

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان -

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

كلية علوم الطبيعة و الحياة و علوم الأرض و الكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et
de l'Univers Département de Biologie



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie fondamentale

Thème

**Recherche *in silico* de nouveaux
antituberculeux**

Présenté par :

Le : /07/2025

- Hachemi Chorouk Nardjes
- Hachemi Fatima Zohra

Jury d'évaluation :

Président : Mr REBIAHI Sid Ahmed Professeur

Examinatrice : Mme Benmansour Meriem Maître de Conférences A

Encadrant : Mme Sari-Belkherroubi Lamia Professeur

Année universitaire : 2024/2025

Remerciements

Nous remercions Allah de nous avoir accordé la volonté, la patience et la persévérance nécessaires à l'aboutissement de ce travail.

*Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadrante, **Mme Sari-Belkherroubi Lamia**, Professeure à l'Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen, pour son accompagnement, sa disponibilité, sa patience et la richesse de ses orientations tout au long de ce mémoire.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Mr Rebiahi Sid Ahmed**, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen, pour l'honneur qu'il nous fait de présider ce jury.*

*Nous remercions également **Mme Benmansour Meriem**, Maître de Conférences à l'Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour ses remarques constructives qui ne manqueront pas d'enrichir notre réflexion.*

Enfin, nous exprimons notre reconnaissance à tous les enseignants, collègues, amis et membres de nos familles pour leur soutien moral et leurs encouragements précieux tout au long de ce parcours.

Merci

Dédicaces

Louange à Dieu,
Pour le souffle qu'Il m'a donné,
Pour l'inspiration qu'Il a semée dans mon cœur,
Pour la force qu'Il m'a prêtée dans les nuits d'épuisement,
Et pour la lumière qu'Il a laissée couler entre mes doigts, à travers ce modeste travail.

Je dédie ce mémoire à mes parents bien-aimés,
À ma douce maman **Nawal**, tendresse infinie, refuge de mon âme,
À mon père **Mohamed**, pilier de sagesse et de courage,
À ma sœur **Ghazalane**, présence complice et douce dans mon quotidien,
À mes frères **Abd Rahmane** et **Reda**, lumière fraternelle dans ma vie.

À ma chère **tante disparue**,
Ton absence laisse un vide, mais ta mémoire est vivante en moi,
Ce travail t'est murmuré du fond du cœur, à toi qui étais présence rassurante et amour
inconditionnel.

À toute ma famille, pour leur amour, leurs prières et leur soutien indéfectible.

À ma précieuse amie et binôme de combat **Fatima**,
Avec qui j'ai partagé les doutes, les nuits tardives, les rires et les espoirs.

Et à tous ceux qui, de près ou de loin,
M'ont portée par leur amour, leurs mots, leur foi en moi.

Ce mémoire est le fruit d'un parcours semé de défis et de tendresse,
Et je ne peux que vous dire : merci, du plus profond de moi-même



Nardjes



2025

Dédicaces

Merci mon Dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force et le courage d'aboutir à ce travail.

J'ai l'immense honneur de dédier ce modeste travail : À mes très chers parents, source inépuisable de vie, d'amour et d'affection, pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements tout au long de mon parcours.

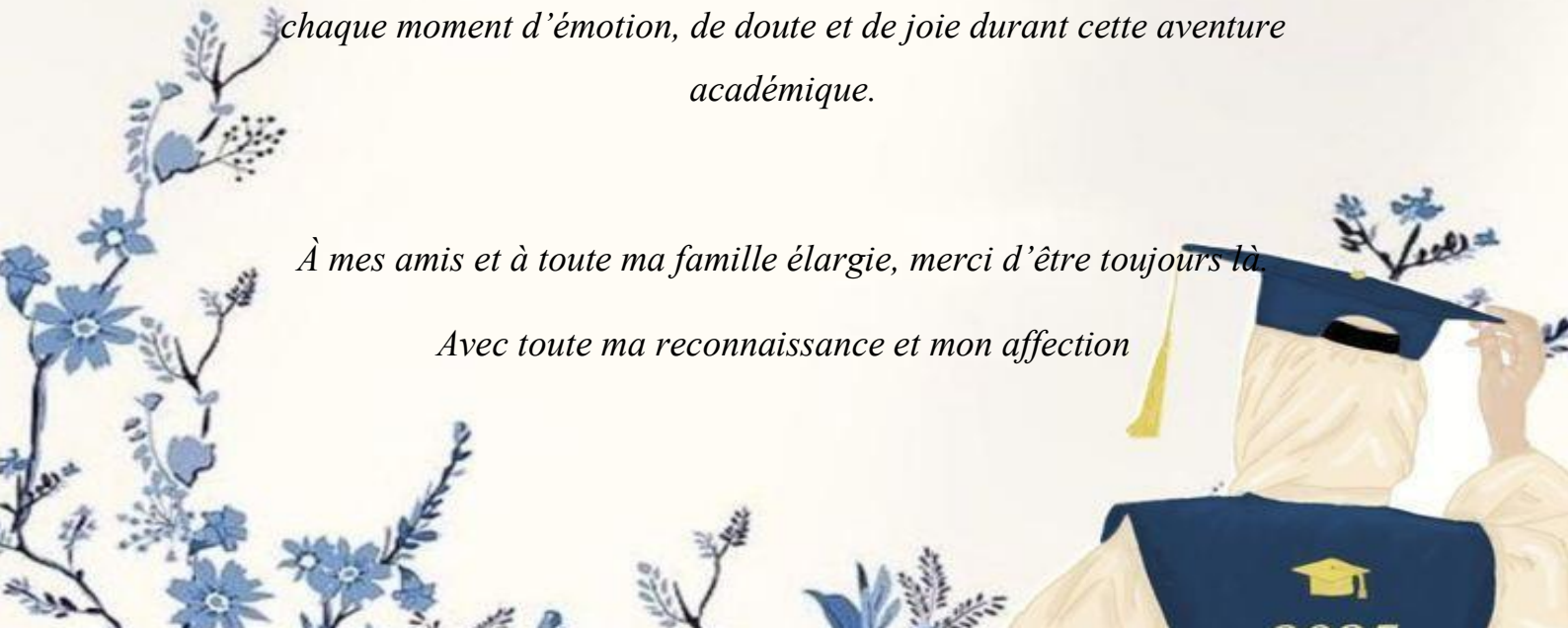
*À mes frères, **Mohamed El Amine** et **Youcef**, pour leur présence précieuse, leur affection et leur appui silencieux mais constant.*

À toute ma famille, mes cousins, cousines, proches, pour leur soutien moral et leurs conseils sincères.

*À ma chère amie et binôme **Hachemi Chorouk Nardjes**, qui a partagé avec moi chaque moment d'émotion, de doute et de joie durant cette aventure académique.*

À mes amis et à toute ma famille élargie, merci d'être toujours là.

Avec toute ma reconnaissance et mon affection



Résumé

La tuberculose reste une menace sérieuse pour la santé publique, continuant de provoquer des pertes humaines malgré les avancées médicales récentes. L'agent responsable de cette maladie est *Mycobacterium tuberculosis*, ce qui rend son ciblage essentiel pour le développement de traitements efficaces. Dans ce contexte, cette étude vise à inhiber l'activité bactérienne en ciblant l'enzyme (3R)-hydroxyacyl-ACP déshydratase HadBD, un acteur clé dans la biosynthèse des acides mycoliques, constituants majeurs conférant rigidité et flexibilité à la paroi cellulaire de la bactérie. Une approche *in silico* a été adoptée pour identifier de potentiels inhibiteurs de HadBD, à travers une étude de docking moléculaire réalisée sur 23 composés à l'aide du logiciel UCSF Chimera (version 1.19). Les composés étudiés comprenaient l'Accolate et ses analogues, ainsi que des analogues de l'isoxazole. Les résultats, complétés par l'analyse des propriétés pharmacocinétiques via SwissADME, ont permis d'identifier le composé N-(benzenesulfonyl)-3-methoxy-4-[(1-methylindol-3-yl)methyl]benzamide, Un dérivé de l'Accolate, comme inhibiteur prometteur avec une énergie de liaison de -8.0 kcal/mol, et une bonne biodisponibilité par voie orale.

Mots clés : Tuberculose , *Mycobacterium tuberculosis*, inhibiteurs, HadBD, *in silico*, docking moléculaire

Abstract

Tuberculosis remains a serious threat to public health, continuing to claim lives despite recent advances in medicine. The causative agent of the disease is *Mycobacterium tuberculosis*, making its targeting a key step in developing effective therapies. This study aims to inhibit the bacterial activity by targeting the enzyme (3R)-hydroxyacyl-ACP dehydratase HadBD, a key player in the biosynthesis of mycolic acids, which are essential components providing strength and flexibility to the bacterial cell wall. An *in silico* approach was employed to identify potential inhibitors of HadBD through molecular docking performed on 23 compounds using UCSF Chimera (version 1.19). The tested compounds included Accolate and its analogues, as well as isoxazole analogues. The results, supported by pharmacokinetic analysis using SwissADME, identified the compound N-(benzenesulfonyl)-3-methoxy-4-[(1-methylindol-3-yl)methyl]benzamide, a derivative of Accolate, as a promising inhibitor with a binding energy of -8.0 kcal/mol, and good oral bioavailability.

