

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

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

كلية علوم الطبيعة و الحياة، و علوم الأرض و الكون

Département de Biologie

قسم علوم البيولوجيا

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE  
Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

Étude épidémiologique sur l'infection par *Helicobacter pylori* associé aux  
pathologies gastroduodénales à Bechar

Présenté par :

- GUERS FATIMA ZAHRA
- KAITI SULAIMAN

Soutenue devant le jury :

Présidente : MEDJATI DENNOUNI Noria

Pr Université de Tlemcen

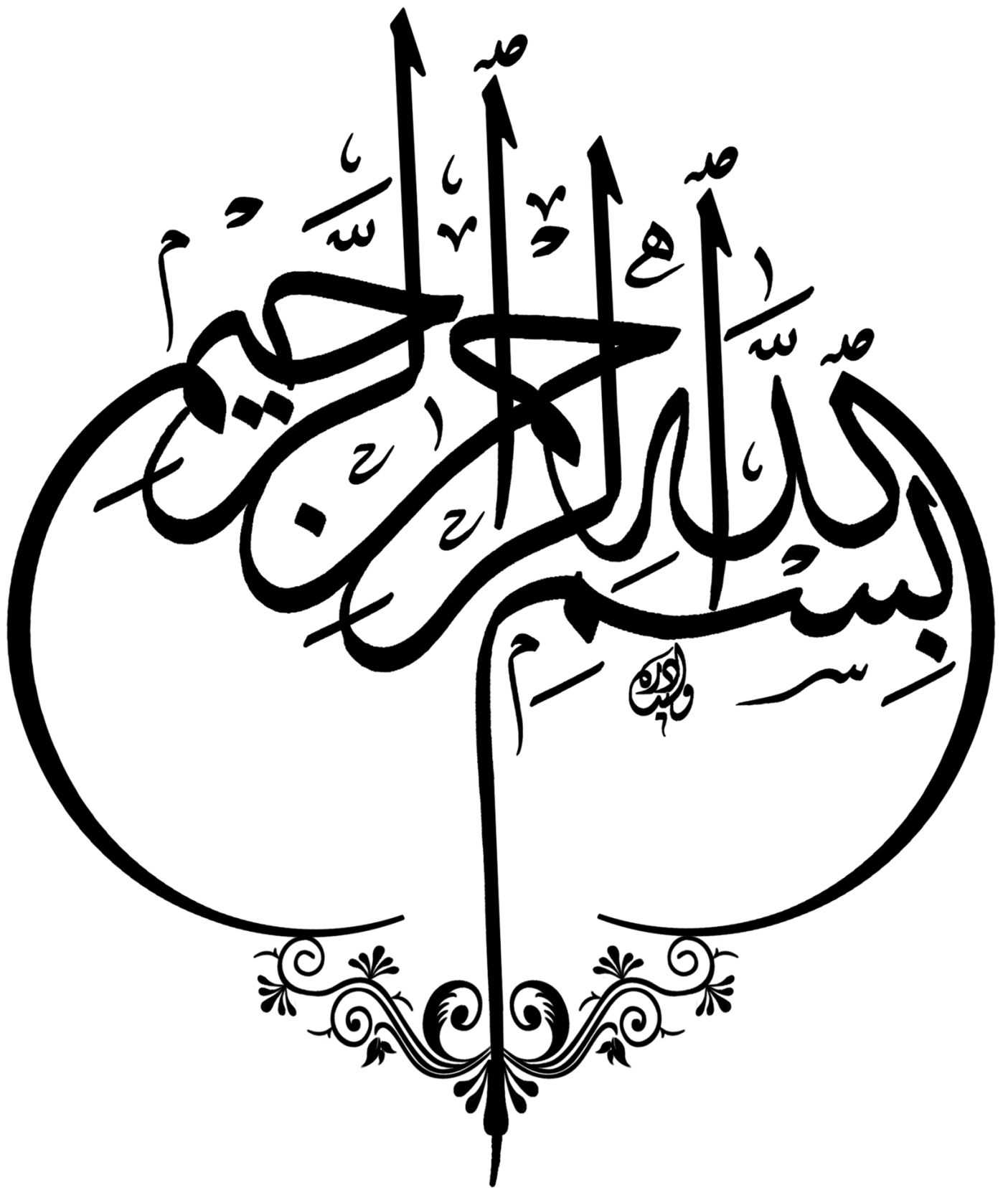
Encadrante : SAHI-DALI YUCEF Majda

Pr Université de Tlemcen

Examinatrice : BENMANSOUR BENGUELLA Meriem

Dr (MCA) Université de Tlemcen

Année universitaire : 2024/2025



## Remerciements

*Nous exprimons d'abord notre profonde gratitude à ALLAH, le Tout-Puissant, pour nous avoir guidés et soutenus tout au long de ce parcours, malgré les épreuves rencontrées.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre encadrante de mémoire, Pr Dali-Youcef Sahi Majda, pour son encadrement attentif, ses conseils précieux, sa disponibilité constante, ainsi que son professionnalisme qui nous a grandement inspirés.*

*Nous sommes également reconnaissants aux membres du jury, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer notre travail, pour leur temps, leur rigueur et leurs remarques constructives.*

*Nous adressons également notre profonde reconnaissance à l'ensemble de nos enseignants, dont l'engagement et la transmission du savoir ont grandement contribué à notre formation académique et personnelle.*

*Nous remercions enfin Dr. Messoudi , anatomopathologiste au l'établissement hospitalière privée dar El-Hakim Bechar , pour leur précieuse collaboration et leur contribution à la réussite de cette étude.*



## Dedication

*First and foremost, I would like to thank the Almighty Allah for the gift of life, for the countless blessings, for this educational career and path of science, his guidance has carried us through every challenge and triumph on this journey.*

*To my beloved family, thank you for your endless love, support, prayers, and encouragement. Your belief in me has been a constant source of strength. In a special way, I would like to thank my parents for being the best parents one can have in life.*

*I take this opportunity to thank Madam DALI Youcef, who has been our encadrant for her love, guidance, patience, and unwavering attention. She has been very instrumental in our educational career. To me, you are not only a professor but also a mother. To all our dearest professors, we extend our deepest sense of gratitude for the knowledge, mentorship, dedication, and warm welcome. Madam Medjati Nouria, Madam Guermouch Baya, Madam Ben Mansour, Madam Samira Bouanane, Madam Takwa, Mr. cherak, to mention but a few.*

*To my amazing binome, Guers Fatuma Zahra, thank you for your collaboration and support throughout this academic path. Your dedication and teamwork made this challenge more meaningful. I have truly enjoyed working with you and will always appreciate the great experience and everything we accomplished together.*

*Finally, I appreciate the government of Algeria and the prestigious **ABOUBEKR BELKAID** University for providing me with the opportunity to expand my knowledge and pursuing this educational career. I am forever grateful for being part of this academic community.*

