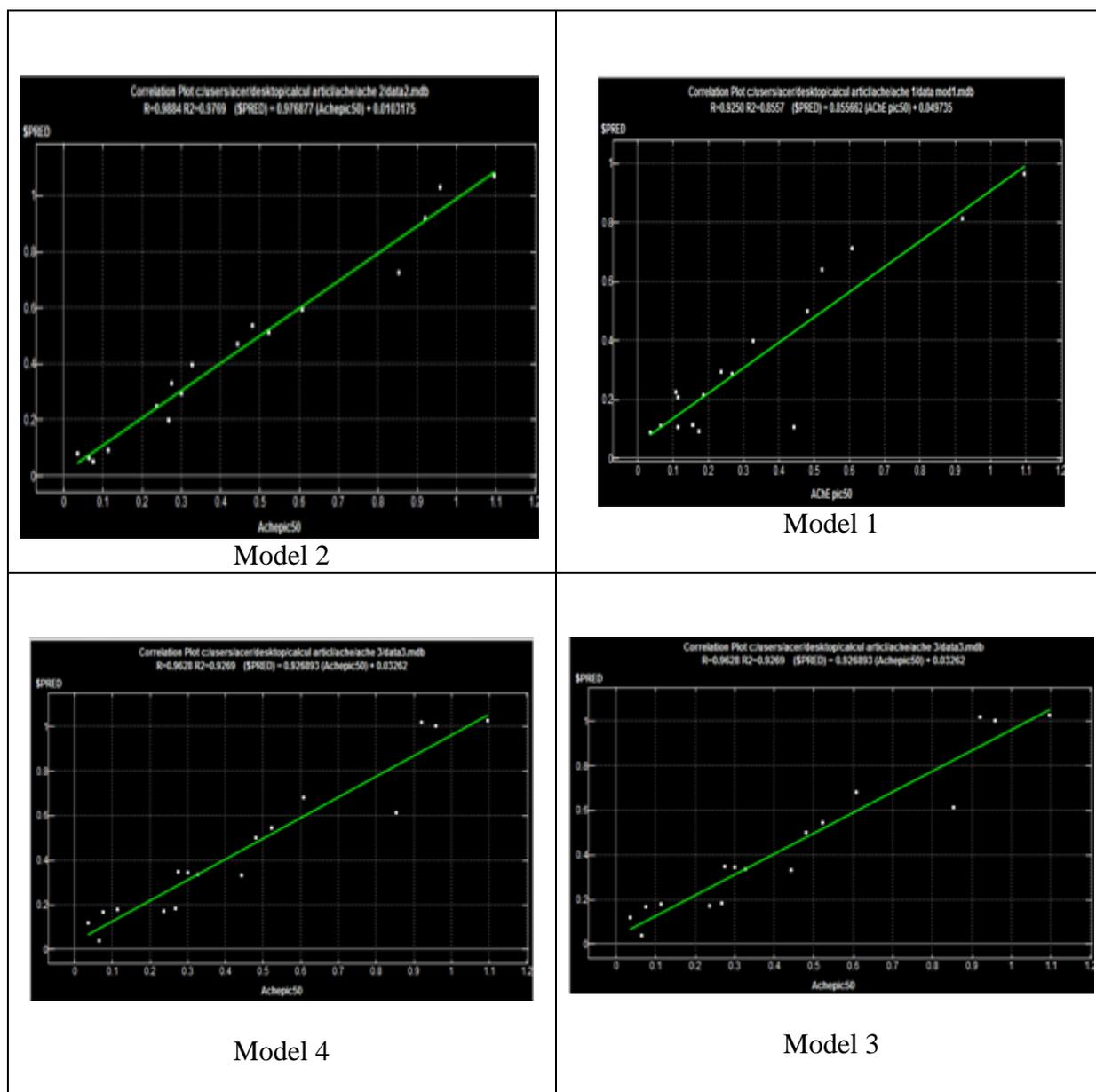


Figure 11a : Graphe de corrélation entre les activités prévues et expérimentales exprimées pIC50 AChE

Parce que la validation interne est insuffisante pour juger de la validité du modèle, nous procédons à une validation externe en utilisant cinq molécules de l'ensemble de données qui n'ont pas été utilisées dans l'élaboration du modèle. Le graphique 1a donne les valeurs et les corrélations entre les activités expérimentales et théoriques obtenues pour les cinq molécules testées, nos résultats montrent que le modèle 2 sélectionné peut-être utiliser pour prédire les activités des dérivés du donépézil.

Les valeurs résiduelles entre nos valeurs prédites et celles expérimentales variaient de 0,0013 à 0,1189.

Ces valeurs sont considérées comme d'excellentes valeurs pour la prédiction des activités inhibitrices. Nous avons noté que les valeurs positives et négatives faisant varier les résidus des deux côtés de zéro montrent qu'aucune erreur systémique n'existe, comme indiqué par Jalali-Heravi et Kyani [34].

Il a suggéré que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire les activités inhibitrices de pAChE. Le coefficient de corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales figure 12 (a) est $R^2 = 0,96$ et cette valeur est également considérée comme excellente.

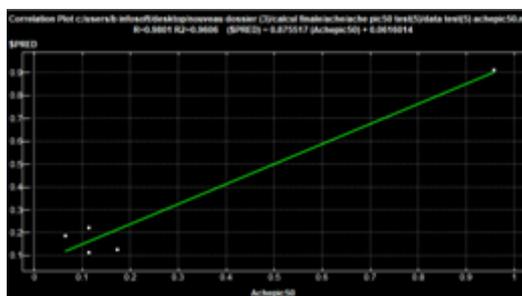


Figure 12 (a) : Corrélation pour l'ensemble de test d'AChE

Les descripteurs sélectionnés choisis dans le meilleur modèle 2 suggéraient qu' E_{str} , $PM3_LUMO$ et $vsurf_Wp4$ étaient associés à des coefficients négatifs, indiquant que l'augmentation de la valeur de ces descripteurs est défavorable à l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase pour chaque molécule. Les descripteurs $PM3_IP$, SMR_VSA2 et SMR_VSA3 ont été associés à un coefficient positif suggérant que l'activité inhibitrice des molécules augmente avec l'augmentation de la surface de van der Waals accessible approximative de la molécule, les mêmes conclusions pourraient être tirées pour le potentiel d'ionisation des dérivés du Donépézil.

Dans le cas de BuChE, le tableau 4 b et le graphique 11b montrent que parmi les quatre modèles élaborés, le modèle numéro 6 est le meilleur modèle affichant les meilleures valeurs de $R^2 = 0,74$ et $RMSE = 0,09$. Le coefficient de corrélation de validation croisée $R^2_{CV} = 0,55$ avec $\$Z$ -SCORE inférieur à 2,5 ($0,52 < ZS < 0,71$). Entre les six descripteurs sélectionnés, E_{oop} , $MNDO_dipole$, $vsurf_DD12$ et le $vsurf_ID4$ étaient associés à des coefficients négatifs, donc une augmentation de ces quantités diminuait les activités inhibitrices. L'augmentation des $vsurf_HB3$ et $vsurf_ID3$ correspond à une augmentation de l'activité inhibitrice. Ces descripteurs sont utiles dans la prédiction des propriétés pharmacocinétiques.

Tableau 4 b : Qualité statistique des modèles QSAR développés sur la base de différents outils de division pour BuChE

Validation	Metrics	Model 5	Model 6	Model 7	Model 8	Threshold
Internal	N Training	17	17	17	17	
	N Test	5	5	5	5	
	R^2	0,69735	0,74745	0,70206	.71239	> 0.5
	RMSE	0,09627	0,09220	0,09981	0,09170	
	R^2_{cv}	0.51263	0.55450	0.51057	0.53343	> 0.5
	$\$Z$ -SCORE	0.4548<ZS<0.6 322	0.7161<ZS<0.5 254	0.4136<ZS<0. 1081	0.5859<ZS<0.9151	< 2.5
External		R^2_{test} 0.9566				
	RMSE test		0.9781			
Model Equation		Bthe pic50 = -1.95177 -0.02273 * MNDO_dipole -0.04080 * vsurf_DD12 -0.01469 * vsurf_HB3 +0.15864 * vsurf_ID3 +0.15076 * vsurf_ID4 +0.01556 * vsurf_W3	Bthe pic50 = -0.86927 -0.03012 * E_oop -0.02579 * MNDO_dipole -0.04784 * vsurf_DD12 +0.00154 * vsurf_HB3 +0.42363 * vsurf_ID3 -0.25670 * vsurf_ID4	Bthe pic50 = -1.15305 -0.01916 * E_ele +0.00508 * MNDO_dipole -0.04552 * vsurf_DD12 +0.00060 * vsurf_HB3 +0.06793 * vsurf_ID3 +0.07737 * vsurf_ID4	Bthe pic50 = -0.97705 -1.79169 * npr1 +1.09797 * vsurf_CP +1.14182 * vsurf_CW4 -0.70721 * vsurf_Wp6	

Le graphique de corrélation entre les activités prédites et expérimentales pour l'enzyme BuChE est présenté dans la figure et il confirme que le modèle 6 est le meilleur entre les quatre modèles établis.

Le coefficient de corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales figure 12 (b) était $R^2_{\text{test}} = 0,95$, qui a également été classé comme excellente valeur.

