

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بالقائد - تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID –TLEMCEN-

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الارض والكون

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

Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par :

LAHCENI Mounia & MOUSSATI Soumia

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

Rôle des SIRT1 dans l'évolution des maladies neurodégénératives

Soutenu le 14 juin 2026, devant le jury composé de :

Présidente	SAKER Meriem	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUANANE Samira	Pr	Université de Tlemcen
Examinatrice	MERZOUK Amel Z.	MCA	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2025 - 2026



﴿وَاخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ﴾

REMERCIEMENTS

Nous rendons grâce à Allah le Tout-Puissant qui nous a accordé la force, la patience et la détermination nécessaires pour mener à bien ce travail et surmonter les différentes difficultés rencontrées tout au long de sa réalisation.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadreur, Madame BOUANANE S., pour ses orientations précieuses, ses conseils avisés, son suivi constant et son soutien indéfectible durant toute la période d'élaboration de ce mémoire. Son encadrement a largement contribué à l'aboutissement de ce travail dans les meilleures conditions.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury, Pr SAKER M. et Dr MERZOUK A., pour l'honneur qu'elles nous font en acceptant d'évaluer ce travail et pour les remarques scientifiques enrichissantes qu'elles nous apporteront.

Nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance au Pr CHERRAK pour la formation de qualité qu'il nous a dispensée dans le domaine du docking moléculaire (Molecular Docking), laquelle a contribué de manière significative au renforcement de l'aspect scientifique de cette étude.

Nous remercions également l'ensemble de nos enseignants qui ont participé à notre formation académique et scientifique, et qui nous ont transmis les connaissances ayant constitué le fondement de notre parcours universitaire.

Nous adressons aussi nos plus sincères remerciements à nos familles, à nos proches et à nos amis pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence à nos côtés tout au long de la réalisation de ce travail.

Enfin, nous exprimons notre gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de cette recherche.

À tous, nous adressons nos plus vifs remerciements.

Louange à Allah, Seigneur des Mondes.



DEDICACES :

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Que les prières et la paix soient sur le meilleur des hommes, le sceau des prophètes et des messagers, notre Prophète Mohammed (paix et bénédictions sur lui).

Aujourd'hui, je mets le point final à un parcours marqué par les efforts, la persévérance et les sacrifices. Je remercie infiniment Allah pour Sa grâce et Son soutien qui m'ont permis d'atteindre cet objectif. Je suis fier de ce que j'ai accompli grâce à Lui, puis grâce à ma famille.

Le mot « famille » ne suffit pas à décrire leur place dans mon cœur ; ils sont ma seconde âme.

À ceux qu'Allah a honorés dans Son Livre Saint et dont la bienfaisance est parmi les plus nobles actes d'adoration, à mes très chers parents, qui ont toujours été mon soutien à chaque étape de ma vie. Qu'Allah les préserve, leur accorde une longue vie et fasse de moi une source permanente de fierté et de bonheur pour eux.

À celle qui m'a rendue plus croyante, plus patiente et plus responsable ; à celle qui a fait naître en moi la tendresse maternelle ; à ma princesse, mon héroïne et mon premier enfant, ma petite papillon « Baraa ». Qu'Allah t'accorde la guérison et remplisse tes jours de joie, de bonheur et de sérénité.

À ceux qui ont illuminé mon chemin par leur soutien, leurs conseils et leurs encouragements, et qui ont toujours été à mes côtés : Ilham, Ahlam, Mohamed et Houssine. Qu'Allah vous récompense abondamment, vous protège et vous garde.

Ainsi s'achève une histoire de vingt-trois années de ma vie, tandis qu'une nouvelle aventure commence.

Et à chaque étape de cette nouvelle histoire, les héros resteront les membres de ma famille.

Qu'Allah vous préserve pour moi, vous qui êtes parmi les plus belles bénédictions qu'il m'ait accordées.

LAHCENI Mounia





DEDICACES :

Je remercie avant tout Allah, le Tout-Puissant, qui m'a guidée par Sa grâce et Sa miséricorde tout au long de mon parcours. Grâce à Sa bénédiction, Il m'a accordé la force, la patience et le courage nécessaires pour surmonter les difficultés et mener ce travail à son terme.

Je dédie ce mémoire à mes très chers parents, qui ont toujours été mon plus grand soutien. Merci pour votre amour infini, vos sacrifices, votre confiance et vos encouragements permanents. Vous avez été ma source de motivation et de persévérance. Que Dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À mes frères et sœurs, pour leur affection, leur soutien moral et leur présence à mes côtés dans les moments les plus importants.

À toute ma famille, qui n'a cessé de m'encourager et de croire en mes capacités.

À ma chère amie Nesrine, pour son soutien, ses encouragements, sa présence à mes côtés et les précieux moments partagés tout au long de ce parcours. Merci pour ton amitié sincère, ton aide et ta bienveillance qui ont contribué à rendre cette expérience plus agréable.

J'adresse également mes plus sincères remerciements à mes enseignants, qui ont contribué à ma formation par leurs connaissances, leurs conseils et leur accompagnement.

Enfin, à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mon respect.

C'est avec beaucoup de reconnaissance, d'affection et de fierté que je dédie ce travail à tous ceux qui m'ont soutenue, encouragée et accompagnée jusqu'à son aboutissement.

Moussati Soumia



Résumé:

Caractérisées par une perte neuronale progressive et irréversible, les pathologies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA) représentent un enjeu de santé majeur en raison de la destruction irréversible des neurones. Face à cela, la protéine SIRT1 émerge comme une piste thérapeutique d'avenir, grâce à ses effets neuroprotecteurs, sa capacité à réguler le stress oxydatif et son action contre la neuroinflammation.

