

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

تلمسان – جامعة أبو بكر بلقايد

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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

Département de BIOLOGIE



Laboratoire antibiotiques antifongiques ; physico-chimie synthèse et activité biologique

MÉMOIRE

Présenté par : **Hamdi Fatima Zohra**

En vue de l'obtention du **Diplôme de MASTER**

En Sciences biologiques

Spécialité : **Biochimie**

Thème

Identification *in Silico* de Nouveaux Inhibiteurs de la Protéine KEAP1

Soutenu le 30/06/2026, devant le jury composé de :

Président : Mme Belkacem Nacéra	Maître de conférences A	Université de Tlemcen
Encadrante : Mme Sari-Belkherroubi Lamia	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice : Mme Benmansour Meriem	Maître de conférences A	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2025/2026

Remerciements

En premier lieu, je remercie Allah, le Tout-Puissant, de m'avoir donné la santé, la force, la patience et la détermination qui m'ont permis de mener ce travail à son terme.

J'exprime ma profonde gratitude à mon encadrante, Professeur Mme Sari-Belkherroubi Lamia, enseignante-chercheuse au Département de Biologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie ainsi que des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université de Tlemcen, pour son encadrement de qualité, ses précieux conseils et sa disponibilité tout au long de ce travail. Sa rigueur scientifique, son soutien constant, sa bienveillance et son dévouement ont grandement contribué à l'aboutissement de ce mémoire.

J'exprime également ma profonde reconnaissance aux membres du jury :

Professeur Mme Belkacem Nacera pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury et pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à mon travail.

Docteure Mme Benmansour-Benguella Meriem Maître de conférences A au département de biologie, pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire et pour ses remarques pertinentes.

J'adresse également mes sincères remerciements à l'ensemble des enseignants du Département de Biologie pour la qualité de leur enseignement, leur disponibilité ainsi que leur accompagnement tout au long de mon parcours universitaire. Leur engagement et leur dévouement ont contribué de manière significative à ma formation académique et scientifique.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail par leur soutien, leurs encouragements et leur aide précieuse. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

Dédicace



Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma
remise de diplôme et ma joie

A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le
fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié, **Maman.**

A celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui
était toujours à mes cotés pour me soutenir et m'encourager, **Papa.**

A mes chers petits frères.

A moi-même,

A celle qui n'a jamais abandonné, qui a cru en ses rêves malgré les nuits fatigue et les moments
de doute.

A toute ma famille et à mes amis,

Pour leurs soutiens indéfectibles, leurs encouragement constants, je leur adresse ma profonde
gratitude.

Fatima zohra

Résumé

Le stress oxydatif est impliqué dans le développement de nombreuses pathologies et constitue une cible majeure dans la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques. La voie de signalisation Keap1-Nrf2 représente l'un des principaux mécanismes cellulaires de défense contre les dommages oxydatifs. Dans ce contexte, la présente étude a été réalisée afin d'évaluer le potentiel d'interaction de plusieurs médicaments avec la protéine Keap1 à travers ses structures cristallographiques 5FNU et 8PKW, en utilisant l'approche de docking moléculaire.

Les simulations de docking ont permis d'identifier les composés présentant les meilleures affinités de liaison vis-à-vis des structures étudiées. Pour la structure cristallographique 5FNU, le Sorafenib a montré la plus forte affinité de liaison avec une énergie de $-9,7$ kcal/mol, suivi du Lenvatinib ($-9,5$ kcal/mol) et du Methotrexate ($-9,4$ kcal/mol). Concernant la structure cristallographique 8PKW, le Methotrexate a présenté la meilleure affinité de liaison avec une énergie de $-6,7$ kcal/mol, tandis que le Sorafenib et le Lenvatinib ont affiché des valeurs identiques de $-6,3$ kcal/mol. L'analyse des interactions protéine-ligand a également mis en évidence plusieurs résidus d'acides aminés impliqués dans la stabilisation des complexes formés.

Les résultats obtenus suggèrent que le Sorafenib, le Lenvatinib et le Methotrexate possèdent un potentiel intéressant pour interagir avec la protéine Keap1. Ces composés pourraient ainsi constituer des molécules prometteuses pour la modulation de la voie Keap1-Nrf2 et méritent des investigations expérimentales complémentaires afin de confirmer leur activité biologique.

Mots clés : KEAP1, NRF2, inhibiteurs, repositionnement, stress oxydatif.

Abstract

Oxidative stress is involved in the development of numerous diseases and represents a major target in the search for new therapeutic strategies. The Keap1–Nrf2 signaling pathway is one of the main cellular defense mechanisms against oxidative damage. In this context, the present study was conducted to evaluate the interaction potential of several drugs with the Keap1 protein using its crystallographic structures, 5FNU and 8PKW, through a molecular docking approach.

The docking simulations identified the compounds exhibiting the highest binding affinities toward the studied structures. For the 5FNU crystal structure, Sorafenib showed the strongest binding affinity with a binding energy of -9.7 kcal/mol, followed by Lenvatinib (-9.5 kcal/mol) and Methotrexate (-9.4 kcal/mol). Regarding the 8PKW crystal structure, Methotrexate exhibited the highest binding affinity with a binding energy of -6.7 kcal/mol, whereas Sorafenib and Lenvatinib showed identical values of -6.3 kcal/mol. Protein–ligand interaction analysis also revealed several amino acid residues involved in stabilizing the formed complexes.

The obtained results suggest that Sorafenib, Lenvatinib, and Methotrexate have promising potential to interact with the Keap1 protein. These compounds may therefore represent promising candidates for modulating the Keap1–Nrf2 signaling pathway and deserve further experimental investigations to confirm their biological activity.

Keywords: Keap1, Nrf2, inhibitors, drug repositioning, oxidative stress.

الملخص

يُعدّ الإجهاد التأكسدي من العوامل الرئيسية المساهمة في تطور العديد من الأمراض، كما يمثل هدفاً مهماً في البحث عن استراتيجيات علاجية جديدة. ويُعتبر مسار الإشارة Keap1-Nrf2 أحد أهم الآليات الخلوية الدفاعية ضد الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي. وفي هذا السياق، أُجريت هذه الدراسة بهدف تقييم قدرة عدة أدوية على التفاعل مع بروتين Keap1 باستخدام بنيتيه البلوريين 5FNU و8PKW، وذلك بالاعتماد على تقنية الإرساء الجزيئي. (Molecular Docking)

أُتاحت عمليات الإرساء الجزيئي تحديد المركبات التي أظهرت أفضل ألفة ارتباط مع البنى المدروسة. ففيما يتعلق بالبنية البلورية 5FNU، أظهر دواء Sorafenib أعلى ألفة ارتباط بطاقة بلغت 9.7- كيلو كالوري/مول، يليه 9.5- Lenvatinib كيلو كالوري/مول (ثم 9.4-). أما بالنسبة للبنية البلورية 8PKW، فقد أظهر Methotrexate أفضل ألفة ارتباط بطاقة بلغت 6.7- كيلو كالوري/مول، في حين سجل كل من Sorafenib وLenvatinib قيمة متساوية بلغت 6.3- كيلو كالوري/مول. كما أبرز تحليل تفاعلات البروتين-الربيط (Protein-Ligand) وجود عدة بقايا من الأحماض الأمينية ساهمت في استقرار المعقدات المتكونة.

تشير النتائج المتحصل عليها إلى أن Sorafenib وLenvatinib وMethotrexate تمتلك قدرة واعدة على التفاعل مع بروتين Keap1. وبالتالي، قد تمثل هذه المركبات مرشحات واعدة لتعديل مسار الإشارة Keap1-Nrf2، إلا أنها تستوجب إجراء المزيد من الدراسات التجريبية للتحقق من نشاطها البيولوجي.

الكلمات المفتاحية: KEAP1 ، NRF2 ، المثبطات، إعادة توظيف الأدوية، الإجهاد التأكسدي.

Liste des tableaux

Tableau 1: quelques inhibiteurs de KEAP1.....	12
Tableau 2 : Les données PDB des protéines cibles.	17
Tableau 3: Les ligands sélectionnés pour le repositionnement	18
Tableau 4: La structure 3D des inhibiteurs sélectionnés (PubChem).....	19
Tableau 5: Structures 3D des ligands co-cristallisées avec les protéines cibles (PubChem)	21
Tableau 6: La boîte Grid box des protéines.....	23
Tableau 7: Résultats de docking moléculaire pour les ligands testés avec la protéine cible 5FNU	25
Tableau 8: Résultats de docking moléculaire pour les ligands testés avec la protéine cible 8PKW	26
Tableau 9: Résultats d'interactions des ligands étudiés avec le site actif de la protéine 5FNU...	41
Tableau 10: Résultats d'interactions des ligands étudiés avec le site actif de la protéine 8PKW	56
Tableau 11: Résidus d'acides aminés communs aux ligands dans le site actif de la protéine KEAP1 (5FNU)	64
Tableau 12: Résidus d'acides aminés communs aux ligands dans le site actif de la protéine KEAP1(8PKW).....	65

Liste des figures

Figure 1: Structure de la protéine KEAP1(Panda et al., 2022).....	3
Figure 2: Représentation Schématique de la structure de la protéine NRF2 (Claudia Tonelli et al., 2017).	4
Figure 3: Modèles structuraux et dynamiques de l'interaction KEAP1–NRF2 (Chen et al., 2025).	5
Figure 4: Effets neuroprotecteurs de l'activation de NRF2 dans les maladies neurodégénératives (Brandes & Gray, 2020).....	6
Figure 5: Rôle de la voie KEAP1-NRF2 dans les maladies respiratoires (M. Zhang et al., 2024)	7
Figure 6: Rôle de la voie KEAP1-NRF2 dans les cellules tumorales (Chen et al., 2024).....	8
Figure 7: Les mécanismes moléculaires de la voie KEAP1-NRF2 montrant l'effet des inhibiteurs directs d'interactions protéine-protéine (ARE, élément de réponse antioxydant ; BTB, domaine bric-a-brac ; CRL, Cullin RING ligases ; CUL3, cullin 3 ; IVR, région intermédiaire ; KEAP1, protéine ECH associée de type kelch 1 ; NRF2, facteur nucléaire-érythroïde 2 p45 facteur lié à 2 ; RBX1, protéine RING-box 1 ; ROS, espèces réactives d'oxygène ; sMAF, petit homologue musculoapo-aponevrotique de fibrosarcome ; Ub, ubiquitine) (Crisman et al, 2023).....	10
Figure 8: mécanisme inhibiteur des PROTACs sur la voie KEAP1/NFR2 (BRD4 : Bromodomain-containing protein 4 ; FAK : Focal Adhesion Kinase ; KEAP1 : Kelch-like ECH-associated protein 1 ; CRBN : Cereblon ; CUL3 : Cullin 3 ; CRL4A : Cullin-RING Ligase 4A ; DDB1 : DNA Damage-specific DNA-binding protein 1 ; RBX1 : RING-box protein 1 ; E2 : enzyme de conjugaison de l'ubiquitine ; Ub : ubiquitine) (Du et al., 2022)	11
Figure 9: Structures tridimensionnelles des cibles keap1 (A: 5FNU et B : 8PKW).....	16
Figure 10: Structure 3D des récepteurs préparée par Chimera	18
Figure 11: Représentation d'interaction entre l'inhibiteur L6I et le site actif de la protéine 5FNU	28
Figure 12: Représentation d'interaction entre l'inhibiteur ZK2 et le site actif de la protéine 5FNU	29
Figure 13: Représentation d'interaction entre Sorafenib et le site actif de la protiene 5FNU	30
Figure 14: Représentation d'interaction entre Lenvatinib et le site actif de la protéine 5FNU	31

Figure 15: Représentation d'interaction entre Methotrexate et le site actif de la protéine 5FNU	32
Figure 16: Représentation d'interaction entre Elagolix et le site actif de la protéine 5FNU.....	33
Figure 17: Représentation d'interaction entre Trelagliptine et le site actif de la protéine 5FNU.	34
Figure 18: Représentation d'interaction entre Bepotastine et le site actif de la protéine 5FNU ..	35
Figure 19: Représentation d'interaction Fimasartan entre et le site actif de la protéine 5FNU ...	36
Figure 20: Représentation d'interaction Topiramate entre et le site actif de la protéine 5FNU ...	37
Figure 21: Représentation d'interaction Rizatriptan entre et le site actif de la protéine 5FNU ...	38
Figure 22: Représentation d'interaction Sultiame entre et le site actif de la protéine 5FNU	39
Figure 23: Représentation d'interaction Ledipasvir entre et le site actif de la protéine 5FNU	40
Figure 24: Représentation d'interaction entre ligand ZK2 et le site actif de la protéine 8PKW ..	45
Figure 25: Représentation d'interaction entre ligand L6I et le site actif de la protéine 8PKW	46
Figure 26 : Représentation d'interaction entre Methotrexate et le site actif de la protéine 8PKW	47
Figure 27: Représentation d'interaction entre Sorafenib et le site actif de la protéine 8PKW	47
Figure 28: Représentation d'interaction entre Lenvatinib et le site actif de la protéine 8PKW ...	48
Figure 29: Représentation d'interaction entre Trelagliptine et le site actif de la protéine 8PKW	49
Figure 30: Représentation d'interaction entre Elagolix et le site actif de la protéine 8PKW	50
Figure 31: Représentation d'interaction entre Bépôtastine et le site actif de la protéine 8PKW .	51
Figure 32: Représentation d'interaction entre Fimasartan et le site actif de la protéine 8PKW...	52
Figure 33: Représentation d'interaction entre Topiramate et le site actif de la protéine 8PKW ..	53
Figure 34: Représentation d'interaction entre Rizatriptan et le site actif de la protéine 8PKW...	54
Figure 35: Représentation d'interaction entre Sultiame et le site actif de la protéine 8PKW	55
Figure 36: Représentation d'interaction entre Ledipasvir et le site actif de la protéine 8PKW ...	56

Sommaire

Synthèse bibliographique	1
Matériel et méthod	13
1.Matériel	14
1.1.Logiciels	14
1.1.1.UCSF Chimera	14
1.1.2.AutoDock Vina	14
1.1.3.Dock Prep	14
1.1.4.BIOVIA Discovery Studio Visualizer	15
1.2.Banques de données	15
1.2.1.PDB (Protein Data Bank)	15
1.2.2.Pubchem	15
2.Méthodes	15
2.1.Préparation des protéines cibles	15
2.2.Choix et Préparation des ligands	18
Résultats et discussion	24
1.Docking moléculaire	25
2.Interactions moléculaires	27
2.1.Interactions moléculaires avec la protéine cible 5FNU	27
2.1.1.Interaction avec L6I	27
2.1.2.Interaction avec ZK2	28
2.1.3.Interaction avec Sorafenib	29
2.1.4.Interaction avec Lenvatinib	30
2.1.5.Interaction avec Methotrexate	31
2.1.6.Interaction avec Elagolix	32
2.1.7.Interaction avec Trelagliptine	33
2.1.8.Interaction avec Bepotastine	34
2.1.9.Interaction avec le Fimasartan	35
2.1.10.Interaction avec le Topiramate	36
2.1.11.Interaction avec le Rizatriptan	37
2.1.12.Interaction avec le Sultiame	38
2.1.13.Interaction avec le Ledipasvir	39
2.2.Interactions moléculaires avec la protéine cible 8PKW	45

2.2.1. Interaction avec ZK2	45
2.2.2. Interaction avec L6I	45
2.2.3. Interaction avec le Methotrexate	46
2.2.4. Interaction avec le Sorafenib	47
2.2.5. Interaction avec le Lenvatinib	48
2.2.6. Interaction avec le Trelagliptine	48
2.2.7. Interaction avec Elagolix	49
2.2.8. Interaction avec le Bépotastine	50
2.2.9. Interaction avec le Fimasartan	51
2.2.10. Interaction avec le Topiramate	52
2.2.11. Interaction avec le Rizatriptan	53
2.2.12. Interaction avec le Sultiame	54
2.2.13. Interaction avec le Ledipasvir	55
3. Analyse des profils d'interactions impliqués dans la fixation des ligands aux sites catalytiques ...	63
4. Analyse comparative des interactions impliqués dans la fixation des ligands étudiés et ligands co-cristallisés aux sites catalytiques de la protéine du domaine Keap1-Kelch	67
Conclusion	69
Références bibliographiques	71

Synthèse bibliographique

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les capacités de défense antioxydants de l'organisme (Kumar, 2024). Ces ROS regroupent des dérivés radicalaires, tels que l'anion superoxyde et le radical hydroxyle, ainsi que des composés non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (Wang et al., 2025). Générées en conditions physiologiques ou pathologiques par diverses sources cellulaires (Yu et Xiao, 2021), elles proviennent du métabolisme basal de l'oxygène ou de facteurs environnementaux tels que les rayonnements ultraviolets, la pollution, les métaux lourds et les traitements anticancéreux (Jin et Kang, 2024)

Le stress oxydatif module diverses voies de signalisation cellulaires, telles que NF- κ B, MAPK, AMPK et PI3K/Akt, qui participent activement à la réponse adaptative de la cellule. Néanmoins, l'axe constitué par le facteur de transcription NRF2 (*Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2*) et son répresseur, la protéine KEAP1 (*Kelch-like ECH-associated Protein 1*) se distingue par sa capacité à orchestrer une réponse antioxydante hautement spécifique et finement régulée (Bayrak et al., 2026; (Boonserm et al., 2026). Découvert en 1994, NRF2 est établi comme le régulateur central de la réponse cellulaire face aux agressions oxydatives. KEAP1, identifiée ultérieurement comme son inhibiteur direct, agit également comme un capteur redox moléculaire grâce à ses résidus cystéine hautement réactifs aux agents oxydants et électrophiles. Ainsi, la voie de signalisation KEAP1/NRF2 constitue un mécanisme homéostatique crucial, orchestrant l'expression d'un large réseau de gènes dédiés à la cytoprotection et à la survie cellulaire (Ulasov et al., 2022)

La protéine humaine **KEAP1** (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) est une protéine adaptatrice de substrat d'environ 69 kDa, appartenant à la famille structurale *BTB-Kelch* et agissant comme le principal régulateur négatif du facteur de transcription NRF2 (Richardson et al, 2018). Cette macromolécule renferme 27 résidus cystéine, dont la majorité est directement exposée aux réactions d'oxydoréduction ou à la conjugaison avec des composés électrophiles. La réactivité des groupements thiols portés par ces cystéines varie selon leur environnement biochimique local et fluctue en fonction de la nature des inducteurs (Dinkova-Kostova et al, 2017). Ce mécanisme répond au concept du « code cystéine », un modèle de régulation moléculaire qui permet à KEAP1 d'agir comme un capteur hautement sensible, assurant un contrôle précis et différencié des réponses cellulaires face à diverses formes de stress (Dinkova-Kostova et al., 2017 ; Kansanen et al, 2013).

Sur le plan structural, la protéine **KEAP1** est organisée en plusieurs domaines fonctionnels distincts (figure1) :

- une région régulatrice N-terminale (NTR),
- un domaine **BTB** (*Broad complex, Tramtrack and Bric-à-Brac*),
- une région intermédiaire **IVR** (*Intervening Region*),
- un domaine **Kelch** également désigné sous le nom de domaine à doubles répétitions de glycine (**DGR**) responsable de l'interaction physique avec NRF2
- et une région régulatrice C-terminale (CTR).

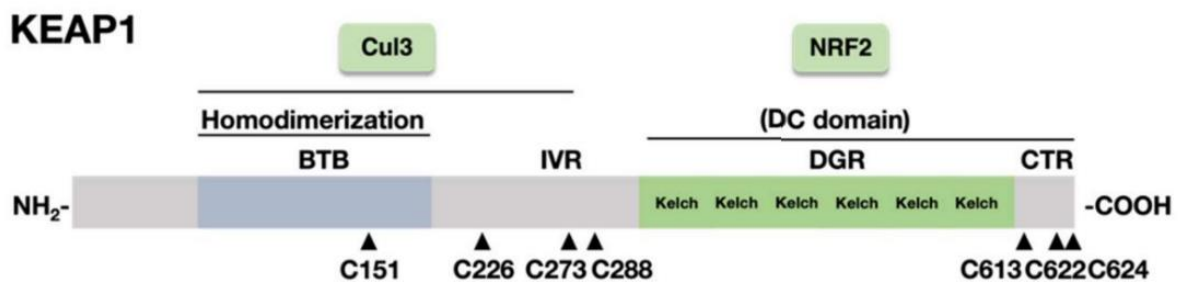


Figure 1: Structure de la protéine KEAP1(Panda et al., 2022).

Bien que KEAP1 soit majoritairement séquestrée dans le cytoplasme avec une distribution périnucléaire marquée, elle maintient un trafic nucléocytoplasmique dynamique et continu (Z. Zhang et al., 2026).

La compartimentation et la dynamique subcellulaire de KEAP1 déterminent son activité biologique (Velichkova et Hasson, 2005). En conditions basales, KEAP1 séquestre et orchestre la dégradation de NRF2 dans le cytoplasme (Itoh et al., 1999). Sous l'effet d'un stress, sa redistribution spatiale permet la translocation nucléaire de NRF2 et la transactivation des gènes antioxydants (Nguyen et al., 2009). Ce rôle de pivot de l'homéostasie redox confère à KEAP1 une fonction majeure de suppresseur de tumeur (Kansanen et al., 2013). Sa régulation intègre un contrôle multiniveau sophistiqué associant des altérations génétiques, des modifications post-traductionnelles et des mécanismes épigénétiques, tels que l'hyperméthylation de son promoteur (Guo et al., 2015; Taguchi et Yamamoto, 2017).

Sur le plan biochimique, elle fonctionne comme une protéine adaptatrice de substrat, s'associant à la **Culline-3 (Cul3)** pour former un complexe ubiquitine ligase E3 multi-sous-unitaire destiné à cibler la dégradation de NRF2 (Panda et al., 2022).

Le facteur de transcription NRF2 (figure2) joue un rôle central dans la régulation de l'expression des enzymes antioxydantes, et aussi dans la préservation de l'équilibre redox cellulaire en identifiant et en ajustant le degré de stress oxydatif. Il s'agit d'un facteur de transcription nucléaire qui se localise dans le cytoplasme, où il s'attache au cytosquelette et à différentes protéines, notamment à KEAP1 (Yu & Xiao, 2021).

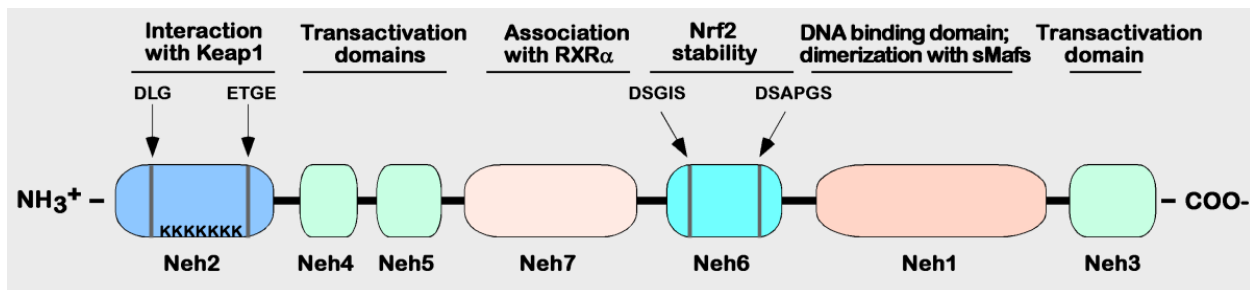


Figure 2: Représentation Schématique de la structure de la protéine NRF2 (Claudia Tonelli et al., 2017).

Dans des conditions physiologiques, KEAP1 contrôle de manière rigoureuse NRF2, induisant son ubiquitylation et sa décomposition par le protéasome, ce qui permet le maintien de niveaux bas de NRF2 et de ses gènes cibles (Zhou et al., 2025).

KEAP1 interagit avec le domaine Neh2 (NRF2-ECH homology domain 2) de NRF2, qui est associé à un domaine de dégradation. Le rapport stœchiométrique du complexe KEAP1–NRF2 est de 2:1 (Tong et al., 2006), ce qui signifie qu'un dimère de KEAP1 se combine avec une seule molécule de NRF2. Une protéine NRF2 singulière se lie au dimère de KEAP1 par le biais de deux motifs : un motif ETGE et un motif DLGex. Ce processus de reconnaissance bilatérale entre le domaine Neh2 de NRF2 et le dimère de KEAP1 est crucial pour assurer une ubiquitination efficace de NRF2 (Fukutomi et al., 2014; Horie et al. 2021).