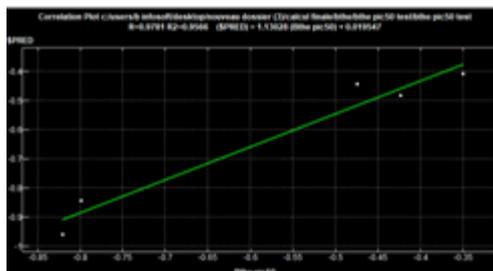


Figure 12 (b) : Corrélation pour l'ensemble de test d'BuChE

Dans le cas de $A\beta$, le tableau 4 c et le graphique 11c montrent que parmi les quatre modèles élaborés, le modèle numéro 11 est le meilleur modèle avec $R^2 = 0,76$ et $RMSE = 0,11$. Pour la validation croisée et $R^2_{CV} = 0,52$ avec Z -SCORE inférieur à 2,5 ($0,01 < ZS < 2,3$), nos résultats nous ont permis de confirmer la bonne corrélation entre les six descripteurs sélectionnés (a_{ICM} ; densité ; $vsurf_{HL1}$; $vsurf_{ID1}$; $vsurf_{ID2}$) et l'inhibition de l' $A\beta$ par les dérivés du donépézil spécifié comme IC_{50} . Tous les paramètres sont exprimés avec des coefficients positifs, suggérant qu'une augmentation des valeurs de ces descripteurs conduira à une augmentation de l'activité inhibitrice.

Tableau 4 c: Qualité statistique des modèles QSAR développés sur la base de différents outils de division pour Aβ

Validation	Metrics	Model 9	Model 10	Model 11	Model 12	Threshold
Internal	N Training	17	17	17	17	
	N Test	5	5	5	5	
	R ²	0,75408	0,75952	0,76745	0,74128	>0.5
	RMSE	0,11735	0,11516	0,11840	0,11386	
	R ² cv	0.49967	0.51508	0.52146	0.52535	
	\$Z-SCORE	2.10945<ZS<0.3466	2.0979<ZS<0.5309	1.3243<ZS<0.2875	2.3291<ZS<0.4602	<2.5
External	R ² _{test} 0.9011			0.9492		
	RMSE test			0.9492		
Model Equation		Aβpic50 = -1.42650 -1.98824 * a_ICM +1.88270 * density +11.32901 * vsurf_HL1 +0.25480 * vsurf_ID1 +0.11959 * vsurf_ID6	Aβpic50 = -1.42270 -2.13016 * a_ICM +2.18384 * density +11.71892 * vsurf_HL1 +0.68498 * vsurf_ID1 -0.30229 * vsurf_ID2	Aβpic50 = -2.00729 -2.13629 * a_ICM +2.50472 * density +11.00672 * vsurf_HL1 +0.41933 * vsurf_ID1 +0.24070 * vsurf_ID8	Aβpic50 = -1.49915 -2.08249 * a_ICM +2.18037 * density +11.48446 * vsurf_HL1 +0.40971 * vsurf_ID1	

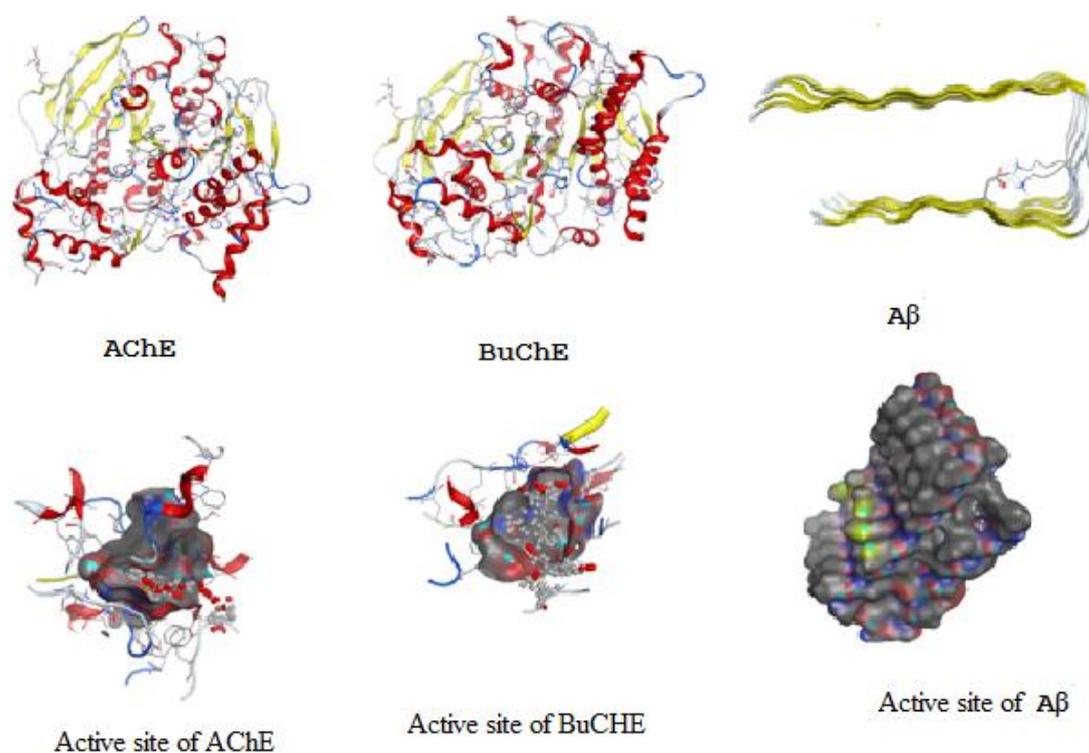


Figure 10 : Structures natives téléchargées des enzymes et sites actifs isolés

Les études d'amarrage moléculaire se sont poursuivies avec la base de données de 22 molécules construites par le MOE. Les complexes protéine-ligand AChE, BuChE et A β ont été évalués en estimant différents types d'interactions (polaires et non polaires telles que les interactions de liaison H, les interactions électrostatiques, les interactions de van der Waal, les interactions hydrophobes pour les ligands). Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 6,7. Les résultats montrent que le score d'amarrage le plus bas AChE (-8,1299 kcal/mol, ligand 4), BuChE (-7,0399 kcal/mol, ligand 14) et A β (-4,8651 kcal/mol, ligand 15) ont été confirmés comme le meilleur score d'amarrage et d'autres scores ont été calculés en respectant cet ordre. Les cartes d'interaction protéine-ligand en 2D pour les 22 molécules sont représentées sur les figures 13 (a, b, c). Les chiffres indiquaient que les meilleurs doubles ligands ayant donné de bons scores avec les trois cibles étudiées et peut être utilisé comme modèle pour concevoir de

nouveaux inhibiteurs doubles est le ligand numéro 19 pour la dualité AChE et BuChE et le ligand numéro 15 pour la dualité BuChE et A β .

Ce tableau montre les différents descripteurs utilisés pendant notre travail et qui ont toujours de très bons résultats.

Tableau 5 : les descripteurs fiables

Density	Densité de masse moléculaire : poids divisé par v_{dw_vol} ($\text{amu}/\text{\AA}^3$).
SMR	Réfractivité moléculaire (y compris les hydrogènes implicites). Cette propriété est un modèle de contribution atomique [Crippen 1999] qui suppose le bon état de protonation (structures lavées). Le modèle a été formé sur ~ 7000 structures et les résultats peuvent différer du descripteur mr.
v_{dw_vol}	Volume de van der Waals (\AA^3) calculé à l'aide d'une approximation de table de connexion.
SMR_VSA2	Somme de v_i telle que R_i soit dans (0.26,0.35].
SMR_VSA3	Somme de v_i telle que R_i soit dans (0.35,0.39].
a_{ICM}	Contenu de l'information atomique (moyenne). Il s'agit de l'entropie de la distribution des éléments dans la molécule (y compris les hydrogènes implicites mais pas les pseudo-atomes de paires isolées). Ne soit ni le nombre d'occurrences du numéro atomique i dans la molécule. Soit $p_i = n_i / n$ où n est la somme des n_i . La valeur d' a_{ICM} est le négatif de la somme sur tout i de $p_i \log p_i$.
$chi0v_C$	Indice de connectivité de valence carbone (ordre 0). Ceci est calculé comme la somme de $1/\sqrt{v_i}$ sur tous les atomes de carbone i avec $v_i > 0$.
Q_VSA_POS PEOE_VSA_POS	Surface totale positive de van der Waals. C'est la somme des v_i telle que q_i soit non négatif. Les v_i sont calculés à l'aide d'une approximation de table de connexion.
Q_VSA_HYD PEOE_VSA_HYD	Surface hydrophobe totale de van der Waals. C'est la somme des v_i telle que $ q_i $ est inférieur ou égal à 0,2. Les v_i sont calculés à l'aide d'une approximation de table de connexion.
Q_VSA_POL PEOE_VSA_POL	Superficie polaire totale de van der Waals. C'est la somme des v_i telle que $ q_i $ est supérieur à 0,2. Les v_i sont calculés à l'aide d'une approximation de table de connexion.
Q_VSA_FPOL PEOE_VSA_FPOL	Surface polaire fractionnaire de van der Waals. C'est la somme des v_i telle que $ q_i $ est supérieur à 0,2 divisé par la surface totale. Les v_i sont calculés à l'aide d'une approximation de table de connexion.
PEOE_VSA+0	Somme de v_i où q_i est dans la plage [0.00,0.05).
E_ele	Composante électrostatique de l'énergie potentielle. Dans le panneau Configuration potentielle, le terme indicateur d'activation est ignoré, mais le terme pondération est appliqué.
E_oop	Énergie potentielle hors du plan. Dans le panneau Configuration potentielle, l'indicateur d'activation du terme (lié) est ignoré, mais le poids du terme est appliqué.
E_str	L'énergie potentielle d'étirement de la liaison. Dans le panneau Configuration potentielle, l'indicateur d'activation du terme (lié) est ignoré, mais le poids du terme est appliqué.
MNDO_dipole	Le moment dipolaire calculé à l'aide de l'hamiltonien MNDO [MOPAC].
PM3_IP	Le potentiel d'ionisation (kcal/mol) calculé à l'aide de l'hamiltonien PM3 [MOPAC].
PM3_LUMO	L'énergie (eV) de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée calculée à l'aide de l'hamiltonien PM3 [MOPAC].
npr1	Rapport PMI normalisé p_{mi1}/p_{mi3} .
Vol	Volume de van der Waals calculé à l'aide d'une approximation de grille (espacement de 0,75 Å).
$v_{surf_W}^*$	Volume hydrophile (8 descripteurs)
$v_{surf_CW}^*$	Facteur de capacité (8 descripteurs)
$v_{surf_ID}^*$	Moment d'intégrité hydrophobe (8 descripteurs)
$v_{surf_DD}^*$	Distances de contact de v_{surf_DDmin} (3 descripteurs)
$v_{surf_HL}^*$	Hydrophile-lipophile (2 descripteurs)
v_{surf_CP}	Paramètre d'emballage critique
$v_{surf_Wp}^*$	Volume polaire (8 descripteurs)
$v_{surf_HB}^*$	Capacité donneuse de liaisons H (8 descripteurs)