Afin de développer des molécules plus actives, cette étude a exploré des analogues structuraux de la fisétine, un composé de référence connu pour sa neuroprotection et son activation de SIRT1. Une approche *in silico* a été utilisée, comprenant la sélection de vingt analogues de fisétine à partir de la base de données PubChem sur la base de la similarité structurale, suivie d'un Docking moléculaire réalisé avec AutoDock Vina afin d'évaluer l'affinité de liaison au site actif de SIRT1. Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées via SwissADME selon la règle de Lipinski.

L'évaluation du Docking moléculaire a mis en évidence des énergies de liaison comprises entre -8.5 et -9.9 kcal/mol, traduisant une bonne stabilité des complexes formés au sein du site actif de la protéine. Le meilleur composé a présenté une affinité de -9.9 kcal/mol, stabilisé par des liaisons hydrogène avec les résidus ASP348 et GLN345, ainsi que par des interactions hydrophobes contribuant à la stabilité du complexe protéine-ligand. L'analyse des propriétés pharmacocinétiques a montré que la majorité des composés respectaient les critères de Lipinski.

Ces résultats suggèrent que certains analogues de fisétine pourraient constituer des candidats prometteurs pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les maladies neurodégénératives via l'activation de SIRT1. Des études expérimentales supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur sécurité.

Mots-clés:

Maladies neurodégénératives - SIRT1 - Fisétine - Analogues structuraux - Neuroprotection.

Abstract:

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are characterized by progressive and irreversible neuronal loss, representing a major public health challenge due to the irreversible destruction of neurons. In this context, the SIRT1 protein has emerged as a promising therapeutic target because of its neuroprotective effects, its ability to regulate oxidative stress, and its role in reducing neuroinflammation.

To develop more active molecules, this study explored structural analogs of fisetin, a reference compound known for its neuroprotective properties and its activation of SIRT1. An in-silico approach was employed, involving the selection of twenty fisetin analogs from the PubChem database based on structural similarity, followed by molecular docking using AutoDock Vina to evaluate their binding affinity toward the active site of SIRT1. Pharmacokinetic properties were assessed using SwissADME according to Lipinski's rule of five.

The molecular docking analysis revealed binding energies ranging from -8.5 to -9.9 kcal/mol, indicating good stability of the complexes formed within the protein active site. The best compound showed a binding affinity of -9.9 kcal/mol, stabilized by hydrogen bonds with ASP348 and GLN345 residues, as well as hydrophobic interactions contributing to the stability of the protein–ligand complex. Pharmacokinetic analysis showed that most compounds complied with Lipinski's criteria.

These findings suggest that certain fisetin analogs may represent promising candidates for the development of new therapeutic strategies targeting neurodegenerative diseases through SIRT1 activation. Further experimental studies are required to confirm their efficacy and safety.

Keywords:

Neurodegenerative diseases- SIRT1- Fisetin- Structural analogs- Neuroprotection.

ملخص:

تُعدّ الأمراض التنكسية العصبية، مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون ومرض هنتنغتون والتصلب الجانبي الضموري (ALS) من الأمراض التي تتميز بفقدان تدريجي وغير عكوس للخلايا العصبية، مما يجعلها تمثل تحديًا صحيًا كبيرًا بسبب التدهور المستمر للعصبونات. وفي هذا السياق، برز بروتين SIRT1 كهدف علاجي واعد بفضل تأثيراته الوقائية العصبية، وقدرته على تنظيم الإجهاد التأكسدي، ودوره في الحد من الالتهاب العصبي.

هدفت هذه الدراسة إلى استكشاف نظائر بنيوية لمركب الفيسيتين، المعروف بخصائصه الوقائية العصبية وقدرته على تنشيط بروتين SIRT1 وذلك من أجل تطوير جزيئات أكثر فعالية. وقد تم اعتماد مقاربة معلوماتية

(In Silico) شملت اختيار عشرين نظيرًا للفيسيتين من قاعدة بيانات PubChem اعتمادًا على التشابه البنيوي، ثم إجراء الإرساء الجزيئي باستعمال برنامج AutoDock Vina لتقييم ألفتها تجاه الموقع الفعال لبروتين SIRT1 كما تم تقييم الخصائص الدوائية الحركية باستخدام منصة SwissADME وفقًا لقاعدة ليبنسكي الخماسية.

أظهرت نتائج الإرساء الجزيئي طاقات ارتباط تراوحت بين 5،8- و 9،5- كيلو كالوري/مول، مما يدل على استقرار جيد للمعقدات المتشكلة داخل الموقع الفعال للبروتين. وقد أظهر أفضل مركب ألفة ارتباط بلغت 9،9- كيلو كالوري/مول، مدعومة بروابط هيدروجينية مع البقايا ASP348 وGLN345، إضافة إلى تفاعلات كارهة للماء ساهمت في استقرار معقد البروتين-الربيطة. كما بين تحليل الخصائص الدوائية الحركية أن معظم المركبات احترمت معايير ليبنسكي.

تشير هذه النتائج إلى أن بعض نظائر الفيسيتين قد تمثل مرشحات واعدة لتطوير استراتيجيات علاجية جديدة تستهدف الأمراض التنكسية العصبية من خلال تنشيط بروتين SIRT1 ومع ذلك، تبقى هناك حاجة إلى دراسات تجريبية إضافية لتأكيد فعاليتها وسلامتها.

الكلمات المفتاحية:

الأمراض التنكسية العصبية؛ SIRT1؛ الفيسيتين؛ النظائر البنيوية؛ الحماية العصبية.