Lorsqu'il est exposé au stress oxydatif et électrophile, NRF2 s'amasse dans le noyau sans changer significativement la position cytoplasmique de KEAP1. Ces stress n'entraînent pas la séparation du complexe KEAP1–NRF2, mais réduisent considérablement l'activité de la ligase E3 ubiquitine

liée à KEAP1. Par conséquent, la réduction de l'ubiquitination de NRF2 conduit à sa stabilisation et à son accumulation au sein du noyau. Des recherches quantitatives indiquent qu'en conditions de base, le niveau de NRF2 est largement inférieur à celui de KEAP1 (figure3). Face à une stimulation par un inducteur électrophile, la quantité et l'emplacement de KEAP1 demeurent constants, alors que le niveau nucléaire de NRF2 s'élève considérablement, surpassant même celui de KEAP1(Suzuki et al., 2023).

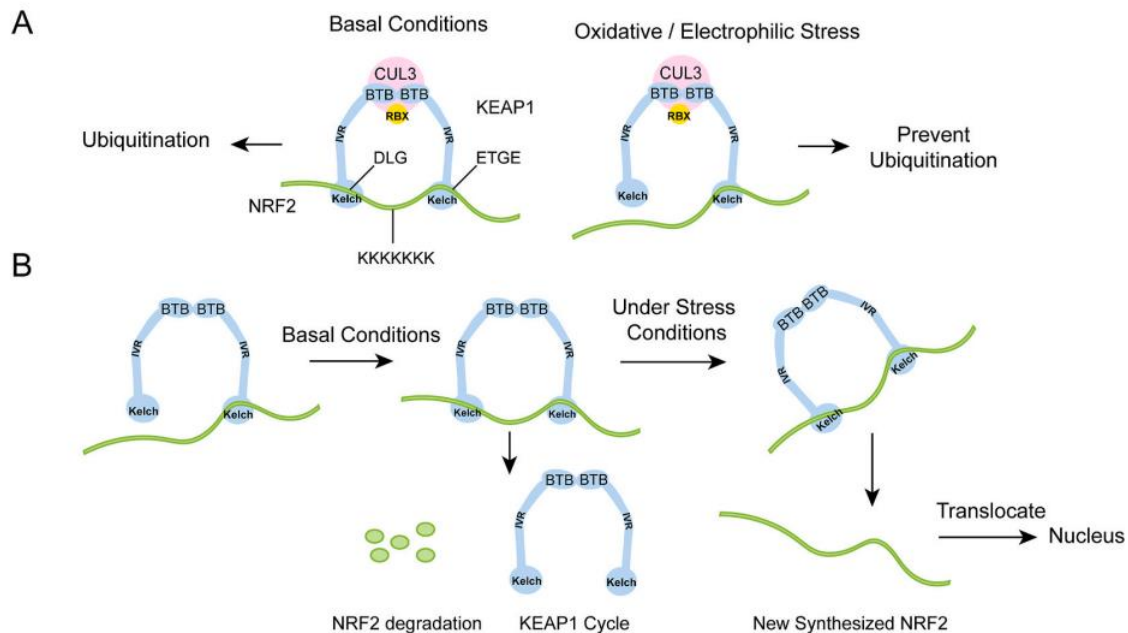


Figure 3:Modèles structuraux et dynamiques de l'interaction KEAP1–NRF2 (Chen et al., 2025).

La rupture ou la dérégulation de cet axe moléculaire sous l'effet d'un stress oxydatif prolongé est au cœur de multiples processus pathologiques. C'est le cas des maladies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'incapacité de KEAP1 à libérer efficacement NRF2 face à l'accumulation de radicaux libres empêche la survie des neurones (figure 4). Cela aggrave la toxicité des plaques amyloïdes et accélère la perte des neurones dopaminergiques (Goel et al., 2026)

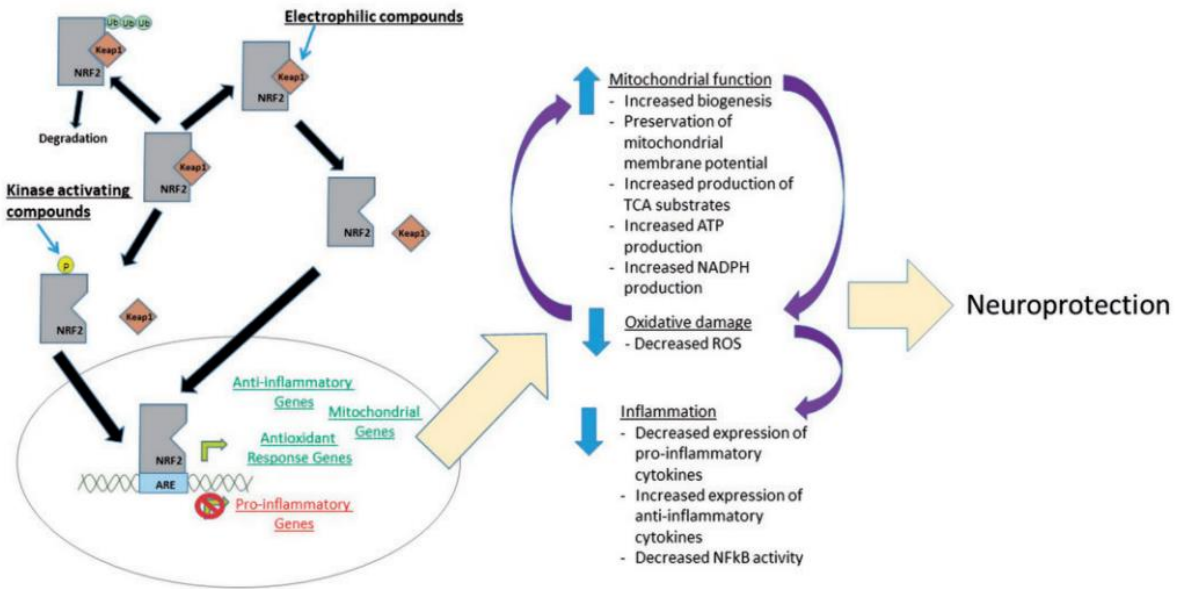


Figure 4: Effets neuroprotecteurs de l'activation de NRF2 dans les maladies neurodégénératives (Brandes & Gray, 2020)

Dans les maladies respiratoires chroniques telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive et l'emphysème, les polluants détruisent la balance antioxydante pulmonaire. Une réponse déficiente de l'axe KEAP1-NRF2 (figure 5) empêche la cellule de se réparer, ce qui pérennise une inflammation tissulaire sévère et la destruction progressive des alvéoles pulmonaires. De même dans l'asthme sévère et la fibrose pulmonaire, l'inflammation chronique des voies aériennes est exacerbée par la défaillance des enzymes de détoxification normalement induites par NRF2 (Boutten et al., 2011; Zhang et al., 2024).

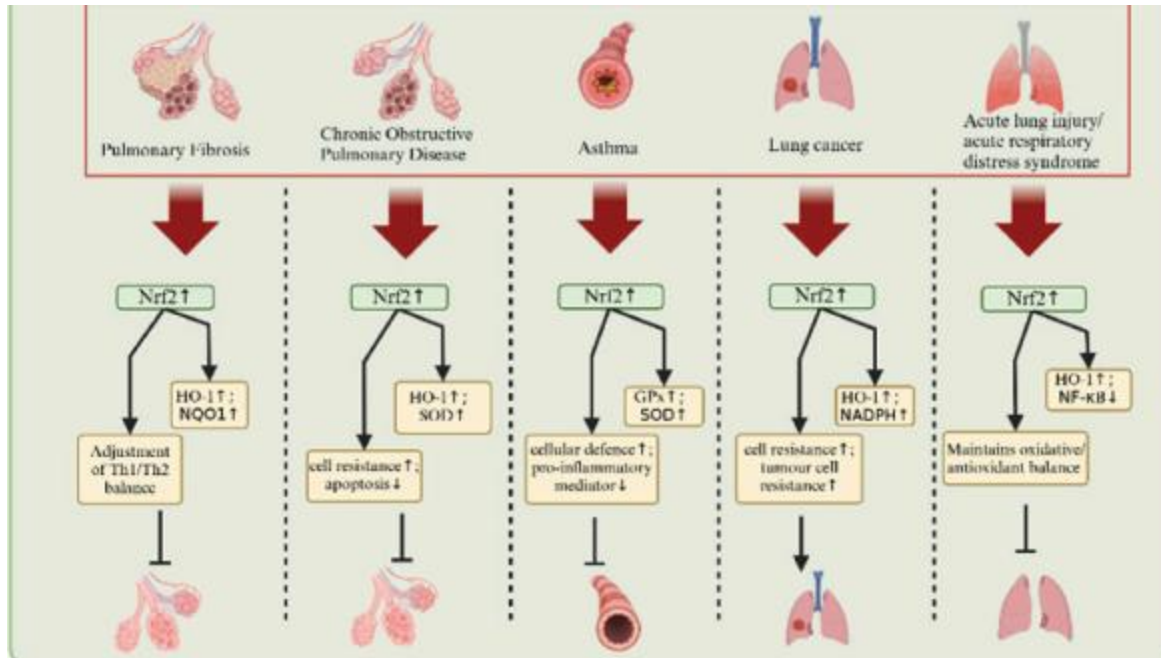


Figure 5: Rôle de la voie KEAP1-NRF2 dans les maladies respiratoires (M. Zhang et al., 2024)

Il a également été observé que l'hyperglycémie chronique génère un stress oxydatif massif au niveau pancréatique et rénal. Si le système KEAP1 est altéré, les néphrons ne peuvent plus lutter contre l'inflammation, ce qui détruit l'unité de filtration rénale et provoque l'insuffisance rénale (Tanase et al., 2022).

D'autres études ont montré que les radicaux libres entraînent l'oxydation des lipides (LDL) dans les artères et que sans la protection antioxydante de cette voie KEAP1-NRF2, les cellules endothéliales subissent des lésions irréversibles facilitant la formation de plaques d'athérome ce qui entraîne une athérosclérose (Zhu et al., 2025)

D'autre part, dans le domaine de l'oncologie, la voie KEAP1-NRF2 est fréquemment détournée par les cellules tumorales pour leur propre protection. Des mutations somatiques à perte de fonction au niveau de KEAP1 ou des altérations génétiques de NRF2 provoquent une activation constitutive et aberrante de cette voie. Cette hyper-activation confère un avantage prolifératif majeur aux cellules malignes en optimisant leur survie métabolique, en facilitant l'échappement immunitaire et en induisant une résistance systémique drastique aux chimiothérapies cytotoxiques ainsi qu'à la radiothérapie (Chen et al., 2024; Tu et al. 2019).

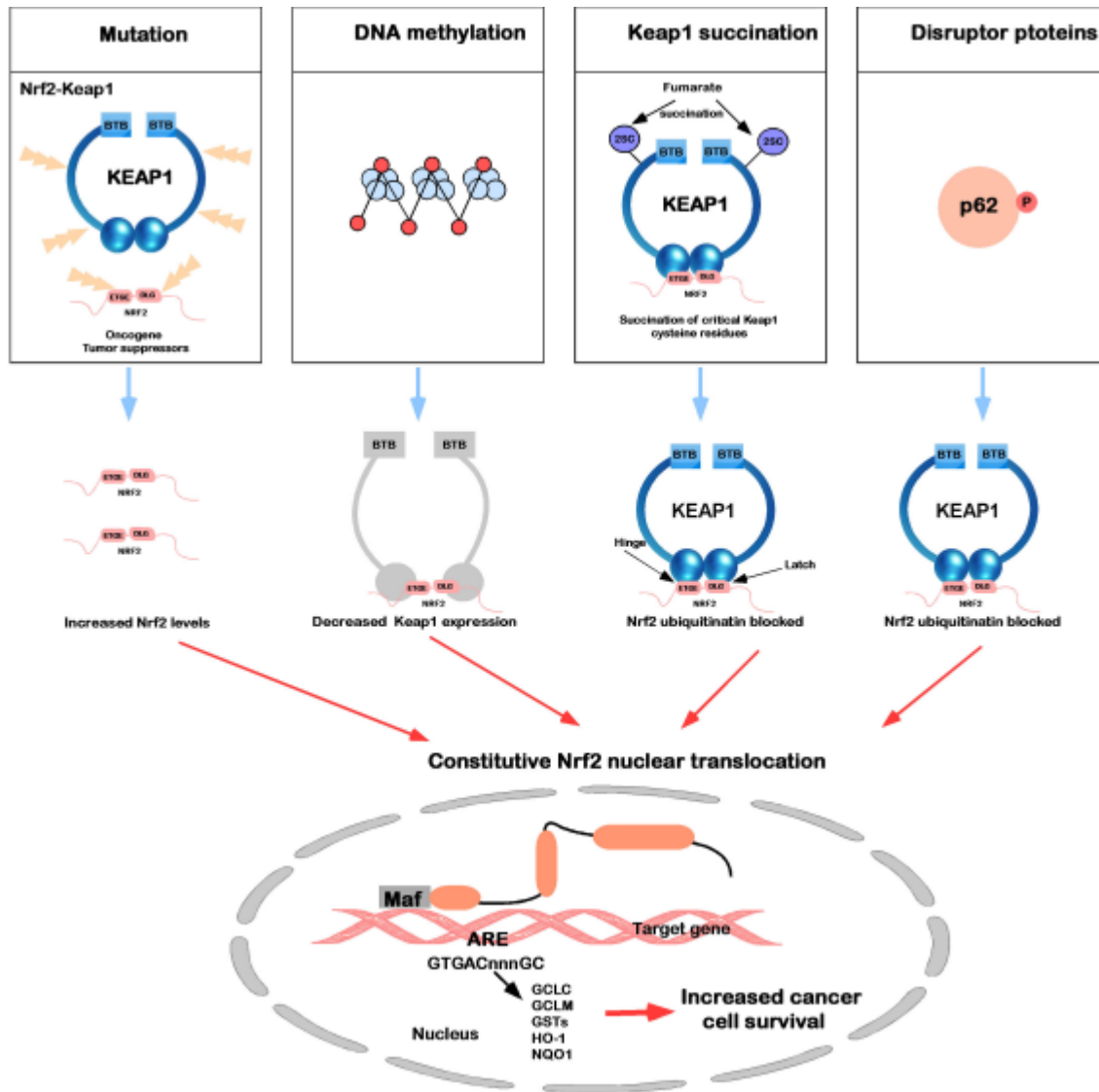


Figure 6:Rôle de la voie KEAP1-NRF2 dans les cellules tumorales (Chen et al., 2024).

Le système KEAP1-NRF2 représente donc une cible prometteuse pour des traitements thérapeutiques dans différentes pathologies associées au stress oxydatif. Effectivement, des recherches menées sur des animaux ont démontré que l'activation de NRF2, à travers des approches génétiques et pharmacologiques, contribue à l'amélioration de la prise en charge de plusieurs maladies (Panda et al., 2022).

La première approche clinique pour moduler l'axe KEAP1-NRF2 repose sur l'utilisation de modificateurs covalents tels que le diméthyl fumarate ou l'omaveloxolone (Cuadrado et al., 2019).

; Fejes et al., 2024). Ces composés ciblent les résidus cystéine critiques de KEAP1 (principalement la Cys151) par le biais d'un stress électrophile (Fejes et al., 2024 ; Yamamoto et al., 2018). Bien qu'efficaces et validés par les autorités réglementaires, ces agents électrophiles induisent des modifications conformationnelles irréversibles ou prolongées (Cuadrado et al., 2019) qui soulèvent des préoccupations majeures quant à leurs effets hors-cible et leur sécurité à long terme (De Zeeuw et al., 2013 ; Mendes et Green, 2020).

Pour contourner cette toxicité, une part importante de la recherche actuelle se tourne vers des molécules d'origine naturelle dotées de propriétés pharmacologiques similaires mais plus biocompatibles. Dans cette perspective, les vertus neuroprotectrices de flavonoïdes spécifiques face aux lésions d'ischémie cérébrale ont été démontrées. Ces métabolites secondaires agissent en inhibant l'interaction répressive exercée par KEAP1, ce qui permet la translocation nucléaire de NRF2 et la restauration subséquente de l'homéostasie mitochondriale et redox au sein du parenchyme cérébral lésé (Yueniwati et al., 2024). De même que l'efficacité de la rutine extraite de matrices végétales pour contrecarrer la toxicité neuronale dans les modèles de la maladie d'Alzheimer. L'amarrage moléculaire indique que la rutine cible de manière sélective le domaine de liaison de KEAP1, empêchant ainsi l'ubiquitination de NRF2 et stimulant l'expression de gènes cytoprotecteurs capables d'atténuer le stress oxydatif et la neuro-inflammation caractéristiques de la maladie (Saputri et al., 2025). De plus, l'utilisation de polysaccharides bioactifs, à l'instar de ceux de *Galla chinensis*, permet de restaurer l'équilibre métabolique et de freiner la fibrose hépatique par une réactivation ciblée de la signalisation dépendante de NRF2 (Galla et al, 2024). Afin de remédier au manque de spécificité des inhibiteurs covalents, les stratégies de conception récentes se focalisent massivement sur le développement d'inhibiteurs directs non covalents de l'interaction protéine-protéine (PPI) (figure4). Ces molécules bloquent de manière compétitive et stérique la poche de liaison Kelch de KEAP1, empêchant la séquestration de NRF2 sans altérer l'homéostasie redox globale de la cellule (Liu et al., 2022 ; Tseng et al., 2023).

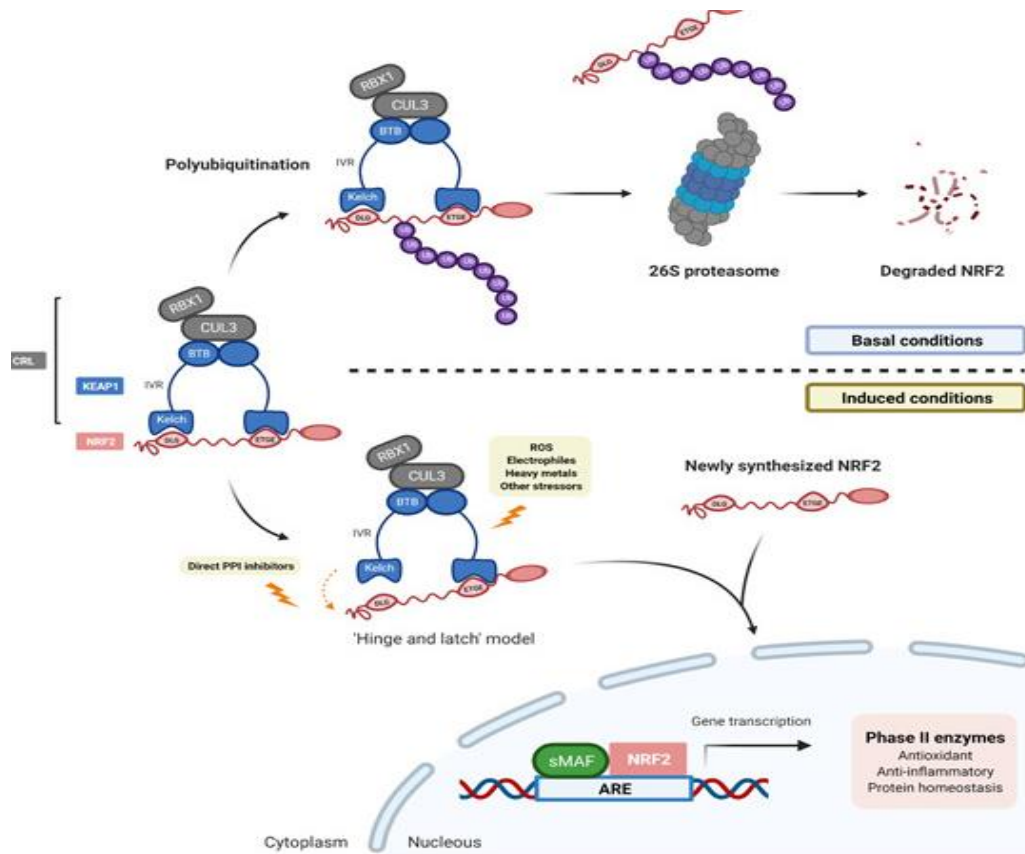


Figure 7: Les mécanismes moléculaires de la voie KEAP1-NRF2 montrant l'effet des inhibiteurs directs d'interactions protéine-protéine (ARE, élément de réponse antioxydant ; BTB, domaine bric-a-brac ; CRL, Cullin RING ligases ; CUL3, cullin 3 ; IVR, région intermédiaire ; KEAP1, protéine ECH associée de type kelch 1 ; NRF2, facteur nucléaire-érythroïde 2 p45 facteur lié à 2 ; RBX1, protéine RING-box 1 ; ROS, espèces réactives d'oxygène ; sMAF, petit homologue musculoaponeurotique de fibrosarcome ; Ub, ubiquitine) (Crisman et al, 2023)

La cartographie structurale précise de cette interface a permis de concevoir des petites molécules synthétiques de haute affinité (Ahmed et al., 2025). Grâce à des modélisations moléculaires avancées et des criblages virtuels à haut débit, les chercheurs ont réussi à identifier de nouveaux échafaudages moléculaires optimisés pour perturber l'ancrage des motifs ETGE et DLG de NRF2 au sein du domaine Kelch (Chen et al., 2025 ; Tang et al., 2025). Ces modulateurs PPI offrent une alternative thérapeutique plus sûre pour la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques (Gregory et al., 2024) et des dysfonctionnements métaboliques ou respiratoires (Islam et al., 2026).

L'évolution la plus récente et la plus innovante de l'arsenal thérapeutique cible la destruction définitive de la protéine répressive par le biais des technologies PROTAC (Proteolysis Targeting

Chimeras) et des dégradeurs cellulaires (figure8). Contrairement aux inhibiteurs classiques qui bloquent simplement une fonction, ces molécules bi-fonctionnelles recrutent une ubiquitine ligase E3 pour marquer et induire la dégradation de KEAP1 par le protéasome, provoquant une libération massive et prolongée de NRF2 (Azuaga Moreso et al., 2024 ; Song et al., 2023).

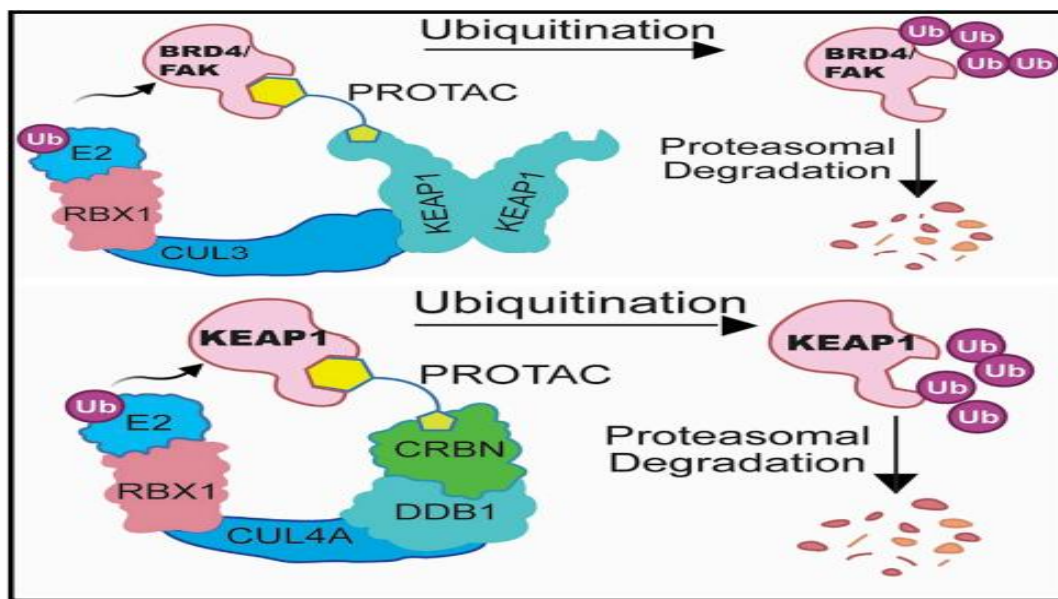


Figure 8: mécanisme inhibiteur des PROTACs sur la voie KEAP1/NRF2 (BRD4 : Bromodomain-containing protein 4 ; FAK : Focal Adhesion Kinase ; KEAP1 : Kelch-like ECH-associated protein 1 ; CRBN : Cereblon ; CUL3 : Cullin 3 ; CUL4A : Cullin-RING Ligase 4A ; DDB1 : DNA Damage-specific DNA-binding protein 1 ; RBX1 : RING-box protein 1 ; E2 : enzyme de conjugaison de l'ubiquitine ; Ub : ubiquitine) (Du et al., 2022)

Les avancées de 2026 marquent un tournant avec le développement de structures moléculaires hautement complexes, ont conduit à l'élaboration des PROTACs inédits et des dégradeurs cellulaires dotés d'une excellente perméabilité membranaire (Heng et al., 2026 ; Teng et al., 2026). Cette approche de médecine de précision s'avère particulièrement efficace pour contrer la mort cellulaire programmée dépendante du fer, démontrant une efficacité préclinique robuste dans la protection contre la ferroptose et les lésions tissulaires aiguës (Jiang et al., 2025).