III-4. Conclusion

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par une mort/perde neuronale progressive et une perte de synapses dans le cerveau humain. Les voies amyloïde- β et cholinergique conduisant aux plaques amyloïdes sont les principales cibles pour le développement de thérapies anti-Alzheimer. La structure et l'activité inhibitrice d'une série d'inhibiteurs doubles de certaines cibles impliquées dans ces voies sont discutées dans ce travail. Des exemples de diverses stratégies de conception de médicaments assistées par ordinateur utilisées pour le développement d'inhibiteurs de petites molécules ont également été rapportés. Ces exemples impliquent l'application de la conception basée sur la structure informatique et de la conception basée sur le ligand, y compris l'amarrage moléculaire et les relations quantitatives d'activité de structure pour le développement de nouveaux inhibiteurs. Des exemples d'approches informatiques utilisées pour le développement d'inhibiteurs anti-amyloïdes et d'agrégation ont également été résumés.

Finalement, nos résultats confirment que la combinaison de différents outils de calcul fournit des informations supplémentaires sur la formation de complexes de ligands d'enzymes et le type d'interactions entre les ligands et les résidus de site actif, ce qui est impossible expérimentalement.

Tableau 6 : Scores d'amarrage pour l'inhibition de l'AcHE

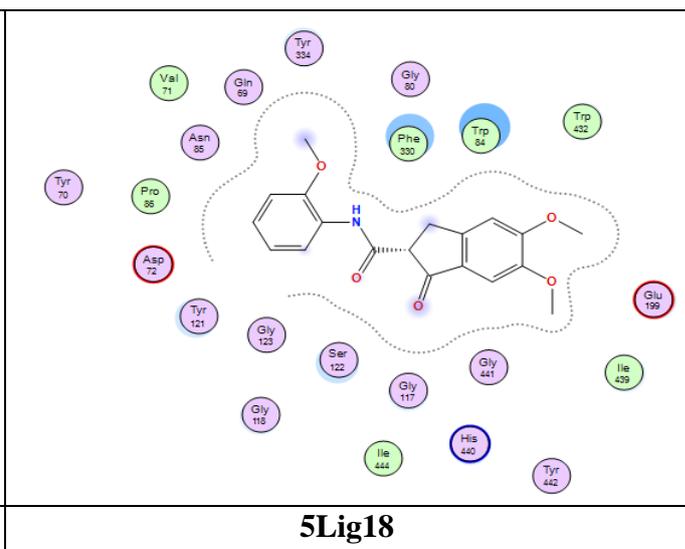
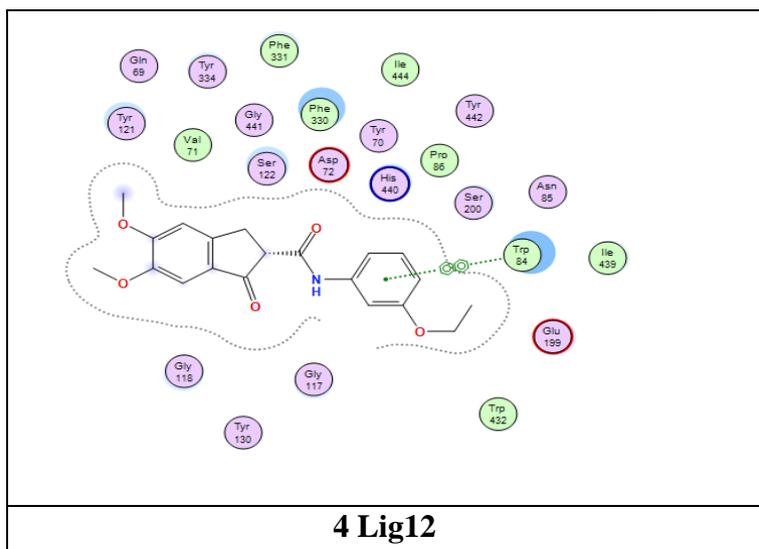
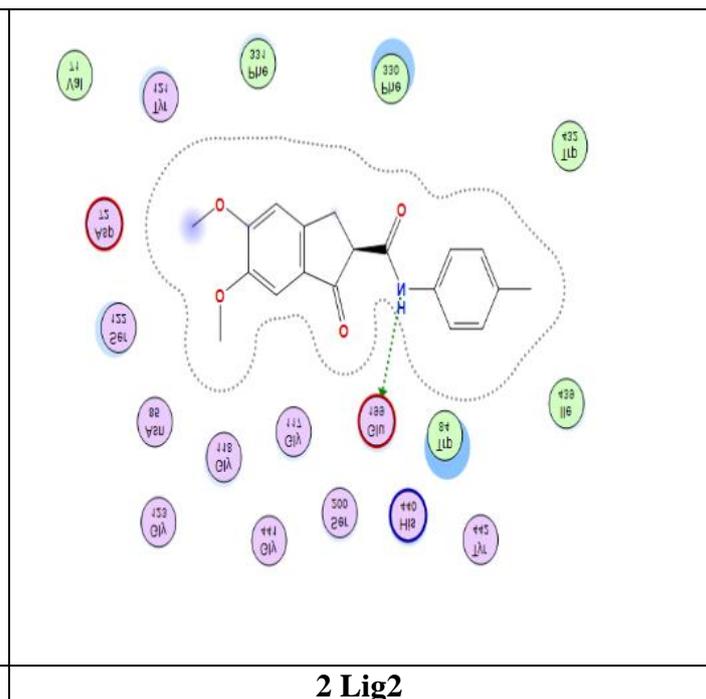
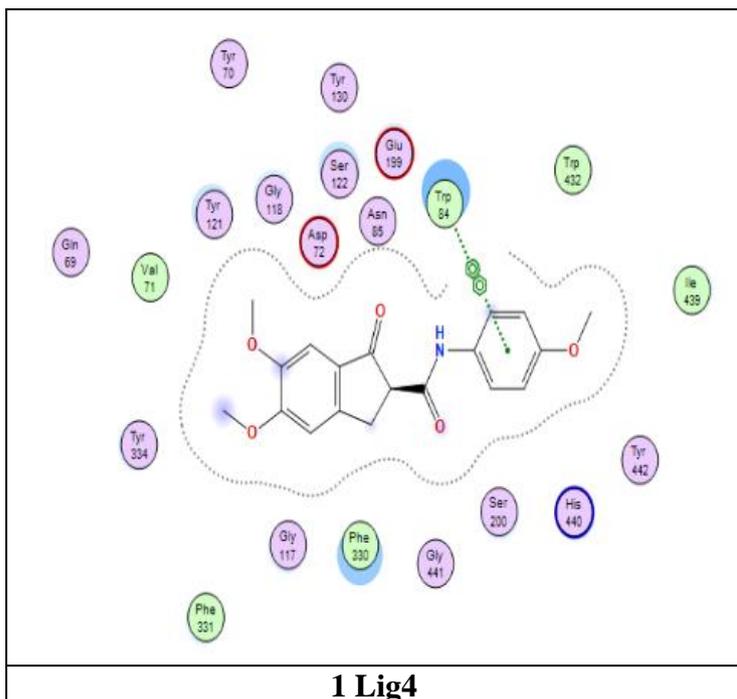
Ligand	Score	Rmsd - refine	E-Conf	E- PLAC E	E- SCORE 1	E- REFINE	E- SCORE 2	Score _ Trd
Complex-1	-7.4598	2.1467	-5.0595	- 98.3989	-12.2393	-34.9515	-7.4598	21
Complex-2	-8.0812	2.7651	-21.5572	- 94.7129	-13.3622	-40.5130	-8.0812	2
Complex-3	-8.0151	1.1290	-15.3601	- 89.2695	-12.0783	-37.8307	-8.0151	7
Complex-4	-8.1299	1.0590	-19.1130	- 78.1902	-12.0754	-44.2915	-8.1299	1
Complex-5	-7.9441	1.2917	-15.8228	- 58.4185	-12.2958	-32.8302	-7.9441	8
Complex-6	-7.4740	1.9817	-15.9346	- 72.9263	-13.4052	-41.0229	-7.4740	22
Complex-7	-7.8562	1.2432	-17.0804	- 73.2698	-15.2617	-41.2277	-7.8562	12
Complex-8	-7.6987	1.6230	-16.9707	- 90.6052	-12.6063	-41.3951	-7.6987	19
Complex-9	-7.8555	2.0924	-22.4515	- 89.3517	-12.3247	-36.8623	-7.8555	13
Complex-10	-7.7988	1.8744	7.2064	- 73.4694	-10.8914	-25.4968	-7.7988	14
Complex-11	-7.8982	0.8982	-20.6834	- 86.0574	-12.6819	-36.4515	-7.8982	10
Complex-12	-8.0703	1.3970	-24.1033	- 80.3434	-12.4935	-33.7307	-8.0703	4
Complex-13	-7.7246	1.2974	-19.5131	- 86.2484	-13.8208	-39.3988	-7.7246	18
Complex-14	-7.7883	0.9694	-24.6039	- 70.2209	-12.5761	-35.1435	-7.7883	15
Complex-15	-7.7663	1.6860	-15.5251	- 74.9916	-11.7271	-38.4857	-7.7663	16
Complex-16	-7.7444	1.0894	-18.5014	- 67.6029	-11.8155	-35.5627	-7.7444	17
Complex-17	-8.0443	1.1401	-5.5723	- 68.2950	-12.1515	-34.5677	-8.0443	6
Complex-18	-8.0457	1.2948	2.3176	- 85.7577	-12.3731	-38.2858	-8.0457	5
Complex-19	-8.0768	2.3302	-11.9579	- 75.2392	-12.8431	-40.0090	-8.0768	3
Complex-20	-7.6339	1.9549	9.4308	- 79.5335	-11.9353	-39.3412	-7.6339	20
Complex-21	-7.8923	1.3055	2.6063	- 88.2944	-12.5102	-37.7279	-7.8923	11
Complex-22	-7.9004	1.1236	-0.5667	- 84.5290	-12.3891	-40.4523	-7.9004	9