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

- AD : Alzheimer's Disease (Maladie d'Alzheimer)
- ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
- ALS : Amyotrophic Lateral Sclerosis
- AMPK : AMP-Activated Protein Kinase
- A β : Bêta-amyloïde
- A β PP : Amyloid Beta Precursor Protein
- BACE1 : Beta-Site APP Cleaving Enzyme 1
- BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
- CTR : C-Terminal Regulatory Region
- DARPP-32 : Dopamine and cAMP-Regulated Phosphoprotein 32
- HDAC : Histone Deacetylase
- HSF1 : Heat Shock Factor 1
- HSP70 : Heat Shock Protein 70
- HTT : Huntingtin
- IL-6 : Interleukine 6
- iNOS : Inducible Nitric Oxide Synthase

- MND : Maladies Neurodégénératives
- MP : Maladie de Parkinson
- NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
- NF-κB : Nuclear Factor Kappa B
- PDB : Protein Data Bank
- PGC-1α : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha
- PPARγ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
- RARβ : Retinoic Acid Receptor Beta
- Ro5 : Rule of Five
- SIRT1 : Sirtuin 1
- SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
- TNF-α : Tumor Necrosis Factor Alpha
- TrkB : Tropomyosin Receptor Kinase B
- UCSF : University of California San Francisco
- ΔG : Énergie libre de liaison

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de SIRT1	15
Figure 2 : Mécanismes moléculaires de SIRT1 dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer	17
Figure 3 : Mécanismes neuroprotecteurs de SIRT1 dans la maladie de Parkinson	17
Figure 4 : Structure 3D de la protéine cible 4I5I	20
Figure 5 : Interaction 2D de la molécule portant le code 16662883	31
Figure 6 : Interaction 2D de la molécule portant le code 21158518	33
Figure 7 : Interaction 2D de la molécule portant le code 165368729	34
Figure 8 : Interaction 2D de la molécule portant le code 46906036	32
Figure 9 : Interaction 2D de la molécule portant le code 46782412	35
Figure 10 : Les propriétés ADME des 5 principaux ligands	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Coordonnées et énergies de liaison de 20 ligands amarrés à la protéine 4I5I ...	26
Tableau 2 : Interactions des 5 ligands les mieux ancrés contre le site actif de la protéine ...	29
Tableau 3 : Les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques	40

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction.....	
2. Matériel et Méthodes	
2.1 Préparation de la protéine.....	
2.2 Téléchargement des ligands.....	
2.3 Amarrage moléculaire.....	
2.4 Identification des interactions.....	
2.5 Détermination des paramètres pharmacocinétiques	
3. Résultats et Discussion	
3.1 Étude d'amarrage moléculaire des ligands avec la protéine 4I5I	
3.2 Analyse des interactions moléculaires	
3.3 Étude pharmacocinétique (ADME)	
4. Conclusion	
5. Références bibliographiques	

Introduction

Le cerveau représente un organe d'une complexité extrême, reposant sur un réseau dense de neurones qui assurent la transmission des signaux nerveux et la coordination des différentes activités vitales, depuis les fonctions motrices jusqu'aux processus cognitifs supérieurs tels que le langage, la pensée et la mémoire. Cette organisation précise rend le cerveau vulnérable à tout dysfonctionnement dans la communication cellulaire, car même une altération mineure peut entraîner des perturbations fonctionnelles susceptibles d'affecter plusieurs régions cérébrales **(Samal et Nandha, 2025)**.

Parmi les différentes maladies cérébrales, les maladies neurodégénératives (MND) figurent parmi les plus complexes et les plus intriquées en termes de mécanismes pathologiques. Leur terme se compose de deux éléments qui expliquent la nature de la maladie : le premier « neuro » désigne les neurones, c'est-à-dire les cellules nerveuses responsables de la transmission des signaux, tandis que le second « dégénérescence » reflète la perte de structure ou de fonction normale des tissus ou des organes **(Samal et Nandha, 2025)**.

Les troubles neurodégénératifs sont classés parmi les maladies cérébrales les plus complexes, en raison de leur caractère progressif et de leur impact cumulatif sur les neurones. Ces affections se caractérisent par une perte progressive de l'intégrité neuronale sur les plans structurel et fonctionnel, entraînant une détérioration continue des performances neuronales. Cette catégorie inclut des maladies bien connues telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, ainsi que la sclérose latérale amyotrophique. Bien que leurs manifestations cliniques diffèrent, elles partagent un ensemble de dysfonctionnements moléculaires, parmi lesquels le mauvais repliement des protéines, l'accumulation de radicaux libres, le dysfonctionnement mitochondrial et l'activation de la réponse inflammatoire dans le système nerveux **(Samal et Nandha, 2025)**.

Dans certains cas, l'apparition de ces maladies est attribuée à des mutations génétiques affectant certaines protéines, ce qui reflète le rôle causal direct de ces molécules dans les mécanismes pathologiques, plutôt que de les considérer comme de simples conséquences secondaires. En effet, ces troubles sont classés parmi les protéinopathies, caractérisées par l'accumulation de protéines anormales ou mal repliées **(Samal et Nandha, 2025)**.

Concernant les facteurs de risque, l'âge est considéré comme le principal élément associé à l'augmentation de la probabilité de survenue ; ce facteur n'agit pas seul, mais interagit avec

des facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent à déterminer la susceptibilité individuelle **(Hou et al., 2019)**.