Bien que la recherche d'inhibiteurs non covalents et de PROTACs (tableau 1) représente une avancée majeure pour éviter les effets toxiques des électrophiles, le développement de nouveaux médicaments se heurte souvent à des processus de validation longs et incertains. Face à ce défi, le

repositionnement moléculaire d'inhibiteurs covalents déjà approuvés ou caractérisés s'impose comme une stratégie thérapeutique pertinente. En exploitant des profils pharmacocinétiques et de sécurité déjà établis, cette approche permet de contourner les barrières de la découverte de médicaments de novo. C'est pourquoi, l'objectif de ce travail est d'évaluer le potentiel de repositionnement de structures covalentes existantes, afin d'identifier des inhibiteurs de l'axe KEAP1-NRF2 capables de fournir une réponse thérapeutique rapide, sûre et ciblée contre les pathologies liées au stress oxydatif.

Tableau 1: quelques inhibiteurs de KEAP1

L'inhibiteur	Catégorie	Applications thérapeutiques visées	Références
Omaveloxolone (RTA 408)	Covalent réversible	Ataxie de Friedreich (Approuvé par la FDA), maladies neuromusculaires	Fejes et al., 2024
Diméthyl fumarate (DMF)	Covalent irréversible	Sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente (Approuvé FDA), psoriasis, neuroprotection.	Zingkou et al., 2026
Bardoxolone méthyle (CDDO-Me)	Covalent réversible	Néphropathie diabétique, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle pulmonaire.	Fejes et al., 2024
Sulforaphane (Isothiocyanate naturel)	Covalent naturel	Chimioprévention du cancer, autisme, maladies cardiovasculaires, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).	Magesh et al., 2012
KI696	Inhibiteur direct (PPI non-covalent)	Maladies inflammatoires chroniques, asthme, BPCO, athérosclérose (alternative sans toxicité covalente).	Davis et al., 2016
CPUY192018	Inhibiteur direct (PPI non-covalent)	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), ischémie-reperfusion rétinienne.	Hui et al., 2020
HomoPROTAC KEAP1	Dégradeur de protéine (PROTAC)	Rhinite allergique, inflammation des voies respiratoires supérieures (nouvelle pharmacologie de précision 2025/2026).	Cho et lee, 2026

Matériel et méthod

1. Matériel

Sur un ordinateur portable Lenovo 80T7 fonctionnant sous Windows 8.1 (64 bits), ont été effectuées des simulations de docking moléculaire suivies de l'analyse des résultats. Cette machine est dotée d'un processeur Intel® Celeron® N3060 avec une fréquence de 1,60 GHz et bénéficie de 2 Go de mémoire vive (RAM).

1.1. Logiciels

1.1.1. UCSF Chimera

UCSF ChimeraX est un logiciel sophistiqué de modélisation moléculaire facilitant la construction, l'analyse et le perfectionnement de modèles atomiques, en particulier à partir de données issues de la microscopie électronique à haute résolution. Il utilise des outils tels que l'intelligence artificielle, l'ajustement basé sur la vraisemblance et l'analyse structurale par résidu, ce qui simplifie l'examen des mutations, des modifications post-traductionnelles et des interactions moléculaires (Meng et al., 2023).

Il est disponible gratuitement via : <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimerax>

1.1.2. AutoDock Vina

AutoDock Vina, un programme open source de docking moléculaire, est largement employé dans le domaine de la découverte de médicaments assistée par ordinateur. Il utilise une fonction de scoring énergétique et d'algorithmes d'optimisation avancés. Par sa vitesse et sa précision, il est devenu l'un des instruments les plus utilisés dans les recherches de criblage virtuel et de conception de médicaments fondée sur la structure (Sarkar et al., 2024).

1.1.3. Dock Prep

Dock Prep est un outil intégré dans UCSF Chimera permettant de préparer efficacement les structures protéiques pour le Docking moléculaire. Il regroupe plusieurs étapes essentielles telles que la suppression des molécules d'eau et des ions non complexés, la réparation des chaînes latérales incomplètes, l'ajout d'hydrogènes, l'attribution de charges partielles, ainsi que la standardisation de certains résidus non conventionnels. L'utilisateur peut également choisir différentes bibliothèques de rotamères pour reconstruire les chaînes manquantes. Bien que Dock Prep n'élimine pas automatiquement les ligands ou sous-unités supplémentaires, il propose une interface conviviale pour configurer ces préparations. (UCSF Resource for Biocomputing, 2022)

1.1.4.BIOVIA Discovery Studio Visualizer

Le logiciel BIOVIA Discovery Studio, performant et dédié à la visualisation et à l'analyse des résultats du docking moléculaire, se distingue par son efficacité. Son interface conviviale permet une personnalisation facile des graphiques et animations, rendant ainsi la création de figures scientifiques de haute précision, prêtes à être présentées ou publiées, beaucoup plus simple (Baroroh, S.Si., M.Biotek. et al., 2023).

Il est disponible gratuitement via : <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio/visualization>

1.2.Banques de données

1.2.1.PDB (Protein Data Bank)

Le Protein Data Bank (PDB) est une base de données numériques en libre accès qui centralise plus de 230000 structures tridimensionnelles validées de macromolécules biologiques, issues de techniques avancées telles que la cristallographie, la RMN et la cryo-microscopie. Elle constitue une ressource fondamentale pour la recherche en biologie structurale, ayant notamment permis des avancées majeures en prédiction de structures protéiques (Burley et al., 2025).

Il est possible de consulter la Protéine Data Bank en suivant ce lien : <https://www.rcsb.org/>

1.2.2.Pubchem

PubChem, est une base de données publique vaste et fiable, mettant à disposition une multitude d'informations sur les structures chimiques, la bioactivité et les propriétés informatiques de millions de composés (Yuneka Saristiana et al., 2025).

Il est possible de consulter pubchem en suivant ce lien : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

2.Méthodes

2.1.Préparation des protéines cibles

Le criblage virtuel ciblant la protéine Keap1 a été réalisé en utilisant deux structures tridimensionnelles distinctes (figure 9) issues de la *Protein Data Bank* (PDB) : 5FNU et 8PKW. Le choix de ces modèles se justifie par la haute résolution de leurs données de diffraction aux rayons X, garantissant une précision géométrique optimale des résidus du site actif. De plus, ces deux structures cristallines représentent le domaine Kelch de Keap1 co-cristallisé avec des inhibiteurs de forte affinité. L'inclusion de ces deux conformations complémentaires (5FNU et 8PKW) permet de prendre en compte la flexibilité conformationnelle de la poche de liaison,

minimisant ainsi le taux de faux positifs lors du screening moléculaire. Si une molécule est bien amarrée dans les deux configurations, son potentiel d'inhibition *in vitro* est statistiquement beaucoup plus élevé.

Les fichiers PDB correspondants aux structures tridimensionnelles des deux cibles ont été importés dans le logiciel UCSF Chimera pour la préparation des récepteurs. Ensuite ces structures ont été préparées à l'aide du logiciel UCSF Chimera, en appliquant les protocoles standardisés pour la préparation des cibles dans les simulations de Docking moléculaire.

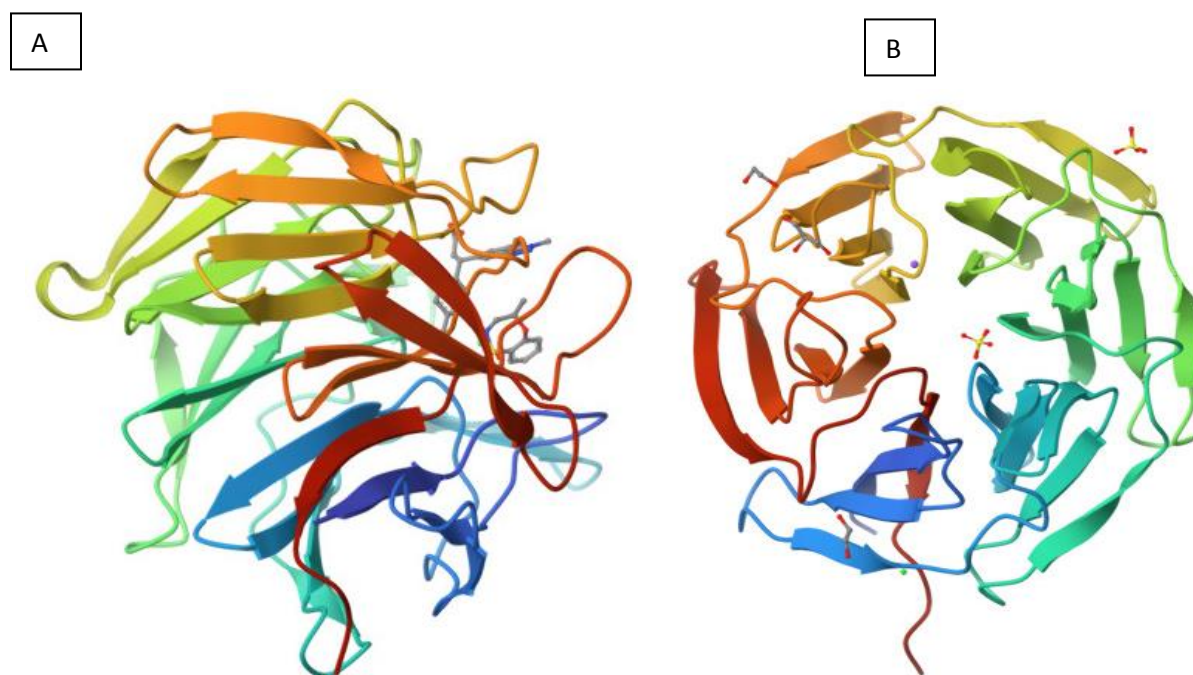


Figure 9: Structures tridimensionnelles des cibles Keap1 (A: 5FNU et B : 8PKW)

KEAP1 5FNU est une protéine de 33.95 kDa, composée d'une seule chaîne polypeptidique, et sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X avec une résolution de 1.78 Å.

En comparaison, KEAP1 8PKW est plus volumineuse, avec un poids moléculaire de 71.31 kDa, et possède deux chaînes polypeptidiques, ce qui peut introduire une complexité supplémentaire dans l'analyse des interactions ligand-récepteur. Sa structure cristallographique a été déterminée avec une résolution de 1.54 Å. (Tableau 2)

Tableau 2 : Les données PDB des protéines cibles.

Protéine	ID PDB	Le poids total (KDa)	Résolution (Å)	Méthodes
KEAP1	5FNU	33.95	1.78 Å	X-ray diffraction
KEAP1	8PKW	71.31	1.54 Å	X-ray diffraction

Les structures cristallographiques initiales des récepteurs contiennent des composants non essentiels pour l'examen du site actif. Ces éléments doivent être éliminés pour empêcher toute interférence avec les simulations de docking moléculaire. Pour cela nous avons procédé comme suit :

- Déterminer les ligands co-cristallisés associés à la structure de 5FNU et de 8PKW pour localiser le site actif de la protéine cible ensuite les retirer.
- Éliminer les molécules d'eau, susceptibles de troubler l'orientation ou la fixation des ligands examinés dans le site actif.
- Incorporer les atomes d'hydrogène, indispensables pour modéliser fidèlement les interactions intermoléculaires.
- Attribuer des charges partielles à la protéine.

Les structures des protéines préparées (Figure 10) sont enregistrées en format pdb.

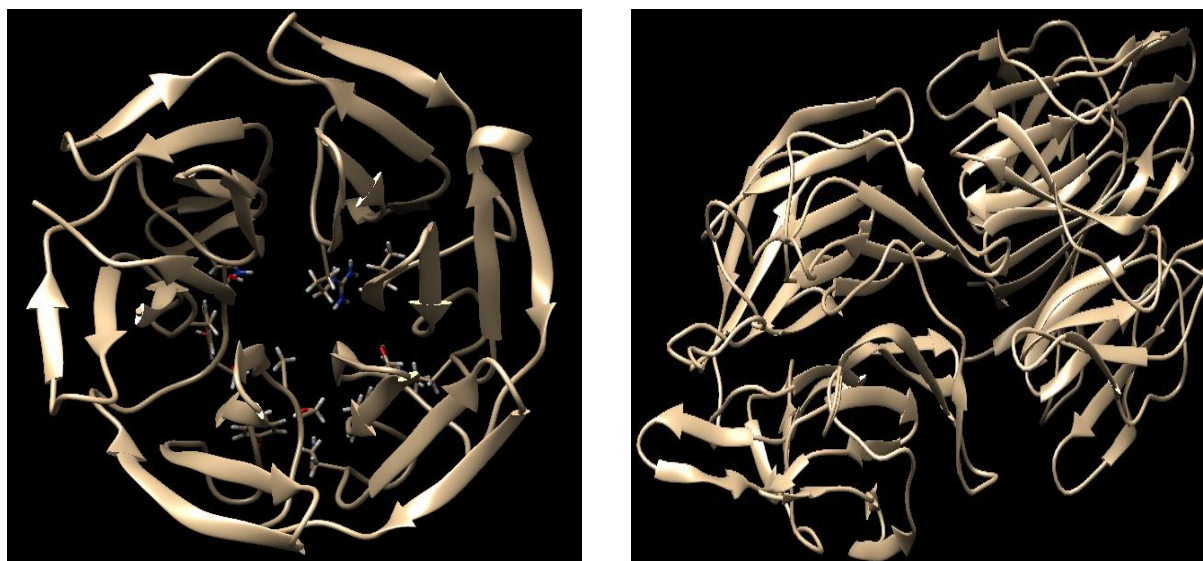


Figure 10: Structure 3D des récepteurs préparée par Chimera

2.2.Choix et Préparation des ligands

L'objectif de ce travail est d'évaluer le potentiel de repositionnement de molécules approuvées par la Food drug administration (FDA) et la European Medicines Agency (EMA) pour d'autres indications, possédant des propriétés structurales compatibles avec KEAP1, mais qui n'ont jamais fait l'objet d'études d'amarrage moléculaire ou de validation expérimentale directe sur l'axe KEAP1/NRF2. Nous avons choisi 11 molécules utilisées dans le traitement de diverses pathologies (tableau 3)

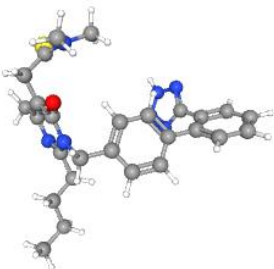
Tableau 3: Les ligands sélectionnés pour le repositionnement

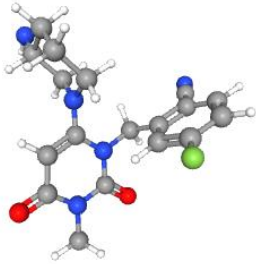
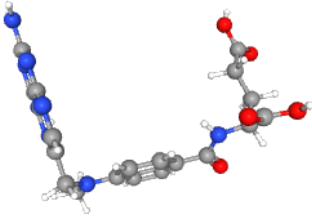
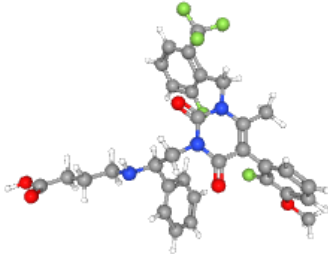
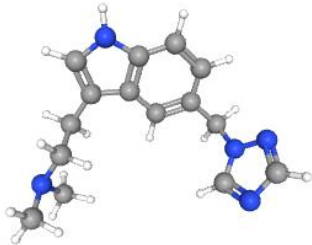
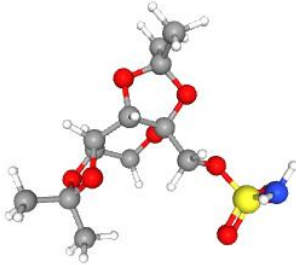
Ligands	Classe pharmacologique d'origine	Références
Fimasartan	Antihypertenseur (traitement des maladies cardiovasculaires)	(Chi et al., 2011; Paik et al., 2017; Ryu et al., 2013)
Trelagliptine	Antidiabétique (inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4)	(Dutta et al., 2022; Inagaki et al., 2018; Nishimura et al., 2019)
Methotrexate	Immunosuppresseur	(Fadhlaoui et al., 2013; Jurgens et al., 2013; Scocchera et al., 2016; Senn et al., 1997)

Elagolix	Antagoniste hormonal	(Barseghyan et al., 2023; Beck et al., 2022; Miller et al., 2024; X. Zhang et al., 2024)
Rizatriptan	Antimigraineux	(Staab et al., 2025)
Topiramate	Antimigraineux	(Arif et al., 2026; Gerardi et al., 2026; Holmes & Hernandez-Diaz, 2012; Sofuoglu et al., 2006)
Ledipasvir	Antiviral (VHC)	(Alayidh et al., 2026; Colombo, 2015; Suda et al., 2017)
Sultiam	Anticonvulsivant	(Dodrill, 1975; Siniatchkin et al., 2006)
Bépotastine	Antihistaminique	(Jeon et al., 2023; Sruthi et al., 2020; Takahashi et al., 2004)
Sorafenib	Inhibiteur multikinase (traitement des adénocarcinomes)	(Jia et al., 2021; Su et al., 2025)
Lenvatinib	Inhibiteur multikinase (traitement des adénocarcinomes)	(Abza et al., 2025; Hahn et al., 2026; Tohyama et al., 2014)

Les structures tridimensionnelles des ligands sélectionnés (tableau 4) et des ligands co-cristallisés (tableau 5) ont été téléchargées à partir de la base de données PubChem format SDF

Tableau 4:La structure 3D des inhibiteurs sélectionnés (PubChem)

Ligands	Code CID	Structure 3D
Fimasartan	9870652	

Trelagliptine	15983988	
Methotrexate	126941	
Elagolix	11250647	
Rizatriptan	5078	
Topiramate	5284627	

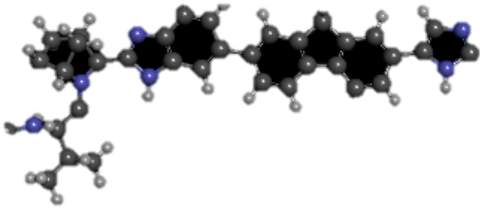
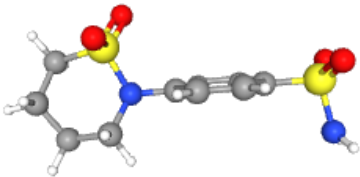
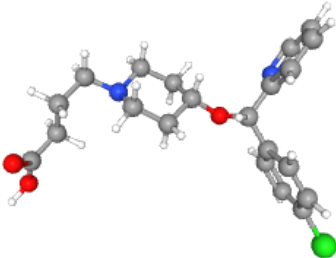
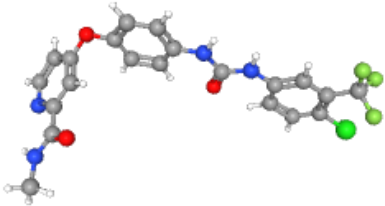
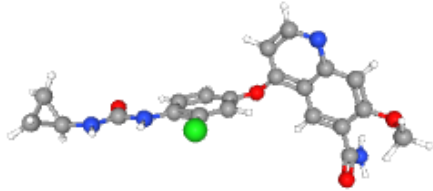
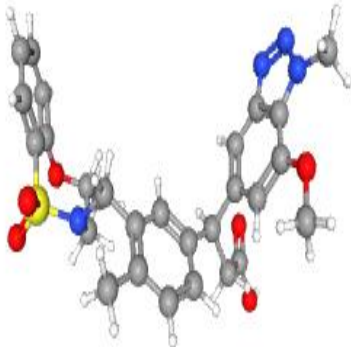
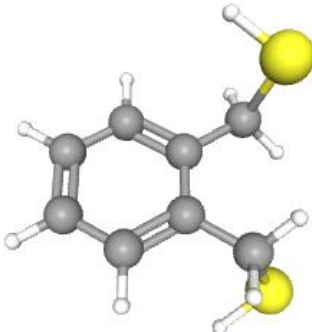
Ledipasvir	67505836	
Sultiam	5356	
Bépotastine	164522	
Sorafenib	216239	
Lenvatinib	9823820	

Tableau 5: Structures 3D des ligands co-cristallisées avec les protéines cibles (PubChem)

Ligands co-cristallisés	Code CID	Structure 3D
-------------------------	----------	--------------

(3S)-3-(7-méthoxy-1-méthyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)-3-(4-méthyl-3-(((R)-4-méthyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4,5]oxathiazepine-2-yl)méthyl)phényl)acide propanoïque (L6I) Co-cristallisé avec 5FNU	118170767	
2-méthylphényl methanol (ZK2) Co-cristallisé avec 8PKW	181695	

2.3. Docking moléculaire

Le logiciel UCSF Chimera a été utilisé pour effectuer l'amarrage moléculaire entre 11 composés et les protéines cibles KEAP1 (5FNU et 8PKW). Cette procédure vise à générer une série de complexes représentant les meilleures affinités et conformations de liaison entre les ligands et la protéine cible.

Les ligands sélectionnés ont été ouverts dans Chimera puis soumis à l'amarrage moléculaire via l'outil AutoDock Vina qui est intégré à Chimera (Tools → Surface/Binding Analysis → AutoDock Vina). Après avoir sélectionné le récepteur et le ligand, et défini l'emplacement de sauvegarde des résultats, une boîte de recherche (Grid Box) a été créée et ajustée afin d'englober le site actif de la protéine.

Tableau 6:La boite Grid box des protéines

Récepteurs	Center			Dimensions (Angstrom)		
	X	Y	Z	X	Y	Z
5FNU	13.92	64.47	28.40	20	20	20
8PKW	-47.70	28.11	67.76	20	20	20

Suite à l'exécution du calcul, les conformations qui ont affiché les énergies de liaison les plus optimales ont été sélectionnées. Les résultats ont été consignés en fichiers PDBQT.

2.4. Analyse et visualisation sur Discovery studio Visualiser

Les interactions entre le ligand et la protéine cible ont été étudiées à l'aide des résultats de l'amarrage moléculaire. L'étude des acides aminés qui participent au site de liaison du ligand, les liaisons hydrogène et autres interactions ont été réalisées en utilisant le logiciel Discovery Studio Visualizer. Cela permet de vérifier si les ligands simulés par AutoDock sont adéquatement orientés dans le site actif de la protéine de destination. On a déterminé et catégorisé les diverses sortes d'interactions, y compris les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et les interactions électrostatiques. Cette étude facilite la compréhension des processus d'attachement des ligands et l'admissibilité des scores déterminés par Docking, en soulignant les résidus essentiels qui participent à la stabilisation des complexes formés.

Résultats et discussion

Dans ce présent travail nous avons évalué le potentiel de repositionnement de médicaments utilisés en thérapeutique et analyser les interactions moléculaires entre la protéine KEAP1 et ces molécules par l'amarrage moléculaire à l'aide du logiciel Autodock Vina sous Chimera. Ensuite, une analyse visuelle des composés étudiés est réalisée à l'aide de Discovery.

1.Docking moléculaire

Les résultats du docking moléculaire obtenus pour les onze composées étudiés vis-vis des protéines cibles 5FNU et 8PKW sont présentés dans les tableaux 7et 8. Les valeurs des énergies libres de liaison indiquent des affinités variables selon les ligands testés. Plus les valeurs des ΔG sont faibles plus l'interaction et la stabilité entre complexe protéine-ligand est élevée.

L'analyse du docking moléculaire effectuée sur la protéine cible 5FNU (tableau 7) montre que le Sorafenib présente la plus forte affinité avec une énergie libre de liaison (ΔG) de -9.7 kcal/mol, suggérant une interaction particulièrement favorable avec le site actif de la protéine. Le Lenvatinib et le Methotrexate suivent avec des valeurs respectives de -9.5 et -9.4 kcal/mol, traduisant également une forte affinité de liaison avec la cible étudiée.

Le Elagolix a présenté une affinité modérée avec une valeur de ΔG de -9,0 kcal/mol. Tandis que Trelagliptin, le Bepotastine, la Fimasartan et le Topiramate, ont affiché des énergies libres de liaison comprises entre -8,5 à -7,6 kcal/mol. Ces résultats indiquent des interactions favorables, mais moins marquées que celle observées pour les premiers composés.