Tableau 7 Scores d'amarrage pour l'inhibition de BuChE

Ligand	Score	Rmsd-refine	E-Conf	E-PLACE	E-SCORE1	E-REFINE	E-SCORE2	Score_Trd
Complex-1	-6.6125	1.8404	32.0352	-70.0954	-12.7792	-16.5339	-6.6125	11
Complex-2	-6.4353	2.7391	40.0939	-51.3921	-12.1099	-13.5748	-6.4353	15
Complex-3	-4.9818	1.4049	39.6393	-58.2311	-11.7101	15.7679	-4.9818	21
Complex-4	-5.6172	1.9850	46.4807	-65.6673	-12.3222	5.4221	-5.6172	20
Complex-5	-4.8706	1.3329	38.2347	-71.5218	-12.0278	17.2025	-4.8706	22
Complex-6	-6.5096	2.3991	34.6086	-83.0741	-12.3329	-14.0055	-6.5096	14
Complex-7	-6.2252	1.9403	34.0180	-88.2897	-12.5749	-4.5849	-6.2252	18
Complex-8	-5.9688	1.3583	35.2170	-73.2970	-11.8647	-0.9411	-5.9688	19
Complex-9	-6.7863	1.6901	35.1334	-59.0900	-11.2837	-10.9587	-6.7863	5
Complex-10	-6.7661	2.3197	39.8434	-61.2198	-12.1132	-12.8799	-6.7661	6
Complex-11	-6.4197	2.0907	46.7710	-47.5811	-11.5196	-16.3464	-6.4197	16
Complex-12	-6.5240	1.4228	36.7327	-68.6880	-12.6364	-5.7001	-6.5240	13
Complex-13	-6.5346	1.4157	28.3964	-55.1072	-12.3780	-12.3796	-6.5346	12
Complex-14	-7.0379	1.7826	29.7666	-64.2008	-12.1182	-21.3386	-7.0379	1
Complex-15	-6.8957	1.4961	30.9035	-71.5579	-12.9080	-11.0343	-6.8957	3
Complex-16	-6.7103	2.7029	46.5402	-65.2214	-12.0049	-16.1598	-6.7103	9
Complex-17	-6.3576	1.5797	52.9893	53.8539	-11.9572	-10.0793	-6.3576	17
Complex-18	-6.6512	2.2126	58.9349	-84.1467	-11.6946	-13.1249	-6.6512	10
Complex-19	-6.8692	2.1980	55.4203	-86.0565	-13.5122	-12.3020	-6.8692	4
Complex-20	-6.7132	2.0253	48.9711	-63.8032	-11.6745	-19.0343	-6.7132	8
Complex-21	-6.7143	1.1126	53.7208	-63.5873	-11.5830	-13.6348	-6.7143	7
Complex-22	-7.0139	1.3223	64.8356	-49.6090	-11.6502	6.5795	-7.0139	2

Tableau 8 : Scores d'amarrage pour l'inhibition de A β

Lig	Score	Rmsd-refine	E-Conf	E-PLACE	E-SCORE1	E-REFINE	E-SCORE2	Score_Trd
Complex-1	-4.6854	2.7321	27.7650	-52.6796	-8.6671	-15.1260	-4.6854	7
Complex-2	-4.7362	2.8482	30.1179	-51.8138	-8.5273	-15.4432	-4.7362	4
Complex-3	-4.1879	1.3492	27.9862	-52.3705	-8.5079	-10.4714	-4.1879	22
Complex-4	-4.3383	2.0826	31.5622	-49.9620	-8.9747	-13.5177	-4.3383	21
Complex-5	-4.4558	1.9762	32.0545	-49.3506	-10.4811	-14.3702	-4.4558	17
Complex-6	-4.4522	2.4818	25.1070	-47.9512	-8.9909	-14.0133	-4.4522	18
Complex-7	-4.7459	2.7625	26.3048	-48.1017	-9.0297	-15.5432	-4.7459	3
Complex-8	-4.8460	3.1996	28.1178	-53.8714	-8.8021	-16.3060	-4.8460	2
Complex-9	-4.3690	1.7996	30.6087	-58.9344	-9.4713	-13.9165	-4.3690	20
Complex-10	-4.5920	2.1460	28.7372	-49.5060	-8.3474	-14.2592	-4.5920	11
Complex-11	-4.7281	2.6883	31.6374	-46.4271	-8.7804	-15.3384	-4.7281	5
Complex-12	-4.4962	1.7474	33.4693	-67.5129	-8.9464	-10.7554	-4.4962	15
Complex-13	-4.6692	2.5929	23.5631	-50.6518	-8.8037	-15.1602	-4.6692	8
Complex-14	-4.7101	3.6076	24.6248	-41.0651	-8.7052	-15.3081	-4.7101	6
Complex-15	-4.8651	3.0163	26.6509	-58.2254	-8.7020	-16.6367	-4.8651	1
Complex-16	-4.6230	2.1481	39.6116	-58.9139	-9.6559	-16.1465	-4.6230	9
Complex-17	-4.5676	1.6596	42.3677	-58.4777	-8.4750	-14.0033	-4.5676	12
Complex-18	-4.5398	2.4183	52.0062	-68.3214	-9.0942	-15.3332	-4.5398	14
Complex-19	-4.5479	1.7448	49.4347	-51.0085	-8.5208	-11.9860	-4.5479	13
Complex-20	-4.6561	2.7458	44.0928	-59.6986	-8.5566	-15.4935	-4.6561	10
Complex-21	-4.4317	2.3992	50.3569	-63.2144	-8.6463	-15.1245	-4.4317	19
Complex-22	-4.4873	1.4277	40.9478	-59.0460	-9.1769	-14.3012	-4.4873	16



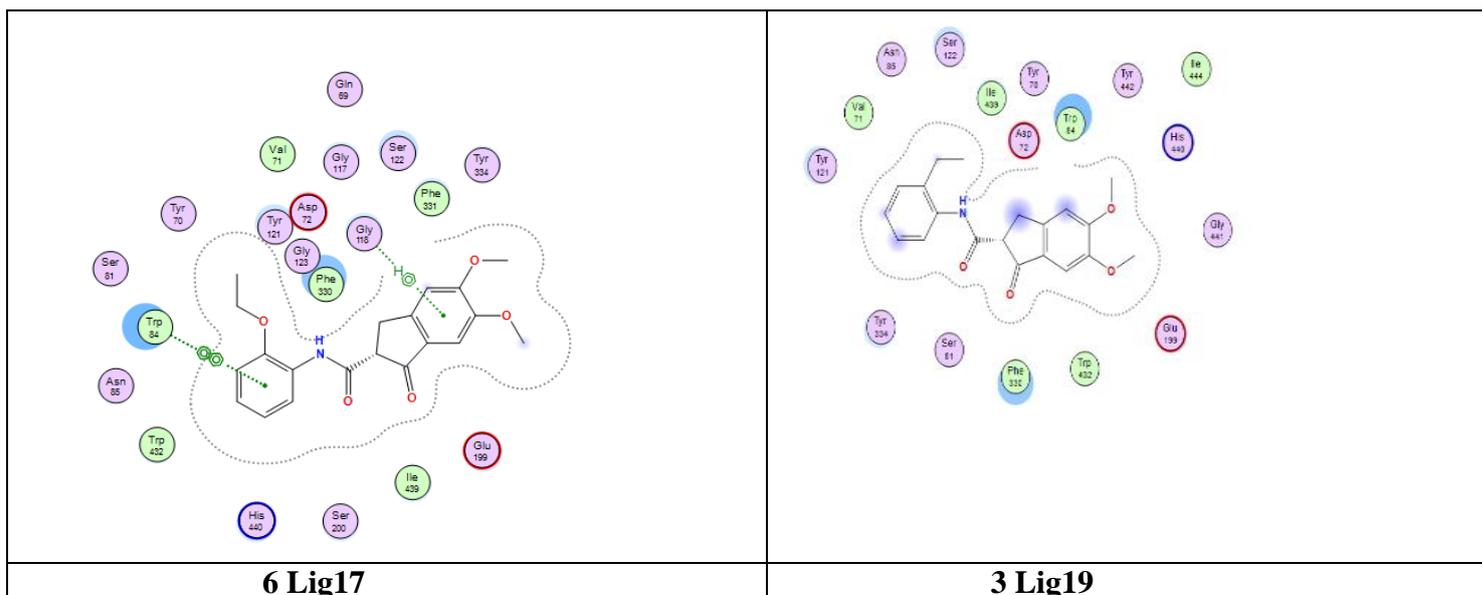


Figure 13 a : Cartes d'interactions des ligands entre les meilleurs ligands notés et l'ACHe