Chez les eucaryotes, les sirtuines (SIRT) sont une catégorie d'histone-désacétylases (HDAC) dépendantes du NAD^+ , hautement préservées, démontrant une similarité avec Sir2 (Silent Information Regulator 2) de la levure *Saccharomyces cerevisiae* et ne possédant aucune ressemblance séquentielle avec les autres HDAC. Selon les recherches actuelles, l'être humain possède sept paralogues de sirtuines, SIRT1 à SIRT7, qui se distinguent par leurs cibles de liaison, leurs spécificités tissulaires, leurs fonctions et leur emplacement. Codée par un gène situé sur le locus 10q21.3, la protéine SIRT1 se distingue par sa masse moléculaire élevée de 120 kDa. Sa structure génomique, composée de 11 exons et 8 introns, en fait un sujet central de nombreuses études scientifiques **(Pan Shen, 2021)**. Cette enzyme, qui se trouve dans le noyau mais principalement dans le cytoplasme des cellules cancéreuses, désacétyle les histones ainsi que les protéines non-histones, ce qui affecte la structure de la chromatine et le processus de transcription des gènes **(Bai et Zhang, 2016)**. Elle engage également une interaction avec différents facteurs de transcription, y compris PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator -1alpha), pour contrôler le métabolisme cellulaire et l'équilibre énergétique tout en ayant un potentiel thérapeutique **(Thapa et al., 2024)**. Dans ce contexte, le rôle de SIRT1 est central sur la résistance au stress cellulaire, la longévité et la différenciation cellulaire. Par ailleurs, SIRT1 est impliqué dans diverses autres caractéristiques du vieillissement, comme la sénescence cellulaire, la réparation des lésions de l'ADN et le fonctionnement des mitochondries **(Thapa et al., 2024)**. Ces dernières années, SIRT1 a été décrite comme un oncogène et un suppresseur de tumeurs **(Bai et Zhang, 2016)**.

La SIRT1 humaine est une protéine de 747 résidus d'acides aminés, dotée d'un domaine catalytique lié à une région C-terminale régulatrice (CTR) sous forme ouverte. Le domaine catalytique, qui s'étend des résidus 234 à 510, représente la zone fonctionnelle de la protéine et est composé de deux sous-domaines : un grand sous-domaine qui présente un repliement de Rossmann impliqué dans l'attachement du NAD^+ , et un petit sous-domaine qui comprend entre autres une zone de liaison au Zn^{2+} .

La structure organisationnelle est cruciale pour l'activité enzymatique de SIRT1. La région C-terminale (résidus 641 à 665), de son côté, joue un rôle de régulation en stabilisant la structure générale de la protéine. De plus, la dynamique structurale de SIRT1 se caractérise

par un déplacement relatif entre les deux sous-domaines, ce qui a un impact sur la liaison au NAD^+ et l'activité catalytique (Sharma, 2022) (Figure 1).

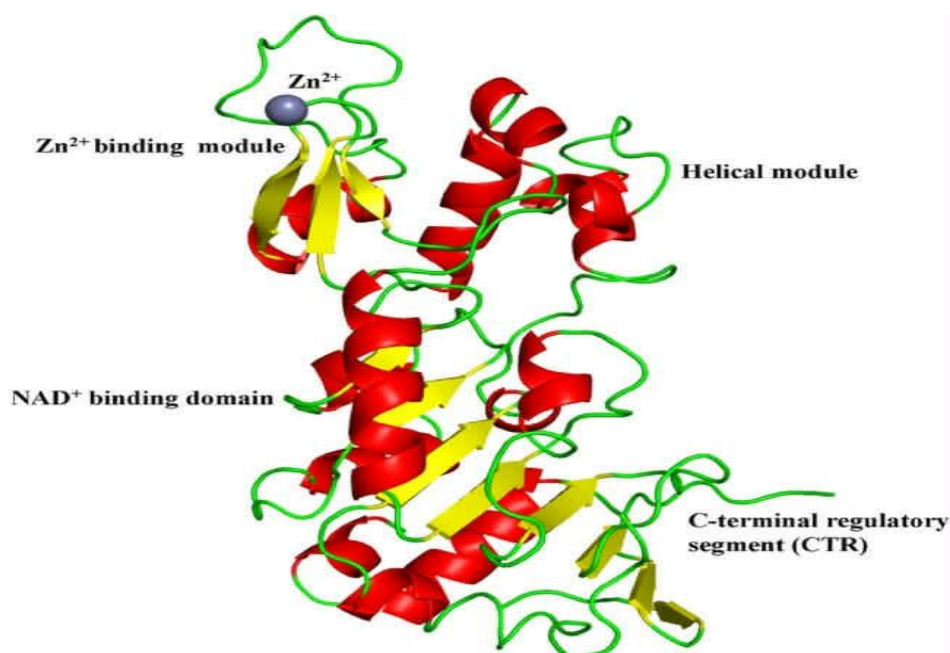


Figure 1 : Structure de SIRT1 (Sharma, 2022)

Dans le champ des MND, plusieurs études ont été réalisées sur SIRT1, mettant en évidence son rôle de protection neuronale dans la régulation anti-aggrégante ainsi dans la modulation de la neuroinflammation (Thapa et al., 2024). D'ailleurs, la régulation de SIRT1, occupe une position significative dans les voies de signalisation liées au vieillissement en collaboration avec AMP-activated protein kinase (AMPK) (Fangzhou et al., 2020). De plus, son activation ralentit la progression de la neurodégénérescence (Kapoor et al., 2025).

SIRT1 joue un rôle dans la préservation des télomères, stimule la recombinaison homologue, et régule l'activité de la méthyltransférase 1 de l'ADN en la désacétylant, tout en contrôlant aussi l'activité de p53. La réduction de l'expression de SIRT1 est significative dans la sénescence de divers types de cellules endothéliales (Fangzhou et al., 2020).