Keywords : Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, inhibitors, *in silico*, molecular docking

ملخص

لا يزال مرض السل يُمثل تهديدًا خطيرًا على الصحة العامة، حيث يواصل حصد الأرواح رغم التقدّم الطبي المحرز في العقود الأخيرة. وتُعزى الإصابة بهذا المرض إلى بكتيريا *Mycobacterium tuberculosis*، ما يجعل استهداف هذه الكائنات الدقيقة خطوة محورية في تطوير علاجات فعالة. في هذا السياق، يهدف هذا البحث إلى تثبيط نشاط هذه البكتيريا من خلال استهداف الإنزيم HadBD (3R)-hydroxyacyl-ACP dehydratase، الذي يُعدّ عنصرًا رئيسيًا في تخليق الأحماض المايكوليكية، وهي مكونات أساسية تمنح جدار الخلية البكتيرية صلابته ومرونته تم استخدام مقارنة *in silico* لتحديد مثبطات محتملة لـ HadBD، من خلال إجراء دراسة للالتحام الجزيئي لـ 23 مركبًا باستخدام برنامج UCSF Chimera (version 1.19). وقد شملت المركبات المدروسة كلاً من 1'Accolate ونظائره، إضافة إلى نظائر isoxazole اسمحت النتائج، إلى جانب تحليل الخصائص الدوائية بواسطة SwissADME، بتحديد المركب N-(benzenesulfonyl)-3-methoxy-4-[(1-methylindol-3-yl)methyl]benzamide، وهو أحد مشتقات 1'Accolate، كمثبط واعد يتميز بطاقة ارتباط قدرها -8.0 kcal/mol، وتوفر بيولوجي جيد عبر الطريق الفموي.

Table des matières

Liste des abréviations

Listes des figures

Listes des tableaux

Table des matières

Partie I Etude bibliographique.....1

Partie II Partie expérimentale

Matériel et méthodes

1. Matériel	12
1.1. Les logiciels	12
1.1.1. UCSF Chimera.....	12
1.1.3. Dock Prep	13
1.1.4. BIOVIA Discovery Studio Visualizer	13
1.2. SwissADME.....	14
1.3. Banques de données	15
1.3.1. Protein Data Bank (PDB)	15
1.3.2. PubChem.....	15
2. Méthodes	16
2.1. Préparation de la protéine cible.....	16
2.2. Préparation des ligands	17
2.3. Docking moléculaire	17
2.4. Analyse et visualisation sur Discovery studio Visualiser	18
2.5. Propriétés pharmacologiques	18

Résultats et discussion

1. Le docking moléculaire	20
2. Etude des interactions moléculaires	23
2.1. Interaction L2-HadBD (Figure14)	23
2.2. Interaction L11-HadBD (Figure15)	24
2.3. Interaction entre L3-HadBD (Figure16)	25
2.4. Interaction L4-HadBD (Figure17)	26
2.5. Interaction L12-HadBD (Figure18)	26
2.6. Interaction L1-HadBD (Figure19)	27
2.7. Interaction L5 -HadBD (Figure20)	28
2.8. Interaction L6-HadBD (Figure21)	29
2.9. Interaction L13-HadBD (Figure22)	30

2.10.	Interaction L7-HadBD (Figure23).....	31
2.11.	Interaction entre L14-HadBD.....	32
3.	Evaluation des propriétés pharmacologiques	37
	Conclusion.....	44
	Références bibliographiques	12
	Annexes.....	53

Liste des abréviations

2D : Deux dimensions

3D : Trois dimensions

ACP : Acyl Carrier Protein

AG : Arabinogalactane

BAAR : Bacille acido-alcool-résistant

DH : Dehydratase

ER : Enoyl Reductase

FAS-I : Fatty Acid Synthase Type I

FAS-II : Fatty Acid Synthase Type II

FDA : Food and Drug Administration

HadBD : Hydroxyacyl-ACP Dehydratase, sous-unités B et D

HADs : Hydroxyacyl-ACP Dehydratases

IGRA : Interferon-Gamma Release Assays

KR : Ketoacyl Reductase

KS : Ketoacyl Synthase

LAM : Lipoarabinomannan

Log S : Logarithme de solubilité

mAGP : Mycolylarabinogalactan-Peptidoglycane

MDR-TB : Multidrug-Resistant Tuberculosis

MPT : Malonyl/Palmitoyl Transferase

MW : Molecular Weight

PDB : Protein Data Bank

TB : Tubercle Bacillus

TDM : Trehalose Dimycolate

TPSA : Topological Polar Surface Area

TST : Tuberculin Skin Test

UCSF : University of California San Francisco

XLOGP3 : eXtended Logarithm of the Partition coefficient, version 3

ΔG° : Δ pour Delta, G pour Gibbs, $^\circ$.

Listes des figures

Figure 1 : Morphologie de <i>M. tuberculosis</i> observée en microscopie électronique (Meunier, 2023).....	2
Figure 2 : Structure de la paroi cellulaire de <i>M. tuberculosis</i> (Jacob-Delgado et coll, 2023)....	3
Figure 3 : Schéma illustrant la pathogénèse de <i>M. tuberculosis</i> (Géraud,2021).....	4
Figure 4 : Biosynthèse des acides mycoliques dans la paroi cellulaire de <i>M. tuberculosis</i> (Batt et coll, 2020).....	8
Figure 5 : Structure multi-domaines de Pks13 et son rôle dans la biosynthèse des acides mycoliques (Johnston et coll, 2024).....	9
Figure 6 : Transport des acides mycoliques par Mmp13 dans <i>M.tuberculosis</i> (North et coll, 2023).....	9
Figure 7 : Interface graphique de UCSF Chimera.....	12
Figure 8 : Interface d'autodock vina dans UCSF Chimera.....	13
Figure 9 : Interface graphique de logiciel Discovery Studio Visualizer	14
Figure 10 : Interface graphique de l'outil web Swiss ADME.....	14
Figure 11 : Interface graphique de la base de données PDB.....	15
Figure 12 : Interface graphique de la base de données PubChem.....	16
Figure 13 : Structure 3D de la protéine HadBD.....	16
Figure 14 : Représentation des interactions entre Ligand 2 et HadBD.....	24
Figure 15 : Représentation des interactions entre Ligand11 et HadBD.....	25
Figure 16 : Représentation des interactions entre Ligand 3 et HadBD.....	26
Figure 17 : Représentation des interactions entre Ligand 4 et HadBD.....	26
Figure 18 : Représentation des interactions entre Ligand 12 et HadBD.....	27
Figure 19 : Représentation des interactions entre Ligand 1 et HadBD.....	28
Figure 20 : Représentation des interactions entre Ligand 5 et HadBD.....	29
Figure 21 : Représentation des interactions entre Ligand 6 et HadBD.....	30
Figure 22 : Représentation des interactions entre Ligand 13 et HadBD.....	31
Figure 23 : Représentation des interactions entre Ligand 7 et HadBD.....	32
Figure 24 : Représentation des interactions entre Ligand 14 et HadBD.....	32
Figure 25 : Radar de Biodisponibilité de L1 et L12.....	39
Figure 26 : Radar De Biodisponibilité de L11	40
Figure 27 : Radar De Biodisponibilité de L3 et L4.....	40
Figure 28 : Radar De Biodisponibilité de L1 et L5.....	41
Figure 29 : Radar De Biodisponibilité de L6	41
Figure 30 : Radar de biodisponibilité de L13.....	42

Figure 31 : Radar de biodisponibilité de L7.....	42
Figure 32 : Radar de biodisponibilité de L14.....	43

Listes des tableaux

Tableau 1 : Les données PDB de l'enzyme HadBD	17
Tableau 2 : Docking moléculaire des 23 ligands avec HadBD	20
Tableau 3 : Analyse des interactions protéine HadBD-ligand	33
Tableau 4 : Profil des 11 meilleurs inhibiteurs obtenus par le serveur swissADME.....	37

Partie I

Etude bibliographique

La tuberculose (TB) est l'une des causes majeures de décès dans le monde, en dépit de l'existence d'un grand nombre d'antibiotiques utilisés pour la traiter (**Biswas et coll, 2021**). Elle se transmet par voie aérienne à travers les gouttelettes émises par un patient atteint de la forme active (**Chebaiki, 2023**). En 1882, Robert Koch est parvenu à mettre en évidence l'agent responsable de la tuberculose et à le décrire avec précision, à savoir *Mycobacterium tuberculosis*. A la suite de cette découverte, des avancées rapides ont été accomplies dans les méthodes de diagnostic et de traitement (**Mousavi-Sagharghi et coll, 2025**). Le vaccin BCG (Bacille de Calmette et Guérin), introduit dans les années 1920, reste le seul vaccin largement utilisé contre la tuberculose. Bien qu'il soit efficace pour prévenir les formes graves de la maladie, son efficacité préventive demeure limitée contre la tuberculose, ce qui s'explique principalement par les mécanismes de résistance aux médicaments développés par cette bactérie, aboutissant à l'émergence de la tuberculose multirésistante (MDR-TB). Par ailleurs, le développement de nouveaux antibiotiques s'est limité au fil des années, et l'on estime qu'un quart de la population mondiale est porteur de *M. tuberculosis*, avec un risque de progression vers la maladie active chez 5 à 10 % des individus, ce qui engendre une lourde charge sanitaire et économique (**Al Maani et coll, 2025**).