En ravenche, le Rizatriptan et le Sultiame ont enregistré des énergies libres de liaison proches de -7.1 et -6.8 kcal/mol respectivement, suivis par le ledipasvir (-4,6 kcal/mol), témoignant d'une affinité de liaison assez réduite envers la cible 5FNU, comparativement aux autres ligands étudiés.

Tableau 7:Résultats de docking moléculaire pour les ligands testés avec la protéine cible 5FNU

Ligands	ΔG (kcal/mol)
L6I (co-cristallisé avec 5FNU)	-12.2
ZK2 (co-cristallisé avec 8PKW)	-4.6
Sorafenib	-9.7
Lenvatinib	-9.5
Methotrexate	-9.4
Elagolix	-9.0

Trelagliptine	-8.5
Bepotastine	-8.2
Fimasartan	-8.1
Topiramate	-7.6
Rizatriptan	-7.1
Sultiame	-6.8
Ledipasvir	-4.6

Les résultats de l'amarrage moléculaire effectué sur la protéine cible 8PKW (tableau 08) indique des disparités significatives au niveau des affinités de liaison pour les ligands examinés. Parmi l'ensemble des composées testés le Methotrexate montre la plus forte énergie de liaison avec une valeur de ΔG de -6.7 kcal/mol, suggérant une interaction favorable avec le site actif de la protéine, suivi le Sorafenib et le Lenvatinib avec une valeur identique de ΔG (de -6.3 kcal/mol), traduisant également une bonne affinité pour la cible étudiée.

Le Trelagliptine et l'Elagolix ont présenté une affinité modérée envers la cible, avec des valeurs de -6.1 et -5.8 kcal/mol respectivement. Bépôtastine (-5,7 kcal/mol) et Fimasartan (-5.6 kcal/mol) ont affiché des énergies libres de liaison proches, tandis que Topiramate, Rizatriptan et Sultiame ont présenté des valeurs de ΔG égales à -5.1 kcal/mol. En revanche, le Ledipasvir a enregistré la valeur de ΔG la moins favorable de -3.4 kcal/mol. Ces résultats suggèrent une affinité plus faible de ces composées vis-vis la cible 8PKW comparativement aux autres inhibiteurs étudiés.

Tableau 8:Résultats de docking moléculaire pour les ligands testés avec la protéine cible 8PKW

Ligands	ΔG (kcal/mol)
Zk2 (co-cristallisé avec 5FNU)	-4.1
L6I (co-cristallisé avec 8PKW)	-7.1
Methotrexate	-6.7
Sorafenib	-6.3
Lenvatinib	-6.3
Trelagliptine	-6.1
Elagolix	-5.8

Bépotastine	-5.7
Fimasartan	-5.6
Topiramate	-5.1
Rizatriptan	-5.1
Sultiame	-5.1
Ledipasvir	-3.4

2.Interactions moléculaires

2.1.Interactions moléculaires avec la protéine cible 5FNU

2.1.1.Interaction avec L6I

Le ligand L6I a présenté une forte affinité envers la protéine 5FNU, avec une énergie de liaison ΔG de -12.2 kcal/mol, relativement supérieur à celle observée avec les inhibiteurs étudiés. La visualisation 3D a montré que L6I se loge favorablement au sien de la poche de liaison de la protéine cible, induisant l'établissement d'un réseau d'interactions moléculaires à traves des résidus d'acides aminés. Ces interactions confirment une complémentarité importante entre le ligand L6I et le site de liaison de la protéine 5FNU (figure 11). Il forme :

- liaisons hydrogènes avec Ser A :508, Ser A :363, Gly A :364, Gln A :530
- liaison de type Pi-Pi Stacked avec Tyr A :525, Tyr A :334
- liaison carbone hydrogène avec la Gly A :603
- liaisons hydrophobes de type Alkyl sont formées par Arg A :415, Tyr A :525 et Ala A :556
- liaisons hydrogènes de type Pi-anion avec Arg A :415, Arg A :483 et Phe A : 478

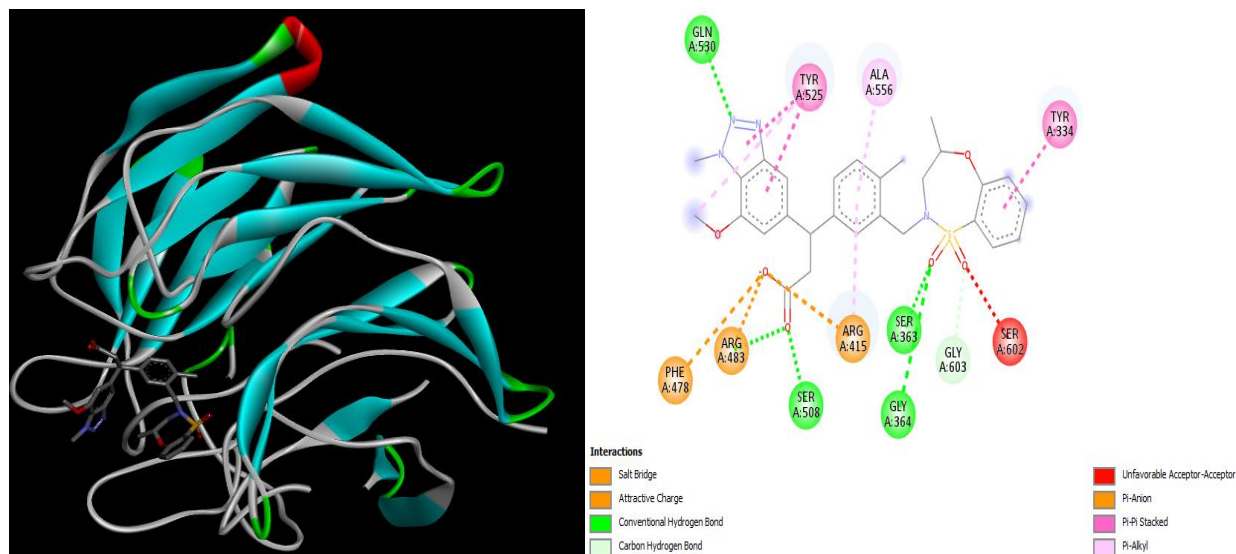


Figure 11:Représentation d'interaction entre l'inhibiteur L6I et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.2.Interaction avec ZK2

Le ligand ZK2 a présenté une faible affinité envers la protéine cible 5FNU, avec une énergie libre de liaison ΔG de -4.6 Kcal/mol. L'analyse des interactions visuelle réalisée à l'aide du logiciel BIOVIA DSV a révélé que le ligand adopte une orientation permettant l'établissement des interactions impliquant des résidus d'acides aminées (figure 12), à savoir :

- Interaction pi-sigma avec le résidu Tyr A :334
- Interaction pi-pi stacked avec le résidu Tyr A :334

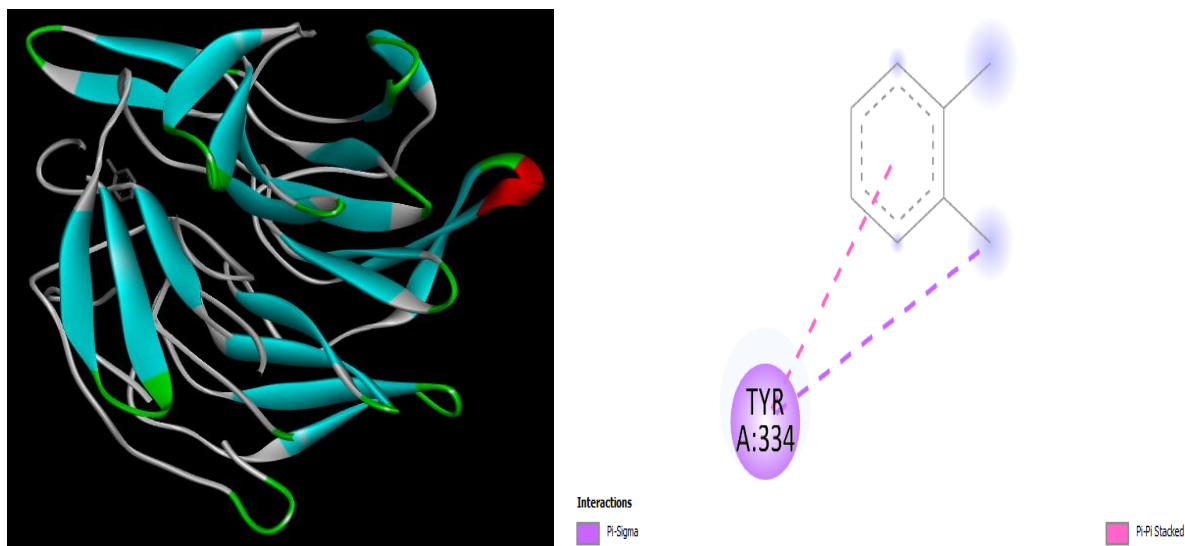


Figure 12: Représentation d'interaction entre l'inhibiteur ZK2 et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.3. Interaction avec Sorafenib

Le composé Sorafenib a présenté une forte affinité envers la protéine cible 5FNU, avec une énergie libre de liaison ΔG de -9.7 Kcal/mol. L'analyse des interactions visuelle réalisée à l'aide du logiciel BIOVIA DSV a révélé que le ligand est correctement positionné au sien de site actif de cette protéine cible, où il est stabilisé par de multiples interactions impliquant des résidus d'acides aminées (figure 13), à savoir :

- des liaisons hydrogène sont formées avec les résidus Ile A :416, Asn A :382 et Arg A :380
- Des liaisons carbone hydrogène établit avec Ala A :366 et Ala A : 556
- Des liaisons de type Pi-Alkyl et Alkyl impliquant Arg A :415 et Ala A : 556 ,Ala A :366
- liaison de type Pi-Pi Stacked pour Tyr A :334
- Deux liaisons électrostatiques de type Halogène sont formés pour Leu A :365 et Val A :604

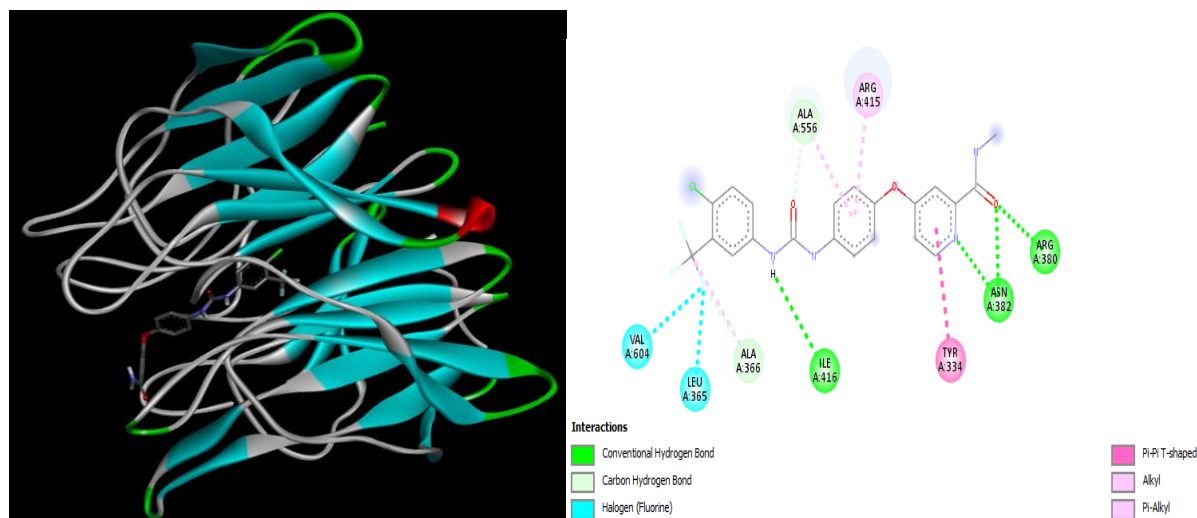


Figure 13:Représentation d'interaction entre Sorafenib et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.4.Interaction avec Lenvatinib

Lenvatinib présente une affinité élevée vis-vis la protéine 5FNU avec un score de liaison égale - 9.5 Kcal/mol. L'analyse de complexe protéine-ligand réalisée à l'aide de BIOVIA DSV a révélé un positionnement favorable du ligand au niveau de site actif de la protéine cible, stabilisé par de nombreuses interactions moléculaires impliquant des résidus d'acides aminés (figure14), notamment :

- Cinq liaisons de type alkyl et Pi-alkyl pour les résidus Arg A :415, Ala A :556 ,Tyr A :572, Phe A : 577 et Ala A :366
- Une liaison carbone hydrogène formée par le résidu Gly A :603

- Des liaisons hydrogènes sont formées par le résidu Leu A :557

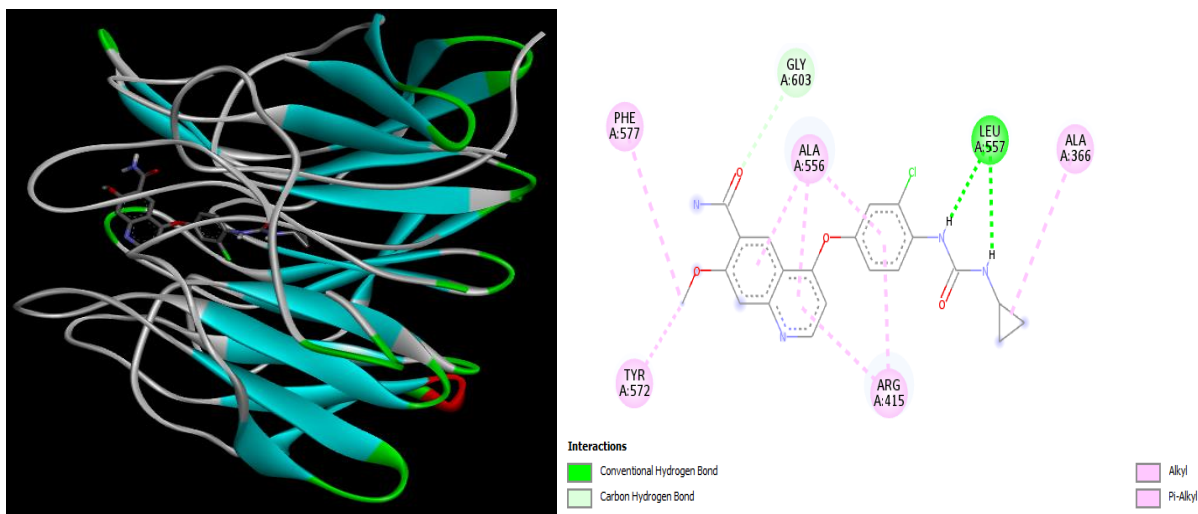


Figure 14: Représentation d'interaction entre Lenvatinib et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.5. Interaction avec Methotrexate

Le Methotrexate a démontré une affinité élevée envers la protéine 5FNU avec un score de liaison égale -9.4 Kcal/mol. La visualisation 3D a indiqué que le Methotrexate se loge favorablement dans le site actif de la protéine cible, stabilisé par des acides aminés (figure 15). Il établit :

- Six liaisons hydrogènes avec les résidus Arg A : 483, Ser A : 508, Ser A : 555, Val A : 512, Val A : 604 et Leu A : 365
- Trois interactions de types Pi-alkyl avec les résidus Ala A : 556 et Ala A : 366 et Arg A:415
- Une liaison de carbone hydrogène avec Arg A : 415
- Liaison unfavorable donor-donor avec le résidu Arg A:483, ser A :508, ser A :555, ArgA :415

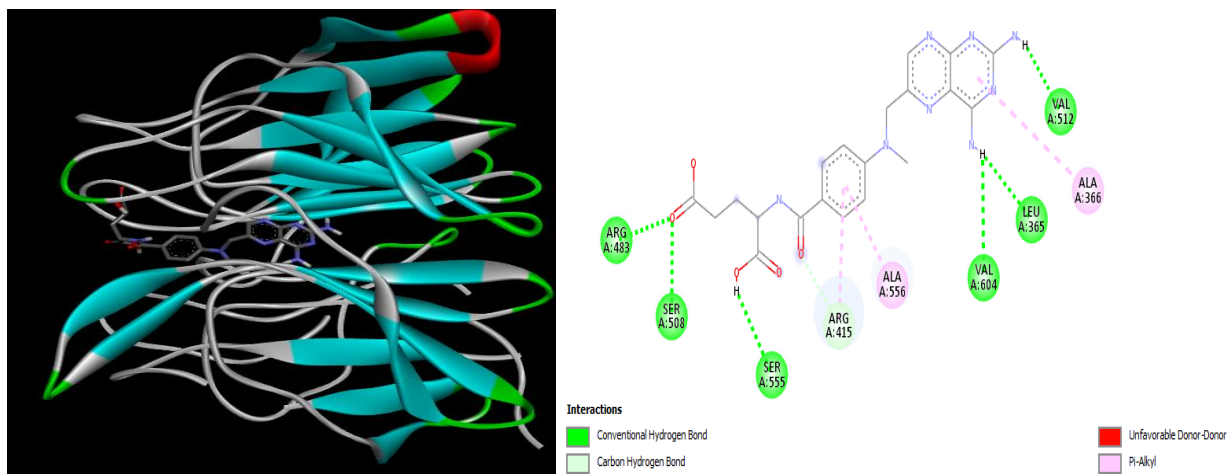


Figure 15:Repr  sentation d'interaction entre Methotrexate et le site actif de la prot  ine 5FNU

2.1.6.Interaction avec Elagolix

L'Elagolix a d  montr   une affinit   notable envers la prot  ine 5FNU avec une   nergie libre de liaison de -9.0 Kcal/mol. Une visualisation 3D du complexe form   a montr   que le ligand occupe favorablement la poche de liaison de la prot  ine cible et   tablit un r  seau d'interactions avec des acides amin  s (figure 16). Il s'agit :

- Des liaisons de type carbone hydrog  ne sont form  es avec Ala A :556, Gly A : 509, Val A : 463 et Gly A : 462
- Des liaisons hydrog  ne   tablit avec les r  sidus Arg A : 415, Arg A : 483 et Ser A : 602
- Des liaisons de type Pi-Pi Stacked pour Tyr A : 525 et Tyr A : 334
- des liaisons de type Pi-alkyl form  es avec Ala A :556, Arg A : 415, Tyr A : 334 et Phe A :557

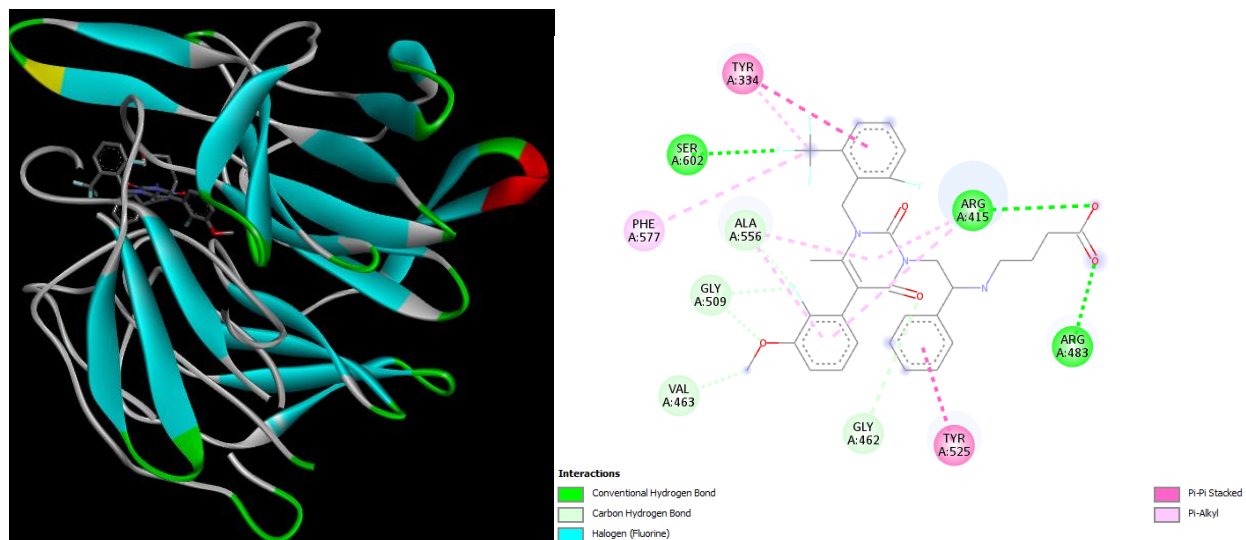


Figure 16:Représentation d'interaction entre Elagolix et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.7.Interaction avec Trelagliptine

Trelagliptine affiche une énergie libre de liaison de -8.5 Kcal/mol, traduisant une affinité légèrement inférieure avec la protéine 5FNU. L'analyse tridimensionnelle du complexe protéine-ligand a révélé une insertion favorable de ligand au sien de la poche de liaison de la protéine cible. La stabilisation de complexe obtenue repose sur des interactions impliquant des acides aminés (figure 17). Il forme :

- Liaison Hydrogène avec Ser A :508
- Des liaisons de type carbone hydrogène avec Gly A : 603, Gly A :462, Gly A : 364
- Des liaisons de type Pi-alkyl avec Ala A :556 et Arg A :415

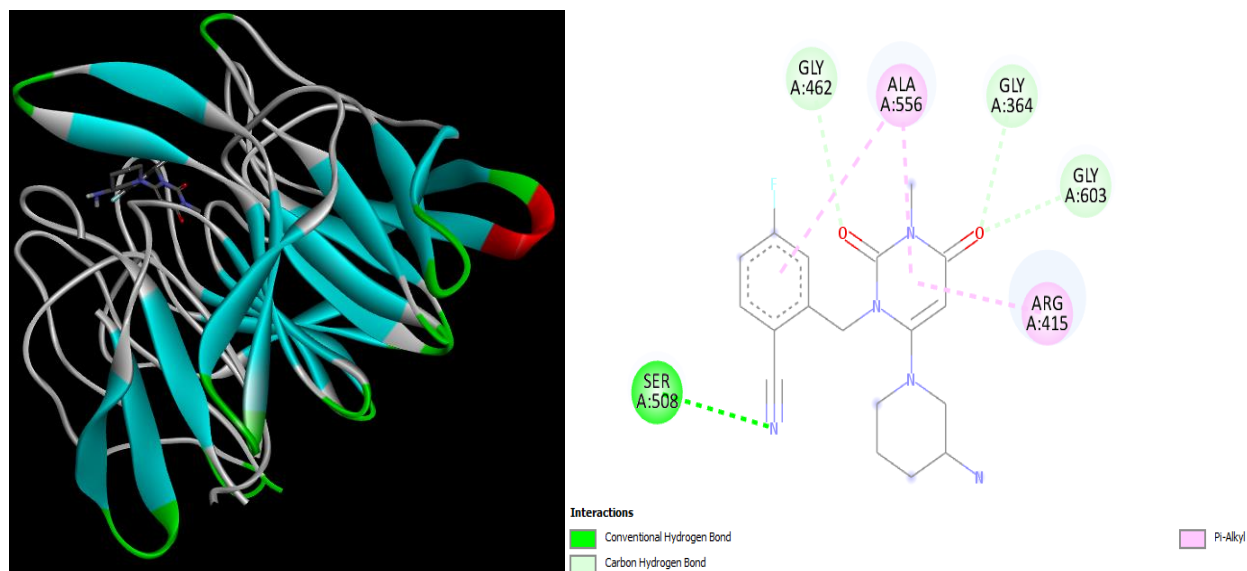


Figure 17:Représentation d'interaction entre Trelagliptine et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.8.Interaction avec Bepotastine

Bepotastine présente une énergie libre de liaison de -8.2 Kcal/mol vis-vis la cible 5FNU, traduisant une affinité de liaison fiable par apport aux composés précédents. La visualisation tridimensionnelle de Bepotastine avec la cible 5FNU a montré que le ligand occupe favorablement la poche de liaison de la protéine, où elle est maintenue par multiples interactions moléculaires impliquant des résidus d'acides aminés (figure 18) :

- Des liaisons de type Pi-alkyl formées par Ala A :556, Tyr A :334 et Arg A :415
- Des interactions hydrogène établies avec Val A :463, Val A : 512 et Ala A :510
- Des liaisons de type carbone hydrogènes avec Val A : 604, Ile A :416 et Leu A :557