Actuellement plusieurs recherches sur les cas de la maladie d'Alzheimer ont montré que SIRT1 régule le métabolisme des peptides tau et A β ainsi que le métabolisme de la protéine β -amyloïde (A β PP), notamment par la régulation de la β -serrétase 1 (BACE1) et de l' α -serrétase ADAM10. En effet, une surexpression de BACE1 est observée dans les régions cérébrales présentant une accumulation d'A β . Cette enzyme, dont le rôle serait limitant dans la synthèse d'A β , est régulée par PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) et son coactivateur PGC-1 α . Son expression est réduite lorsque SIRT1 la désacétyle d'une manière non amyloïdogène, aboutissant à un fragment soluble (sA β PP) aux effets neuroprotecteurs. La production d'ADAM10 et la désacétylation du récepteur RAR β (Retinoic Acid Receptor beta) par SIRT1 contribuent à diminuer l'accumulation d'A β .

En conséquence, l'activation de SIRT1 réduit la synthèse d'amyloïde β , tandis que son inhibition perturbe ce mécanisme protecteur. Par ailleurs, une diminution de l'activité de SIRT1 peut entraîner une hyperacétylation de certaines protéines, telles que la protéine tau phosphorylée, ce qui interfère avec sa dégradation. Cela favorise son accumulation et conduit au développement d'enchevêtrements neurofibrillaires (ENF), qui sont une caractéristique de la maladie d'Alzheimer (**Mehramiz et al., 2023**) (**Figure 2**).

De plus, SIRT1 pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson (MP) en régulant la neuroinflammation. SIRT1 réduit l'activité transcriptionnelle du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), inhibe la production d'oxyde nitrique synthase (iNOS) et diminue les niveaux d'interleukine-6 (IL-6) et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). SIRT1 peut aussi stimuler l'expression de la protéine de choc thermique 70 (HSP70) en désacétylant le facteur de choc thermique 1 (HSF1), ce qui augmente la dégradation des oligomères d' α -synucléine (**Xuan et al., 2020**) (**Figure 3**).

Par ailleurs, des recherches menées sur des modèles cellulaires de la maladie de Huntington ont indiqué que SIRT1a un rôle important. En effet, SIRT1 bloque la réduction des niveaux du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et de la signalisation de son récepteur TrkB causée par la protéine mutée HTT (huntingtine), et semble rétablir les niveaux de DARPP-32 (dopamine –and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein 32) dans le striatum.

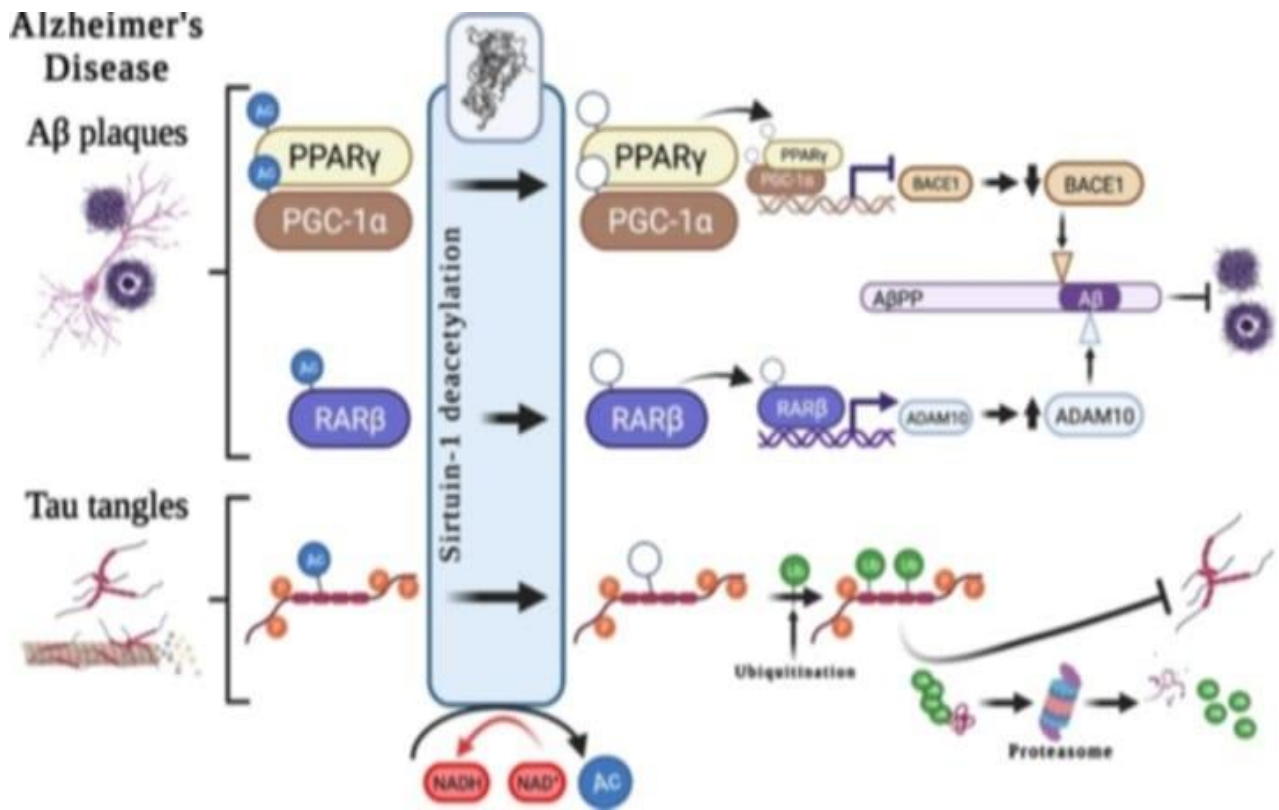


Figure 2 : Mécanismes moléculaires de SIRT1 dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (Mehramiz et al., 2023).