En 2023 et 2024, la tuberculose a dépassé la COVID-19 en tant que première cause de mortalité infectieuse dans le monde, avec environ 1,2 million de décès sur 10,6 millions de cas, soit 133 cas pour 100.000 habitants (**Schwartz et coll, 2025**).

En Algérie, 18 572 cas de tuberculose ont été recensés en 2023, avec une prédominance des formes extra-pulmonaires par rapport aux formes pulmonaires. Selon les données officielles du ministère de la Santé, le taux de mortalité cette même année était de 5,3 %. En 2024, l'incidence de la maladie a été estimée à 9,4 cas pour 100 000 habitants (**Société Algérienne de Pneumologie et de Phthisiologie, 2024**)

D'un autre côté, l'Organisation mondiale de la santé vise à réduire le nombre de décès et d'infections liés à la tuberculose, notamment grâce à l'utilisation de tests diagnostiques rapides.

Pour l'infection latente, le test cutané TST (Tuberculin Skin Test) et l'IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) sont utilisés, ce dernier étant plus spécifique mais plus coûteux. Concernant la tuberculose active, la microscopie est simple mais peu sensible, tandis que la culture demeure la référence malgré sa complexité. Le test TB-LAM (Tuberculosis Lipoarabinomannan Antigen Detection Test) est utile chez les patients VIH. Enfin, les tests PCR permettent un diagnostic rapide et précis, y compris la détection de la résistance aux

médicaments. Ces tests sont aujourd'hui recommandés en tant que première approche diagnostique, tant pour les formes pulmonaires qu'extrapulmonaires de la tuberculose (**Matteo et coll, 2024**).

M. tuberculosis (**figure1**) est une bactérie appartenant au genre *Mycobacterium* et à la famille des Mycobacteriaceae. Elle constitue l'agent causal principal de la tuberculose chez l'homme et se distingue des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) par son caractère strictement pathogène. *M. tuberculosis* est connue pour être une bactérie aérobic stricte à croissance lente (**Chebaiki, 2023 ; Tamhaev, 2024**). Sa grande diversité génétique, qui a des répercussions majeures sur l'expérience clinique de la maladie, la dynamique de transmission et la sensibilité pharmacologique, représente l'un de ses traits les plus distinctifs (**Mousavi-Sagharghi et coll, 2025**).

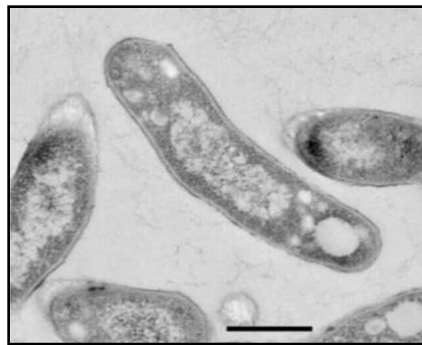


Figure 1 : Morphologie de *M. tuberculosis* observée en microscopie électronique (**Meunier, 2023**).

Bien que *M. tuberculosis* soit classée parmi les bactéries à Gram positif, sa coloration reste difficile en raison de la présence d'une paroi cellulaire épaisse et lipidique appelée mycomembrane, riche en acides mycoliques, représentant environ 60% de la masse bactérienne. Cette paroi est constituée de plusieurs couches (**figure2**) :

- une membrane plasmique interne jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité cellulaire ;
- une couche de peptidoglycane réticulé conférant rigidité et résistance mécanique
- une couche d'arabinogalactane (AG) assurant la liaison entre le peptidoglycane et les acides mycoliques ;

- et une couche externe composée d'acides mycoliques et de lipides complexes tels que le tréhalose dimycolate (TDM) et le lipoarabinomannane (LAM) (**Jacob-Delgado et coll, 2023**).

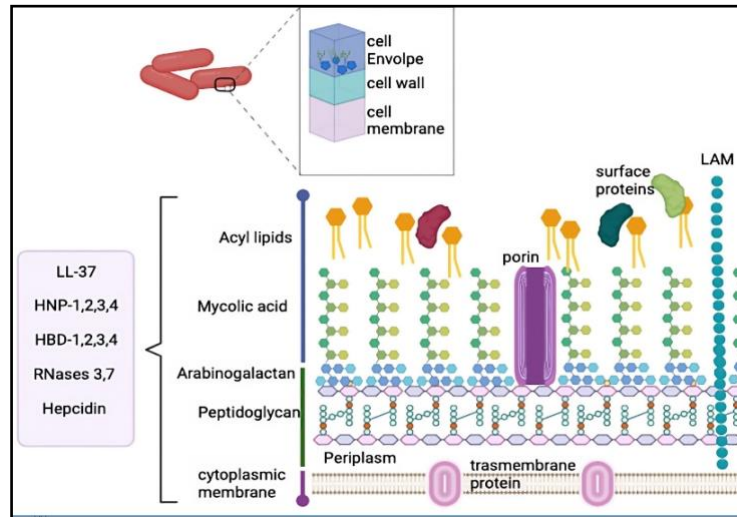


Figure 2 : Structure de la paroi cellulaire de *M. tuberculosis* (**Jacob-Delgado et coll, 2023**).

Cette structure particulière confère à *M. tuberculosis* des propriétés physico-chimiques uniques, notamment une hydrophobicité élevée réduisant la perméabilité aux molécules hydrophiles et aux agents antimicrobiens, une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et substances chimiques, ainsi qu'une capacité de survie prolongée à l'intérieur des macrophages de l'hôte, facilitant ainsi l'échappement à la réponse immunitaire. Grâce à ces caractéristiques structurales, *M. tuberculosis* est hautement résistante et classée parmi les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) (**Chebaiki, 2023 ; Jacob-Delgado et coll, 2023 ; Tamhaev, 2024**).

M. tuberculosis pénètre dans les poumons par inhalation, où elles sont internalisées par les macrophages alvéolaires, qui constituent la première ligne de défense du système immunitaire inné. Cependant, *M. tuberculosis* empêche la fusion phagosome-lysosome grâce à l'action de diverses protéines notamment la protéine PknG (Serine/Threonine-Protein Kinase G) qui phosphoryle les protéines hôtes afin d'inhiber la maturation des phagosomes, la protéine PtpA (Protein Tyrosine Phosphatase A) qui désactive l'acidification phagosomale, et la protéine SapM (Secreted Acid Phosphatase M) qui bloque le recrutement des protéines essentielles à la formation du phagolysosome (**Nasiri et Venketaraman, 2025**).

Les bactéries se répliquent dans l'environnement intracellulaire (**figure3**), sont libérées, puis phagocytées par d'autres macrophages, perpétuant ainsi le cycle, tandis que le recrutement des lymphocytes initie une réponse immunitaire à médiation cellulaire, menant à la formation d'un granulome destiné à contenir les bactéries. Ce granulome se caractérise par une zone centrale de nécrose caséuse entourée de macrophages épithélioïdes, de lymphocytes et de cellules géantes multinucléées, peut soit permettre l'éradication des bactéries soit favoriser leur entrée en latence (**Accarino et coll, 2024**).