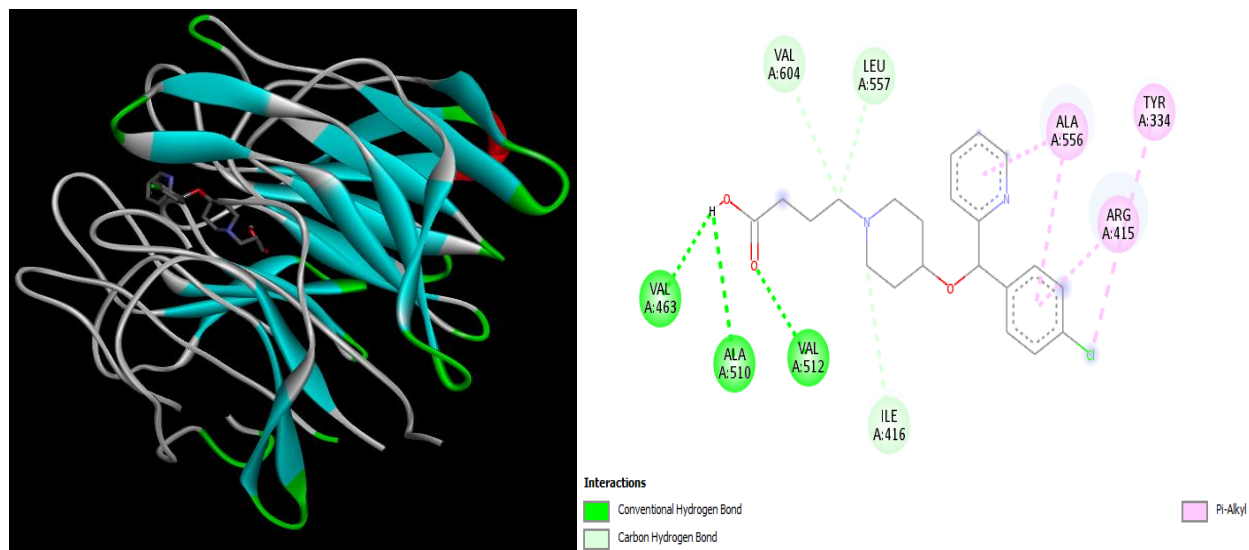


Figure 18: Représentation d'interaction entre Bepotastine et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.9. Interaction avec le Fimasartan

Fimasartan affiche une énergie libre de liaison de -8.1 Kcal/mol, avec une affinité modérée envers la protéine cible. L'analyse visuelle 3D de complexe Fimasartan-protéine 5FNU a révélé un ancrage favorable du ligand au sien de site actif de la protéine. La stabilité du complexe formé est assurée par des interactions moléculaires établit des acides aminés (figure 19) dont :

- liaisons de type Pi-alkyl formées par Tyr A : 334
- Des interactions de type Pi-Pi T-Stacked et pi-pi shaped avec Tyr A :334, tyr A :525, tyr A :572

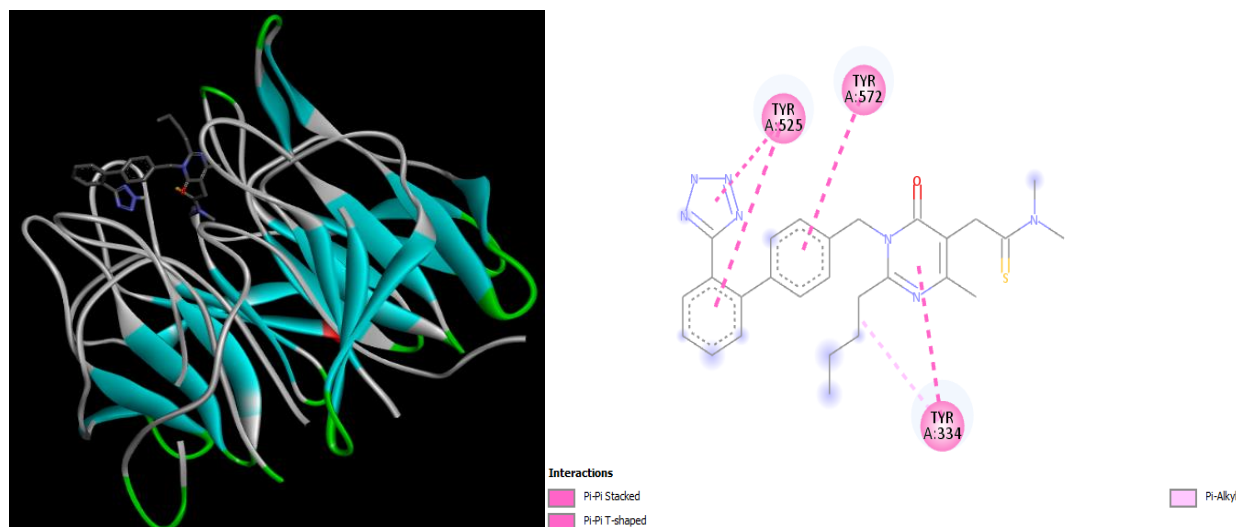


Figure 19: Représentation d'interaction Fimasartan entre et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.10. Interaction avec le Topiramate

Topiramate présente une énergie libre de liaison de -7.6 Kcal/mol vis-vis la cible 5FNU, reflétant une affinité relativement faible. L'examen tridimensionnelle de complexe étudié a révélé que le ligand s'insère dans le site catalytique de façon périphérique, où elle établit des interactions moléculaires impliquant des résidus d'acide aminées (figure 20) :

- liaisons hydrogènes avec Ser A :602 et Ser A :508
- liaison de type carbone hydrogènes avec Gyl A :509
- Des interactions Pi-sigma avec Tyr A :334 et Tyr A :525
- Des interactions unfavourable acceptor-acceptor avec les résidus ser A :555 ,tyr A :334,tyr A :525,ser A :508,gly A :509

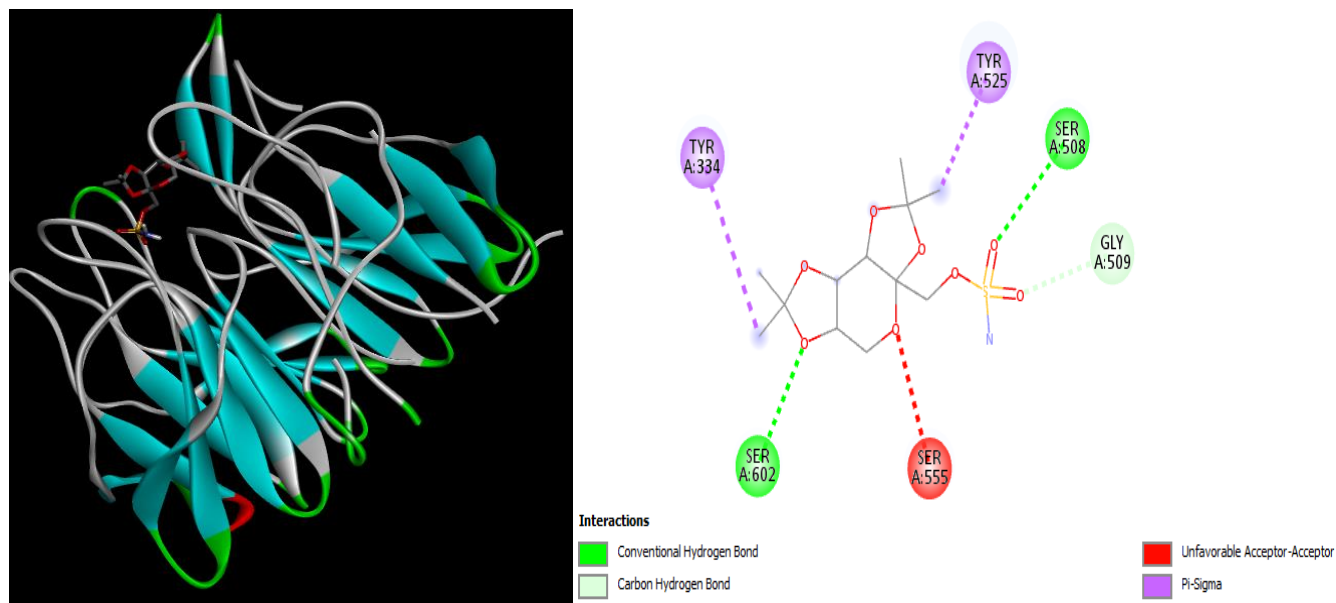


Figure 20: Représentation d'interaction Topiramate entre et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.11. Interaction avec le Rizatriptan

Rizatriptan présente une énergie libre de liaison de -7.1 Kcal/mol vis-vis la cible 5FNU, traduisant une affinité plus faible par rapport aux autres composées étudiées. L'analyse visuelle de complexe protéine-ligand avec la poche de liaison de la cible a montré que le ligand interagit de manière moins favorable que les autres composés, ce qui explique la moindre stabilité de complexe formé. Ces interactions impliquent des résidus d'acide aminées (figure 21), dont :

- Des liaisons de type Pi-alkyl établis par Arg A :415, Ala A :556
- Des interactions de types carbone hydrogène et Pi-Donor hydrogène formées avec SerA :363 et Gly A :364 et Leu A :365

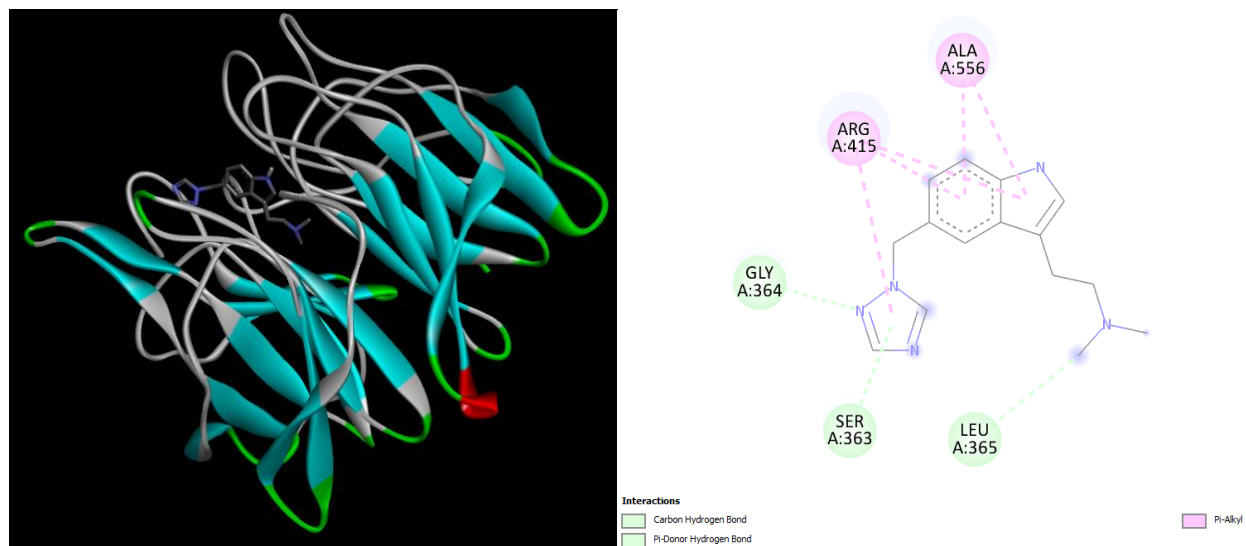


Figure 21: Représentation d'interaction Rizatriptan entre et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.12. Interaction avec le Sultiame

Sultiame a enregistré une énergie libre de liaison de -6.8 Kcal/mol pour la protéine 5FNU, correspondant à l'une des affinités les plus faibles observées parmi les ligands étudiés. L'analyse tridimensionnelle de complexe ligand- protéine a montré une occupation partielle de site actif de la protéine cible. Seuls quatre résidus d'acides aminés sont impliqués dans la formation de ce complexe, suggérant une stabilité plus limitée comparativement aux autres composés testés (figure 22). Il s'agit de :

- Cinq liaisons hydrogènes formées avec Arg A :415, Asn A : 382, Asn A : 414
- Deux liaisons de type Pi-alkyl établit avec Ala A :556 et Arg A :415
- Une liaison de type carbone hydrogène formé avec Arg A :415 et Ala A :556

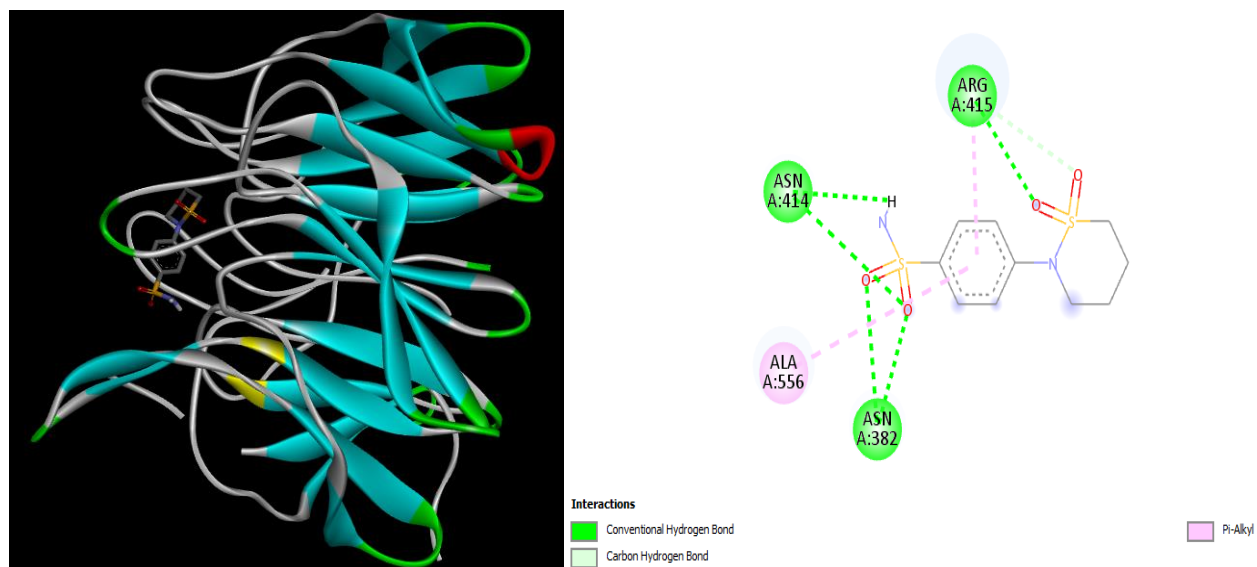


Figure 22: Représentation d'interaction Sultiame entre et le site actif de la protéine 5FNU

2.1.13. Interaction avec le Ledipasvir

Ledipasvir s'affiche une affinité la plus faible et le moins intéressant comme ligand envers avec la protéine 5FNU avec une énergie libre de liaison de -4.6 Kcal/mol. La visualisation tridimensionnelle de complexe ligand- protéine a révélé un ancrage relativement partiel au sien de la poche de liaison de la protiene(figure23). Traduisant une faible complémentarité moléculaire avec le site de liaison impliquant quatre résidus d'acides aminés. Il établit :

- interactions de type Pi-alkyl avec Ala A :556 et Arg A : 415
- Une seule liaison hydrogène avec Ile A :559
- liaison de type carbone hydrogène avec Gly A : 558

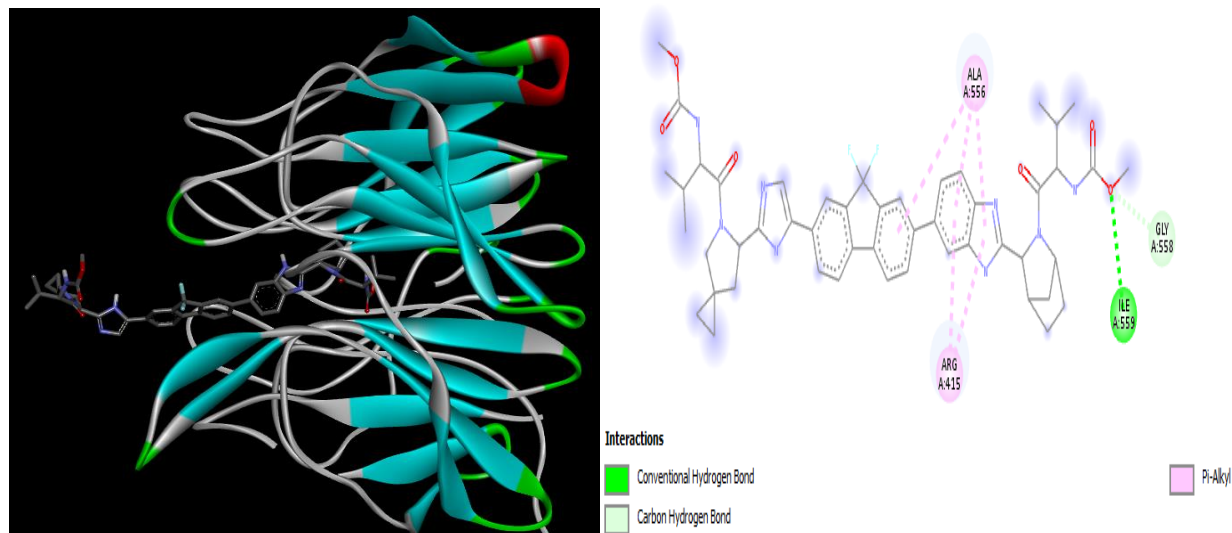


Figure 23:Représentation d'interaction Ledipasvir entre et le site actif de la protéine 5FNU

L'analyse des interactions moléculaires établies entre les ligands étudiés et la protéine cible 5FNU du domaine Keap1-Kelch (tableau 09), met en évidence une diversité de modes d'interactions au sein du site de liaison, les liaisons hydrogènes et de types carbone-hydrogènes et des liaisons van der waals constituent les interactions les plus fréquemment observés et jouent un rôle déterminant dans l'association moléculaire ainsi que dans la stabilisation dans le complexe protéine-ligand. En complément, plusieurs composés développent des interactions hydrophobes de type alkyl et Pi-alkyl, contribuant au renforcement de l'affinité de liaison par une meilleure complémentarité de la poche enzymatique. Certains ligands présentent des interactions plus spécifiques, notamment des interactions électrostatiques, susceptible d'accroître la stabilité et la sélectivité de leur fixation. L'ensemble de ces approches indiquent des profils d'interaction distincts selon les composés étudiés.

Tableau 9:Résultats d'interactions des ligands étudiés avec le site actif de la protéine 5FNU

Ligand	Types d'interactions	Acides aminés
L6I	Liaison hydrogène	Ser A :508 Ser A :363 Gly A :364 Gln A :530
	Liaison pi-pi stacked	Tyr A :525 Tyr A :334
	Liaison carbone hydrogène	Gly A :603
	Liaison alkyl	Arg A :415 Tyr A :525 Ala A :556
	Liaison hydrogène pi-anion	Arg A :415 Arg A :483 Phe A :478
ZK2	Liaison pi-sigma	Tyr A:334
	Liaison pi-pi stacked	Tyr A:334
Sorafenib	Liaison hydrogène	Ile A :416 Asn A :382 Arg A :380
	Liaison carbone hydrogène	Ala A :366 Ala A : 556
	Liaison de type Alkyl et pi-alkyl	Arg A :415 Ala A : 556 Ala A :366
	Liaison de type Pi-Pi Stacked	Tyr A :334
	Liaison Halogène	Leu A :365 Val A :604

Lenvatinib	Liaison de type alkyl et Pi-alkyl	Arg A :415 Ala A :556 Tyr A :572 Phe A : 577 Ala A :366
	Liaison carbone hydrogène	Gly A :603
	Liaison hydrogène	Leu A :557
Methotrexate	Liaison hydrogène	Arg A : 483 Ser A :508 Ser A : 555 Val A :512 Val A :604 Leu A :365
	Liaison de type Pi-alkyl	Ala A :556 Ala A : 366 Arg A :415
	Liaison de carbone hydrogène	Arg A : 415
	Liaison unfavorable donor-donor	Arg A :483 Ser A :508 Ser A :555 Arg A :415
Elagolix	Liaison carbone hydrogène	Ala A :556 Gly A: 509 Val A: 463 Gly A : 462
	Liaison hydrogène	Arg A: 415 Arg A: 483 Ser A: 602
	Liaison de type Pi-Pi Stacked	Tyr A : 525 Tyr A : 334

	Liaison de type Pi-alkyl	Ala A :556 Arg A: 415 Tyr A: 334 Phe A :557
Trelagliptine	Liaison Hydrogène	Ser A :508
	Liaison carbone hydrogène	Gly A: 603 Gly A :462 Gly A: 364
	Liaison de type Pi-alkyl	Ala A :556 Arg A :415
Bepotastine	Liaison de type Pi-alkyl	Ala A :556 Tyr A :334 Arg A :415
	Liaison hydrogène	Val A :463 Val A : 512 Ala A ;510
	Liaison carbone hydrogènes	Val A : 604 Ile A :416 Leu A :557
Fimasartan	Liaison de type Pi-Pi alkyl	Tyr A : 334
	Liaison type Pi-Pi T-Stacked et pi-pi shaped	Tyr A :334 Tyr A :525 Tyr A :572
Topiramate	Liaison hydrogène	Ser A :602 Ser A :508
	Liaison carbone hydrogène	Gyl A :509

	Liaison de type Pi-sigma	Tyr A :334 Tyr A :525
	Interactions unfavorable acceptor-acceptor	Ser A :555 Tyr A :334 Tyr A :525 Ser A :508 Gly A :509
Rizatriptan	Liaison de type Pi-alkyl	Arg A :415 Ala A :556
	Liaison carbone hydrogène et pi-donor hydrogène	Ser A :363 Gly A :364 Leu A :365
Sultiame	Liaison hydrogène	Arg A :415 Asn A: 382 Asn A: 414
	Liaison de type Pi-alkyl	Ala A :556 Arg A :415
	Liaison carbone hydrogène	Arg A :415 Ala A :556
Ledipasvir	Liaison de type Pi-alkyl	Ala A :556 Arg A : 415
	Liaison hydrogène	Ile A :559
	Liaison carbone hydrogène	Gly A : 558

2.2.Interactions moléculaires avec la protéine cible 8PKW

2.2.1. Interaction avec ZK2

Le ligand ZK2 a affiché une énergie libre de liaison de -4.1 kcal/mol, relativement inférieur a celle du dix inhibiteurs précédemment étudiés vis-vis la protéine 8PKW, traduisant leur faible affinité par apports aux autres ligands testés. L'analyse visuelle du complexe formé a indiqué une insertion moins stable de ligand ZK2 avec le site de liaison de la protéine cible, où il est maintenu par des interactions moléculaires à travers des résidus d'acides aminés (figure 24). Il s'agit :

- Des liaisons de Van Der Waals sont formées avec Glu P :7, Tyr B :572 et Tyr B :334
- Une liaison hydrophobe de type Pi-Alkyl et pi-pi T-shaped avec Cys P :8 ,phe B :577

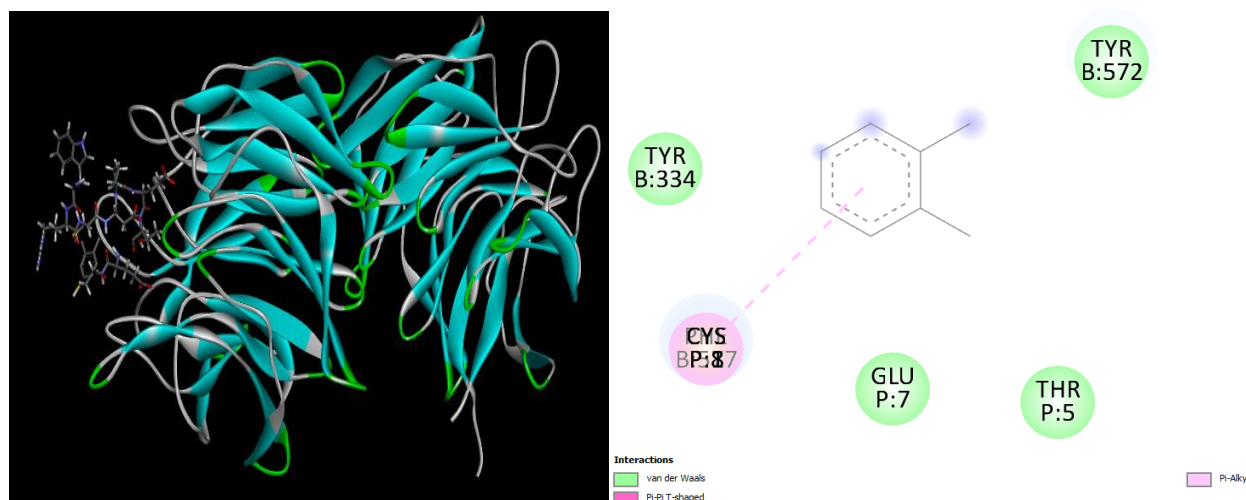


Figure 24:Représentation d'interaction entre ligand ZK2 et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.2.Interaction avec L6I