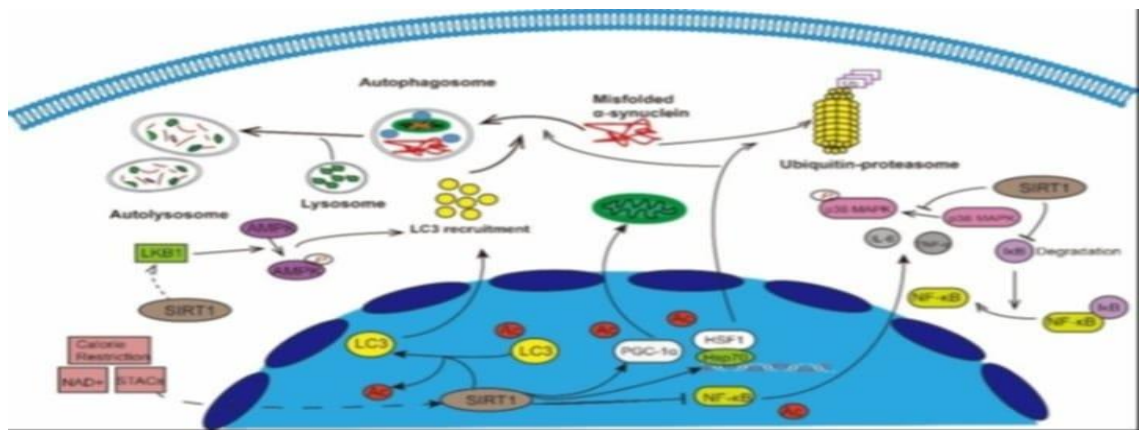


Figure 3 : Mécanismes neuroprotecteurs de SIRT1 dans la maladie de Parkinson (Xuan et al., 2020).

L'expression accrue de SIRT1 compense le déficit en désacétylase provoqué par la protéine HTT mutée, amplifie la désacétylation de FOXO3a (Forkhead box O3a) et favorise donc la pérennité des cellules **(Jiang et al., 2012)**.

Enfin, l'implication de SIRT1 dans le développement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) demeure encore incertaine. Toutefois, en stimulant SIRT1, le resvératrol a prouvé son action protectrice contre la neurodégénérescence dans un modèle cellulaire de la SLA. On a constaté que l'expression de SIRT1 était moins intense dans les cellules VSC4.1 mutées (SOD1-G93A) par rapport aux cellules SOD1 de type sauvage lorsqu'elles sont cultivées dans un milieu à faible teneur en sérum, suggérant que des anomalies dans l'activation de SIRT1 contribuent à la pathogenèse de la SLA en condition de stress énergétique. Des recherches supplémentaires ont aussi démontré que le resvératrol a un effet protecteur qui varie en fonction de la dose dans ce modèle cellulaire. Ces données indiquent que le resvératrol pourrait préserver les cellules neuronales de la toxicité causée par la SOD1 mutante en stimulant l'expression de SIRT1, ce qui pourrait constituer une option thérapeutique potentielle pour éviter la dégénérescence des motoneurones chez les individus touchés par la SLA **(Yalcin, 2018)**.

Dans l'ensemble, des études ont montré que SIRT1 joue un rôle important dans les MND et qu'elle pourrait constituer une cible thérapeutique potentielle pour ces pathologies. Cependant, d'autres études ont montré que les mécanismes impliquant SIRT1 dans ces maladies restent encore complexes et nécessitent davantage d'investigations.

Pour cela, l'objectif de ce travail est l'utilisation du Docking moléculaire et de la bioinformatique afin d'identifier des modulateurs potentiels de SIRT1 en tant que stratégie thérapeutique contre les MND. L'étude in silico permettra d'identifier un certain nombre de composés prometteurs qui méritent d'être étudiés plus en profondeur. Ces recherches pourraient conduire au développement de nouveaux traitements efficaces pour la prévention et le traitement des MND.

Matériel et Méthodes

1- Préparation de la protéine:

La structure tridimensionnelle de la protéine SIRT1, identifiée sous le code 4I5I a été téléchargée à partir du site web de la banque de données sur la protéine (Protein Data Bank, PDB) (<https://www.rcsb.org>)

Cette protéine présente une résolution de 2,5 Å, et ne comporte pas de mutations notées (**Zhao et al., 2013**). Pour la préparer, le logiciel UCSFChimera a été utilisé, un outil dédié à la visualisation et à l'analyse des structures moléculaires (**Pettersen et al., 2004**), afin d'éliminer les chaînes cristallisées et les ligands (les molécules d'eau...). Enfin, la structure 3D préparée de la protéine principale 4I5I a été enregistrée sous format PDB (**figure 4**).