**Sulaiman.....**



## Dédicaces

*Avant tout, je dédie ce travail à mon frère. Il peut sembler inhabituel de le placer avant mes parents, mais la vérité est qu'il le mérite vraiment. À un jeune âge, il a pris la responsabilité de s'occuper de nous tous lorsque notre père est tombé malade. Il a toujours cru en moi, soutenu mes rêves, et même convaincu nos parents de me laisser continuer mes études. Pour tout cela et bien plus encore, je lui suis profondément reconnaissant. Sa force et sa foi en moi ont été une lumière guide.*

*À mes chers parents—merci de m'avoir élevé avec amour, d'avoir nourri mon ambition et de croire en moi même lorsque je doutais de moi-même. Vous êtes la lumière de ma vie, et je prie pour que Dieu vous bénisse toujours avec santé et bonheur.*

*À ma sœur et à mon petit frère, votre amour et votre soutien m'ont apporté réconfort et force tout au long de ce parcours. Merci d'être toujours à mes côtés.*

*À ma chère amie, Ghorfati Nadia, qui a été ma seconde famille pendant ces deux dernières années de vie universitaire—merci pour ta gentillesse, ta présence constante, et pour avoir fait de cette nouvelle ville un véritable chez moi. Sans toi, ce chapitre aurait été beaucoup plus difficile et bien moins joyeux.*

*À mon binôme dévoué et digne de confiance, Kaiti Sulaimane — merci d'avoir été un partenaire aussi attentif et bienveillant tout au long de ce travail. J'ai sincèrement apprécié étudier et préparer nos examens à tes côtés. Ta constance, ta réflexion claire et ta présence apaisante ont rendu les moments les plus stressants biens plus supportables. Je suis profondément reconnaissante d'avoir partagé ce parcours académique avec quelqu'un d'aussi fiable et encourageant..*

*À tous mes professeurs de l'Université Abou Bakr Belkaid – Tlemcen, je vous suis sincèrement reconnaissant pour votre dévouement, votre inspiration et votre générosité dans le partage de vos connaissances. Votre guidance m'a aidé à grandir tant sur le plan académique que personnel.*

*Et enfin, j'exprime mes sincères remerciements à ma collègue de travail et grande sœur, Baali Rabiaa, pour son aide précieuse dans les affaires administratives et pour m'avoir donné l'opportunité de poursuivre mes rêves. Votre soutien a été d'une importance capitale pour moi.*

**Fatima Zahra.....**



---

## Liste des abréviations

---

### La liste des abréviations :

**H.pylori** : Helicobacter pylori

**CagA** : Cytotoxine associated gene A.

**VacA** : Vacuolating cytotoxin A.

**MAPK** : mitogen-activated protein kinases

**ERK** : extracellular signal-regulated kinases

**NF- $\kappa$ B** : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer

**MALT** : mucosa-associated lymphoid tissue.

**ARNr** : Acide ribonucléique ribosomique.

**gyrA** : gyrase subunit A.

**rdxA** : oxygen-insensitive NADPH nitroreductase gene A.

**ropB** : RNA polymerase-binding protein B.

**pH** : potentiel d'hydrogène.

**ArsRS** : Acid-responsive two-component system Regulator and Sensor.

**ArsS** : Acid-responsive sensor kinase.

**ArsR** : Acid-responsive response regulator.

**ATP** : Adenosine Triphosphate.

**GacS** : Global activator sensor kinase.

**GacA** : Global activator response regulator.

**PhoP** : Phosphate-regulated response regulator protein.

**PhoQ** : Phosphate-regulated sensor histidine kinase.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**TCS** : Two-Component System.

**Mg** : Magnésium

**ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

**FDA** : Food and Drug Administration

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

---

## Liste des abréviations

---

**WHO** : World Health Organisation.

**RGO** : Reflet gastro-œsophagienne.

**IPP** : Inhibitor of Proton Pump.

**IHC** : Immunohistochimie.

**SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences.

**IBM** : International Business Machines Corporation.

**CA** : Catalitic Activity

**DHp** : Dimerization and Histidine Phosphotransfer domain.

**PDB** : Protein Data Bank.

**HAMP** : Histidine kinases, Adenylate cyclases, Methyl-accepting proteins, and Phosphatases.

**VicK** : Sensor histidine kinase in VicRK system.

**PAS** : Per-Arnt-Sim domain.

**ID** : Identité.

**SID** : Substance ID.

**PDBQT** : PDB + Charges + Torsions.

**UCSF** : University of California, San Francisco.

**H/F** : ratio Homme/Femme.

**SE** : Standard error.

**HP+** : Helecobacter pylori positif.

**UNICEF** : United Nations International Children's Emergency Fund.

**SHP** : Small Heterodimer Partner.

**TP53** : Tumor Protein 53.

**NET** : Tumeur neuroendocrine.

**TNF  $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor alpha.

**IL** : Interleukine.

**Arg** : Arginine.

**Val** : Valine.



---

## Liste des abréviations

---

**Ile** : Isoleucine.

**Leu** : Leucine.

**Ala** : Alanine.

**Asp** : Acide aspartique.

**Glu** : Acide glutamique.

**Ser** : Serine.

**DSV** : Discovery Studio Visualizer.

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité.

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor.

**MD** : Dynamique moléculaire

**NVT** : Number of particles (N), Volume (V), Temperature (T).

**NPT** : Number of particles (N), Pressure (P), Temperature (T).

**CHARMM** : Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics.

**TIP3P** : Transferable Intermolecular Potential 3 Points.

**CGenFF** : Coarse-Grained Force Field.

**Résumé :** Cette étude a exploré le profil épidémiologique et les caractéristiques histopathologiques associées à l'infection à *Helicobacter pylori* à Béchar. L'analyse rétrospective de 307 biopsies gastriques a montré un taux d'infection de 88 %, avec une prévalence maximale chez les sujets âgés de 40 à 60 ans. Une corrélation significative a été observée entre la présence de *H. pylori*, la sévérité de l'inflammation gastrique et la métaplasie intestinale ( $p < 0,01$ ). Bien que la sévérité de l'atrophie augmente avec l'âge, la régression logistique n'a pas mis en évidence de facteur prédictif indépendant de la métaplasie. Ces résultats soulignent l'impact persistant de *H. pylori* sur la santé publique et l'importance du dépistage précoce pour prévenir l'évolution vers le cancer gastrique.