Le ligand co cristallisé a affiché une affinité intéressante pour la protéine 8PKW, avec une énergie de liaison ΔG de -7.1 kcal/mol. L'analyse structurale réalisée par BIOVIA DSV a indiqué une insertion favorable au sien de la poche catalytique de la protéine, favorisant l'établissement d'un réseau étendu d'interactions moléculaires implique des résidus d'acides aminés.(figure 25). Il forme :

- Des interactions de van der waals avec les résidus Glu P :7 ,Tyr B :334,His B :575 ,Thr P :5,gly B :574
- Interaction salt bridge avec le résidu arg B :336
- Interaction hydrogène avec le résidu arg p :0

- Interaction carbone hydrogène avec le résidu tyr B :572
- Interaction pi-sulfur avec le résidu cys p :8
- Interaction pi-pi stacked avec le résidu phe B :577
- des interactions alkyl et pi-alkyl avec les résidus B :336,cys p :8,cys p :1

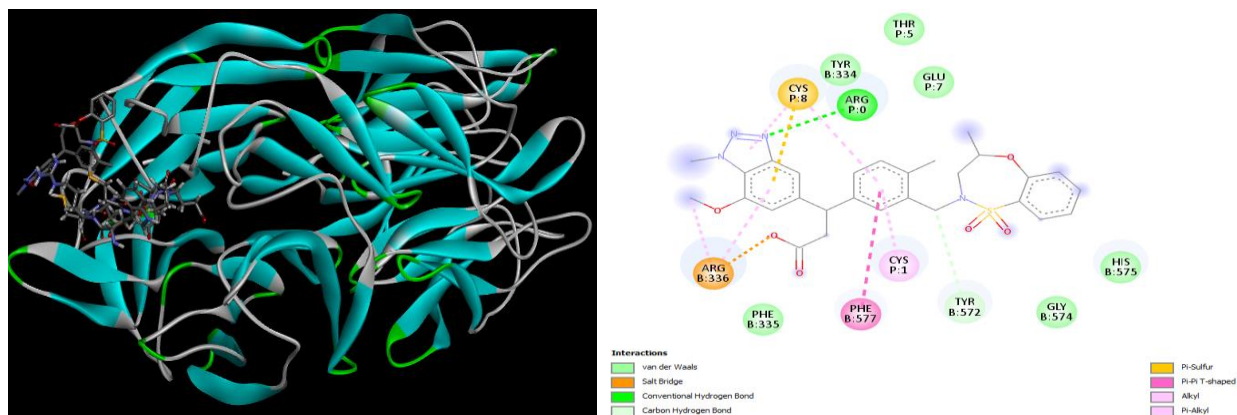


Figure 25: Représentation d'interaction entre ligand L6I et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.3. Interaction avec le Methotrexate

Methotrexate a affiché la plus forte affinité pour la protéine 8PKW, avec une énergie de liaison ΔG de -6.7 kcal/mol. L'analyse structurale réalisée par BIOVIA DSV a indiqué une insertion favorable au sien de la poche catalytique de la protéine, favorisant l'établissement d'un réseau étendu d'interactions moléculaires implique des résidus d'acides aminés. Ces interactions suggèrent d'une complémentarité importante entre le Methotrexate et le site de liaison de la protéine 8PKW (figure 26). Il forme :

- Des interactions de van der waals avec Pro P :3, Glu P :7, Arg P :0, Pro B :384, Ser B :383, Tyr B :334, Gln B : 337, Ser B :338, His B :575 et Thr P :5
- Des interactions Pi-Alkyl avec Arg B :336, Cys P :8, Glu P :7
- Des liaisons hydrogènes avec Asp P :2, Tyr B :572 et Asn B :382
- Deux liaisons de type Pi-Pi T-shaped avec Phe B :557
- Deux liaisons Pi-sulfur avec Cys P :8 et Cys P :1

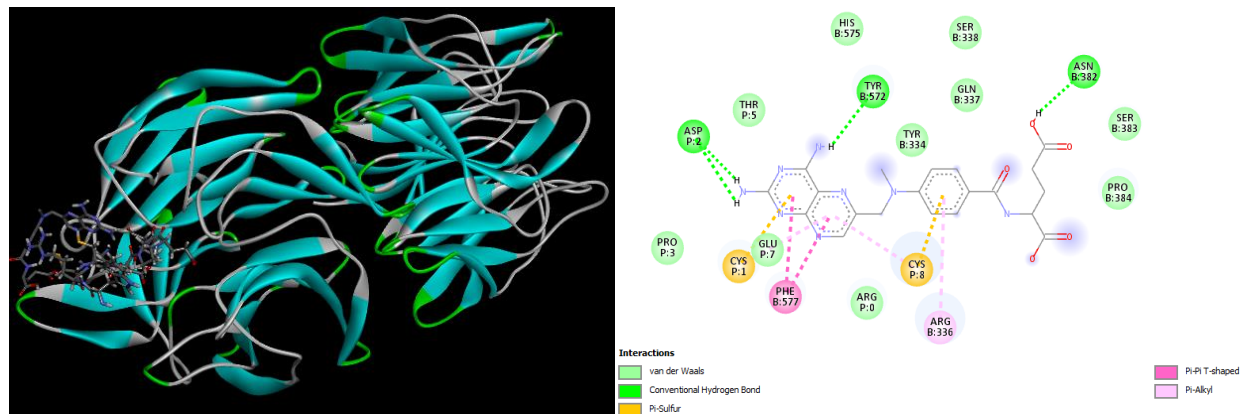


Figure 26 :Représentation d'interaction entre Methotrexate et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.4.Interaction avec le Sorafenib

Sorafenib a présenté une forte affinité envers la protéine 8PKW, avec une énergie de liaison ΔG de -6.3 kcal/mol. L'étude structurale tridimensionnelle indique une bonne adaptation du ligand à la géométrie de la poche de liaison de la protéine, où il stabilise par l'établissement des interactions moléculaires impliquant des résidus d'acide aminés (figure 27), dont :

- liaisons hydrogène sont formées avec Tyr B :572 et Arg B :336
- liaisons de type Pi-alkyl avec Trp P :-1 et Cys P :1
- liaison de type Pi-Pi T-shaped avec Phe B :557
- Des interactions Pi-sulfure avec Cys P :8 et Cys P :1
- Liaison pi-cation avec le résidu Arg B :336
- Des interactions de van der waals avec Arg P :0, Gly B :574, Phe B :334 et Tyr B : 575

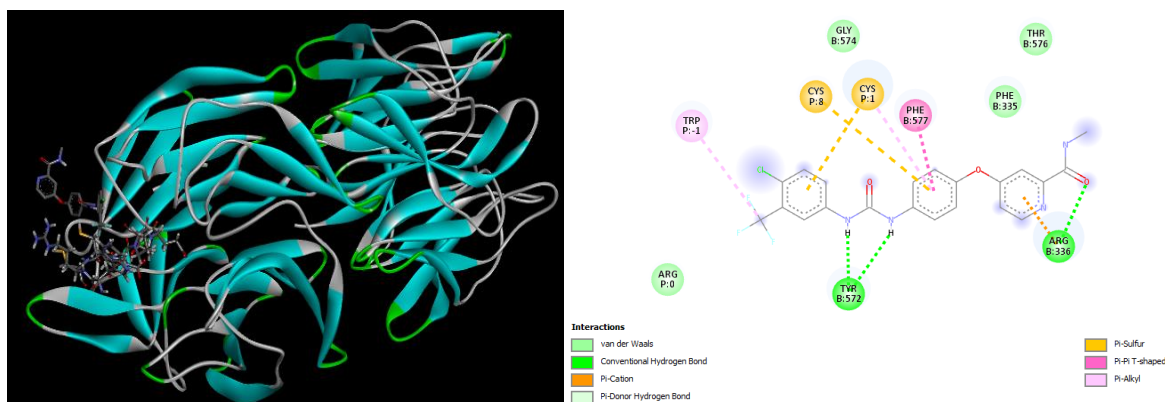


Figure 27:Représentation d'interaction entre Sorafenib et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.5. Interaction avec le Lenvatinib

Lenvatinib a affiché une énergie libre de liaison de -6.3 kcal/mol vis-vis de la protéine 8PKW, correspondant à une affinité comparable à celle observée par Sorafenib. L'analyse visuelle en 3D a montré une insertion adéquate au sein du site actif de la protéine cible. Le complexe formé est stabilisé par des interactions moléculaires impliquant des résidus d'acides aminés (figure 28). Il forme :

- Des interactions de Van Der Waals avec : Leu B :531, Asn B :485, Thr B :505, Met B :503, Arg B :507, Tyr B :525 et Leu B :484
- Une interaction de type carbone hydrogène avec Asp B :526
- Une liaison hydrophobe de type Alkyl avec Arg B : 483
- Des interactions covalentes Thr B :505 et Arg B :507

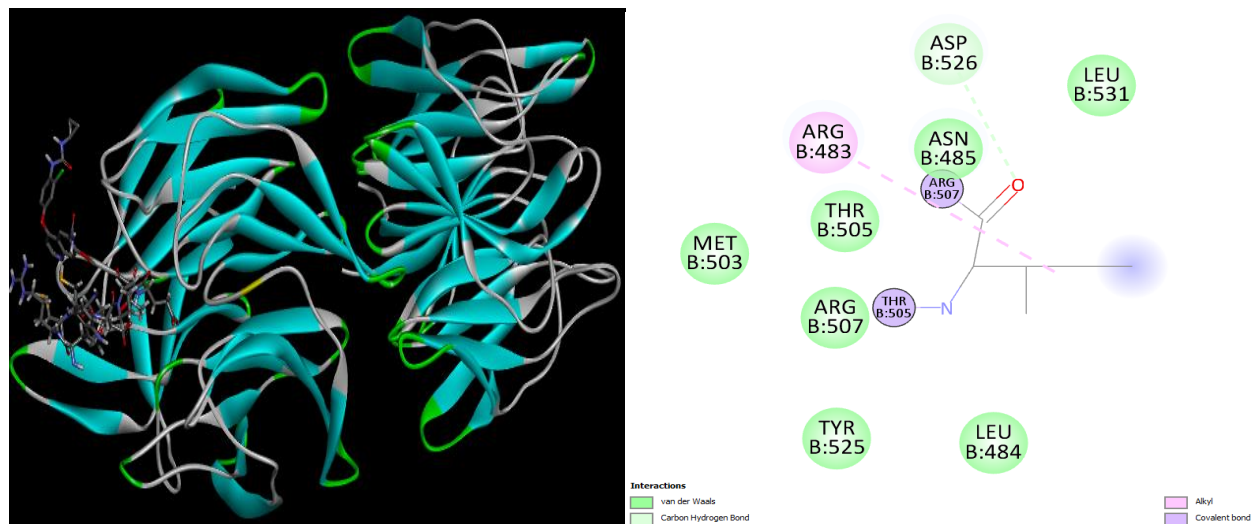


Figure 28: Représentation d'interaction entre Lenvatinib et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.6. Interaction avec le Trelagliptine

Trelagliptine a présenté une affinité notable envers la protéine 8PKW, avec une énergie libre de liaison de -6.1 kcal/mol. La visualisation tridimensionnelle a révélé une intégration favorable du ligand au sein de la poche catalytique de la protéine cible 8PKW, où il établit plusieurs interactions moléculaires impliquant des acides aminés (figure 39), dont :

- liaison hydrogène avec Arg B :336
- interactions carbone hydrogène avec Glu P :7 et Cys P :1

- interaction hydrophobe de type Alkyl avec Cys P :8
- Une liaison de type Pi-Pi T-shaped avec Phe B : 577
- Liaison halogène (fluorine) avec le résidu glu p :7
- Liaison unfavorable donator-donor avec le résidu arg p :0 et arg B :336
- Des liaisons de Van Der Waals avec Tyr B : 572, Tyr B :334, Thr B : 576, His B :575 et Phe B :335

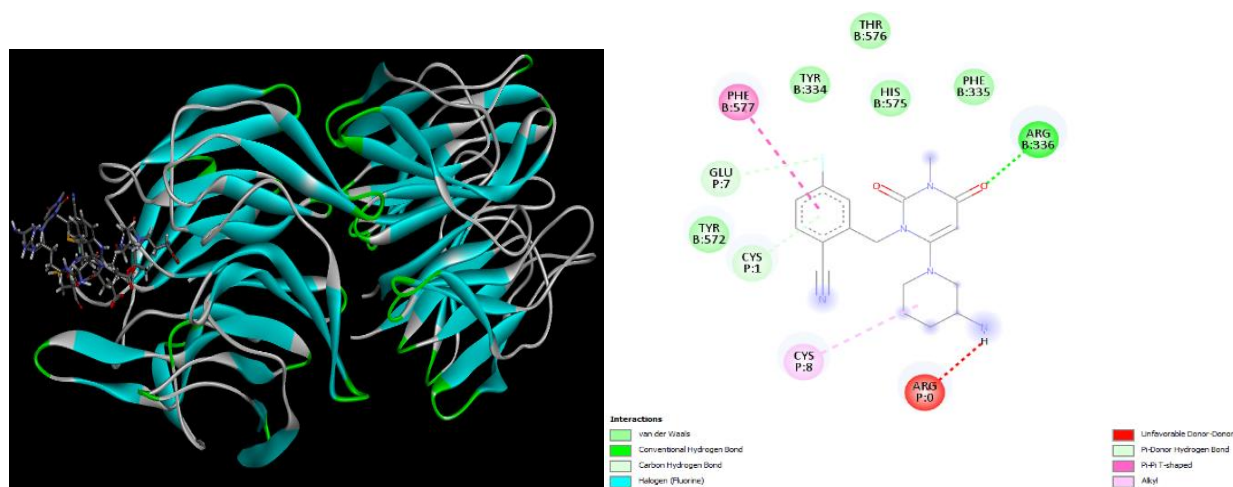


Figure 29: Représentation d'interaction entre Trelagliptine et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.7. Interaction avec Elagolix

Elagolix a enregistré une énergie libre de liaison de -5.8 kcal/mol, qui montre une affinité favorable vis-vis la protéine 8PKW. L'étude de mode de liaison révèle une disposition du ligand compatible avec la géométrie de la poche de liaison de la protéine cible. La stabilité de complexe formé est renforcée par multiples interactions impliquant des acide aminés (figure 30), notamment :

- Deux liaisons de type carbone hydrogène sont formés par Cys P :1 et Arg B :336
- Une liaison halogène avec His B :575
- Des liaisons de Van Der Waals avec Glu P :7, Tyr B :572, Thr B :576, Gly B :600
- Deux liaisons hydrogènes avec Arg B :336 et Tyr B :334
- Deux liaisons de type Pi-Pi T-shaped formées avec Phe B :335 et Phe B :577
- Des liaisons hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl sont formées par Cys P :8 et His B :575, Arg B :336

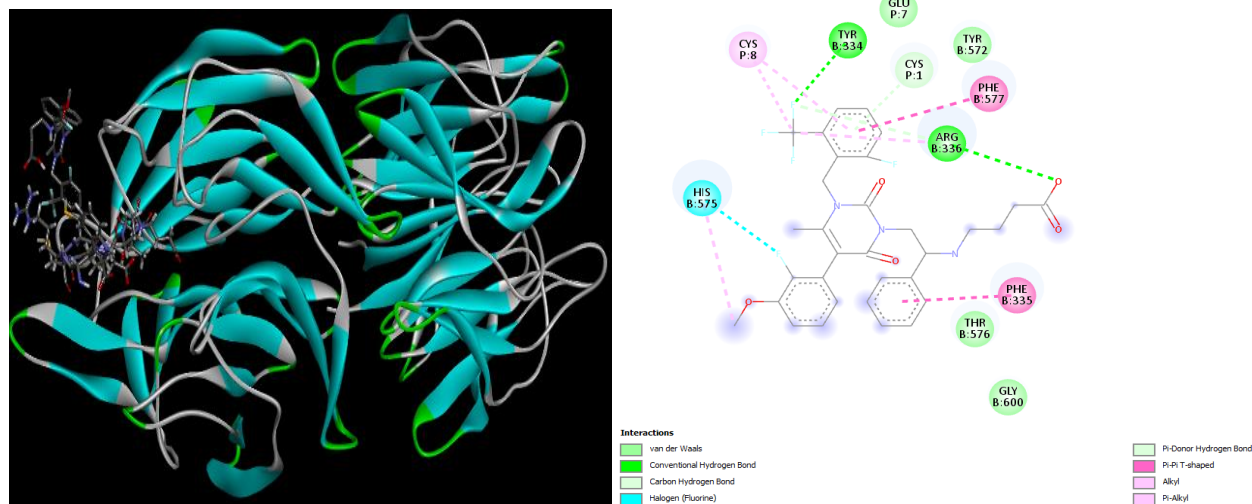


Figure 30: Représentation d'interaction entre Elagolix et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.8. Interaction avec le Bépotastine

Bépotastine affiche une énergie libre de liaison de -5.7 kcal/mol envers la protéine 8PKW. L'analyse structurale 3D de complexe étudié a confirmé que le ligand est stabilisé par un réseau d'interactions moléculaire impliquant des résidus d'acide aminées. Ces interactions contribuent au maintien du ligand au sien de site de liaison la protéine cible (figure 31). Il figure :

- Des liaisons de Van Der Waals avec Glu P :7, Tyr B :334, Cys P :8, Phe B :335, Thr B :576, His B :575, , Tyr B :572, Arg P :0 et Trp P : 1
- Une liaison hydrogène de type Pi-Donor avec Cys P :1
- Une liaison de type Pi-Pi T-Shaped formée avec Phe B :577

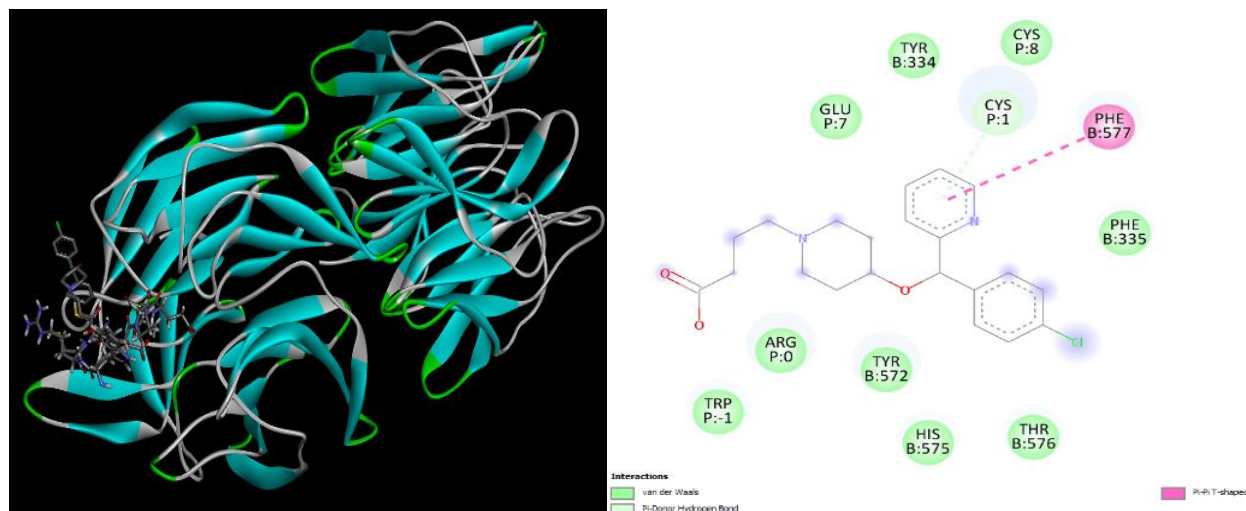


Figure 31: Représentation d'interaction entre Bépotaistine et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.9. Interaction avec le Fimasartan

Fimasartan a présenté une énergie libre de liaison de -5.6 kcal/mol pour la protéine 8PKW, reflétant une affinité modérée comparativement aux autres ligands étudiés. L'analyse de mode de liaison a révélé que l'association entre la protéine et le ligand est renforcé par un ensemble des d'interactions impliquant par des acides aminés (figure 32). Il s'agit :

- Des liaisons de Van Der Waals avec Cys P :8, Tyr B :334, Glu P :7 et His B :575
- Deux liaisons hydrogènes avec Arg B :336 et Cys P :1
- Une liaison de type Pi-Pi T-Stacked formée avec Tyr B :572
- Des liaisons hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl sont formées par arg B :336 et His B :575, Tyr B :572

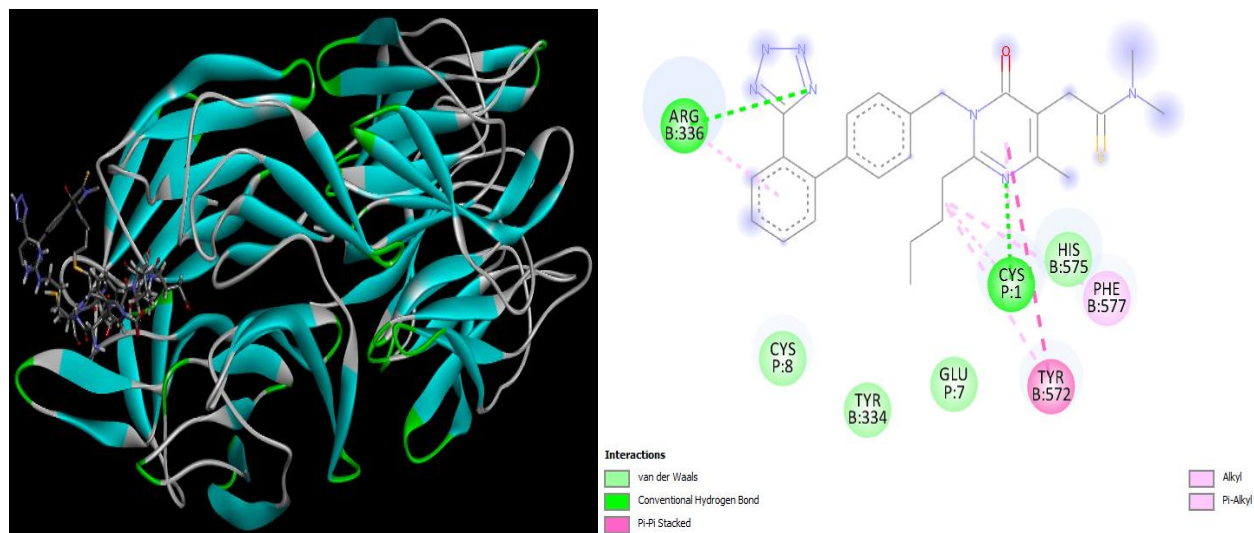


Figure 32:Représentation d'interaction entre Fimasartan et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.10.Interaction avec le Topiramate

Topiramate a affiché une affinité relativement faible envers la cible 8PKW comparativement aux ligands précédents, avec une énergie libre de liaison de -5.1 kcal/mol. La visualisation structur lle en 3D a indiqué une association de ligand avec la poche protéique 8PKW, médiée par plusieurs interactions impliquant des r s dus d'acide aminées (figure 33). Il figure :

- Des liaisons de Van Der Waals avec Arg B :336, Tyr B :334, Cys P :8, Cys P :1, Phe B :335, Phe B :577 et Thr B :576
- Une liaison hydrogène formée avec His B :575
- Liaisons unfavorable acceptor-acceptor avec le r s du tyr B :572

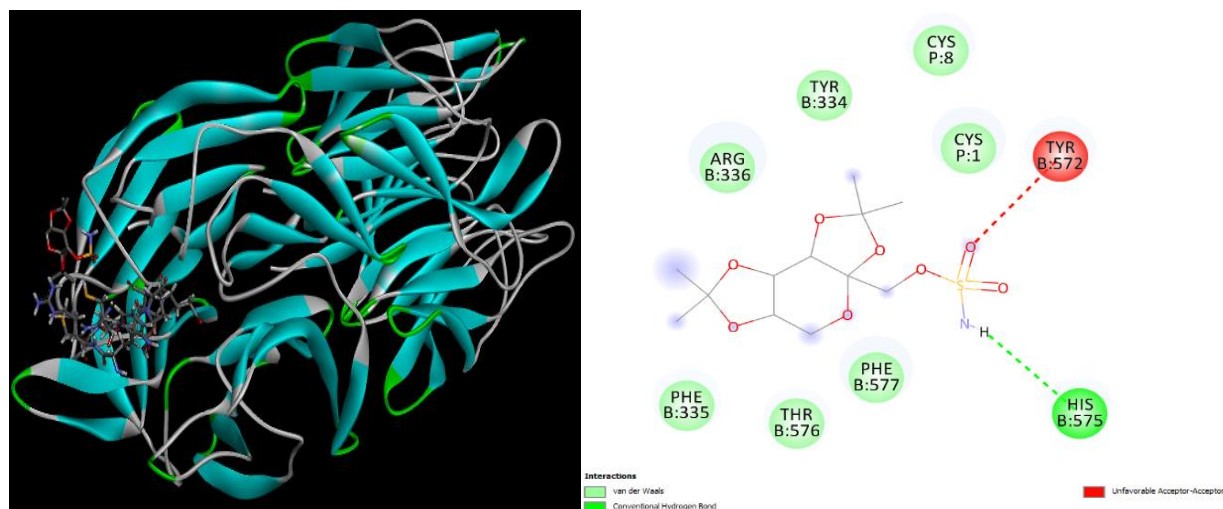


Figure 33:Représentation d'interaction entre Topiramate et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.11.Interaction avec le Rizatriptan