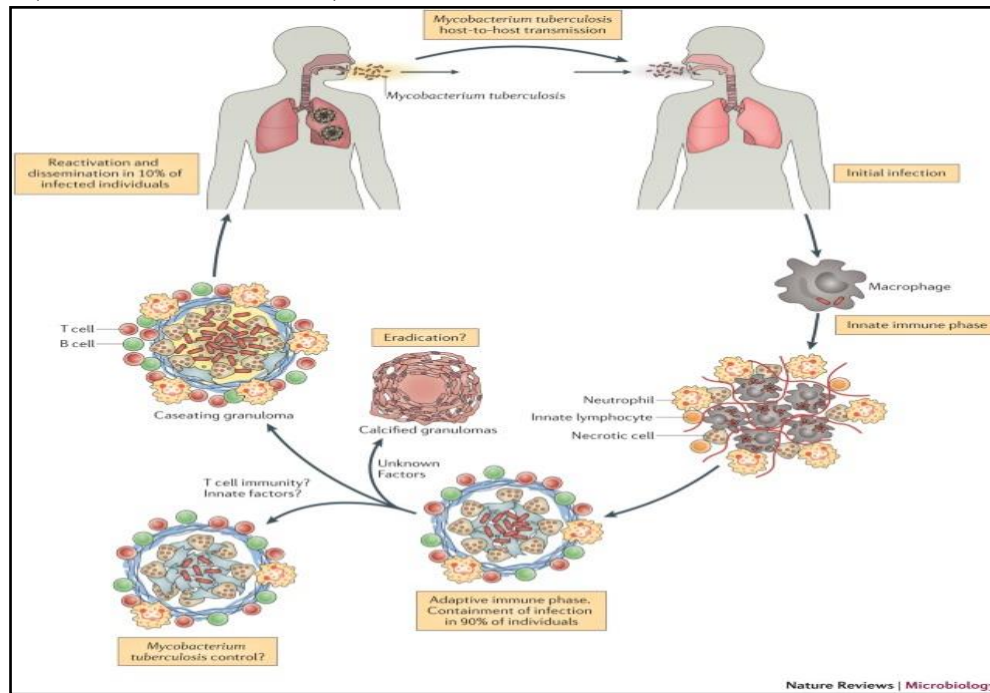


Figure 3 : Schéma illustrant la pathogenèse de *M. tuberculosis* (**Géraud,2021**)

M. tuberculosis modifie le métabolisme lipidique de l'hôte pour établir un environnement riche en nutriments, facilitant sa survie dans les macrophages spumeux riches en lipides et empêche l'autophagie par des effecteurs tels que EsxH (Early secreted antigenic target 6-like protein H) et EsxA (Early secreted antigenic target 6 kDa protein), qui perturbent les mécanismes de défense cellulaire, ainsi que Zmp1 (Zinc dependent metalloprotease1), qui bloque l'inflammasome et la production de radicaux libres(**Alsayed et Gunosewoyo, 2023 ; Nasiri et Venketaraman, 2025**).

En cas d'immunodépression (co-infection par le VIH, malnutrition ou diabète), les bactéries dormantes peuvent se réactiver, provoquant la liquéfaction des granulomes, la formation de lésions cavitaires et la migration bactérienne *via* les capillaires sanguins vers d'autres organes. Cette dissémination permet aux bactéries d'être expulsées par les voies respiratoires, facilitant ainsi la transmission à d'autres individus (**Alsayed et Gunosewoyo, 2023 ; Accarino et coll, 2024**).

Le traitement de première ligne de la tuberculose repose sur une association standardisée de quatre antibiotiques : l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol administrés pendant environ six mois selon un protocole bien établi (**Senelle, 2024**).

Chaque antibiotique agit sur une cible spécifique : la rifampicine bloque la synthèse des protéines en inhibant l'ARN polymérase (**Bobba et coll, 2023**), l'isoniazide perturbe la production des acides mycoliques essentiels à la paroi bactérienne (**Sankar et coll, 2024**), le pyrazinamide interfère avec le métabolisme énergétique, tandis que l'éthambutol freine la construction de la paroi cellulaire en inhibant les arabinosyltransférases (**Hiebert et coll, 2024**).

Cependant, l'augmentation préoccupante des souches résistantes, connues sous le nom de tuberculose multirésistante (MDR/RR-TB), a nécessité le développement de nouvelles approches thérapeutiques. C'est ainsi que sont apparus les protocoles BPaL (combinant la bédaquiline, le prétomanide et le linézolide) et BPaLM (ajoutant la moxifloxacine), qui ont montré des taux de succès supérieurs à 89 %, tout en restant accessibles pour les pays à faibles ressources (**James et coll, 2024 ; Gualano et coll, 2025**). Ces traitements nécessitent toutefois une surveillance médicale étroite en raison de la possibilité d'effets indésirables parfois graves (**Sinha et coll, 2025**).

La résistance de *M. tuberculosis* est souvent liée à des mutations ponctuelles dans les gènes codant pour les cibles des médicaments, comme *rpoB* pour la rifampicine (**Rossini et Dias, 2023**), *katG* et *inhA* pour l'isoniazide (**Nono et coll, 2025**), ou encore *Rv0678* qui augmente l'expression des systèmes d'efflux, réduisant ainsi l'accumulation intracellulaire de bédaquiline (**Saeed et coll, 2022**).

En parallèle, des pompes d'efflux telles que celles des familles ABC (ATP-Binding Cassette), MFS (Major Facilitator Superfamily), SMR (Small Multidrug Resistance), RND (Resistance-Nodulation-Division) et MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) expulsent activement les antibiotiques hors de la cellule, diminuant leur efficacité et favorisant l'émergence de résistances multiples (**Biswas et coll, 2021 ; Farnia et coll, 2024**). C'est ainsi qu'on distingue la MDR-TB, résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, de la forme plus grave, la XDR-TB, qui présente en plus une résistance aux fluoroquinolones et à certains traitements de seconde ligne, voire à la bédaquiline ou au linézolide selon la définition de l'OMS (**Chowdhury et coll, 2023**).

Malgré les progrès réalisés dans le traitement de la tuberculose, les approches thérapeutiques actuelles présentent encore des limites majeures. Leur durée prolongée, leur toxicité, et leur

faible efficacité contre les formes latentes compromettent leur succès, notamment dans les contextes à ressources limitées (**Gill et coll, 2022 ; Alsayed et Gunosewoyo, 2023 ; Gualano et coll, 2025**).

Ces limitations soulignent l'urgence de développer des molécules innovantes, capables de raccourcir le traitement, de réduire les effets indésirables et de cibler de nouvelles voies métaboliques ou structurales.

Plusieurs enzymes clés du métabolisme de *M. tuberculosis* peuvent être des cibles thérapeutiques potentielles, parmi lesquelles on peut citer :

- L'Isocitrate lyase qui remplit deux fonctions distinctes. Elle participe d'une part au shunt du glyoxylate en tant qu'isocitrate lyase, d'autre part elle intervient dans le cycle du méthylcitrate comme méthylisocitrate lyase. Ces fonctions jouent un rôle clé en permettant à la bactérie d'utiliser les acides gras comme source de carbone et d'éliminer la toxicité du propionyl-CoA, ce qui assure sa survie au sein de l'hôte. Parmi les inhibiteurs connus, l'itaconate se distingue en perturbant le métabolisme central et en interagissant avec des résidus cystéine sur plusieurs protéines (**Priya et coll, 2025**).
- La Pantothenate synthetase impliquée dans la biosynthèse du coenzyme A (CoA), indispensable à la production d'énergie via la β -oxydation et le cycle de Krebs, ainsi qu'à de nombreux processus métaboliques tels que la biosynthèse des acides gras, des stéroïdes et des acides aminés. Cette enzyme est ciblée par des inhibiteurs naturels comme le rutin (**Chouhan et coll, 2024**).
- La IspD (2-C-méthyl-D-érythritol 4-phosphate cytidylyl-transférase) qui constitue une cible thérapeutique stratégique, est un acteur clé de la voie du méthylérythritol phosphate, indispensable à la biosynthèse des isoprénoïdes et à l'élaboration de la paroi cellulaire. Parmi les inhibiteurs identifiés, le composé N-(1,3,4-oxazole-2-benzamide) s'est récemment distingué par son activité inhibitrice prometteuse (**Dong et coll, 2024**).
- La QcrB, sous-unité essentielle du complexe cytochrome bcc (complexe III) de la chaîne respiratoire, assure la formation du gradient protonique indispensable à la synthèse de l'ATP (Khan et coll, 2022). Des composés tels que la quinoline-amine et le thiazole ont démontré leur capacité à réduire de manière significative les niveaux intracellulaires d'ATP (**Gries et coll, 2023**).

- La Leucyl ARNt synthétase (LeuRS) assure la fixation précise de la leucine sur son ARNt, une étape cruciale pour la synthèse des protéines, et dispose d'un mécanisme de correction permettant d'éliminer les erreurs éventuelles (**Rehman et coll, 2024**). Le ganfeborole, un inhibiteur innovant, a déjà montré une activité bactéricide précoce ainsi qu'un profil de tolérance prometteur (**Diacon et coll, 2024**).

Par ailleurs, les recherches se sont notamment portées sur les acides mycoliques, en tant que cibles prometteuses. Les acides mycoliques sont des acides gras à longue chaîne α -ramifiés et β -hydroxylés. Dont la longueur varie selon l'espèce de mycobactérie. Présents dans toutes les mycobactéries, ils constituent le composant principal de la paroi cellulaire. Ils sont fondamentaux à la survie bactérienne en assurant une protection contre les antibiotiques, en modulant la perméabilité de la paroi et en participant à la virulence. Ils influencent également le métabolisme lipidique de l'hôte, contribuent à la formation des biofilms, renforçant ainsi la résistance aux traitements et facilitent l'échappement immunitaire par inhibition des cytokines inflammatoires. En outre, ils résistent à la dégradation par les macrophages et interviennent dans la structure de la mycomembrane, agissant comme une barrière protectrice face aux stress intracellulaires. Ces acides existent sous deux formes : liés (représentant la majeure partie de l'enveloppe cellulaire des mycobactéries) et libres, qui participe à la morphologie bacillaire de la bactérie (**Holzheimer et coll, 2021 ; Kumar et coll, 2022 ; Wang et coll, 2023 ; Tamhaev, 2024 ; Wang et coll, 2024**).