**Mots clés :** *Helicobacter pylori*, épidémiologie, pathologies gastroduodénales,

**Abstract :** Our study investigated the epidemiological profile and histopathological features associated with *Helicobacter pylori* infection in Bechar. A retrospective analysis of 307 gastric biopsies revealed a 88% infection rate, with the highest prevalence among individuals aged 40 to 60. Significant correlations were found between *H. pylori* presence and both gastric inflammation severity and intestinal metaplasia ( $p < 0.01$ ). While atrophy severity increased with age, logistic regression identified no independent predictors for metaplasia. These findings emphasize the persistent public health impact of *H. pylori* and the importance of early diagnosis and histological assessment to prevent progression to gastric cancer.

**Key words :** *Helicobacter pylori*, epidemiology, gastroduodenal pathologies.

**المخلص :** أجرينا دراسة وبائية على 307 خزعات من مرضى يعانون من اضطرابات في المعدة والاثني عشر في المستشفى الخاص دار الحكيم بشار بين أظهرت أن نسبة الإصابة بلغت 88٪، وتركزت بشكل أكبر في الفئة العمرية بين 40 و60 سنة. وُجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين وجود العدوى وشدة الالتهاب المعدي والتحول المعوي ( $p < 0.01$ ) ورغم تزايد شدة الضمور مع التقدم في العمر، لم تُظهر نتائج الانحدار اللوجستي عوامل تنبؤية مستقلة. تؤكد هذه النتائج العبء المستمر لـ *H. pylori* على الصحة العامة، وتبرز أهمية الكشف المبكر والتقييم النسيجي للوقاية من تطور سرطان المعدة.

**الكلمات المفتاحية :** هيليكوباكتر بيلوري، علم الاوبئة، أمراض المعدة والاثني عشر..

## Table des matières

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACE.....	II
LA LISTE DES ABREVIATIONS :.....	IV
LA LISTE DES FIGURES :.....	VII
LA LISTE DES TABLEAUX :.....	IX
INTRODUCTION.....	2
MATERIEL ET METHODES :.....	10
PARTIE EPIDEMIOLOGIQUE :.....	10
I.    CONCEPTION DE L'ETUDE ET POPULATION :.....	8
II.   SITUATION GEOGRAPHIQUE DE BECHAR :.....	8
III.  COLLECTE DES DONNEES :.....	9
IV.  EVALUATION HISTOPATHOLOGIQUE :.....	9
1. <i>Protocole pour la recherche histopathologique de Helicobacter pylori</i> :.....	10
1.2. <i>Critères d'évaluation</i>	
:.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3. <i>Les tests complémentaires pour la confirmation de la présence d'Helicobacter pylori</i>	
:.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
V.  ANALYSE	
STATISTIQUE.....	<b>ERROR!</b>
<b>BOOKMARK NOT DEFINED.</b>	
PARTIE EPIDEMIOLOGIQUE :.....	20
A.  RESULTATS: .....	20
I.  DESCRIPTION DE LA POPULATION :.....	20
1. <i>Caractéristique sociodémographique:</i> .....	20
II.  LA DESCRIPTION CLINIQUE ET HISTOPATHOLOGIQUE :.....	21
1. <i>La prévalence de l'infection par Helicobacter pylori</i> :.....	21
2. <i>La comparaison entre la prévalence de l'infection par Helicobacter pylori à Béchar et d'autre pays en Afrique de nord et d'autre willaya de l'Algérie</i>	
:.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1. <i>Test de khi-deux</i>	
:.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2. <i>Comparaison international</i>	
:.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2. <i>Méta-analyse</i>	

.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2. <i>Comparaison internationale</i>	
.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. <i>La distribution des patients HP+ présentant des pathologies gastroduodénales par group d'âge</i>	
.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. <i>La répartition des pathologies gastro-duodénaux à HP+</i>	
.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5. <i>La répartition des complications chez les patients HP+</i>	
.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. <i>Comparaison de la prévalence des pathologies gastroduodénales à Helicobacter entre 1997 et 2025</i>	
.....	31
7. <i>Le degré de sévérité de l'inflammation des pathologies gastriques associées à Helicobacter pylori:</i>	33
8. <i>La répartition des patients HP+ selon le degré d'atrophie :</i>	34
9. <i>La répartition des patients HP+ selon la présence de la métaplasie intestinale :</i>	34
III. STATISTIQUE INTERFERENTIELLE :	34
1. <i>Test de khi deux : La relation entre le degré d'atrophie et la métaplasie intestinale chez les patients HP+ :</i>	35
2. <i>Analyse par régression logistique de la métaplasie intestinale chez les patients HP+ : Le rôle de l'âge et le sexe :</i>	36
3. <i>Test de normalité de la distribution de l'âge :</i>	36
4. <i>Le test de Kruskal-Wallis : Analyse de l'âge selon le degré d'atrophie des patients HP+ :</i>	
.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
B. DISCUSSION :	41
<b>CONCLUSION</b> .....	61
<b>REFERENCES</b> .....	63

# **Introduction**

## Introduction

---

*Helicobacter pylori* est une bactérie Gram-négative, microaérophile, dont la morphologie se caractérise par une forme spiralée ou courbée et une motilité remarquable, rendue possible par un faisceau unipolaire de flagelles gainés; (Malfertheiner et al., 2017). Sur le plan génomique, *H. pylori* possède un génome relativement compact d'environ 1,6 Mbp, caractérisé par une grande diversité génétique et une plasticité élevée, qui facilitent son adaptation aux conditions hostiles de l'estomac humain (Salama et al., 2000). La virulence de *H. pylori* repose sur des gènes tels que *cagA* et *vacA*. La protéine CagA, injectée dans les cellules épithéliales via un système de sécrétion de type IV, est phosphorylée et perturbe les voies MAPK/ERK et NF- $\kappa$ B, favorisant la prolifération cellulaire, l'inflammation chronique et la transformation maligne. (Xin Yong.,2015). La toxine VacA, quant à elle, provoque la vacuolisation des cellules et module l'apoptose, contribuant aux lésions tissulaires. (Victor E.Reyes,2023). Ce qui fait de *Helicobacter pylori* l'un des principaux agents étiologiques de la gastrite chronique et des ulcères gastriques et duodénaux. Outre ces manifestations relativement fréquentes, l'infection par *H. pylori* est également associée à des complications plus graves. Ainsi, les patients peuvent développer un adénocarcinome gastrique, ainsi que le lymphome de type MALT.(Anthony Mannion.,2021). Le rapport Maastricht V (Malfertheiner et al., 2017) ainsi que les travaux de Kusters et al. (2006) indiquent que, chez les patients infectés par *Helicobacter pylori*, environ 1 à 2 % développeraient un adénocarcinome gastrique, tandis que la prévalence du lymphome de type MALT demeure inférieure à 1 %. Cependant, des études récentes suggèrent que *H. pylori* pourrait être associée à des pathologies extra-digestives. Parmi celles-ci figurent le purpura thrombopénique immunologique, l'anémie ferriprive, ainsi que la carence en vitamine B12. (Anthony Mannion.,2021).