Rizatriptan a présenté une énergie libre de liaison de -5.1 kcal/mol, comparable à celle du Topiramate vis-vis la protéine 8PKW, traduisant leur faible affinité par rapports aux autres ligands étudiés. L'analyse tridimensionnelle du complexe formé a indiqué un ancrage favorable de Rizatriptan avec le site actif de la protéine cible, où il est stabilisé par multiples interactions moléculaires à travers des résidus d'acides aminés, soit un nombre similaire a celui observé par Topiramate (figure 34). Il forme :

- Des liaisons de Van Der Waals avec Tyr B :334, Phe B :335, Arg B :336, Glu P :7, Arg P :0
- Une liaison de type carbone hydrogène avec Cys P :1
- Une liaison hydrogène de type Pi-donor formée avec Tyr B :572
- Deux liaisons de type Pi-Pi T-Shaped avec Phe B :577
- Deux liaisons hydrophobes de type Pi-Alkyl sont formées par Cys P :8 et Cys P :1
- Une liaison Pi-Sulfur avec Cys P :1

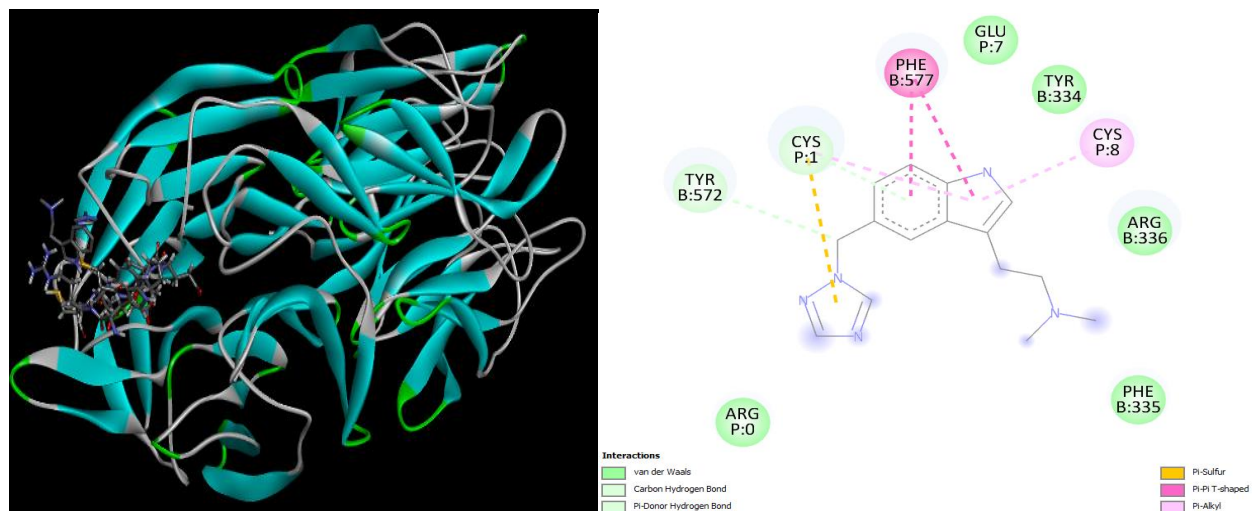


Figure 34:Représentation d'interaction entre Rizatriptan et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.12.Interaction avec le Sultiame

Sultiame a partagé une énergie libre de liaison de -5.1 kcal/mol, identiques à celles observées pour le Topiramate et Rizatriptan vis-vis de la protéine 8PKW, traduisant un profil d'affinité relativement faible. L'analyse visuelle en 3D a démontré un ancrage correct de Sultiame au sien de la poche de liaison de la protéine 8PKW, médié par des interactions moléculaires a traves des résidus d'acide aminés (figure 35), dont :

- Une liaison de type Pi-Pi T-Shaped avec Phe B :577
- Des liaisons de Van Der Waals sont formées avec Glu P :7, Thr P :5, Pro P :3, Arg B :336, Arg P :0, Cys P :8 et Tyr B :334,
- Une liaison Pi-Sulfur avec Tyr B :572
- Une liaison hydrogène avec Asp P :2
- Deux liaisons hydrogènes de type Pi-donor avec Tyr B :572 et Cys P :1

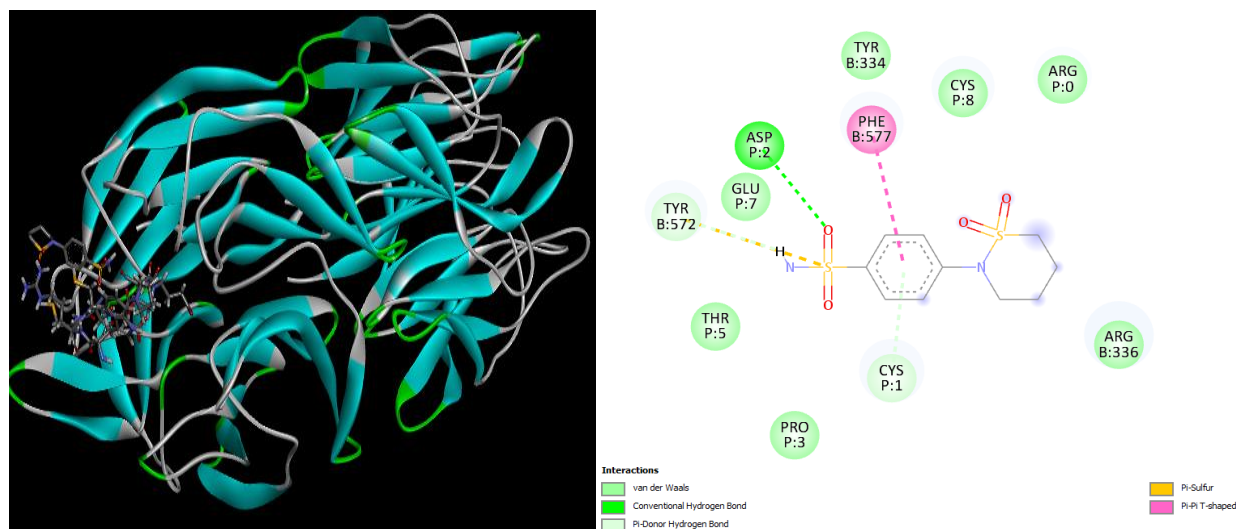


Figure 35: Représentation d'interaction entre Sultiame et le site actif de la protéine 8PKW

2.2.13. Interaction avec le Ledipasvir

Ledipasvir a présenté une affinité la plus faible, parmi les ligands étudiés précédemment envers la protéine 8PKW, avec une énergie libre de liaison de -3.4 kcal/mol. La visualisation tridimensionnelle du complexe obtenu a révélé une association faible et moins stable de ligand au sien de la cible 8PKW, médiée par des interactions impliquant des acide aminés (figure 36), dont :

- Une interaction électrostatique Pi-cation formée avec Arg P :0
- Une interaction Pi-sulfur avec Cys P :8
- Une liaison Van Der Waals avec Trp P : -1
- Une liaison carbone hydrogène avec Arg P :0

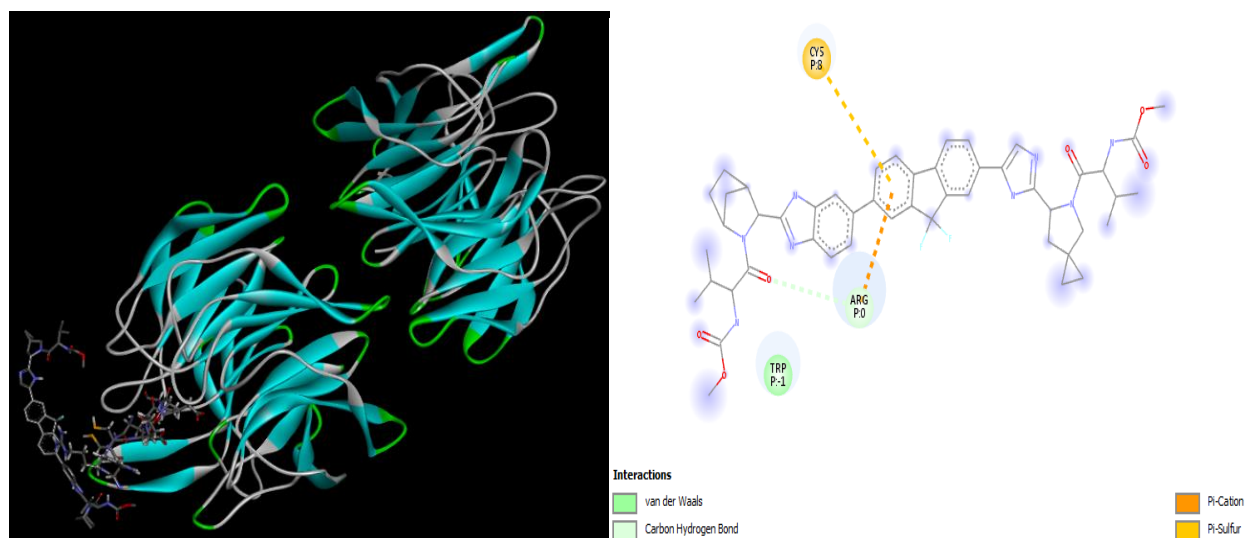


Figure 36:Représentation d'interaction entre Ledipasvir et le site actif de la protéine 8PKW

L'analyse des interactions moléculaires établies entre les ligands étudiés et la protéine cible protéine 8PKW du domaine Keap1-Kelch (tableau 10), révèle une grande variété de mode de liaison au sein de la poche de fixation. Les interactions de Van Der Waals, les liaisons hydrogènes ainsi que les liaisons de types carbone-hydrogènes constituent les interactions les plus fréquemment observées et jouent un rôle majeur dans la reconnaissance moléculaire et la stabilisation du complexe protéine-ligand. En parallèle, plusieurs composés développent des interactions hydrophobes de type alkyl, π -alkyl, et π -Soufre (π -Sulfur) et π - π (π - π stacked), contribuant au renforcement de l'affinité de liaison par une meilleure complémentarité stérique et électronique de site actif. Certains ligands présentent également des interactions plus spécifiques, telle que les interactions électrostatiques de type π -cation et π -donneur, susceptible d'accroître la stabilité et la sélectivité de leur fixation. L'ensemble de ces approches indiquent des profils d'interaction distincts selon les composés étudiés.

Tableau 10:Résultats d'interactions des ligands étudiés avec le site actif de la protéine 8PKW

Ligand	Type d'interaction	Acides aminés
ZK2	Liaisons van der waals	Glu p :7 Thr p :5 Tyr B :572

		Tyr B :334
	Liaison pi-alkyl et pi-pi T shaped	Cys p :8 Phe B:577
L6I	interactions de van der waals	Glu P :7 Tyr B :334 His B :575 Thr P :5 gly B :574
	Interaction salt bridge	arg B :336
	Interaction hydrogène	arg p :0
	Interaction carbone hydrogène	tyr B :572
	Interaction pi-sulfur	cys p :8
	Interaction pi-pi stacked	phe B :577
	des interactions alkyl et pi-alkyl	B :336 cys p :8 cys p :1
Methotrexate	Liaison de van der waals	Pro P :3 Glu P :7 Arg P :0 Pro B :384

		Ser B :383 Tyr B :334 Gln B: 337 Ser B :338 His B :575 Thr P :5
	Liaison Pi-Alkyl	Arg B :336 Cys P :8 Glu P :7
	Liaison hydrogène	Asp P :2 Tyr B :572 Asn B :382
	Liaison de type Pi-Pi T-shaped	Phe B :557
	Liaison de type Pi-Sulfur	Cys P :8 Cys P :1
Sorafenib	liaisons hydrogène	Tyr B :572 Arg B :336
	Liaison de type Pi-alkyl	Trp P :-1 Cys P :1
	Liaison type Pi-Pi T-shaped	Phe B :557
	Liaison Pi-sulfure	Cys P :8 Cys P :1

	Liaison de van der waals	Arg P :0 Gly B :574 Phe B :334 Tyr B : 575
	Liaison Pi-cation	Arg B:336
Lenvatinib	Liaison de Van Der Waals	Leu B :531 Asn B :485 Thr B :505 Met B :503 Arg B :507 Tyr B :525 Leu B :484
	Liaison de type alkyl	Arg B : 483
	Liaison de carbone hydrogène	Asp B :526
	Liaison covalente	Thr B :505 Arg B :507
Trelagliptine	Liaison carbone hydrogène	Glu P :7 Cys P :1
	Liaison hydrogène	Arg B :336
	Liaison de type Pi-Pi T-shaped	Phe B : 577
	Liaison de type alkyl	Cys P :8

	liaison de Van Der Waals	Tyr B : 572 Tyr B :334 Thr B : 576 His B :575 Phe B :335
	Liaison halogène (fluorine)	Glu p:7
	Liaison unfavorable donor-donor	Arg p:0 Arg B:336
Elagolix	Liaison Halogène	His B :575
	Liaison carbone hydrogène	Cys P :1 Arg B :336
	Liaison de type alkyl et Pi-alkyl	Cys p :8 His B :575 Arg B :336
	Liaison hydrogène	Arg B :336 Tyr B :334
	Liaison de Van Der Waals	Glu P :7 Tyr B :572 Thr B :576 Gly B :600
	Liaison de type Pi-Pi T-shaped	Phe B :335 Phe B :577

Bepotastine	Liaison de Van Der Waals	Glu P :7 Tyr B :334 Cys P :8 Phe B :335 Thr B :576 His B :575 Tyr B :572 Arg P :0 Trp P : 1
	Liaison hydrogène Pi-Donor	Cys P :1
	Liaison de type Pi-Pi T-shaped	Phe B :577
Fimasartan	Liaison hydrogènes	Arg B :336 Cys p :1
	Liaison type Pi-Pi T-Stacked	Tyr B :572
	Liaison de Van Der Waals	Cys P :8 Tyr B :334 Glu P :7 His B :575
	Liaison hydrophobe de type Alkyl et Pi-Alkyl	Arg B:336 His B :575 Tyr B :572
Topiramate	Liaison hydrogène	His B :575

	Liaison de Van Der Waals	Arg B :336 Tyr B :334 Cys P :8 Cys P :1 Phe B :335 Phe B :577 Thr B :576
	Liaison unfavorable acceptor-acceptor	Tyr B:572
Rizatriptan	Liaison de type Pi-Pi T-shaped	Phe B :577
	Liaison carbone hydrogène	Cys P :1
	Liaison hydrogène Pi-Donor	Tyr B :572
	Liaison de Van Der Waals	Tyr B :334 Phe B :335 Arg B :336 Glu P :7 Arg P :0
	Liaison de type Pi-Alkyl	Cys P :8 Cys P :1
	Liaison Pi-Sulfur	Cys P :1

Sultiame	Liaison de type Pi-Pi T-Shaped	Phe B :577
	Liaison de Van Der Waals	Glu P :7 Thr P :5 Pro P :3 Arg B :336 Arg P :0 Cys P :8 Tyr B :334,
	Liaison hydrogène	Asp p :2
	Liaison Pi-Sulfur	Tyr B :572
	Liaison hydrogènes de type Pi-donor	Tyr B :572 Cys P :1
Ledipasvir	Liaison de type Pi-cation	Arg P :0
	Liaison Pi-sulfur	Cys P :8
	Liaison carbone hydrogène	Arg P :0

3.Analyse des profils d'interactions impliqués dans la fixation des ligands aux sites catalytiques

L'analyse des profils d'interactions établis par les 13 ligands étudiés au sein du site de liaison de la protéine 5FNU (tableau 11) révèlent deux résidus majeurs, Arg A:415 et Ala A:556, qui apparaissent comme les principaux points d'ancrage moléculaire impliqués dans 8 complexes parmi les 13 ligands étudiés, soulignant leur rôle central dans la reconnaissance et la stabilisation des composés au sein de la poche de liaison. Ces résidus participent à plusieurs interactions, notamment de type π -alkyl, carbone-hydrogène et électrostatique pour Arg A:415, tandis que Ala

A:556 intervient principalement à travers des liaisons hydrophobes, suggérant une contribution significative de ces résidus à la stabilité des complexes protéine KEAP1–ligand.

Le résidu Tyr A:334 constitue également un site d'interaction important, étant retrouvé dans 6 complexes distincts. Ce résidu établit différents types d'interactions aromatiques, notamment des interactions π -alkyl et π -sigma. La présence d'un résidu tyrosine ou phénylalanine est caractéristique des sites de liaison comportant certains empilements aromatiques. Par ailleurs, le résidu Leu A:365, identifié dans 4 complexes, participe principalement à des interactions hydrophobes et à certaines liaisons hydrogène, contribuant au maintien des ligands dans la cavité de liaison. Les résidus Asn A:382 et Arg A:483, observés chacun dans 3 complexes, interviennent dans les interactions hydrogènes directionnelles favorisant la reconnaissance spécifique de certains ligands.

Tableau 11:Résidus d'acides aminés communs aux ligands dans le site actif de la protéine KEAP1 (5FNU)

Protéine KEAP1	Résidu Commun	Interactions	Composées testées
5FNU	Arg A:415	Alkyl et π -Alkyl, carbone hydrogène, et hydrogène	Sorafenib, Méthotrexate, Elagolix, Trelagliptine, Bépotastine, Rizatriptan, Sultiame, Ledipasvir, L6I
	Ala A:556	Alkyl, π -Alkyl, carbone hydrogène	Sorafenib, Lenvatinib, Méthotrexate, Elagolix, Trelagliptine, Bépotastine, Rizatriptan, Sultiame, Ledipasvir , L6I
	Tyr A:334	- π - π T-Stacked, π -Alkyl, π -sigma	Sorafenib, Elagolix, Bépotastine, Fimasartan, Topiramate

Concernant la protéine 8PKW (tableau 12), l'analyse des acides aminés impliqués dans les interactions protéine-ligand, révèle une distribution différente de celle de 5FNU, dominée par un cœur hydrophobe enrichi en résidus Tyr B:334, Cys P:8 et Cys P:1. Les résidus Cys P:1 et Cys P:8

sont impliqués dans des interactions π -sulfure. Ce type d'interaction est reconnu comme un stabilisateur efficace des complexes protéine-ligand dans les sites riches en cystéines.

Par ailleurs, le résidu Phe B:577 est retrouvé dans sept complexes sous forme d'empilements aromatiques de type π - π T-stacked ou T-shaped, confirmant son rôle central dans le site de la cible 8PKW. De même, His B:575 et Tyr B:572 sont impliqués dans la majorité des complexes *via* des liaisons de van der Waals, des liaisons hydrogène et des interactions π - π T-stacked soulignant leurs contribution électrostatique et stérique dans la reconnaissance des ligands et à la stabilité du complexe. Le résidu Arg B:336 est impliqué dans 4 complexes par des liaisons hydrogène qui représente le principal contact électrostatique directionnel de ce site, un rôle similaire à celui joué par Arg A:415 dans la protéine cible 5FNU.

Tableau 12: Résidus d'acides aminés communs aux ligands dans le site actif de la protéine KEAP1(8PKW)

Protéine KEAP1	Résidu Commun	Interactions	Composées testées
8PKW	Arg B:336	Alkyl et π -Alkyl, hydrogène, π -cation, van der Waals	Méthotrexate, Sorafenib, Trelagliptine, Elagolix, Fimasartan, Topiramate, Rizatriptan, Sultiame, L6I
	Cys P:8	π -Sulfur, Alkyl, π -Alkyl, Van der Waals	Méthotrexate, Sorafenib, Trelagliptine, Elagolix, Bépotastine, Fimasartan, Topiramate, Rizatriptan, Sultiame, Ledipasvir, ZK2
	Tyr B:572	Hydrogène, π - π T-Stacked, π -Sulfur, Pi-Donor Hydrogène, Van Der Waals	Méthotrexate, Sorafenib, Trelagliptine, Elagolix, Bépotastine, Fimasartan, Rizatriptan, Sultiame, ZK2
	Phe B:577	π - π T-shaped	Trelagliptine, Elagolix, Bépotastine, Rizatriptan, Sultiame

	Tyr B:334	Van der waals ,liaison hydrogène	Méthotrexate, Sorafenib, Trelagliptine, Elagolix, Bépotastine, Fimasartan, Rizatriptan, Sultiame, topiramate, ZK2 ,L6I
	Cys p :1	π -Sulfur,carbone hydrogène,liaison hydrogène,pi-donor	Méthotrexate, Sorafenib, Trelagliptine, Elagolix, Fimasartan, Rizatriptan, Sultiame
	Glu p :7	Van der waals, π -alkyl,liaison hydrogène	Méthotrexate, Trelagliptine, Elagolix, Fimasartan, Rizatriptan, Sultiame, bepotastine, ZK2, L6I

L'ensemble de cette analyse des résultats montre que le site actif de la protéine 5FNU est dominé par Ala A:556, Arg A:415, Tyr A:334, Leu A:365, Asn A:382 et Arg A:483, favorisant des interactions hydrophobes et hydrogène au sein d'une même poche. En revanche, le site actif de la protéine 8PKW, est structuré autour d'un cœur Cys P:1, Cys P:8, Tyr B:334, Tyr B:572, Phe B:577, Arg B:336, His B:575. La différence de ces résidus d'ancrage communs et spécifiques constitue une base pharmacophorique pour le design rationnel de nouvelles molécules bioactives.

Par ailleurs, on observe qu'il y a 3 ligands dominants Sorafenib, Lenvatinib et Methotrexate qui interagissent avec les deux protéines cibles par des valeurs d'affinités très intéressantes et proches dans chaque cible. Ces données indiquent que ces trois ligands ont une bonne capacité à se lier aux deux protéines cibles, ce qui pourrait témoigner de leur promesse en tant qu'inhibiteurs potentiels nécessitant cependant des recherches supplémentaires.

4. Analyse comparative des interactions impliqués dans la fixation des ligands étudiés et ligands co-cristallisés aux sites catalytiques de la protéine du domaine Keap1-Kelch

L'analyse des interactions de L6I révèle un mode de fixation particulièrement favorable impliquant des résidus d'acides aminés. Ces interactions sont en accord avec les données de dynamique moléculaire rapportées dans la littérature (Londhe et al., 2019), renforçant la forte stabilité du complexe formé. D'après les résultats des interactions moléculaires que nous avons observé avec la proyéine KEAP1 (5FNU), L6I partage les résidus Arg A:415 et Ala A:556 avec plusieurs ligands étudiés, notamment le sorafénib, le méthotrexate, l'élagolix, la trélagliptine, la bépôtastine, le rizatriptan, le sultiame et le lédipasvir. Ces résidus sont principalement impliqués dans des interactions Alkyl, π -Alkyl et carbone hydrogène. Sorafénib et l'Elagolix présentent les profils de liaison les plus proches de celui du L6I, ce qui concorde avec leurs affinités de liaison élevées.

Une étude de docking moléculaire a été menée pour examiner le comportement du ligand co-cristallisé ZK2 dans le site de liaison de la protéine 5FNU. Le ligand a démontré une énergie de liaison libre de $-4,6$ kcal/mol, indiquant une affinité modestement inférieure à celle du ligand co-cristallisé L6I. L'étude des interactions révèle que ZK2 ne crée que deux types d'interactions avec le résidu Tyr A:334, à savoir une interaction π -sigma et une interaction en empilement π - π . L'observation d'un nombre restreint de contacts suggère une stabilisation du complexe protéine-ligand à un niveau modéré, ce qui pourrait justifier l'énergie mesurée. Ces résultats montrent que ZK2 représente un mode de fixation moins propice dans le lieu de liaison de 5FNU comparé à celui constaté pour L6I.