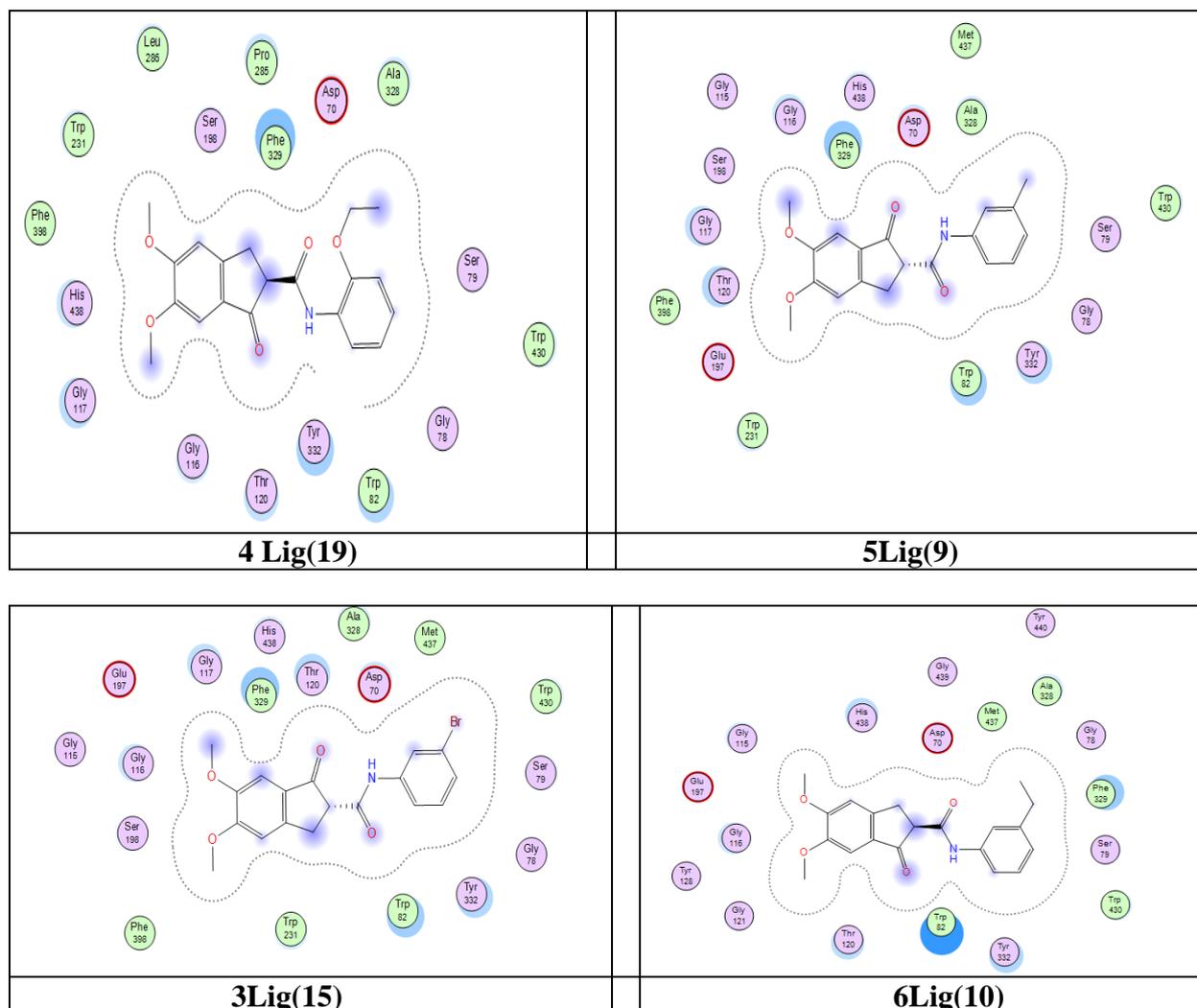
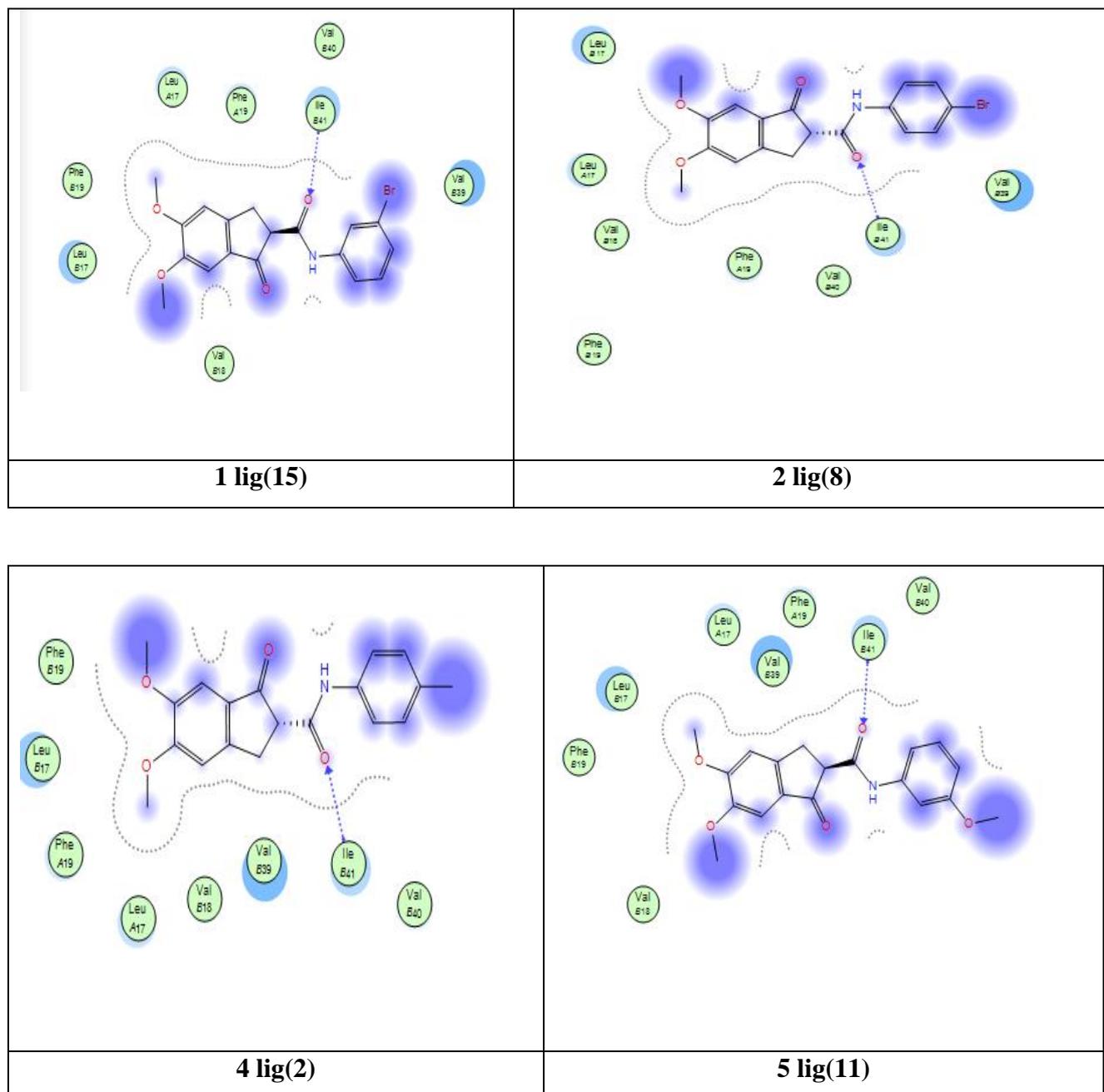


Figure 13b : Cartes d'interactions des ligands entre les meilleurs ligands notés et l'AcHé BuChE