Les modes de transmission de *H. pylori* comprennent essentiellement la transmission verticale et horizontale. La transmission verticale correspond à une transmission intrafamiliale, notamment de la mère à l'enfant. La transmission horizontale, quant à elle, se produit entre individus non apparentés mais partageant des facteurs de risque communs, tels qu'un niveau socio-économique défavorisé, des conditions d'hygiène insuffisantes, et la promiscuité. (Kayali Stefano, 2018). Cette transmission se fait principalement par les voies fécale-orale, oro-orale, gastro-orale et gastro-gastrique, via l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, ou lors de procédures endoscopiques (Hiraku Hanyu, 2019).

## Introduction

---

La résistance aux antibiotiques constitue un obstacle majeur à l'éradication de l'infection par *H. pylori*. La résistance aux antibiotiques compromet de plus en plus le traitement des infections par *H. pylori*, entraînant une augmentation des échecs thérapeutiques à l'échelle mondiale. ( Reza Ghotaslou.,2015). Ce phénomène, qui varie selon les régions, est principalement attribuable à des mutations dans plusieurs gènes clés, notamment ceux codant pour l'ARNr16, l'ARNr23, la *gyrA*, le *rdxA* (impliqué dans la résistance au métronidazole) et le *rpoB*. En outre, d'autres mécanismes, tels que la formation de biofilms et l'expression accrue de pompes d'efflux, viennent renforcer cette résistance. (Irina Medakina.,2023). Des études épidémiologiques récentes, menées en Europe, en Asie et en Amérique latine, indiquent que les taux de résistance sont particulièrement élevés pour la clarithromycine, la levofloxacine et surtout le métronidazole – ce dernier pouvant atteindre jusqu'à 91% dans certaines régions. À l'inverse, l'amoxicilline continue de présenter des taux de résistance inférieurs à 1%, ce qui en fait l'un des antibiotiques les plus efficaces contre *H. pylori*. (Asghar Ali et Khalid I. Alhussaini, 2024). Ces variations régionales reflètent en partie la pression de sélection due à l'usage abusif des antibiotiques d'une part et de l'émergence d'événements de recombinaison génétique dus à la présence d'éléments génétiques mobiles dans les biofilms, ce qui suggère que cet environnement pourrait faciliter l'acquisition et la diffusion de gènes de résistance. (Kartika Afrida Fauzia.,2024). Ces observations corroborent l'idée que la formation de biofilms constitue un facteur important dans l'émergence et la propagation de souches multirésistantes. (Jonas Stenlørkke Madsen.,2012). Face à ce défi majeur, le rapport de consensus Maastricht V/Florence recommande de recourir à des alternatives thérapeutiques, telles que la thérapie à base de bismuth et la quadrithérapie, afin d'optimiser l'éradication de *H. pylori* et de limiter l'impact des résistances émergentes. Ces stratégies alternatives visent à contourner les mécanismes de résistance en exploitant des synergies pharmacologiques et en réduisant la pression sélective exercée par les antibiotiques traditionnellement utilisés. (Asghar Ali et Khalid I. Alhussaini, 2024).

## Introduction

---

Chez *Helicobacter pylori*, la régulation génétique repose en partie sur des systèmes à deux composants, un mécanisme de signalisation cellulaire fondamental pour adapter rapidement l'expression génique aux variations de l'environnement. Dans ce système, **une kinase capteur** détecte des stimuli externes — tels que les variations de pH ou d'autres stress environnementaux — et **s'autophosphoryle**. Ce phosphate est ensuite transféré à un régulateur de réponse, lequel modifie l'expression de gènes spécifiques pour permettre à la bactérie de s'adapter et de survivre. ( Javier Casado, Angel Lanas, Andrés González., 2022). Parmi ces systèmes, ArsRS fait face à l'acidité gastrique. ( John T.Loh.,2021). ArsS détecte les proton H<sup>+</sup> en utilisant un domaine N-terminal qui est le domaine de détection des acides, et transmet le signal via un domaine d'histidine kinase et un domaine C-terminale d'ATPase associé à l'histidine. (T.Mapder, S.Talukder.,2016). Dans des conditions acides le domaine périplasmique d'ArsS détecte la baisse de pH. (Stefanie Müller et al ., 2009). Ce qui induit des réarrangement conformationnels dans le domaine ATPase cytoplasmique, (Manasi P Bhate et al., 2015), ces réarrangements facilitent la liaison et l'hydrolyse de l'ATP, déclenchant l'autophosphorylation par le transfert du groupement phosphate de l'ATP à un résidu d'histidine conservé plus particulièrement, l'histidine 94 a été démontré comme tant critique pour cette activité de détection de l'acide. (Beth M.Carpenter et al ., 2015) (Giomar Rivera-Cancel et al., 2014) (Stefanie Müller et al ., 2009). Le groupe phosphoryle est ensuite transféré de ArsS au régulateur de réponse ArsR. (Beth M.Carpenter et al ., 2015). Une fois phosphorylé, ArsR subit des modifications structurelles qui augmente son affinité de liaison à l'ADN (Shobhana S Gupta et al ., 2009) (Anna Åberg et al., 2024), lui permettant de moduler la transcription d'un ensemble de gènes, y compris ceux régissant l'expression de l'urease, l'activité amidase et d'autres mécanismes essentiels pour maintenir l'homéostasie de pH périplasmique. Les études structurales suggèrent que l'efficacité de l'hydrolyse de l'ATP dans ArsS est étroitement liée à son architecture moléculaire globale, garantissant que la transduction du signal soit rapide et finement réglée en réponse aux fluctuations environnementales. (Manasi P Bhate et al., 2015). Cette cascade souligne non seulement l'interaction complexe entre la dynamique structurelle et l'activité enzymatique dans la transduction du signal bactérien, mais met également en évidence des cibles potentielles pour des interventions thérapeutiques contre les infections à *H.pylori*. (Andrés González., et Sachs, G., 2020) (Javier Casado et al ., 2022). Malgré ces perspectives prometteuses, il n'existe actuellement aucun inhibiteur commercialisé ciblant spécifiquement le domaine ATPase d'ArsS. Cette absence d'agents ciblés met en évidence une lacune significative dans l'arsenal thérapeutique contre *H.pylori*, en particulier dans le contexte de la résistance croissante aux antibiotiques.(Elizabeth A Marcus ., et al., 2012) (Aryan Salahi-Niri et al ., 2024) (Md Hasanuzzaman et al ., 2024). Des recherches préliminaires utilisant des méthodes *in silico* ont identifié plusieurs dérivés de pyrimidine, de benzimidazole et de quinoléine comme inhibiteurs potentiels de l'activité ATPase d'ArsS, mais ces candidats reste au stade préclinique.(Ana Thereza Fiori-Duarte ., et al., 2022) (Narjes Noori Goodarzi., et al., 2024). Le