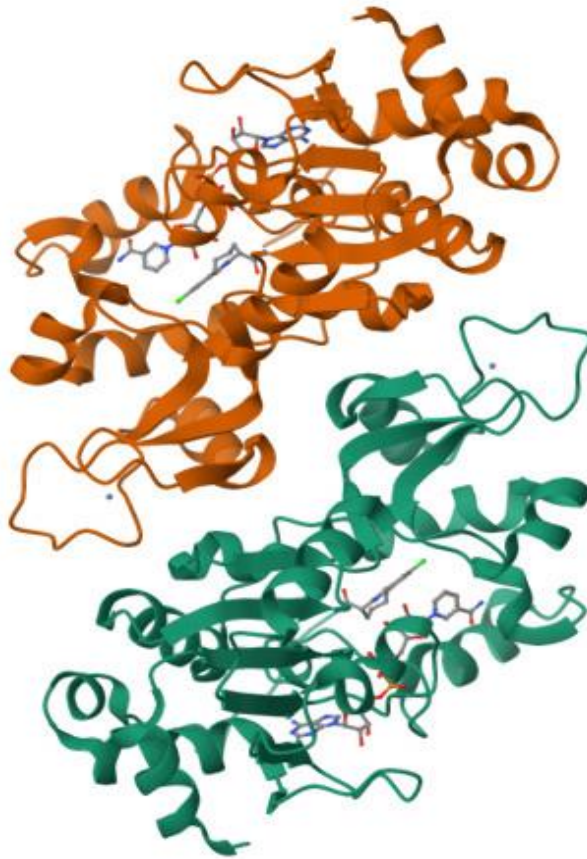


Figure 4 : Structure 3D de la protéine cible 4I5I

2- Téléchargement des ligands:

Le composé naturel "Fisetin" (la fisétine) a été choisi comme ligand de référence. La fisétine, un flavonoïde (un polyphénol) présent dans de nombreux fruits et légumes, est reconnue pour ses nombreuses propriétés biologiques et sénolytiques, notamment ses activités antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Des études ont également montré que la fisétine agit comme un activateur de SIRT1 **(Yen et al., 2017)**.

Les structures tridimensionnelles des analogues du fisetin ont été téléchargées au format SDF à partir de la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), une base de données chimiques publiques gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), fournissant des informations sur les structures et les propriétés des composés chimiques **(Kim et al., 2021)**. Des molécules présentant une similarité structurale allant jusqu'à 98% avec le fisetin ont été sélectionnées afin de garantir le choix de composés proches en structure et adaptés aux études de Docking moléculaire.

3- L'amarrage moléculaire:

Un amarrage a été réalisé entre la protéine 4I5I et 20 molécules pour prédire l'interaction entre les différents ligands de la protéine 4I5I au niveau du site actif à l'aide du logiciel Autodock Vina afin d'estimer l'énergie libre de liaison (ΔG) en connexion avec l'interface Chimera **(Trott et al., 2010)**. Les valeurs obtenues permettent d'évaluer la stabilité du complexe formé et d'identifier les molécules les plus importantes et les plus compatibles avec la protéine étudiée.

4- Identification des interactions:

Afin de visualiser les interactions bidimensionnelles (2D) entre le site actif de la protéine et les ligands, le logiciel Discovery Studio Visualizer a été utilisé **(Rizvi et al., 2013)**. Pour cela, le composé fisetin ainsi que ses analogues ont été importés directement, l'un après l'autre, dans le programme, ce qui a permis d'analyser et d'étudier les différentes interactions entre les ligands et le site actif de la protéine.

5- Détermination des paramètres pharmacocinétiques:

Un ensemble de ligands a été sélectionné afin d'être soumis à l'étude des propriétés pharmacocinétiques.

Une analyse en ligne a été réalisé à l'aide du site <http://www.swissadme.ch> (SwissADME), qui constitue un outil permettant d'accéder à un ensemble de modèles prédictifs rapides et efficaces pour l'évaluation des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques, ainsi que pour déterminer la compatibilité des molécules en tant que candidats médicaments. Ce site permet également de prédire rapidement les principaux paramètres d'un ensemble de molécules, afin de soutenir les processus de découverte et de développement de médicaments (**Daina et al., 2017**).

Résultats et Discussion

1- L'étude d'amarrage moléculaire des ligands avec la protéine 4I5I:

L'amarrage moléculaire est une approche informatique permettant de prédire le mode de liaison ainsi que l'affinité entre un ligand et une protéine cible de structure connue **(Mukherjee et al., 2010)**.

Dans le but d'identifier les composés présentant la meilleure affinité pour SIRT1 (PDB : 4I5I), une étude d'amarrage moléculaire in silico a été réalisée à l'aide du logiciel AutoDock Vina. **(Trott et Olson's, 2010)**. La structure cristallographique tridimensionnelle de la protéine a été obtenue à partir de RCSB Protein Data Bank afin d'évaluer les énergies libres de liaison (ΔG) exprimées en kcal/mol et de comparer la stabilité des complexes protéine–ligand formés.

Les interactions entre les différents ligands et le site actif de la protéine ont ensuite été analysées à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer, permettant de visualiser les interactions intermoléculaires impliquées, notamment les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes ainsi que les interactions de Van der Waals **(Parida et al., 2020)**.

D'une manière générale, la valeur de l'énergie libre de liaison (ΔG) constitue un indicateur important de la stabilité entre le récepteur et le ligand. Plus la valeur de ΔG est faible et négative, plus l'affinité du ligand envers le récepteur cible est élevée, traduisant ainsi une meilleure stabilité du complexe formé et un potentiel activateur plus élevé.

Les résultats pour chacune des 20 molécules sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Coordonnées et énergies de liaison de 20 ligands amarrés à la protéine 4I5I.