Concernant la structure 8PKW de KAP1, le ligand co-cristallisé ZK2 a enregistré une énergie libre de liaison de $-4,1$ kcal/mol, inférieure à celles de la majorité des composés testés. La comparaison des modes de liaison de ZK2 avec ceux des inhibiteurs étudiés indiquent l'implication récurrente des résidus Cys P:8, Tyr B:572, Tyr B:334 et Glu P:7, qui sont également retrouvés chez plusieurs composés testés. Ces résidus participent à des interactions variées telles que les liaisons hydrogène, π - π T-Stacked, π -Sulfur, π -Alkyl et Van der Waals. La conservation de ces résidus entre les ligands co-cristallisés et les molécules testées suggère que ces derniers occupent des régions similaires du site actif et reproduisent en partie le mode de liaison des ligands de référence également retrouvés chez les ligands les plus favorables notamment le Méthotrexate, le Sorafénib, la Trélagliptine et l'Elagolix. Ces résidus semblent ainsi constituer des points d'ancrage essentiels pour la reconnaissance moléculaire au sein de la poche de liaison de 8PKW.

Bien que l'absence d'un inhibiteur co-cristallisé de forte affinité limite la comparaison structurale pour 8PKW, les résidus communs identifiés permettent d'orienter la conception de nouveaux inhibiteurs ciblant efficacement cette protéine.

En comparaison avec le ligand ZK2, qui ne crée que deux interactions avec le résidu Tyr A:334, L61 démontre une méthode de fixation plus avantageuse au sein de la 8PKW, se distinguant par un nombre supérieur d'interactions stabilisatrices et une affinité de liaison plus forte.

Conclusion

Afin de contribuer à la recherche et au développement de nouveaux inhibiteurs potentiel de la protéine KEAP1, la présente étude a eu pour objectif d'évaluer par criblage virtuel, le potentiel inhibiteur de onze composés proposés sur deux protéines cibles correspondant au domaine kelch de la protéine KEAP1. Pour ce faire, des simulations de docking moléculaire ont été réalisés par par AutoDock Vina sous UCSF Chimera, en utilisant les structures cristallographiques de la protéine 5FNU et 8PKW comme cibles thérapeutiques. Cette approche a permis de prédire les affinités de liaison des différents ligands.

Les résultats obtenus ont révélé des différences significatives entre les composés testés. Concernant la protéine 5FNU, le Sorafenib a présenté la meilleure affinité de liaison avec une valeur de ΔG de -9.7 kcal/mol, traduisant une forte stabilité des complexe protéine–ligand formé. Lenvatinib (-9.5 kcal/mol), Methotrexate (-9.5 kcal/mol) et l'Elagolix (-9.0 kcal/mol) ont également montré des énergies de liaison favorables, suggérant une bonne capacité d'interaction avec la protéine cible.

Concernant la protéine 8PKW, le Methotrexate qui a affiché la meilleure affinité de liaison (-6.7 kcal/mol), suivi du Sorafenib et du Lenvatinib (-6.3 à -6.1 kcal/mol pour chacun) et de Trelagliptine (-6.3 à -6.1 kcal/mol). Cette inversion de classement entre les deux cibles souligne la sélectivité différentielle des composés testés selon le site de liaison.

L'analyse des interactions moléculaires, réalisée à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer, indique plusieurs types d'interactions contribuant à la stabilisation des complexes ligand–protéine. Les composés présentant les meilleures affinités de liaison se distinguent par la formation d'un réseau important de liaisons hydrogène, d'interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl, ainsi que d'interactions spécifiques principalement les liaisons halogènes et les interactions de Van der Waals, favorisant leur ancrage au sein du site actif de la protéine.

Au terme de cette étude, le Sorafenib, le Méthotrexate et le Lenvatinib se distinguent comme les inhibiteurs potentiels les plus prometteurs du domaine Kelch de la protéine KEAP1. Ces résultats demeurent prédictifs et nécessitent d'être confirmés par des études complémentaires, notamment par des simulations de dynamique moléculaire ainsi que par des investigations expérimentales *in vitro* et *in vivo*, afin de valider leur activité biologique et leur intérêt dans le développement de nouveaux inhibiteurs ciblant la protéine KEAP1.

Références bibliographiques

- Abza, G. B., De Vos, K., & Annaert, P. (2025). Inhibition of ABC transporters by sorafenib and lenvatinib : Implications for drug-induced cholestasis. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 55(2), 99-109. <https://doi.org/10.1080/00498254.2025.2475501>
- Alayidh, F. S., Woodman, A., Zakary, N. Y., Al-Ansari, R. Y., Chaudhry, S., Alsaadi, A. O., Alharbi, K. A., Alamri, B. A., Alhomud, S. M., Albather, S. H., Bataweel, S. A., Madkhali, N. A., Alzahrani, S. J., & Ehtesham, Z. (2026). Direct-acting antiviral therapy in HCV patients : A retrospective study of the pre- and post-treatment impact in Saudi Arabia. *BMC Infectious Diseases*, 26, 471. <https://doi.org/10.1186/s12879-026-12648-5>
- Arif, N., Vogt, A., Ghoreschi, K., & Nast, A. (2026). [Lichen nitidus in a young man on antiepileptic therapy]. *Dermatologie*, 77(5), 328-330. <https://doi.org/10.1007/s00105-025-05612-y>
- Azuaga Moreso, M., Bertrand, C., & Dumont, M. (2024). La technologie PROTAC : Une approche thérapeutique prometteuse en oncologie. *Médecine/Sciences*, 40(3), 304-307. doi.org
- Baroroh, S.Si., M.Biotek., U., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), 22. <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>
- Barseghyan, M., Theisen, J. G., Wang, C., & Gavrilova-Jordan, L. (2023). Changes in adenomyosis following elagolix vs leuprolide treatment in a patient with pelvic pain and infertility : A case report. *Case Reports in Women's Health*, 37, e00484. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2023.e00484>
- Beck, D., Winzenborg, I., Liu, M., Degner, J., Mostafa, N. M., Noertersheuser, P., & Shebley, M. (2022). Population Pharmacokinetics of Elagolix in Combination with Low-Dose Estradiol/Norethindrone Acetate in Women with Uterine Fibroids. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(4), 577-587. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01096-w>
- Boonserm, P., Sangtanoo, P., Sutthibutpong, T., Anjana Ariyawansa, H., Re, S., Mizuguchi, K., Srimongkol, P., & Karnchanatat, A. (2026). Modulation of the Keap1–Nrf2 pathway using a peptide derived from edible mushrooms : In silico and in vitro studies. *Journal of Agriculture and Food Research*, 27, 102811. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2026.102811>
- Boutten, A., Goven, D., Artaud-Macari, É., & Bonay, M. (2011). La voie Nrf2 en pathologie respiratoire. *Médecine/Sciences*, 27(11), 966–972. doi.org
- Brandes, M. S., & Gray, N. E. (2020). NRF2 as a Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro*, 12(1), 1759091419899782. <https://doi.org/10.1177/1759091419899782>

- Burley, S. K., Bhatt, R., Bhikadiya, C., Bi, C., Biester, A., Biswas, P., Bittrich, S., Blaumann, S., Brown, R., Chao, H., Chithari, V. R., Craig, P. A., Crichlow, G. V., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Flatt, J. W., Ghosh, S., Goodsell, D. S., ... Zardecki, C. (2025). Updated resources for exploring experimentally-determined PDB structures and Computed Structure Models at the RCSB Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D564-D574.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091>
- Chen F, Xiao M, Hu S, Wang M. Keap1-Nrf2 pathway: a key mechanism in the occurrence and development of cancer. *Front Oncol*. 2024 Apr 3;14:1381467. doi: 10.3389/fonc.2024.1381467. PMID: 38634043; PMCID: PMC11021590
- Chen J, Feng D, Zhu R, Li H, Chen L. Advances in KEAP1-based PROTACs as emerging therapeutic modalities: Structural basis and progress. *Redox Biol*. 2025 Sep;85:103781. doi: 10.1016/j.redox.2025.103781. Epub 2025 Jul 21. PMID: 40714402; PMCID: PMC12314335.
- Chi, Y. H., Lee, H., Paik, S. H., Lee, J. H., Yoo, B. W., Kim, J. H., Tan, H. K., & Kim, S. L. (2011). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of fimasartan following single and repeated oral administration in the fasted and fed states in healthy subjects. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*, 11(5), 335-346.
<https://doi.org/10.2165/11593840-000000000-00000>
- Colombo, M. (2015). Interferon-free therapy for hepatitis C : The hurdles amid a golden era. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 47(9), 727-733.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.04.003>
- Dempke WCM, Reck M. KEAP1/NRF2 (NFE2L2) mutations in NSCLC - Fuel for a superresistant phenotype? *Lung Cancer*. 2021 Sep;159:10-17. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.07.006. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34303275.
- Dodrill, C. B. (1975). Effects of sulthiame upon intellectual, neuropsychological, and social functioning abilities among adult epileptics : Comparison with diphenylhydantoin. *Epilepsia*, 16(4), 617-625. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1975.tb04744.x>
- Du, G., Jiang, J., Henning, N. J., Safaee, N., Koide, E., Nowak, R. P., Donovan, K. A., Yoon, H., You, I., Yue, H., Eleuteri, N. A., He, Z., Li, Z., Huang, H. T., Che, J., Nabet, B., Zhang, T., Fischer, E. S., & Gray, N. S. (2022). Exploring the target scope of KEAP1 E3 ligase-based PROTACs. *Cell Chemical Biology*, 29(10), 1470-1481.e31.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2022.08.003>
- Dutta, D., Mohindra, R., Surana, V., & Sharma, M. (2022). Safety and efficacy of once weekly dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor trelagliptin in type-2 diabetes : A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 16(4), 102469. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102469>

- Fadhlaoui, A., Oueslati, H., Khedhiri, Z., Khrouf, M., Chaker, A., & Zhioua, F. (2013). Coût du traitement médical par méthotrexate de la grossesse extra utérine. Etude comparative traitement médical versus traitement cœliochirurgical. Expérience de l'Hôpital Aziza Othmana. *LA TUNISIE MEDICALE*, 91.
- Fejes I, Markacz P, Tatai J, Rudas M, Dunkel P, Gyuris M, Nyerges M, Provost N, Duvivier V, Delerive P, Martiny V, Bristiel A, Vidal B, Richardson W, Rothweiler EM, Tranberg-Jensen J, Manning CE, Sweeney MN, Chalk R, Huber KVM, Bullock AN, Herner A, Seedorf K, Vinson C, Weber C, Kotschy A. Covalent Inhibitors of KEAP1 with Exquisite Selectivity. *J Med Chem*. 2024 Dec 12;67(23):21208-21222. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c02019. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39572012; PMCID: PMC11647895.
- Fukutomi, T., Takagi, K., Mizushima, T., Ohuchi, N., & Yamamoto, M. (2014). Kinetic, structural, and functional characterization of the Keap1–Nrf2 interaction: Correlation with Nrf2 stabilization. *Molecular and Cellular Biology*, 34(20), 3919–3929. doi.org
- Gerardi, C., Allocati, E., Prutsky, G., Carrano, F. M., Romano, E., De Giorgi, S., Metzendorf, M.-I., Calcaterra, V., Di Lorenzo, N., & Banzi, R. (2026). Pharmacological interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(5), CD015986. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015986>
- Goel, F., Singh, P., Rai, S.N. *et al.* Nrf2/Keap1 Signaling Axis in the Brain: Master Regulator of Oxidative Stress in Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. *Mol Neurobiol* **63**, 197 (2026). <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05517-w>
- Hahn, A. W., Chahoud, J., Skelton, W. P., Yuan, Y., Zurita-Saavedra, A. J., Kovitz, C., Alhalabi, O., Campbell, M. T., Jonasch, E., Lin, J. K., Desai, M., Santos, M. J. M. N., Hwang, H., Corn, P. G., Msaouel, P., & Tannir, N. M. (2026). A multicenter randomized phase II trial of lenvatinib plus everolimus versus cabozantinib in patients with metastatic clear-cell RCC that progressed on PD-1 immune checkpoint inhibition (LenCabo). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 37(2), 241-249. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.009>
- Holmes, L. B., & Hernandez-Diaz, S. (2012). Newer anticonvulsants : Lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 94(8), 599-606. <https://doi.org/10.1002/bdra.23028>
- Horie, Y., Suzuki, T., Inoue, J., Ohshima, H., Ueno, T., Chiba, T., Yamamoto, M., & Goda, N. (2021). Molecular basis for the disruption of Keap1–Nrf2 interaction via Hinge–Latch mechanism. *Communications Biology*, 4(1), Article 576. doi.org <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118485>

Hui Q, Karlstetter M, Xu Z, Yang J, Zhou L, Eilken HM, Terjung C, Cho H, Gong J, Lai MJ, Nassar K, Duh EJ. Inhibition of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction protects retinal cells and ameliorates retinal ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2020 Jan; 146:181-188. doi//10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.414. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31669760; PMCID: PMC6942228.

Hwangeui Cho, Sumi Lee. Direct small-molecule inhibitors of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction: Scaffold evolution, PROTAC strategies, and therapeutic implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 303, 2026, 118485, ISSN 0223-5234,DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00228

Inagaki, N., Sano, H., Seki, Y., Kuroda, S., & Kaku, K. (2018). Efficacy and safety of once-weekly oral trelagliptin switched from once-daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus : An open-label, phase 3 exploratory study. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(2), 354-359. <https://doi.org/10.1111/jdi.12730>

Jeon, S.-W., Park, J.-H., Kim, J.-E., & Park, Y.-J. (2023). Design of experiment (DoE)-based formulation design of bepotastine sustained-release tablet and in vitro-in vivo pharmacokinetic correlation. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 53(3), 407-416. <https://doi.org/10.1007/s40005-023-00611-4>

Jia, Y., Xing, Y., & Yang, M. (2021). Efficacy of Sorafenib Combined with Interventional Therapy on Primary Liver Cancer Patients and Its Effect on Serum AFP, VEGF, and GGT. *Journal of Oncology*, 2021, 9120265. <https://doi.org/10.1155/2021/9120265>

Jurgens, M. S., Jacobs, J. W. G., Geenen, R., Bossema, E. R., Bakker, M. F., Bijlsma, J. W. J., van Albada-Kuipers, I. A., Ehrlich, J. C., Lafeber, F. P. J. G., Welsing, P. M. J., & Utrecht Arthritis Cohort Study Group. (2013). Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis : Side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care & Research*, 65(1), 88-93. <https://doi.org/10.1002/acr.21797>

Londhe, A. M., Gadhe, C. G., Lim, S. M., & Pae, A. N. (2019). Investigation of Molecular Details of Keap1-Nrf2 Inhibitors Using Molecular Dynamics and Umbrella Sampling Techniques. *Molecules*, 24(22), 4085. <https://doi.org/10.3390/molecules24224085>

Magesh S, Chen Y, Hu L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents. *Med Res Rev*. 2012 Jul;32(4):687-726. doi: 10.1002/med.21257. Epub 2012 May 1. PMID: 22549716; PMCID: PMC3393814.

Meng, E. C., Goddard, T. D., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Pearson, Z. J., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2023). UCSF CHIMERAX : Tools for structure building and analysis. *Protein Science*, 32(11), e4792. <https://doi.org/10.1002/pro.4792>

Miller, C. E., Kim, J. H., Kroll, R., Simon, J. A., Soliman, A. M., Thomas, J. W., Xu, Y., Ng, J., & Snabes, M. C. (2024). Efficacy, tolerability, and bone density outcomes of elagolix with add-back therapy for endometriosis-associated pain : Twelve months of an ongoing randomized phase 3 trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 231(6), 630.e1-630.e13.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.06.040>

Nishimura, R., Osonoi, T., Koike, Y., Miyata, K., & Shimasaki, Y. (2019). A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes. *Advances in Therapy*, 36(11), 3096-3109. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01097-z>

Paik, S. H., Chi, Y. H., Lee, J. H., Han, H.-S., & Lee, K.-T. (2017). Pharmacological Profiles of a Highly Potent and Long-Acting Angiotensin II Receptor Antagonist, Fimasartan, in Rats and Dogs after Oral Administration. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 40(7), 992-1001.

<https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00987>

Panda, H., Wen, H., Suzuki, M., & Yamamoto, M. (2022). Multifaceted Roles of the KEAP1–NRF2 System in Cancer and Inflammatory Disease Milieu. *Antioxidants*, 11(3), 538.

<https://doi.org/10.3390/antiox11030538>

Ryu, S., Shin, J.-S., Cho, Y.-W., Kim, H. K., Paik, S. H., Lee, J. H., Chi, Y. H., Kim, J. H., Kim, J. H., & Lee, K.-T. (2013). Fimasartan, anti-hypertension drug, suppressed inducible nitric oxide synthase expressions via nuclear factor-kappa B and activator protein-1 inactivation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 36(3), 467-474. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-00859>

Sarkar, A., Concilio, S., Sessa, L., Marrafino, F., & Piotto, S. (2024). Advancements and novel approaches in modified AutoDock Vina algorithms for enhanced molecular docking. *Results in Chemistry*, 7, 101319. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101319>

Scocchera, E., Reeve, S. M., Keshipeddy, S., Lombardo, M. N., Hajian, B., Sochia, A. E., Alverson, J. B., Priestley, N. D., Anderson, A. C., & Wright, D. L. (2016). Charged Nonclassical Antifolates with Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(7), 692-696. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00120>

Senn, H. J., Maibach, R., Castiglione, M., Jungi, W. F., Cavalli, F., Leyvraz, S., Obrecht, J. P., Schildknecht, O., & Siegenthaler, P. (1997). Adjuvant chemotherapy in operable breast cancer : Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus chlorambucil, methotrexate, and fluorouracil--11-year results of Swiss Group for Clinical Cancer Research trial SAKK 27/82. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(7), 2502-2509. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2502>

Siniatchkin, M., Groppa, S., Siebner, H., & Stephani, U. (2006). A single dose of sulthiame induces a selective increase in resting motor threshold in human motor cortex : A transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsy Research*, 72(1), 18-24.

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.07.001>

- Sofuoglu, M., Poling, J., Mouratidis, M., & Kosten, T. (2006). Effects of topiramate in combination with intravenous nicotine in overnight abstinent smokers. *Psychopharmacology*, 184(3-4), 645-651. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0296-9>
- Song, X., Wang, J., & Zhang, L. (2023). Development of KEAP1-targeting PROTAC and its antioxidant effect in vitro and in vivo. *Bioorganic Chemistry*, 138, Article 106659. doi.org
- Sruthi, V., Reddy, R. N., Sowmini, K., & Grace, N. S. (2020). To evaluate the efficacy and safety of olopatadine 0.1% ophthalmic solution and bepotastine 1.5% ophthalmic solution in patients with vernal keratoconjunctivitis in a tertiary care hospital. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(6), 476-481. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_174_20
- Staab, J. P., Eggers, S. D. Z., Jen, J. C., LeMahieu, A. M., Geske, J. R., Liu, H., Hofschulte, D. R., Gonzalez, G. R., Neff, B. A., Shepard, N. T., McCaslin, D. L., & Baloh, R. W. (2025). Rizatriptan vs Placebo for Attacks of Vestibular Migraine. *JAMA Neurology*, 82(7), 676-686. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.1006>
- Su, H., Tu, Z., Jing, L., Huang, Y., Liu, X., & Yuan, M. (2025). Investigation of Dual-Loaded Doxorubicin and Sorafenib Liposomes Co-Modified with Glycyrrhetic Acid and Cell-Penetrating Peptide TAT. *Current Drug Delivery*, 22(10), 1414-1429. <https://doi.org/10.2174/0115672018320991240903060726>
- Suda, G., Ogawa, K., Yamamoto, Y., Katagiri, M., Furuya, K., Kumagai, K., Konno, J., Kimura, M., Kawagishi, N., Ohara, M., Umemura, M., Ito, J., Izumi, T., Nakai, M., Sho, T., Natsuizaka, M., Morikawa, K., Tsubota, A., Shimada, N., ... NORTE Study Group. (2017). Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. *Journal of Gastroenterology*, 52(10), 1122-1129. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1328-z>
- Suzuki, T., Takahashi, J., & Yamamoto, M. (2023). Molecular Basis of the KEAP1-NRF2 Signaling Pathway. *Molecules and Cells*, 46(3), 133-141. <https://doi.org/10.14348/molcells.2023.0028>
- Takahashi, H., Ishida-Yamamoto, A., & Iizuka, H. (2004). Effects of bepotastine, cetirizine, fexofenadine, and olopatadine on histamine-induced wheal-and flare-response, sedation, and psychomotor performance. *Clinical and Experimental Dermatology*, 29(5), 526-532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01618.x>
- Tanase, D. M., Gosav, E. M., Anton, M. I., Floria, M., Seritean Isac, P. N., Hurjui, L. L., Tarniceriu, C. C., Costea, C. F., Ciocoiu, M., & Rezus, C. (2022). Oxidative Stress and NRF2/KEAP1/ARE Pathway in Diabetic Kidney Disease (DKD): New Perspectives. *Biomolecules*, 12(9), 1227. <https://doi.org/10.3390/biom12091227>

- Thomas G. Davies, William E. Wixted, Joseph E. Coyle, Charlotte Griffiths-Jones, Keisha Hearn, Rachel McMenamin, David Norton, Sharna J. Rich, Caroline Richardson, Gordon Saxty, Henriëtte M. G. Willems, Alison J.-A. Woolford, Joshua E. Cottom, Jen-Pyng Kou, John G. Yonchuk, Heidi G. Feldser, Yolanda Sanchez, Joseph P. Foley, Brian J. Bolognese, Gregory Logan, Patricia L. Podolin, Hongxing Yan, James F. Callahan, Tom D. Heightman, and Jeffrey K. Kerns. Monoacidic Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1: Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (KEAP1:NRF2) Protein–Protein Interaction with High Cell Potency Identified by Fragment-Based Discovery. *Journal of Medicinal Chemistry* 2016 59 (8), 3991-4006
- Tohyama, O., Matsui, J., Kodama, K., Hata-Sugi, N., Kimura, T., Okamoto, K., Minoshima, Y., Iwata, M., & Funahashi, Y. (2014). Antitumor activity of lenvatinib (e7080) : An angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *Journal of Thyroid Research*, 2014, 638747. <https://doi.org/10.1155/2014/638747>
- Tong, K. I., Katoh, Y., Kusunoki, H., Itoh, K., Tanaka, Toshiyuki, & Yamamoto, M. (2006). Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs. *Molecular and Cellular Biology*, 26(8), 2887–2900. doi.org
- Tu, W., Wang, H., Li, S., Liu, Q., & Sha, H. (2019). The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases. *Aging and Disease*, 10(3), 637–651. doi.org
- Yu, C., & Xiao, J.-H. (2021). The Keap1-Nrf2 System : A Mediator between Oxidative Stress and Aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 6635460. <https://doi.org/10.1155/2021/6635460>
- Yuneka Saristiana, Fendy Prasetyawan, Ratna Mildawati, Yogi Bhakti Marhenta, Eka Hayati Rhomah, & Mujtahid Bin Abd Kadir. (2025). Chemical Structure Profile and Computational Descriptors of Fenbufen Butanamine by PubChem. *Jurnal Kajian Dan Inovasi Ilmu (JKII)*, 1(2), 46-51. <https://doi.org/10.64123/jkii.v1.i2.2>
- Zhang, M., Wang, J., Liu, R., Qin, S., Chen, Y., & Li, W. (2024). The role of Keap1-Nrf2 signaling pathway in the treatment of respiratory diseases and the research progress on targeted drugs. *Heliyon*, 10(18), e37326. doi.org
- Zhang, X., Wang, X., Li, R., Zhang, C., Du, J., Zhao, H., & Wen, Q. (2024). Development and Application of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Elagolix in the Adult and Adolescent Population. *Clinical Pharmacokinetics*, 63(9), 1357-1370. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01402-2>

Zhang, Z., Jin, X., Chen, J., Liu, K., & Dai, X. (2026). The tumor suppressive role of KEAP1 : Underlying mechanisms and therapeutic implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1872(6), 168260. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2026.168260>

Zhou, Q., Cen, P., Chen, Z., & Jin, J. (2025). Roles of the Keap1/Nrf2 pathway and mitophagy in liver diseases. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 26(10), 972-994. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2400053>

Zhu X, Chen Y, Xu B, Mou J, Wang M, Gu Q, Sun Q, Li M, Zhao C, Zeng M, Lv Y, Zhang S, Bai X, Du J, Yu H, Liu M, Luo X, Li J, Hu S, Jia H, Yu B. Targeting KEAP1/NRF2 interaction with oleuropein ameliorates atherosclerosis by inhibiting macrophage ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2025 Dec 1;240:566-582. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.08.036. Epub 2025 Aug 28. PMID: 40885455.

Zingkou, E., Medoro, A., Davinelli, S. *et al.* Le diméthylfumarate comme agent thérapeutique polyvalent : mécanismes moléculaires et applications cliniques potentielles. *Mol Biol Rep* **53**, 344 (2026). <https://doi.org/10.1007/s11033-026-11478-7>