## Introduction

---

développement de tels inhibiteurs pourrait non seulement offrir une nouvelle stratégie pour combattre le infection à *H.pylori*, mais aussi servir de modèle pour cibler des systèmes à deux composants similaires chez d'autres bactérie. En raison que les systèmes à deux composants ne sont pas exclusifs à *H. pylori* et se retrouvent chez de nombreux pathogènes bactériens. Par exemple, chez *Pseudomonas aeruginosa*—un pathogène opportuniste responsable, entre autres, d'infections pulmonaires chroniques chez les patients atteints de fibrose kystique—utilisent leurs propres systèmes à deux composants (comme GacS/GacA ou PhoP/PhoQ) pour réguler l'expression de leurs facteurs de virulence et s'adapter aux environnements hostiles. Ainsi, que ce soit dans l'estomac ou dans les voies respiratoires, ces mécanismes de signalisation permettent aux bactéries de détecter des signaux environnementaux critiques et de coordonner des réponses adaptées, contribuant à la persistance et à la sévérité de l'infection. (W. James Gooderham et al., 2009).

Les dérivés de la pyrimidine, du benzimidazole et de la quinoléine ont attirés l'attention en tant que des inhibiteurs de l'ATPase en raison de leur efficacité antimicrobienne et de leur affinité structurelle. Les pyrimidines, qui imitent les nucléotides, sont particulièrement efficace pour bloquer de manière compétitive les sites de liaison à l'ATP dans les enzymes bactériennes, perturbant ainsi les processus critiques dépendants d'ATP. (Raghib Ahsan. et al. 2024) (Daniel J et al ., 2020). Les benzimidazoles, avec leur systèmes aromatique planaires, présentent une activité antimicrobienne à large spectre en s'intercalant dans l'ADN et en inhibant des enzymes telles que les topoisomérases et les hélicases ATP dépendantes.(Zhang, Y et al. 2020)(Wang, L. et al. 2023). Les quinoléines, sont connues pour leur role de ciblage des gyrases et des ATPases bactériennes chez des pathogènes comme *Plasmodium* et *Mycobacterium*, ont été réutilisées pour exploiter leurs interactions chélatrices de métaux et hydrophobes avec les sites actifs des enzymes.(L Ravitheyj Singh et al., 2017) (Supriya Sahu et al. 2023) (Scott Grossman et al., 2023). Ces propriétés positionnent ces composants hétérocycliques comme des candidats prometteuses pour inhiber le domaine ATPase de l'ArsS de *Helicobacter pylori*, un régulateur clé de la résistance au pH acide, pouvant potentiellement altérer la survie bactérienne dans des environnements gastriques hostiles.(Marcus, E. A. et al. 2012)( Daniel R. et al. 2012). Des études précédentes mettent en évidence l'efficacité générale des dérivés de pyrimidine, de benzimidazole et de quinoléine contre les enzymes bactériennes ATP dépendantes, y compris les kinases et d'autres protéines dépendantes de l'énergie. Les inhibiteurs à base de pyrimidine, par exemple, ont démontré une activité puissante contre les histidines kinases bactériennes qui sont des composants clés du système à deux composants TCS, en imitant la partie adénine de l'ATP et en perturbant l'autophosphorylation, un mécanisme analogue à l'inhibition de domaine ATPase de l'ArsS.(Nadya Velikova. et al. 2016) (Hongtong Chen. et al. 2022) (Conrad A Fihn et al., 2021). De même, les benzimidazoles ont montré qu'ils s'occupent de manière compétitives les sites de liaison à l'ATP dans les topoisomérases et les kinases bactériennes, altérant des fonctions critiques telles que la réplication de l'ADN et la transduction du signal.( Alaa M.. et al.2022) (Lluvia Rios-Soto. et al. 2024). Les dérivés de la

## Introduction

---

quinoléine, bien que historiquement importants dans la thérapie antipaludique, sont désormais réutilisés pour bloquer les processus ATP dépendants chez les bactéries, y compris l'inhibition de la pompe à protons et les métabolismes énergétiques. (Anil Koul et al. 2007) (Katie T Ward et al. 2025) (Giada Cernicchi et al., 2021).

La plasticité structurelle et le potentiel multi-cibles de ces composants soulignent leur viabilité en tant que des inhibiteurs du domaine ATPase de l'ArsS dans *H.pylori*, justifiant une exploitation ciblée pour optimiser leur spécificité et leur efficacité. (Hongtong Chen et al. 2022) (Hannah K. Lembke et al. 2022). La raison de prioriser les dérivés de la pyrimidine, de benzimidazole et de la quinoléine en tant que des inhibiteurs du domaine ATPase de l'ArsS, réside dans leur ciblage sélectif des sites de liaisons de l'ATP bactérien et leur propriété pharmacocinétiques optimisées. Les dérivés de la pyrimidine, par exemple, exploitent la complémentarité structurelle avec les poches de liaison à l'ATP, formant des liaisons hydrogène avec des résidus catalytiques conservés (comme les motifs Walker A/B) tout en minimisant les interactions hors cible avec les kinases humaines en raison de différences subtiles dans l'architecture de l'ATPase. (Atsushi Taguchi et al. 2024) (David H et al. 2021). Les benzimidazoles améliorent la sélectivité grâce à des interactions hydrophobes avec des sous-poches spécifiques aux bactéries, comme le montrent les études ciblant le canal de l'urée à ouverture protonique de *H.pylori*. (David Strugatsky et al. 2012) (Sharad G. et al. 2013). Les quinoléines, quant à elles, exploitent leurs systèmes aromatiques planaires pour chélater les cations divalents (par exemple,  $Mg^{++}$ ) essentiels à l'hydrolyse de l'ATP, restreignant ainsi leur activité aux enzymes microbiennes. (Katie J. et al. 2013) (Katie J Aldred et al. 2014) (Hannah E Carter et al., 2023) (Beijia Wang et al., 2024). Ces structures présentent également des profils favorables d'absorption, distribution, métabolismes et d'excrétion (ADME), avec une stabilité documentée dans des environnements acides, un avantage clé pour cibler les infections gastriques à *H.pylori*. (Mohammad G Al-Thiabat et al. 2021) (Siyu He, T. et al. 2021) (Haiying Yan et al., 2024) (Ji-Hyeon Jeon et al., 2024)

Pour mieux comprendre les interactions entre les génotypes de *H.pylori*, les facteurs de l'hôte et les pathologies associées il faut une approche combinée entre l'épidémiogénétique et l'analyse *in silico*. L'étude épidémiogénétique nous permet de nous identifier les facteurs de risque génétique et environnementaux qui influencent la progression des infections par *H.pylori* et des anomalies associées, et déterminer comment ces interactions contribuent à la variabilité des réponses cliniques.