La biosynthèse des acides mycoliques chez *M. tuberculosis* (**figure4**) débute dans le cytoplasme grâce à l'action du complexe fatty acid synthase type I (FAS-I), un système polyvalent comprenant six domaines enzymatiques : acetyl transférase (AT), ketoacyl synthase (KS) et déshydrogénase (DH), enoyl réductase (ER), ketoacyl réductase (KR) et malonyl/palmitoyl transférase (MPT). Ce complexe assure la condensation itérative des unités acétyl-CoA et malonyl-CoA, ajoutant deux carbones à chaque cycle d'élongation, jusqu'à former l'acide palmitique et l'acide stéarique. Ces acides gras sont ensuite activés en acyl-CoA et transférés vers la membrane, où le système fatty acid synthase type II (FAS-II) prend le relais (**Bendre et coll, 2021**).

Le FAS-II initie son action via la β -ketoacyl-ACP synthase III (FabH), qui condense le malonyl-ACP avec le palmitoyl-CoA pour former le β -ketoacyl-ACP. Ce dernier est ensuite réduit en β -hydroxyacyl-ACP par la β -ketoacyl-ACP réductase (MabA). Le complexe (3R)-hydroxyacyl-ACP déshydrogénase (HadAB/BC) intervient alors pour réaliser la déshydratation, produisant le trans-2-enoyl-ACP, lequel est réduit par l'enoyle-ACP réductase (InhA),

permettant l'allongement de la chaîne de deux carbones supplémentaires. Ces cycles se répètent sous l'action des β -ketoacyl-ACP synthases I (KasA) et II (KasB), aboutissant à la synthèse de longues chaînes de meromycolic acids (C60–C90), précurseurs directs des acides mycoliques (Panda et coll, 2022).

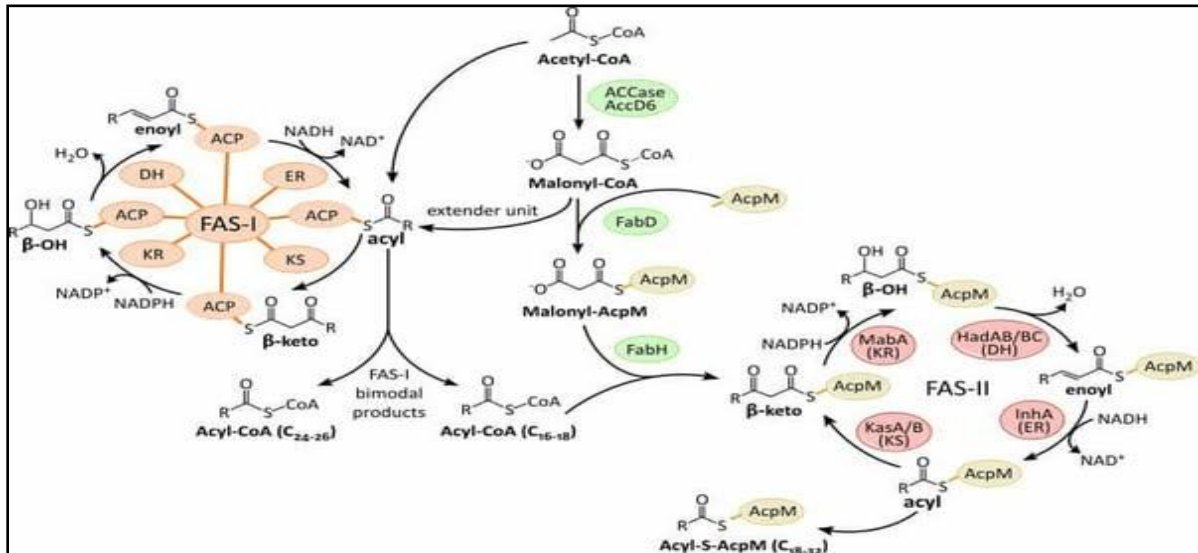


Figure 4 : Biosynthèse des acides mycoliques dans la paroi cellulaire de *M. tuberculosis* (Batt et coll, 2020).

Une fois ces longues chaînes formées, l'enzyme FadD32, une enzyme adénylante, les active en les convertissant en meromycolyl-AMP, avant de les transférer à la polyketide synthase 13 (Pks13) (Alsayed et Gunosewoyo, 2023). Cette dernière catalyse alors une étape clé et finale, effectuant la condensation décarboxylante de ces longues chaînes avec des chaînes plus courtes (α -branch, généralement C22–C26) grâce à son domaine ketoacyl synthase (KS), pour former les acides mycoliques complets. Le domaine thioestérase (TE) assure ensuite la libération du produit final, lequel est habituellement associé au tréhalose, se préparant ainsi à son intégration dans la paroi cellulaire de *M. tuberculosis* (Bon et coll, 2022).

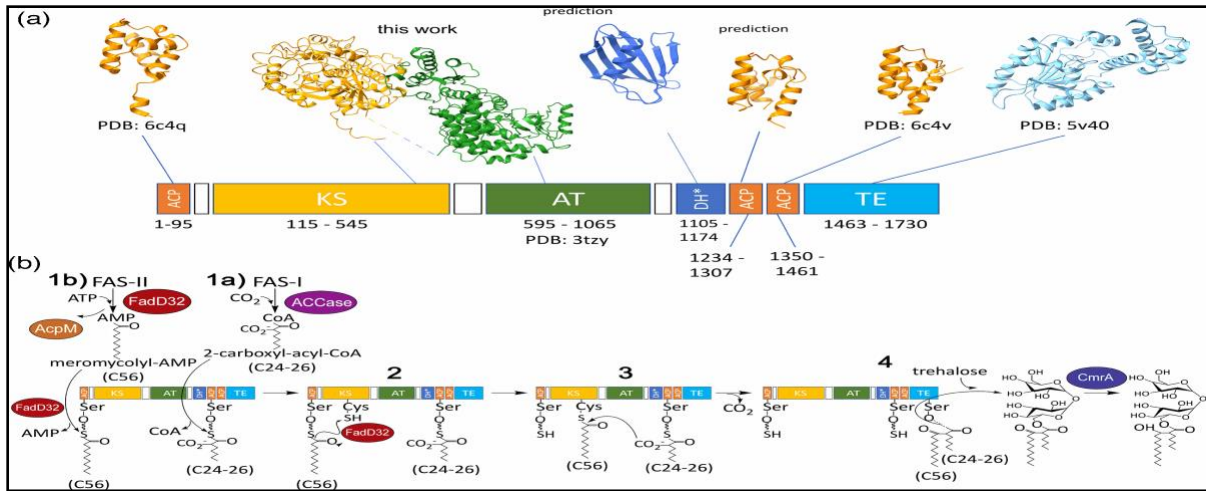


Figure 5 : Structure multi-domaines de Pks13 et son rôle dans la biosynthèse des acides mycoliques (Johnston et coll, 2024).

Après leur synthèse dans le cytoplasme, les acides mycoliques sont transportés à travers la membrane interne grâce au transporteur MmpL3 (figure6), qui joue un rôle clé en transférant le trehalose monomycolate (TMM), forme activée des acides mycoliques, de la face cytoplasmique vers la face périplasmique. Ce TMM est ensuite incorporé, soit sous forme de trehalose dimycolate (TDM), soit lié à l'arabinogalactan-peptidoglycan pour former le complexe mAGP. Ainsi, MmpL3 assure la dernière étape critique de cette voie, garantissant l'ancrage des acides mycoliques et conférant à la paroi de *M. tuberculosis* sa rigidité exceptionnelle (Su et coll, 2021 ; Bon et coll, 2023).