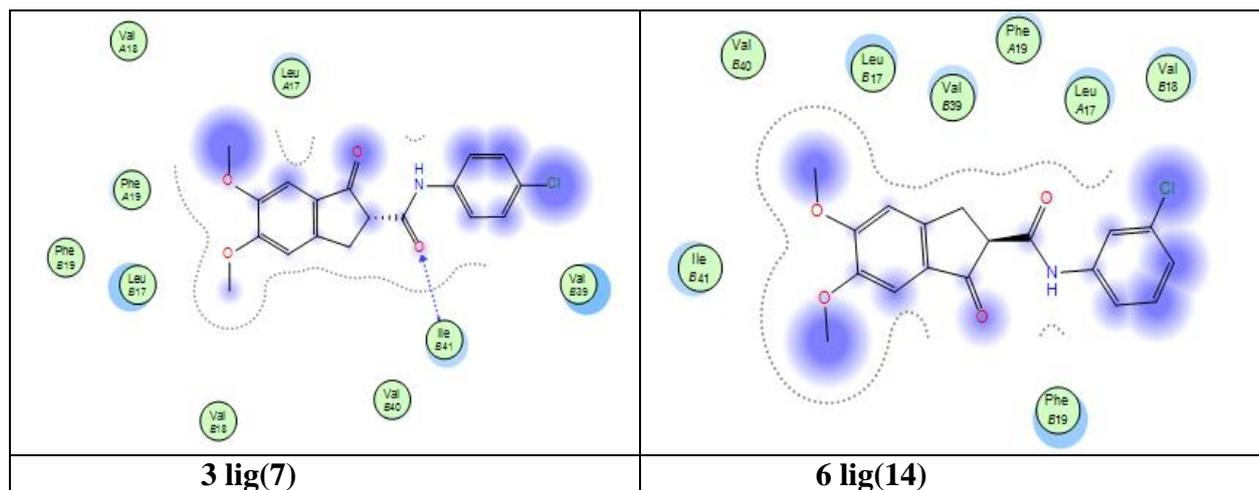


Figure 13c : Cartes d'interactions des ligands entre les meilleurs ligands notés et $A\beta$

References

- [1] C.E. Ronson, *Alzheimer's diagnosis*. Neuroscience research progress. **2011**, New York : Nova Science Publishers. Xii, 264 p.
- [2] M. Sahab Uddin, and M. Shah Amran, *Handbook of research on critical examinations of neurodegenerative disorders*. Xxiii, 597 pages.
- [3] R. E. Harris, *Epidemiology of chronic disease : global perspectives*. Jones & Bartlett Learning. **2019**.
- [4] R.M. Tappen, *Interventions for Alzheimer's disease : à caregiver's complete reference*. **1997**, Baltimore : Health Profession Press. Ix, 239 p.
- [6] P.D.Bamidis, I.Tarnanas, L. Hadjileontiadis, M.Tsolaki, *Handbook of research on innovations in the diagnosis and treatment of dementia*. Advances in psychology, mental health, and behavioral studies (APMHBS) book series. XVII, 511 pages.
- [8] O. Hardiman, C. P. Doherty, M. Elamin, & Bede, P. 2016. Neurodegenerative Disorders : A Clinical Guide. p. 1 online resource (X, 336 pages 49 illustrations, 19 illustrations in color.).
- [9] V.M.Y. Lee, *Fatal attractions : protein aggregates in neurodegenerative disorders*. Research and perspectives in Alzheimer's disease. **2000**, Berlin ; New York : Springer. xii, 140 p.
- [10] E.M. Sigurdsson, M. Calero, and M. Gasset, *Amyloid proteins : methods and protocols*. 2nd ed. Methods in molecular biology. **2012**, New York : Humana Press. xv, 548 p.
- [11] M.J. Stonebrook, *Creutzfeldt-Jakob disease : new research*. **2007**, New York : Nova Biomedical Books. xi, 159 p.
- [12] P. Piguet, and P. Poindron, *Genetically modified organisms and genetic engineering in research and therapy*. BioValley monographs. **2012**, Basel ; New York : Karger. xiv, 123 p.
- [13] C.D.B. Banner, and R.A. Nixon, *Proteases and protease inhibitors in Alzheimer's disease pathogenesis*. Annals of the New York Academy of Sciences. **1992**, New York, N.Y.: New York Academy of Sciences. x, 259 p.

- [14] A. Lajtha, and N.L. Banik, *Role of proteases in the pathophysiology of neurodegenerative diseases*. 2001, New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers. xii, 302 p.
- [15] I. Kapetanovic, *Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach*. *Chemico-biological interactions*, 2008. 171(2): p. 165-176.
- [16] R. Kasmi, E. Hadaji, O. Chedadi, A. El Aissouq, M. Bouachrine, & A. Ouammou, 2D-QSAR and docking study of a series of coumarin derivatives as inhibitors of CDK (anticancer activity) with an application of the molecular docking method. *Heliyon*, 6(8), e04514. 2020
- [17] A.W. Mahmud, G.A. Shallangwa, and A. Uzairu, *QSAR and molecular docking studies of 1,3-dioxoisindoline-4-aminoquinolines as potent antiplasmodium hybrid compounds*. *Heliyon*, 2020. 6(3) : p. e03449.
- [18] K. Li, J. Zhu, L. Xu, & J. Jin, Rational Design of Novel Phosphoinositide 3-Kinase Gamma (PI3K γ) Selective Inhibitors : A Computational Investigation Integrating 3D-QSAR, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation. *Chemistry & biodiversity*, 16(7), e1900 105. 2019.
- [19] A. Roy, A. Rasheed, A. V. Sreeba, & P. Rajagopal, Molecular docking analysis of capsaicin with apoptotic proteins. *Bioinformatics*, 16(7), 555-560. 2020.
- [20] M.O. Taha, and M.A. AlDamen, Effects of variable docking conditions and scoring functions on corresponding protein-aligned comparative molecular field analysis models constructed from diverse human protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. *J Med Chem*, 2005. 48(25) : p. 8016-34.
- [21] X. Gu, Y. Wang, M. Wang, J. Wang, & N.Li. Computational investigation of imidazopyridine analogs as protein kinase B (Akt1) allosteric inhibitors by using 3DQSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(1), 63-78. 2021
- [22] A. Shamsi, Al Shahwan, M., Ahamad, S., Hassan, M. I., Ahmad, F., & A. Islam, Spectroscopic, calorimetric and molecular docking insight into the nteraction of Alzheimer's drug donepezil with human transferrin : mplications of Alzheimer's drug. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(4), 1094-1102. 2020

- [23] G.E. Aranda-Abreu, M.E. Hernandez-Aquilar, J.M. Denes, L.I. Garcia Hernandez, M.H. Rivero ? Rehabilitating a brain with Alzheimer's : A proposal. *Clin Interv Aging* **2011** ; 6:53-59.
- [24] K. Åsa, Wallin, A. Niels, E. Sture, B. Stellan, N. Birgitta, E. Anne, K. Lena, G. Mikaela, R. Marie, W. Anders, J. Mikael, O. Hasse, L. Elisabeth, W. Carina, J. Maria Eriksdotter, M. Lennart, Donepezil in Alzheimer's Disease : What to Expect after 3 Years of Treatment in a Routine Clinical Setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2007** ; 23:150-160.
- [25] A. Khosravan, S. Marani, and M.S. Sadeghi Gogheri, The effects of fluorine substitution on the chemical properties and inhibitory capacity of Donepezil anti-Alzheimer drug ; density functional theory and molecular docking calculations. *J Mol Graph Model*, **2017**. 71 : p. 124-134.
- [26] K.O. Yerdelen, M. Koca, B. Anil, H. Sevindik, Z. Kasap, Z. Halici, K. Turkadin, G. Gunesacar, Synthesis of donepezil-based multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2015**. 25(23) : p. 5576-5582.
- [27] D.A. Daramola, M. Muthuvel, and G.G. Botte, Density functional theory analysis of Raman frequency modes of monoclinic zirconium oxide using Gaussian basis sets and isotopic substitution. *J Phys Chem B*, **2010**. 114(29): p. 9323-9.
- [28] M. Caricato et al. *Gaussian 09 : IOps Reference*. **2009** : Gaussian.
- [29] H.D. Holtje, *Molecular modeling : basic principles and applications*. 3rd, rev. And expanded ed. Weinheim : Wiley-VCH. **2008**.
- [30] A. Kukul, (Ed.). *Molecular modeling of proteins (Vol. 443)*. Totowa, NJ:: Humana Press. **2008**.
- [31] Royal Society of Chemistry (Great Britain). Faraday Division, *Molecular simulations, and visualization* : University of Nottingham, Nottingham UK, 7-9 May **2014**. Faraday discussions. 535 pages.
- [32] S. Kovacevic, et al. Binding affinity toward human prion protein of some anti-prion compounds - Assessment based on QSAR modeling, molecular docking and non-parametric ranking. *Eur J Pharm Sci*, **2018**. 111 : p. 215-225.

- [33] R., Wehrens, and B.H. Mevik, The pls package : principal component and partial least squares regression in R. *Journal of Statistical Software*, **2007**. 18(2) : p. 1-23.
- [34] R.A. Engh, and R. Huber, Accurate bond and angle parameters for X-ray protein structure refinement. *Acta Crystallographica Section A : Foundations of Crystallography*, **1991**. 47(4) : p. 392-400.
- [35] Inc., C.C.G., *Molecular operating environment (MOE)*, **2016**, Chemical Computing Group Inc 1010 Sherbrooke St. West, Suite# 910, Montreal
- [36] A. Golbraikh, M. Shen, Z. Xiao, Y. D. Xiao, K. H. Lee, A. Tropsha, Rational selection of training and test sets for the development of validated QSAR models. *Journal of computer-aided molecular design*, 2003. 17(2-4): p. 241-253.
- [37] M. Jalali-Heravi and A. Kyani, Use of computer-assisted methods for the modeling of the retention time of a variety of volatile organic compounds : a PCA-MLR-ANN approach. *Journal of chemical information and computer sciences*, **2004**. 44(4) : p. 1328-1335.
- [38] M. Sargazi, and F.Taghian, The Effect of Royal Jelly and Exercise on Liver Enzymes in Addicts. *Archives of Pharmacy Practice*, 11(2), 96-101. **2020**.
- [39] N. Kuncharoenwirat, W. Chatuphonprasert, & K. Jarukamjorn, Effects Of Phenol Red On Rifampicin-Induced Expression Of Cytochrome P450s Enzymes. *Pharmacophore*, 11(3), 13-20. **2020**.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble cérébral chronique et irréversible, qui affecte principalement les personnes âgées. Cette maladie neurodégénérative se caractérise par une déficience cognitive constante, une perte de mémoire à court terme et des problèmes de langage. La MA constitue l'une des principales causes de décès dans le monde, représentant la majorité des cas de démence. En fait, on estime que 47 millions de personnes vivent avec la démence dans le monde, et selon les projections, le nombre de cas devrait atteindre plus de 131 millions d'ici 2050. En outre, la démence a un impact économique énorme. En 2016, le coût mondial total estimé de la démence était de 818 milliards de dollars américains, et elle deviendra une maladie d'un billion de dollars d'ici 2018.