## **Les références**

1. **Peter Malfertheiner, M.Constanza Camargo, Emad El-Omar, Jyh-Ming Liou, Richard Peek, Christian Schulz, Stella I.Smith, et Sebastian Suerbaum.** Helicobacter pylori infection. Nature reviews disease primers,2017. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00431-8>
2. **Nina Salama, Karen Guillemi, Timothy K. McDaniel** .A whole genome microarray reveals genetic diversity among Helicobacter pylori strains. Biological science.2000. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.26.14668>
3. **Javier Casado, Angel Lanas, Andrés González.** Two-component regulatory system in Helicobacter pylori and Campylobacter jejuni : Attractive targets for novel antibacterial drugs. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.977944>
4. **John T. Loh, Miranda V. Shum, Scott D. R. Jossart, Anne M. Campbell, Neha Sawhney , W. Hayes McDonald, Matthew B. Scholz, Mark S. McClain , Mark H. Forsyth, Timothy L. Cover.** Delineation of the pH-Responsive Regulon Controlled By the Helicobacter pylori ArsR-Two-component system. ASM journal, Infection and immunity, vol.89, No 4. 2021. <https://doi.org/10.1128/IAI.00597-20>
5. **W. James Gooderham, Robert E. W. Hancock.** Regulation of virulence and antibiotic resistance by two-component regulatory system in Pseudomonas aeruginosa. FEMS microbiology reviews. Vol.33, issue 2. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00135.x>
6. **Xin Yong, Bo Tang, Bo-Sheng Li, Rui Xie, Chang-Jiang Hu, Gang Luo, Yong Qin, Shi-Ming Yang.** Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. Springer nature link. Volume 13 article number 30, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12964-015-0111-0>
7. **Victor E.Reyes.** Helicobacter pylori and its role in gastric cancer. Microorganisms, 11 (15),1312, 2023. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051312>
8. **Anthony Mannion , JoAnn Dzink-Fox, Zeli Shen, M.Blanca Piazzuelo, Keith T.Wilson, Pelayo Correa, Richard M.Peek, Jr, M.Constanza Camargo, James G.Fox.** Helicobacter pylori antimicrobial resistance and gene variants in high- and low-gastric-cancer-risk populations. Journal of clinical microbiology, May 2021. <https://doi.org/10.1128/JCM.03203-20>
9. **Kayali Stefano, Manfredi Marco, Gaiani Federica, Bianchi Laura, Bizari Barbara, Leandro Giocchino, di Mario Francesc, Luigi De'Angelis Gian.** Helicobacter pylori, Transmission routes and recurrence of infection : state of art. Acta Biomed, 2018. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7947>
10. **Hikaru Hanyu, Kristen A.Engevick, Anderea L.Matthis, Karen M.Ottemann, Marshall H.Montrose, Eitaro Aihara.** Helicobacter pylori uses the TlpB receptor to sense sites of gastric injury. ASM Journals, Infection and immunity, vol.87, No 9, 21 aout 2019. <https://doi.org/10.1128/IAI.00202-19>

## Références

---

11. **Asghar Ali and Khalid I. ElHussaini.** *Helicobacter pylori* : A contemporary perspective on pathologies, Diagnosis and treatment strategies. *Microorganisms*, 12(1), 222. 22 janvier 2024. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010222>
12. **Reza Ghotaslou , Hamed Ebrahimzadeh Leylabadlo , Yalda Mohammadzadeh Asl.** Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World journal of methodology*.2015. <https://doi.org/10.5662/wjm.v5.i3.164>
13. **Irina Medakina, Larisa Tsapkova, Vera Polyakova, Sergey Nikolaev, Tatyana Yanova, Natalia Dekhnich, Igor Khatkov, Dmitry Bordin, Natalia Bodunova.** *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *International journal of molecular science*.Vol.24 issue 11. 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24119433>
14. **Katrika Afrida Fauzia, Wiwin is Effendi, Ricky IndraAlfaray, Hoda M.Maltay, Yoshio Yamaoka, Muhammad Mifhussurur.** Molecular Mechanisms of Biofilm Formation in *Helicobacter pylori* .*Journals antibiotics*. Vol 13 issue 10. 2024. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100976>
15. **Jonas Stenlørkke Madsen, Mette Burmølle, Lars Hestbjerg Hansen, Søren Johannes Sørensen.** The interconnection between biofilm formation and horizontal gene transfer. *FEMS Immunology and medical microbiology*. Vol.65 issue 2. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00960.x>
16. **Müller S, Gotz M, Beier D.** Histidine Residue 94 Is Involved in pH Sensing by Histidine Kinase ArsS of *Helicobacter pylori*. *PLOS ONE*. 2009;4(9):e6930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006930>
17. **T. Mapder, S. Talukder, S. Chattopadhyay, S.K. Banik,** Deciphering parameter Sensitivity in the BVgAS signal transduction, *PLoS One* 11 (2016) e0147281.
18. **Manasi P Bhate , Kathleen S Molnar , Mark Goulian , William F DeGrado .** Signal Transduction in Histidine Kinases: Insights from New Structures. *National Library of medicine*. 2015 May 14;23(6):981–994. doi: [10.1016/j.str.2015.04.002](https://doi.org/10.1016/j.str.2015.04.002)
19. **Andrés González , Javier Casado , Eduardo Chueca , Sandra Salillas , Adrián Velázquez-Campoy , Javier Sancho , Ángel Lanas.** Small Molecule Inhibitors of the Response Regulator ArsR Exhibit Bactericidal Activity against *Helicobacter pylori*. *Microorganisms*. 2020 Apr 1;8(4):503. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040503>
20. **Elizabeth A Marcus , George Sachs , Yi Wen , Jing Feng , David R Scott.** Role of the *Helicobacter pylori* Sensor Kinase ArsS in Protein Trafficking and Acid Acclimation. *J Bacteriol*. 2012 Oct;194(20):5545–5551. <https://doi.org/10.1128/JB.01263-12>