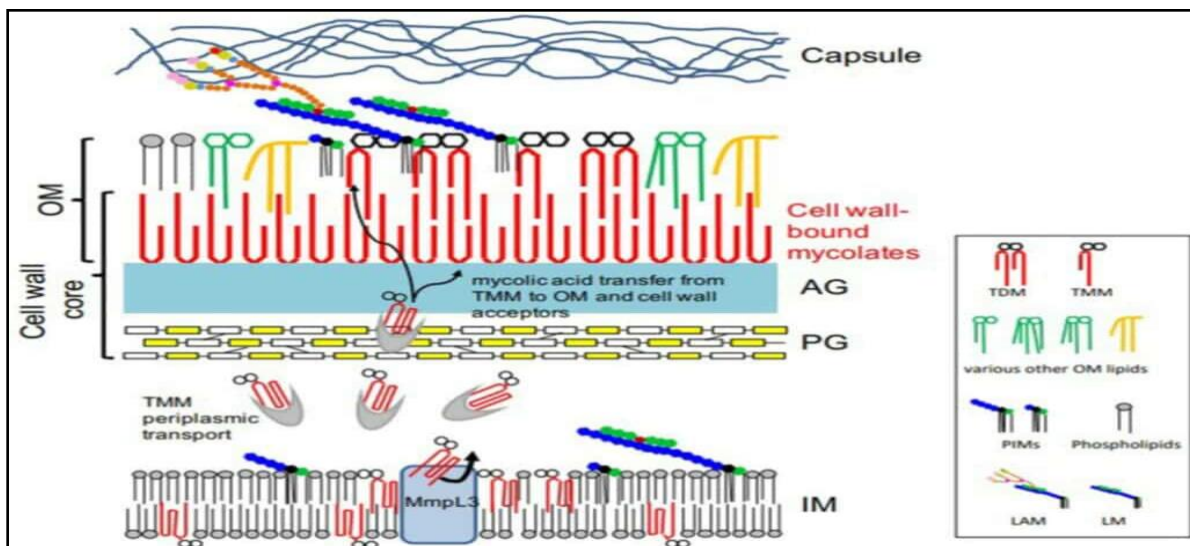


Figure 6 : Transport des acides mycoliques par MmpL3 dans *M.tuberculosis* (North et coll, 2023)

Selon **Bories et coll, (2024)**, dans le contexte de la recherche sur les enzymes impliquées dans la biosynthèse des acides mycoliques via le système FAS-II chez *Mycobacterium tuberculosis*, plusieurs enzymes de la famille des (3R)-hydroxyacyl-ACP déshydratases (HADs) ont initialement été caractérisées, notamment HadAB et HadBC. HadAB participent aux premières étapes de l'élongation des chaînes α -meromycoloyl, tandis que HadBC est spécifique de la synthèse des méthoxy-mycolates. Ces enzymes étaient jusque-là considérées comme les composantes essentielles de cette voie métabolique. Cependant, des investigations récentes, à la fois structurales et fonctionnelles, ont dévoilé de manière inattendue l'existence d'une protéine supplémentaire, HadD, codée dans une région génomique distincte, et qui se lie à HadB pour former un complexe hétérotétramérique : HadBD. Il a été établi que HadD ne possède pas d'activité catalytique propre, bien qu'il contienne une dyade catalytique, à cause de particularités structurales telles que la brièveté de l'hélice hotdog et un accès limité au site catalytique. En revanche, la sous-unité HadB représente la partie catalytique active du complexe

HadBD contribue spécifiquement à la biosynthèse des kéto-mycolates, des chaînes lipidiques très longues impliquées de manière déterminante dans la formation des biofilms et dans la virulence accrue des mycobactéries. L'invalidation du gène HadD a montré une diminution significative de la production de ces composés, impactant négativement la capacité de la bactérie à persister dans les cellules hôtes (**Bories et coll, 2024**),

En raison de ces caractéristiques structurales et fonctionnelles, et notamment de la conformation ouverte et flexible du site de liaison dans HadBD comparée à celle de HadAB, ce complexe enzymatique est envisagé comme une cible thérapeutique prometteuse, principalement dans le cadre du développement d'inhibiteurs anti-tuberculeux pouvant compléter les traitements antituberculeux classiques et limiter l'émergence de résistances médicamenteuses (**Bories et coll, 2024**).

Après avoir mis en évidence l'importance du HadBD dans le métabolisme bactérien, il convenait alors d'examiner l'effet de certains inhibiteurs potentiels, tels que l'isoxazole et l'accolate sur cette cible qui constitue ainsi l'objectif principal de cette étude.

L'isoxazole est un hétérocycle aromatique à cinq atomes, comportant un atome d'azote et un atome d'oxygène adjacents, lui conférant une réactivité électronique élevée. Grâce à sa structure particulière, il peut interagir avec divers sites biologiques (**Martis et Gaonkar, 2025**). Ses dérivés ont suscité un fort intérêt en recherche pharmaceutique, ayant démontré un large éventail d'activités : antifongiques, antivirales, antihistaminiques, antimicrobiennes,

antioxydantes, anticancéreuses et anti-inflammatoires (**Sonu et coll, 2024 ; Abdel Reheim et coll, 2025**). Certains composés isoxazoles ont révélé une activité antituberculeuse prometteuse. Le RCB18350, par exemple, a montré une efficacité marquée contre les souches sensibles et multirésistantes de *M. tuberculosis*, avec une inhibition intracellulaire atteignant 86 % dans les macrophages humains (**Recchia et coll, 2025**). D'autres dérivés ciblent des protéines essentielles comme MmpL3, impliquée dans la biosynthèse de la paroi cellulaire, ou encore l'enzyme FolB (Dihydroneopterin aldolase) qui est impliqué dans la biosynthèse de l'acide folique, bien que des améliorations soient nécessaires pour renforcer leur efficacité intracellulaire. Ces résultats positionnent donc l'isoxazole comme un noyau chimique prometteur pour le développement de nouveaux agents antituberculeux, en particulier contre les souches résistantes aux traitements classiques (**Falcão et coll, 2024**).

L'accolate, également connu sous le nom de Zafirlukast, est un médicament approuvé par la Food and Drug Administration (FDA). Il se caractérise par la présence d'atomes de soufre, une propriété partagée avec d'autres composés ciblant la voie de biosynthèse des acides mycoliques, tels que la thioacétazone, l'isoxyl et l'éthionamide. Il est identifié comme un candidat potentiel pour inhiber l'enzyme FadD32, et perturber ainsi la biosynthèse des acides mycoliques et freiner la croissance et la prolifération de *M.tuberculosis* (**Ngidi, Machaba, et Mhlongo, 2022**). Par ailleurs, des recherches antérieures ont montré que le Zafirlukast induit une condensation de l'ADN chez *M. tuberculosis*, en inhibant la liaison de la protéine Lsr2 à l'ADN. Cette protéine régule près de 21 % du génome de la bactérie, y compris des gènes associés à la biosynthèse de la paroi cellulaire et à la virulence, ce qui augmente la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques (**Van der Niet, 2024**). En outre, une autre étude a suggéré que le Zafirlukast pourrait également agir comme inhibiteur potentiel de l'enzyme InhA chez *M. tuberculosis* (**Odhar et coll, 2023**).

Notre travail s'inscrit dans cette thématique de recherche qui a pour objectif de rechercher *in silico* parmi les analogues structuraux de l'accolate et des dérivé isoxazoles, des inhibiteurs de l'enzyme HadBD comme traitement anti-tuberculeux.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

1. Abdel Reheim, M. A. M., Abdou, M. M., El-Gaby, M. S. A., Al-Omari, M. H., Abu-Rayyan, A., Al-Assy, W. H., Refat, H. M., Sarhan, A. A. M., & Abdel Hafiz, I. S. (2025). Bioactivity of novel isoxazole-fused heterocycles: comprehensive antimicrobial, antioxidant activities, SwissADME predictions, molecular docking, and DFT analysis. *Molecular Diversity*. <https://doi.org/10.1007/s11030-025-11180-z>
2. Accarino, C., Accarino, R., Capone, F., De Luca, R., Florentino, L., & Massi, G. (2024). A reaction-diffusion model for Mycobacterium tuberculosis infection [Preprint]. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2410.18181v1>
3. Agu, P. C., Afukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, 13, Article 13514. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
4. Al Maani, A., Petersen, E., & Memish, Z. A. (2025). The critical role of new tuberculosis vaccines in achieving the WHO 2035 End TB target. *IJID Regions*, 14, Article 100595. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.rg.2025.01.005>
5. Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: Pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>
6. Ayodele, P. F., Bamigbade, A. T., Bamigbade, O. O., Adeniyi, I. A., Tachin, E. S., Seweje, A. J., & Farohunbi, S. T. (2023). Illustrated procedure to perform molecular docking using PyRx and Biovia Discovery Studio Visualizer: A case study of 10kt with atropine. *Pharmaceutical Data and Bioinformatics Bulletin*, 1(2), 109–117. <https://doi.org/10.36877/pddbs.a0000424>
7. Batt, S. M., Minnikin, D. E., & Besra, G. S. (2020). The thick waxy coat of mycobacteria, a protective layer against antibiotics and the host's immune system. *Biochemical Journal*, 477(11), 1983–2006. <https://doi.org/10.1042/BCJ20200194>
8. Bendre, A. D., Peters, P. J., & Kumar, J. (2021). Recent insights into the structure and function of mycobacterial membrane proteins facilitated by cryo EM. *Journal of Membrane Biology*, 254(3), 201–213. <https://doi.org/10.1007/s00232-021-00179-w>
9. Biswas, S. S., Browne, R. B., Borah, V. V., & Roy, J. D. (2021b). In silico approach for phytochemical-based drug designing to fight efflux pump-mediated multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 193, 1757–1779. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03557-1>