De nombreuses études expérimentales sur les caractéristiques de la MA concluent que le dépôt de plaques amyloïdes dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer constitue l'une des causes cruciales de la progression de la maladie [3,4]. Le composant essentiel des plaques amyloïdes est la protéine amyloïde ($A\beta$) [5], qui est générée par le clivage ultérieur de la protéine précurseur amyloïde (APP) par deux enzymes protéolytiques β - et -sécrétase [6,7]. L'ensemble du mécanisme biochimique du clivage protéolytique dépend des interactions protéine-protéine entre l'enzyme de clivage amyloïde du site 1 (BACE1) et APP8. En raison de plusieurs échecs dans les essais cliniques, il existe actuellement une certaine controverse avec l'utilisation des inhibiteurs de BACE1. Les raisons possibles de l'échec des inhibiteurs de BACE1 sont principalement au nombre de trois. L'un d'eux est que les inhibiteurs de BACE1 échouent car ils empêchent la production d'amyloïde plus tard au cours de la maladie et peuvent être plus efficaces s'ils sont utilisés plus tôt. Le second concerne la complexité de la MA, étant donné la nature multiforme de la MA, il est irréaliste de s'attendre à ce que les inhibiteurs de BACE1 fonctionnent seuls [9,10]. Et la dernière raison est que cette dernière raison semble être liée aux effets secondaires, puisque les conclusions de différentes études montrent qu'il n'est pas conseillé de bloquer complètement l'activité de BACE1 en raison d'effets secondaires graves¹¹. Mais même avec ces points critiques, de cette façon, l'inhibition de BACE1, est une stratégie thérapeutique prometteuse par exemple les inhibiteurs de BACE1 avec un profil

multicible [12]. Il est évident qu'aujourd'hui encore plus d'efforts sont nécessaires dans ce domaine.

Au cours des dernières années, plusieurs modèles de relations quantitatives structure-activité (QSAR) ont été développés afin de prédire les inhibiteurs potentiels de la protéine BACE1 [13, 14, 15, 16,17]. Les méthodes QSAR mettent en corrélation la structure moléculaire avec différentes propriétés biologiques telles que l'activité ou les propriétés ADMET, fournissant des données pertinentes pour aider lors du développement de projets de conception de médicaments [18]. Une étape clé dans les études QSAR est la définition ou la codification de la structure chimique par une diversité de descripteurs moléculaires, tels que des groupes constitutionnels, topologiques, thermodynamiques, fonctionnels, quantiques, géométriques, etc. De nos jours, le développement de nouveaux logiciels de chimie permet de calculer des milliers de descripteurs moléculaires [19], mais généralement, seul un petit sous-ensemble des descripteurs calculés apporte les informations nécessaires pour générer le modèle QSAR d'intérêt. Par conséquent, la précision de ces modèles dépend de l'analyse et de la sélection correcte des descripteurs calculés en tant que variables indépendantes pour la définition du modèle QSAR. Pour toutes ces raisons, la conception d'un modèle QSAR efficace constitue un problème difficile [20].

D'autres types d'études ont utilisé les modèles QSAR pour prédire, en utilisant une nouvelle approche comme Fragment Based-QSAR et Group Based-QSAR. Ce type d'études consiste à compter différents fragments et groupes chimiques dans les composés ou pistes recherchés afin d'optimiser les modèles QSAR [15, 21,22]. Des chercheurs ont utilisé un groupe de 20 dérivés de la famille des dihydropyridines (DHP) en raison de leurs bonnes activités contre l'enzyme BACE1. À l'aide du logiciel Vlife MDS24, 705 descripteurs physico-chimiques ont été obtenus et réduits à 311 variables indépendantes. Plusieurs méthodes de sélection telles qu'un algorithme de recherche par étapes, entre autres, ont été utilisées pour corrélérer les informations biologiques aux informations des descripteurs. Enfin, des méthodes statistiques telles que les moindres carrés partiels (PLS), la régression multiple et d'autres techniques ont été utilisées pour obtenir des modèles avec une bonne corrélation et des valeurs prédictives.

D'autre part, plusieurs auteurs ont réalisé des approches QSAR basées sur des propriétés cibles qui sont corrélées aux interactions ligand-cible les plus importantes [14] ont utilisé PoseView [25,26] et les logiciels Ligand Explorer [27] pour trouver les interactions ligand-cible les plus importantes des structures déposées dans la banque PDB [28] visualiser et ajuster la meilleure distance entre les interactions de l'atome. En ce sens, deux descripteurs ont été obtenus par la dernière procédure pour prédire l'activité des composés inhibiteurs de BACE1, les contacts hydrophobes à 4-5 Å et le nombre de liaisons hydrogène entre le ligand et la cible.

Enfin, Gupta et al.[17] ont publié un modèle QSAR intégré par quatre descripteurs moléculaires qui encodent les caractéristiques 3D des composés. Ces descripteurs ont été choisis en combinant une approche de classement, qui calcule la corrélation de Pearson entre chaque descripteur et l'activité biologique, et une approche de sélection avant/arrière. À l'aide de ces descripteurs, différents modèles QSAR sont déduits à l'aide de régressions linéaires multiples. Enfin, il est intéressant de mentionner que Gupta utilise une méthodologie de calcul des descripteurs moléculaires équivalente à celle appliquée dans notre étude, pour cette raison, nous avons décidé de comparer nos modèles QSAR avec ceux obtenus par le groupe de Gupta.

Notre proposition combine l'application de plusieurs méthodes d'apprentissage automatique, de stratégies d'hybridation de modèles, d'élimination en amont et d'analyse visuelle, afin de choisir le sous-ensemble de descripteurs moléculaires le plus informatif pour construire les modèles QSAR. Un autre aspect distinctif de notre approche est la caractérisation du problème de modélisation QSAR en tant que système de classification, ce qui permet d'obtenir une interprétation directe des prédictions. Les modèles de classification QSAR obtenus à partir de nos expériences ont été analysés, hybridés et comparés, d'un point de vue chimique et mathématique.

References

-
- [3] T. Guo, & D. W. Hobbs, Development of BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease. *Curr. Med. Chem.* **13**(15), 1811–29 **2006**.
- [4] S. L. Cole, & R. Vassar, BACE1 structure and function in health and Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* **5**(2), 100–20 **2008**.
- [5] D. J. Selkoe, Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature.* **399**(6738), A23 **1999**.
- [6] M. Citron, Alzheimer's disease : strategies for disease modification. *Nat. Rev. Drug Discovery.* **9**(5), 387–98 **2010**.
- [7] B. De Strooper, R. Vassar, & T. Golde, The secretases : enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* **6**(2), 99–107 **2010**.
- [9] J. R. Coimbra et al. Highlights in BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Front. Chem.* **6** **2018**.
- [10] I. Voytyuk, B. De Strooper, & L. Chavez-Gutierrez, Modulation of γ - and β -secretases as early prevention against Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* **83**(4), 320–327 **2018**.
- [11] Z. K. Chatila, et al. BACE1 regulates proliferation and neuronal differentiation of newborn cells in the adult hippocampus in mice. *ENeuro.* **5**(4) **2018**.
- [12] P. González-Naranjo et al. Indazolylketones as new multitarget cannabinoid drugs. *Eur. J. Med. Chem.* **166**, 90–107 **2019**.
- [13] P. Manoharan, R. S. Vijayan, & N. Ghoshal, Rationalizing fragment based drug discovery for BACE1 : insights from FB-QSAR, FB-QSSR, multi objective (MO-QSPR) and MIF. Studies. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **24**(10), 843–64 **2010**.
- [14] A. F. Nastase, & D. B. Boyd, Simple structure-based approach for predicting the activity of inhibitors of beta-secretase (BACE1) associated with Alzheimer's disease. *J. Chem. Inf. Model.* **52**(12), 3302–7 **2012**.
- [15] D. Huang, et al. Comprehensive 3D-QSAR and binding mode of BACE-1 inhibitors using R-group search and molecular docking. *J. Mol. Graphics Modell.* **45**, 65–83 **2013**.
-

[16] S. Chakraborty, B. Ramachandran, & Basu, S. Encompassing receptor flexibility in virtual screening using ensemble docking-based hybrid QSAR : discovery of novel phytochemicals for BACE1 inhibition. *Mol. BioSyst.* **10**(10), 2684–92 **2014**.

[17] K.Gupta, Qsar studies on gallic acid derivatives and molecular docking studies of Bace1. *enzyme*–A potent target of Alzheimer disease. *BIOEJ.* **1**(1), 11–27 **2014**.