## Références

---

21. **Aryan Salahi-Niri, Ali Nabavi-Rad, Tanya Marie Monaghan, Theodore Rokkas, Michael Doulberis, Amir Sadeghi, Mohammad Reza Zali, Yoshio Yamaoka, Evelina Tacconelli, Abbas Yadegar.** Global prevalence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance among children in the world health organization regions between 2000 and 2023: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* volume 22, Article number: 598 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03816-y>
22. **Md Hasanuzzaman, Chang Seok Bang, Eun Jeong Gong.** Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori*: Mechanisms and Clinical Implications. *J Korean Med Sci.* 2024 Jan 29;39(4):e44. English. Published online Jan 16, 2024. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e44>
23. **Narjes Noori Goodarzi, Mahshid Khazani Asforooshani, Behzad Shahbazi, Nayereh Rezaie Rahimi, Farzad Badmasti.** Identification of novel drug targets for *Helicobacter pylori*: structure-based virtual screening of potential inhibitors against DAH7PS protein involved in the shikimate pathway. *Front. Bioinform.*, 18 October 2024. Volume 4 <https://doi.org/10.3389/fbinf.2024.1482338>
24. **Gooderham, W. J. & Hancock, R. E. W.** Regulation of virulence and antibiotic resistance by two-component regulatory systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiology Reviews* 2009 Mar;33(2):279–294. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00135.x>
25. **Ana Thereza Fiori-Duarte, João Paulo de Oliveira Guarnieri, Jessica Rodrigues Pereira de Oliveira Borlot, Marcelo Lancellotti, Ricardo Pereira Rodrigues, Rodrigo Rezende Kitagawa, Daniel Fábio Kawano.** In silico design and in vitro assessment of anti-*Helicobacter pylori* compounds as potential small-molecule arginase inhibitors. *Molecular Diversity.* 2022 Dec;26(6):3365–3378. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10371-8>
26. **Beth M. Carpenter, Abby L. West, Hanan Gancz, Stephanie L. Servetas, Oscar Q. Pich, Jeremy J. Gilbreath, Daniel R. Hallinger, Mark H. Forsyth, D. Scott Merrell and Sarah L. J. Michel.** Crosstalk between the Hp ArsRS two component system and Hp NikR necessary for aximal activation of urease transcription. *Frontiers in microbiology.* 12 June 2015. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00558>
27. **Giomar Rivera-Cancel, Wen-huang Ko, Diana R. Tomchick, Kevin H. Gardner.** Full-length structure of a monomeric histidine kinase reveals basis for sensory regulation. *PNAS.* 111 (50) 17839–17844. December 2, 2014. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413983111>
28. **Shobhana S Gupta, Brendan N Borin, Timothy L Cover, Andrzej M Krezel.** Structural Analysis of the DNA-binding Domain of the *Helicobacter pylori* Response Regulator ArsR. *Journal of biological chemistry.* 2009 Mar 6;284(10):6536–6545. doi: [10.1074/jbc.M804592200](https://doi.org/10.1074/jbc.M804592200)

## Références

---

29. **Anna Åberg , Pär Gideonsson , Abhayprasad Bhat , Prachetash Ghosh , Anna Arnqvist.** Molecular insights into the fine-tuning of pH-dependent ArsR-mediated regulation of the SabA adhesin in *Helicobacter pylori*. *Nucleic acids reaserch.* Volume 52, Issue 10, 10 June 2024, Pages 5572–5595, <https://doi.org/10.1093/nar/gkae188>
30. **EA, Moshfegh AP, Sachs G, Scott DR.** The Periplasmic  $\alpha$ -Carbonic Anhydrase Activity of *Helicobacter pylori* Is Essential for Acid Acclimation. *J Bacteriol.* 2005;187(2):729–738. <https://doi.org/10.1128/JB.187.2.729-738.2005>
31. **Schär J, Pflock M, Beier D.** Phosphorylation-Independent Activity of Atypical Response Regulators of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol.* 2005;187(9):3100–3109. <https://doi.org/10.1128/JB.187.9.3100-3109.2005>
32. **Raghib Ahsan, Sumaiya Kifayat, Krishan Kumar Pooniya , Sunita Kularia, Bahavani Sailu Adimalla, Bharat Kumar Reddy Sanapalli, Vidyasrilekha Sanapalli, Delip Kumar Sigalapalli.** Bacterial Histidine Kinase and the Development of Its Inhibitors in the 21st Century. *Antibiotics.* 2024, 13(7), 576; <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070576>
33. **Daniel J. Baillache , Asier Unciti-Broceta.** Recent developments in anticancer kinase inhibitors based on the pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine scaffold. *RSC Medicinal Chemistry.* 2020,11, 1112–1135. <https://doi.org/10.1039/D0MD00227E>
34. **L Ravithey Singh, Srinivasa Rao Avula, Sneha Raj, Akanksha Srivastava, Gopala Reddy Palnati, C K M Tripathi, Mukesh Pasupuleti, Koneni V Sashidhara.** Coumarin–benzimidazole hybrids as a potent antimicrobial agent: synthesis and biological elevation. *J Antibiot* 70, 954–961 (2017). <https://doi.org/10.1038/ja.2017.70>
35. **Supriya Sahu , Rubina Chowdhury , Manisha Sahariah.** A Review on the Structural Features of Benzimidazole Derivatives as Bacterial Topoisomerase Inhibitors. *Pharmaceutical Sciences* Volume 3 Issue 1, 2023. eISSN 2582-8371
36. **Scott Grossman, Colin W. G. Fishwick, Martin J. McPhillie.** Developments in Non-Intercalating Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Allosteric and ATPase Inhibitors of DNA Gyrase and Topoisomerase IV. *Pharmaceuticals.* 2023, 16(2), 261; <https://doi.org/10.3390/ph16020261>
37. **Marcus E. A., Sachs G., Wen Y., Feng J., Scott D. R.** Role of the *Helicobacter pylori* sensor kinase ArsS in protein trafficking and acid acclimation. *J. Bacteriol.* 2012;194(20):5545–5551. <https://doi.org/10.1128/jb.01263-12>
-