Références bibliographiques

10. Bobba, S., Howard, N. C., Das, S., Ahmed, M., Tang, L., Thirunavukkarasu, S., Larsen, M. H., Mathema, B., Divangahi, M., & Khader, S. A. (2023). Mycobacterium tuberculosis carrying the rifampicin drug-resistance conferring rpoB mutation H445Y is associated with suppressed immunity through type I interferons. *mBio*, 14(5), e0094623. <https://doi.org/10.1128/mbio.00946-23>
11. Bon, C., Cabantous, S., Julien, S., Guillet, V., Chalut, C., Rima, J., Brison, Y., Malaga, W., Sanchez Dafun, A., Gavalda, S., Quémard, A., Marcoux, J., Waldo, G. S., G'uilhot, C., & Mourey, L. (2022). Solution structure of the type I polyketide synthase Pks13 from Mycobacterium tuberculosis. *BMC Biology*, 20(1), 254. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01337-9>
12. Bories, P., Rima, J., Tranier, S., Marcoux, J., Grimoire, Y., Tomaszczyk, M., Launay, A., Fata, K., Marrakchi, H., Burlet-Schiltz, O., Mourey, L., Ducoux-Petit, M., Bardou, F., Bon, C., & Quémard, A. (2024). HadBD dehydratase from Mycobacterium tuberculosis fatty acid synthase type II: A singular structure for a unique function. *Protein Science*, 33(4), e4964. <https://doi.org/10.1002/pro.4964>
13. Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W264–W271. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
14. Chebaiki, M. (2023). Étude de nouveaux inhibiteurs de la protéine InhA de Mycobacterium tuberculosis découverts par chimie clic in situ [Doctoral dissertation, Université Toulouse 3 – Paul Sabatier]. HAL. <https://theses.hal.science/tel-04113330v1>
15. Chouhan, M., Tiwari, P. K., Mishra, R., Gupta, S., Kumar, M., Almuqri, E. A., Ibrahim, N. A., Basher, N. S., Chaudhary, A. A., Dwivedi, V. D., Verma, D., & Kumar, S. (2024). Unearthing phytochemicals as natural inhibitors for pantothenate synthetase in Mycobacterium tuberculosis: A computational approach. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1403900. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1403900>
16. Chowdhury, K., Ahmad, R., Sinha, S., Dutta, S., & Haque, M. (2023). Multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB) among children: Where we stand now. *Cureus*, 15(11), e35154. <https://doi.org/10.7759/cureus.35154>
17. Diacon, A. H., Barry, C. E., III, Carlton, A., Chen, R. Y., Davies, M., de Jager, V., Fletcher, K., Koh, G. C. K. W., Kontsevaya, I., Heyckendorf, J., Lange, C., Reimann, M., Penman, S. L., Scott, R., Maher-Edwards, G., Tiberi, S., Vlasakakis, G., Upton, C. M., & Barros-Aguirre, D. (2024). A first-in-class leucyl-tRNA synthetase inhibitor, ganfeborole, for

Références bibliographiques

- rifampicin-susceptible tuberculosis: A phase 2a open-label, randomized trial. *Nature Medicine*, 30(3), 896–904. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02829-7>
18. Dong, L., Qi, H., Zhu, Y., Yang, Y., Zhao, Y., Zhang, S., Su, Y., Yue, T., Du, X., Lei, H., & Yang, Y. (2024). Identification of IspD as a novel target for tuberculosis treatment using compound M6. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1461227. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1461227>
19. Dulsat, J., López-Nieto, B., Estrada-Tejedor, R., & Borrell, J. I. (2023). Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments. *Molecules*, 28(2), 776. <https://doi.org/10.3390/molecules28020776>
20. Falcão, V. C. d. A., Czczotz, A. d. M., Alam, M. M., Park, K.-H. P., Heo, J., Woo, M., Camini, A. M., Timmers, L. F. S. M., Shum, D., Perelló, M. A., Basso, L. A., Machado, P., Bizarro, C. V., & Delorme, V. (2024). Identification and characterization of new structural scaffolds modulating the activity of Mycobacterium tuberculosis dihydroneopterin aldolase (FolB) in vitro. *Frontiers in Tropical Diseases*. <https://doi.org/10.3389/ftd.2024.1402321>
21. Farnia, P., Besharati, S., Farina, P., Ayoubi, S., Marjani, M., Ghanavi, J., Tabarsi, P., & Velayati, A. A. (2024). The role of efflux pumps transporter in multi-drug resistant tuberculosis: Mycobacterial membrane protein (MmpL5). *Indian Journal of Mycobacteriology*, 39(2), 123–130. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_3724
22. Gill, C. M., Dolan, L., Piggott, L. M., & McLaughlin, A. M. (2022). New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. *Breathe*, 18, Article 210149. <https://doi.org/10.1183/20734735.0149-2021>
23. Gries, R., Dal Molin, M., Chhen, J., van Gumpel, E., Dreyer, V., Niemann, S., & Rybniker, J. (2023). Characterization of two novel inhibitors of the Mycobacterium tuberculosis cytochrome bc1 complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(6), e00251-23. <https://doi.org/10.1128/aac.00251-23>
24. Gualano, G., Musso, M., Mencarini, P., Mosti, S., Cerva, C., Vittozzi, P., Mazzarelli, A., Cannas, A., Navarra, A., Ianniello, S., Faccendini, P., & Palmieri, F. (2025). Safety and effectiveness of BpaL-based regimens to treat multidrug-resistant TB: First experience of an Italian tuberculosis referral hospital. *Antibiotics*, 14(1), Article 7. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010007>
25. Hernandez, R. D., Genio, F. A. F., Casanova, J. R., Conato, M. T., & Paderes, M. C. (2023). Antiproliferative Activities and SwissADME Predictions of Physicochemical Properties of Carbonyl Group-Modified Rotenone Analogues. *ChemistryOpen*, 13(e202300087). <https://doi.org/10.1002/open.202300087>

Références bibliographiques

26. Hiebert, M., Sharma, M. K., Rabb, M., Karlowsky, L., Bergman, K., & Soualhiné, H. (2024). Mutations in embB406 are associated with low-level ethambutol resistance in Canadian *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antibiotics*, 13(7), 624. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070624>
27. Holzheimer, M., Buter, J., & Minnaard, A. J. (2021). Chemical synthesis of cell wall constituents of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemical Reviews*, 121, 9554–9643. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00043>
28. Jacobo-Delgado, Y. M., Rodríguez-Carlos, A., Serrano, C. J., & Rivas-Santiago, B. (2023). *Mycobacterium tuberculosis* cell-wall and antimicrobial peptides: A mission impossible? *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1194923. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1194923>
29. Jadhav, P. B., Wagh, S. V., & Dabhade, M. P. (2025). Design, Synthesis, in silico Molecular Docking, ADMET Analysis and in vitro Antibacterial Activity of Pyranopyrazole Derivatives as Potent Glucosamine-6-Phosphate Synthase Inhibitor. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 15(3), 873–887. <https://doi.org/10.5530/ijpi.20250157>
30. James, L. P., Klaassen, F., Sweeney, S., Furin, J., Franke, M., Yaesoubi, R., et al. (2024). Impact and cost-effectiveness of the 6-month BpaLM regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in Moldova: A mathematical modeling analysis. *PLOS Medicine*, 21(5), e1004401. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004401>
31. Johnston, H. E., Batt, S. M., Brown, A. K., Savva, C. G., Besra, G. S., & Fütterer, K. (2024). Cryo-electron microscopy structure of the di-domain core of *Mycobacterium tuberculosis* polyketide synthase 13, essential for mycobacterial mycolic acid synthesis. *Microbiology*, 170(4), 001505. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001505>
32. Khan, M. M., Ahmad, P., Akhtar, S., Islam, A., & Ahmad, S. (2022). Prediction of QcrB inhibition as a measure of antitubercular activity with machine learning protocols. *Frontiers in Chemistry*, 10, 905971. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.905971>
33. Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2025). PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*, 53, D1516–D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>
34. Kumar, N., Srivastava, R., Mongre, R. K., Mishra, C. B., Kumar, A., Khatoon, R., Banerjee, A., Ashraf-Uz-Zaman, M., Singh, H., Lynn, A. M., Lee, M.-S., & Prakash, A. (2022). Identifying the novel inhibitors against the mycolic acid biosynthesis pathway target “mtFabH” of *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology*, 13, Article 818714. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.818714>