[18] K. M. Sullivan, J. R. Manuppello, & C. E. Willett, Building on a solid foundation : SAR and QSAR as a fundamental strategy to reduce animal testing. *SAR QSAR Environ. Res.* **25**(5), 357–65 **2014**.

[19] A. U. Khan, Descriptors and their selection methods in QSAR analysis : paradigm for drug design. *Drug discovery today.* **21**(8), 1291–302 **2016**.

[20] M. Shahlaei, Descriptor selection methods in quantitative structure-activity relationship studies: a review study. *Chem. Rev.* **113**(10), 8093–103 **2013**.

[21] G. Klebe, U.Abraham, & T.Mietzner, Molecular similarity indices in a comparative analysis (CoMSIA) of drug molecules to correlate and predict their biological activity. *J. Med. Chem.* **37**(24), 4130–46 **1994**.

[22] A. Pandey, J.Mungalpara, & C. G. Mohan, Comparative molecular field analysis and comparative molecular similarity indices analysis of hydroxyethylamine derivatives as selective human BACE-1 inhibitor. *Mol. Diversity.* **14**(1), 39–49 **2010**.

[23] S. Goyal, J. K. Dhanjal, C.Tyagi, M. Goyal, & A.Grover, Novel fragment-based QSAR modeling and combinatorial design of pyrazole-derived CRK3 inhibitors as potent antileishmanials. *Chem. Biol. Drug Des.* **84** (1), 54–62 **2014**.

[24] VLife MDS : Molecular Design Suite, Pune, India, 3rd edition **2004**.

[25] K.Stierand, & M. Rarey, Consistent two-dimensional visualization of protein-ligand complex series. *J. Cheminf.* **3**(1), 21 **2011**.

[26] K. Schomburg, H. C. Ehrlich, K. Stierand, & M. Rarey, From structure diagrams to visual chemical patterns. *J. Chem. Inf. Model.* **50**(9), 1529–35 **2010**.

[27] J. L. Moreland, A. Gramada, O. V. Buzko, Q. Zhang, & P. E. Bourne, The Molecular Biology Toolkit (MBT) : a modular platform for developing molecular visualization.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Exemples de maladies neurodégénératives et les zones du système nerveux qu'elles affectent. Macro : Observation macroscopique - Micro : Observation microscopique. Adapté de : BERTRAM and TANZI, 2005.....	8
Figure 2: Examen histologique du cerveau de Auguste D par Alzheimer, Nissl et Perusini, mettant en évidence des dépôts amyloïdes (Photographiques de gauche) et de la dégénérescence neuro-fibrillaire (au milieu ; encart de droite : croquis de Fisher).[47,48,49.....	10
Figure 3: Pathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) dans le cerveau.....	14
Figure 4 : états du cerveau avant et après la maladie.....	14
Figure 5: Comparaison des images d'IRM cérébrale.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6 : Représentation schématique de la protéine Tau assurant la cohésion des microtubules du cytosquelette des neurones.....	17
Figure 7: Les causes les plus fréquentes de démences. NB: AD = Alzheimer Disease;VaD = VascularDementia.....	18
Figure 8: Courbe d'incidence de la démence en fonction de l'âge et du sexe	22
Figure 9 : Les structures moléculaires correspondant aux 22 ligands.....	63
Figure 10 : Structures natives téléchargées des enzymes et sites actifs isolés.....	79
Figure 11 a Graphe de corrélation entre les activités prévues et expérimentales exprimées pIC50 AChE.....	62
Figure 12 a : Corrélation pour l'ensemble de test d'AChE.....	72
Figure 11 b : Graphe de corrélation entre les activités prévues et expérimentales exprimées pIC50 BuChE.....	74
Figure 12 b: Corrélation pour l'ensemble de test d' BuChE.....	75
Figure 11c: Graphe de corrélation entre les activités prévues et expérimentales exprimées pIC50 A β	77
Figure 12 c : Corrélation pour l'ensemble de test A β	Erreur ! Signet non défini.
Figure 13 a : Cartes d'interactions des ligands entre les meilleurs ligands notés et l'AChE.....	78
Figure 13 b : Cartes d'interactions des ligands entre les meilleurs ligands notés et BuChE.....	88
Figure 13 c : Cartes d'interactions des ligands entre les meilleurs ligands notés et A β	89
Tableau 1: Exemples de maladies neurodégénératives.....	7
Tableau 2: Noms des molécules et valeurs IC50 des composés (1-22) contre AChE, BthE et A β	553
Tableau 3: Obtention des propriétés des ligands à l'aide du MOE des composés (1-22).....	564
Tableau 4a: Qualité statistique des modèles QSAR développés sur la base de différents outils de division pour AChE.....	72
Tableau 4b: Qualité statistique des modèles QSAR développés sur la base de différents outils de division pour BuChE.....	64

Tableau 4c: Qualité statistique des modèles QSAR développés sur la base de différents outils de division pour $A\beta$	675
Tableau 5: les descripteurs fiables	80
Tableau 6 : Scores docking pour l'inhibition de l'AChE.....	74
Tableau 7 : Scores docking pour l'inhibition de BuChE	75
Tableau 8: Scores docking pour l'inhibition de $A\beta$	754
Photos 1: Dr ALOIS Alzheimer 1864-1915 (FELDMAN, 2007) Auguste Deter. Patiente du Dr Alois Alzheimer	12

المخلص

والأميلويد بيتا (AChE و BuChE)، وهو أكثر أشكال الخرف انتشارًا، تعد إنزيمات الكولينستراز (AD) لعلاج مرض الزهايمر، والرسو الجزيئي، ونمذجة (DFT) أهدافًا جذابة. في هذا العمل، تم إجراء نهج حسابي مختلف مثل نظرية الكثافة الوظيفية (Aβ) تم تنفيذ (AChE و BuChE) و Aβ والتي تم الإبلاغ عنها كمتبطات قوية donepezil المتعددة على 22 مشتقًا قائمًا على QSAR اعتمدت (DFT6، / 31g*). بالمستوى النظري GAUSSIAN 09 الهندسة الجزيئية للمشتقات المدروسة باستخدام برنامج التي QSAR المثبطات المزدوجة الحد الأدنى من الطاقة. أشارت النتائج إلى أهمية هندسة المثبطات في تثبيط الإنزيم. أظهرت نماذج AChE (R²adj = 0.976، q₂ = 0.871، RMS = 0.130)، BuChE (R²adj = 0.976، q₂ = 0.554، RMS = 0.092) و Aβ (R²adj = 0.861، q₂ = 0.525، RMS = 0.113). للنماذج المتوقعة QSAR كانت المعلومات التي تم الحصول عليها تتعلق بالسماط الهيكلية الأساسية التي كانت مرتبطة بـ **الكلمات الرئيسية:** الانتحام الجزيئي، بوتيل كولينستراز، مرض الزهايمر، معالجة

Résumé

Pour traiter la maladie d'Alzheimer (MA), qui est la forme la plus répandue de démence, les enzymes cholinestérases (AChE et BuChE) et la bêta-amyloïde (Aβ) sont des cibles intéressantes. Dans ce travail, différentes approches informatiques, à savoir la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), l'amarrage moléculaire et la modélisation multi-QSAR, ont été réalisées sur 22 dérivés à base de donepezil qui ont été signalés comme de puissants inhibiteurs doubles de l'Aβ et (AChE et BuChE). Les géométries moléculaires des dérivés étudiés ont été réalisées à l'aide du logiciel GAUSSIAN 09 avec le niveau de théorie (DFT, 6/31g*). Les inhibiteurs doubles ont adopté une énergie minimale. Les résultats ont souligné l'importance des géométries des inhibiteurs dans l'inhibition enzymatique. Les modèles QSAR élaborés au moyen du package Molecular Operating Environment (MOE), ont montré de bonnes valeurs statistiques pour les cibles AChE (R²adj = 0,976, q₂ = 0,871, RMS = 0,130), BuChE (R²adj = 0,976, q₂ = 0,554, RMS = 0,092) et Aβ (R²adj = 0,861, q₂ = 0,525, RMS = 0,113). Pour identifier le modèle de liaison entre les ligands et les enzymes cibles, nous avons mis en œuvre des études d'amarrage moléculaire pour les ensembles de données. Les informations obtenues étaient liées aux caractéristiques structurales essentielles liées au QSAR des modèles prédits.

Mots clés : Docking moléculaire, ButylCholinestérase, Alzheimer, traitements

Abstract

To treat Alzheimer's Disease (AD), which is the most prevalent form of dementia, cholinesterase enzymes (AChE and BuChE) and amyloid-beta (Aβ) are attractive targets. In this work, different computational approach namely Density Functional Theory (DFT), Molecular Docking, and multi-QSAR modeling were performed on 22 donepezil-based derivatives which were reported as potent dual Aβ and (AChE and BuChE) inhibitors. The molecular geometries of the studied derivatives were carried out using GAUSSIAN 09 software with the level of theory (DFT, 6/31g*). The dual inhibitors adopted minimum energy. The results pointed out the importance of the inhibitors' geometries in enzyme inhibition. The QSAR models elaborated by means of Molecular Operating Environment (MOE) package, showed good statistical values for targets AChE (R²adj = 0.976, q₂ = 0.871, RMS = 0.130), BuChE (R²adj = 0.976, q₂ = 0.554, RMS = 0.092) and Aβ (R²adj = 0.861, q₂ = 0.525, RMS = 0.113). To identify the binding pattern between the ligands and target enzymes, we implemented molecular docking studies for the datasets. The obtained information was related to the essential structural features that were related to the QSAR of the predicted models.

Keywords : Molecular docking, ButylCholinesterase, Alzheimer's, treatments