38. **Daniel R. Hallinger , Judith Romero-Gallo , Richard M. Peek Jr., Mark H. Forsyth.** Polymorphisms of the acid sensing histidine kinase gene *arsS* in *Helicobacter pylori* populations from anatomically distinct gastric sites. *Microbial Pathogenesis*. Volume 53, Issues 5–6, November–December 2012, Pages 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2012.08.002>
39. **Nadya Velikova, Simone Fulle, Ana Sousa Manso, Milena Mechkarska, Paul Finn, J. Michael Conlon, Marco Rinaldo Oggioni, Jerry M. Wells , Alberto Marina.** Putative histidine kinase inhibitors with antibacterial effect against multi-drug resistant clinical isolates identified by in vitro and in silico screens. *Scientific Reports* volume 6, Article number: 26085 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep26085>
40. **Hongtong Chen , Chengqi Yu, Han Wu , Guoqing Li , Congran Li , Wei Hong , Xinyi Yang, Hao Wang, Xuefu You.** Recent Advances in Histidine Kinase-Targeted Antimicrobial Agents. *Frontiers in chemistry*. 2022 Jul 4;10:866392. doi: [10.3389/fchem.2022.866392](https://doi.org/10.3389/fchem.2022.866392)
41. **Conrad A Fihn , Erin E Carlson** Targeting a Highly-Conserved Domain in Bacterial Histidine Kinases to Generate Inhibitors with Broad Spectrum Activity. *Curr Opin Microbiol*. 2021 Apr 28;61:107–114. doi: [10.1016/j.mib.2021.03.007](https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.03.007)
42. **Alaa M. Ali, Samar S. Tawfik, Amany S. Mostafa, Mohammed A. M. Massoud.** Benzimidazole-based protein kinase inhibitors: Current perspectives in targeted cancer therapy. *Chemical biology and drug design*. Volume 100, Issue 5. 13 August 2022, <https://doi.org/10.1111/cbdd.14130>
43. **Lluvia Rios-Soto , Alicia Hernández-Campos , David Tovar-Escobar , Rafael Castillo , Erick Sierra-Campos , Mónica Valdez-Solana , Alfredo Téllez-Valencia , Claudia Avitia-Domínguez** Inhibition of Shikimate Kinase from Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Benzimidazole Derivatives. Kinetic, Computational, Toxicological, and Biological Activity Studies. *International journal of molecular science*. 2024 May 7;25(10):5077. <https://doi.org/10.3390/ijms25105077>
44. **Anil Koul , Najoua Dendouga, Karen Vergauwen, Brenda Molenberghs, Luc Vranckx, Rudy Willebrords, Zorica Ristic, Holger Lill, Ismet Dorange, Jerome Guillemont, Dirk Bald, Koen Andries.** Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nature chemical biology*. 2007 Jun;3(6):323-4. <https://doi.org/10.1038/nchembio884>
45. **Katie T Ward , Alexander P L Williams , Angelina L Dennison , Lena Aamir , Darien L Allen , Britza Chavez-Arellano , Toni A Marchlewski , Mars L Zappia , Amanda L Wolfe , P Ryan Steed** Quinoline ATP Synthase Inhibitors with Activity Against Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ChemMedChem*. 2025 Feb 27:e202400952. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400952>
46. **Giada Cernicchi, Tommaso Felicetti, Stefano Sabatini.** Microbial Efflux Pump Inhibitors: A Journey around Quinoline and Indole Derivatives. *Molecules* 2021, 26(22),

6996; <https://doi.org/10.3390/molecules26226996>

47. **Hongtong Chen, Chengqi Yu, Han Wu, Guoqing Li, Congran Li, Wei Hong, Xinyi Yang, Hao Wang, Xuefu You.** Recent Advances in Histidine Kinase-Targeted Antimicrobial Agents. *Frontiers Chemistry*. Volume 10 – 2022. 04 July 2022. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.866392>
48. **Hannah K. Lembke, Erin E. Carlson.** Chapter Three - Activity-based ATP analog probes for bacterial histidine kinases. *Methods in enzymology*. Volume 664, 2022, Pages 59-84. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2022.01.003>
49. **Atsushi Taguchi, Ryosuke Nakashima, Kunihiko Nishino.** Structural Basis of Nucleotide Selectivity in Pyruvate Kinase. *Journal of molecular biology*. Volume 436, Issue 18, 15 September 2024, 168708. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2024.168708>
50. **David H. Drewry, Joel K. Annor-Gyamfi, Carrow I. Wells, Julie E. Pickett, Verena Dederer, Franziska Preuss, Sebastian Mathea, Alison D. Axtman.** Identification of Pyrimidine-Based Lead Compounds for Understudied Kinases Implicated in Driving Neurodegeneration. *Journal of medicinal science*. 2021, 65, 2, 1313–1328. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00440>
51. **David Strugatsky, Reginald McNulty, Keith Munson, Chiung-Kuang Chen, S Michael Soltis, George Sachs, Hartmut Luecke.** Structure of the proton-gated urea channel from the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2012 Dec 9;493(7431):255–258. <https://doi.org/10.1038/nature11684>
52. **Sharad G. Jadhav, Rohan J. Meshram, Dhanaji S. Gond, Rajesh N. Gacche.** Inhibition of growth of *Helicobacter pylori* and its urease by coumarin derivatives: Molecular docking analysis. *Journal of pharmacy research*. Volume 7, Issue 8, August 2013, Pages 705-711. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.09.002>
53. **Katie J. Aldred, Erin J. Breland, Vladislava Vlčková, Marie-Paule Strub, Keir C. Neuman, Robert J. Kerns, Neil Osheroff.** Role of the Water–Metal Ion Bridge in Mediating Interactions between Quinolones and *Escherichia coli* Topoisomerase IV. *Biochemistry* 2014, 53, 34, 5558–5567. <https://doi.org/10.1021/bi500682e>
54. **Katie J Aldred, Sylvia A McPherson, Charles L Turnbough Jr, Robert J Kerns, Neil Osheroff.** Topoisomerase IV-quinolone interactions are mediated through a water-metal ion bridge: mechanistic basis of quinolone resistance. 2013 Mar 4;41(8):4628–4639. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt124>
55. **Hannah E Carter, Baylee Wildman, Heidi A Schwanz, Robert J Kerns, Katie J Aldred.** Role of the Water–Metal Ion Bridge in Quinolone Interactions with *Escherichia coli* Gyrase. *International journal of molecular science*. 2023 Feb 2;24(3):2879. <https://doi.org/10.3390/ijms24032879>

56. **Beijia Wang , Shabir Najmudin, Xiao-Su Pan, Mark R. Sanderson.** Experimental localization of metal-binding sites reveals the role of metal ions in type II DNA topoisomerases. *BIOPHYSICS AND COMPUTATIONAL BIOLOGY.* October 3, 2024. 121 (41) e2413357121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2413357121>
57. **Mohammad G Al-Thiabat , Fadi G Saqallah , Amirah Mohd Gazzali , Noratiqah Mohtar , Beow Keat Yap , Yee Siew Choong , Habibah A Wahab.** Heterocyclic Substitutions Greatly Improve Affinity and Stability of Folic Acid towards FR $\alpha$ . an In Silico Insight. *Molecules.* 2021 Feb 18;26(4):1079. <https://doi.org/10.3390/molecules26041079>
58. **Siyu He , Li Wu , Xue Li , Hongyu Sun , Ting Xiong , Jie Liu , Chengxi Huang , Huipeng Xu , Huimin Sun , Weidong Chen , Ruxandra Gref , Jiwen Zhang.** Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* Volume 11, Issue 8, August 2021, Pages 2362-2395. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.019>
59. **Haiying Yan, Xueping Zhong, Yao Liu.** Improving the Solubility, Stability, and Bioavailability of Albendazole through Synthetic Salts. *Molecules* **2024**, 29(15), 3571; <https://doi.org/10.3390/molecules29153571>
60. **Ji-Hyeon Jeon, So-Yeon Jeon , Yeon-Ju Baek , Chan-E Park , Min-Koo Choi, Young Taek Han , Im-Sook Song.** Pharmacokinetics and Enterohepatic Circulation of 2-(Quinoline-8-carboxamido)benzoic Acid (2-QBA) in Mice. *Pharmaceutics.* 2024 Jul 12;16(7):934. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070934>