Références bibliographiques

35. Martis, G. J., & Gaonkar, S. L. (2025). Advances in isoxazole chemistry and their role in drug discovery. *RSC Advances*, 15(8213), 8213–8243. <https://doi.org/10.1039/D4RA08339C>
36. Matteo, M. J., Latini, M. C., Martinovic, D. N., & Bottiglieri, M. (2024). Update of diagnostic methods in tuberculosis (TB). *Revista Argentina de Microbiología*, 57, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2024.12.008>
37. Meunier, E. (2023). Impact des mutations naturelles de la protéine senseur du système de régulation à deux composants PhoPR sur la virulence et la transmission des bacilles de la tuberculose [Doctoral dissertation, Université Toulouse 3 – Paul Sabatier]. HAL open science <https://theses.hal.science/tel-04323077v1>
38. Mousavi-Sagharghi, S. M. A., Ghorbani, A., Meskini, M., & Siadat, S. D. (2025). Historical examination of tuberculosis; from ancient affliction to modern challenges. *Journal of Infection and Public Health*, 18, Article 10259. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.102649>
39. Nasiri, M. J., & Venketaraman, V. (2025). Advances in host-pathogen interactions in tuberculosis: Emerging strategies for therapeutic intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1621. <https://doi.org/10.3390/ijms26031621>
40. Ngidi, N. T. P., Machaba, K. E., & Mhlongo, N. N. (2022). In Silico Drug Repurposing Approach: Investigation of Mycobacterium tuberculosis FadD32 Targeted by FDA-Approved Drugs. *Molecules*, 27(668). <https://doi.org/10.3390/molecules27030668>
41. Nono, V. N., Nantia, E. A., Mutshembele, A., Teagho, S. N., Simo, Y. W. K., Takong, B. S., Djieugoue, Y. J., Assolo, Y. P., Ongboulal, S. M., Awungafac, S. N., Eyangoh, S., Mensah, E., Makhado, N. A., & Donfack, V. F. D. (2025). Prevalence of katG and inhA mutations associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Cameroon. *BMC Microbiology*, 25(1), Article 181. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-03816-9>
42. North, E. J., Schwartz, C. P., Zgurskaya, H. I., & Jackson, M. (2023). Recent advances in mycobacterial membrane protein Large 3 inhibitor drug design for mycobacterial infections. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 18(9), 1059–1074. <https://doi.org/10.1080/17460441.2023.2218082>
43. Odhar, H. A., Hashim, A. F., Ahjel, S. W., & Humadi, S. S. (2024). Virtual screening of FDA-approved drugs by molecular docking and dynamics simulation to recognize potential inhibitors against Mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase enzyme. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 16(1), 49473. <https://doi.org/10.22159/ijap.2024v16i1.49473>

Références bibliographiques

44. Panda, D., Chowdhury, A., Laskar, M. A., & Choudhury, M. D. (2022). Molecular designing and virtual screening based drug design for MABA enzyme of Mycobacterium tuberculosis. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(7), 870–873. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22167870>
45. Priya, M., Gupta, S. K., Koundal, A., Kapoor, S., Tiwari, S., Kidwai, S., de Carvalho, L. P. S., Thakur, K. G., Mahajan, D., Sharma, D., Kumar, Y., & Singh, R. (2025). Itaconate mechanism of action and dissimilation in Mycobacterium tuberculosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 122(20), e2423114122. <https://doi.org/10.1073/pnas.2423114122>
46. Recchia, D., Stelitano, G., Egorova, A., Biffignandi, G. B., Savková, K., Kafková, R., HusZar, S., Cerrato, A. M., Slayden, R. A., Cummings, J. E., Whittel, N., Baum, A. A., Robertson, G. T., Rank, L., Urbina, F., Lane, T. R., Ekins, S., Riabova, O., Kazakova, E., Mikusová, K., Sasser, D., Degiacomi, G., Chiarelli, L. R., Makarov, V., & Pasca, M. R. (2025). Mycobacterium Tuberculosis Sulfate Ester Dioxygenase Rv3406 Is Able to Inactivate the RCB18350 Compound. *ACS Infectious Diseases*, 11(4), 986–997. <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.4c01030>
47. Rehman, Z. U., Najmi, A., & Zoghebi, K. (2024). Insights into the effects of ligand binding on leucyl-tRNA synthetase inhibitors for tuberculosis: In silico analysis and isothermal titration calorimetry validation. *Biomolecules*, 14(6), 711. <https://doi.org/10.3390/biom14060711>
48. Rose, Y., Duarte, J. M., Lowe, R., Segura, J., Bi, C., Bhikadiya, C., Chen, L., Bittrich, S., Burley, S. K., & Westbrook, J. D. (2020). RCSB Protein Data Bank: Architectural Advances Towards Integrated Searching and Efficient Access to Macromolecular Structure Data from the PDB Archive. *Journal of Molecular Biology*, 433(1), 166704. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.003>
49. Roskoski, (2023). Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological Research*, 191, 106774. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106774>
50. Rossini, N. D. O., & Dias, M. V. B. (2022). Mutations and insights into the molecular mechanisms of resistance of Mycobacterium tuberculosis to first-line drugs. *Genetics and Molecular Biology*, 46(Suppl. 2), e20220261. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2022-0261>

Références bibliographiques

51. Saeed, D. K., Shakoor, S., Abdul Razzak, S., Hasan, Z., Sabzwari, S. F., Azizullah, Z., Kanji, A., Nasir, A., Shafiq, S., Ghanchi, N. K., & Hasan, R. (2022). Variants associated with bedaquiline (BDQ) resistance identified in Rv0678 and efflux pump genes in Mycobacterium tuberculosis isolates from BDQ naïve TB patients in Pakistan. *BMC Microbiology*, 22, Article 295. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02475-4>
52. Sahoo, S. K., Ommi, O., Maddipati, S., Singh, P., Ahmad, M. N., Kaul, G., Nanduri, S., Dasgupta, A., Chopra, S., & Yaddanapudi, V. M. (2022). Isoxazole carboxylic acid methyl ester-based urea and thiourea derivatives as promising antitubercular agents. *Molecular Diversity*. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10543-0>
53. Sankar, J., Chauhan, A., Singh, R., & Mahajan, D. (2024). Isoniazid: Historical development, metabolism associated toxicity and a perspective on its pharmacological improvement. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1441147. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1441147>
54. Schwartz, Y., Vyazovaya, A., Tursunova, N., & Mokrousov, I. (2025). Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology and clinical course of tuberculosis: Expected and paradoxical consequences. *BMC Infectious Diseases*, 25, 417. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-09479-x>
55. Senelle, G. (2024). Exploiter l'intégralité des données de séquençage de Mycobacterium tuberculosis pour une meilleure compréhension de la résistance aux antibiotiques [Doctoral dissertation, Université Bourgogne Franche-Comté]. HAL. <https://theses.hal.science/tel-04916855v1>
56. Sinha, A., Klebe, R., Rekart, M. L., Alvarez, J. L., Skrahina, A., Yatskevich, N., ... & Saunders, M. J. (2025). The effectiveness and safety of Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BpaL)-based regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in non-trial settings: A prospective cohort study in Belarus and Uzbekistan. *Clinical Infectious Diseases*, *ciaf035*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf035>
57. Société Algérienne de Pneumologie et de Phthisiologie. (2024, 24 mars). 24 mars : Journée mondiale de la lutte contre la tuberculose. <https://www.sapp.dz/24-mars-journee-mondiale-de-la-lutte-contre-la-tuberculose>
58. Sonu, T. K., Gautam, G. K., Mishra, A. K., Parveen, B. R., Kumar, A., Singh, M., & Singh, H. (2024). Synthesis, characterization, molecular docking and pharmacological evaluation of isoxazole derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Heliyon*, 10(e0240300). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e0240300>

Références bibliographiques

59. Su, C. C., Klenotic, P. A., Cui, M., Lyu, M., Morgan, C. E., & Yu, E. W. (2021). Structures of the mycobacterial membrane protein MmpL3 reveal its mechanism of lipid transport. *PLOS Biology*, 19(11), e3001370. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001370>
60. Tamhaev, R. (2024). Conception, synthèse et caractérisation de dérivés diaryl éthers inhibiteurs de l'enzyme InhA de *Mycobacterium tuberculosis*: Vers de nouveaux agents antituberculeux [Doctoral dissertation, Université Toulouse III – Paul Sabatier]. HAL. <https://theses.hal.science/tel-04675657v1>
61. UCSF Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics. (2025). UCSF Chimera. <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>
62. Van der Niet, S., Green, K. D., Schimmel, I. M., de Bakker, J., Lodder, B., Reits, E. A., Garneau-Tsodikova, S., & van der Wel, N. N. (2024). Zafirlukast Induces DNA Condensation and Has Bactericidal Effect on Replicating *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 68, Article e00029-24. <https://doi.org/10.1128/aac.00029-24>
63. Wang, H., Liu, D., & Zhou, X. (2024). Effect of mycolic acids on host immunity and lipid metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, Article 396. <https://doi.org/10.3390/ijms25010396>
64. Wang, K., Deng, Y., Cui, X., Chen, M., Ou, Y., Li, D., Guo, M., & Li, W. (2023). PartA regulates isoniazid resistance by mediating mycolic acid synthesis and controls biofilm formation by affecting lipid synthesis in mycobacteria. *Spectrum*, 11(3). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00928-23>