Composés	Pubchem ID	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)	ΔG (Kcal/mol)
2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	5280343	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302,23g/mol	-8,9
-3,7dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl) chromen-4-one	5281692	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302,23 g/mol	-8,5
2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxochromen-3-olate	46906036	C ₁₅ H ₉ O ₇ -	301,23g/mol	-9,1
2-(2,3-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	129713895	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302,23g/mol	-8,9
-8deuterio-3,7-dihydroxy-2-(2,3,6-trideuterio-4,5-dihydroxyphenyl) chromen-4-one	12309893	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	290,26g/mol	-8,6
-3,5,7trihydroxy-2-(2,3,6-trideuterio-4,5-dihydroxyphenyl) chromen-4-one	21600688	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	305,25g/mol	-8,9
-2,3)-2 dihydroxyphenyl-(3,7-dihydroxychromen-4-one	153409103	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286,24g/mol	-8,7
-3,7dihydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl) chromen-4-one	129648032	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302,23g/mol	-8,6
-3,4)-2 dihydroxyphenyl-(7-hydroxy-4-oxochromen-3-olate	54758660	C ₁₅ H ₉ O ₆ -	285,23g/mol	-8,8
-3,4)-2] dihydroxyphenyl-(3,5,7-trihydroxychromen-4-ylidene[oxidanium	59574960	C ₁₅ H ₁₁ O ₇ ⁺	303,24g/mol	-8,8

2-hydroxy-4-(7-hydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenolate	165368729	C15H9O5-	269,23g/mol	-9,2
-2,3)-2 dihydroxyphenyl-(7-hydroxychromen-4-one	16662883	C15H10O5	270,24 g/mol	-9,9
-7hydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl) chromen-4-one	21158518	C15H10O6	286,24g/mol	-9,5
-3,5,7trihydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl) chromen-4-one	46782412	C15H10O8	318,23g/mol	-9,0
-3hydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl) chromen-4-one	57887355	C15H10O6	286,24 g/mol	-9,0
-3,4)-2 dihydroxy(1,2,3,4,5,6-13C6)cyclohexa-1,3,5-trien-1-yl-(3,5,7-trihydroxychromen-4-one	49849859	C15H10O7	317,13 g/mol	-8,9
7-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-oxidophenyl)-4-oxochromene-3,5-diolate	101792073	C15H7O7-3	299,21 g/mol	-8,9
6,8-dideuterio-3,7-dihydroxy-2-(2,3,6-trideuterio-4,5-dihydroxyphenyl) chromen-4-one	163342012	C15H10O6	291,27g/mol	-8,6
6,8-dideuterio-2-(2-deuterio-3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one	170987530	C15H10O7	305,25 g/mol	-8,9
3-deuteriooxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one	91069955	C15H10O7	303,24 g/mol	-8,9

Les données obtenues montrent que les composés étudiés présentent des affinités variables pour le site actif de la protéine 4I5I, avec des énergies de liaison (ΔG) négatives comprises entre -8,5 et -9,9 kcal/mol, ce qui indique une bonne capacité d'interaction.

Le composé 16662883 présente la meilleure affinité de liaison avec la protéine ($\Delta G = -9,9$ kcal/mol) et est identifié comme le candidat activateur le plus prometteur parmi l'ensemble des composés étudiés, suivi du composé 21158518 avec une valeur de $\Delta G = -9,5$ kcal/mol puis du composé 165368729 avec une énergie de - 9,2kcal/mol.

Par ailleurs, les composés 46906036, 46782412 et 57887355 montrent des énergies de liaison proches, comprises entre -9,1 et -9,0 kcal/mol, traduisant une bonne stabilité des complexes formés avec la protéine cible.

Les autres composés présentent des valeurs comprises entre -8,6 et -8,9 kcal/mol, indiquant également une interaction notable. En revanche, le composé 5281692 affiche l'affinité la plus faible, avec une énergie de liaison de -8,5 kcal/mol.

De manière générale, plus l'énergie de liaison est négative, plus l'interaction est forte et plus le complexe protéine–ligand est stable. Ces résultats suggèrent que les composés étudiés possèdent un potentiel prometteur d'interaction avec le site actif de la protéine 4I5I, ce qui pourrait contribuer à la modulation de son activité biologique en tant que potentiels activateurs.

Sur la base des énergies de liaison obtenues, les cinq meilleurs composés présentant la plus forte affinité ont été sélectionnés, à savoir : 16662883, 21158518, 165368729, 46906036 et 46782412.

Pour analyser les interactions entre ces composés présentant la plus grande affinité, une étude approfondie a été réalisée dans le Discovery Studio ; le tableau 2 représente les résultats obtenus.

Tableau 2 : Interaction des 5 ligands les mieux ancrés contre le site actif de la protéine.

Meilleurs composés amarrés	Les acides aminés de 415I qui interviennent dans les interactions du composé	Type d'interaction	ΔG kcal/mol
-2,3)-2dihydroxyphenyl-(7-hydroxychromen-4-one	ASP348	Liaison hydrogène conventionnelle	-9,9
	GLN345	Liaison hydrogène conventionnelle	
	HIS363	Liaison hydrogène conventionnelle	
	ILE270	Pi-Alkyl	
	ILE316	Pi-Alkyl	
	ILE347	Pi-Alkyl	
	ILE411	Pi-Alkyl	
	PHE273	Pi-Pi T-shaped	
7-hydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl)chromen-4-one	VAL412	2 Liaisons hydrogène conventionnelles	-9,5
	GLN345	Liaison hydrogène conventionnelle	
	ILE411	Pi-Alkyl	
	ILE347	Pi-Alkyl	
	ILE316	Pi-Alkyl	
	ALA262	Pi-Alkyl	
	ILE270	Pi-Alkyl	
	PHE273	Pi-Pi T-shaped	

-2hydroxy-4-(7-hydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenolate	ASP348	Liaison hydrogène conventionnelle	-9,2
	VAL412	Liaison hydrogène conventionnelle	
	ILE270	Pi-Alkyl	
	ILE316	Pi-Alkyl	
	ILE347	Pi-Alkyl	
	PHE273	Pi-Pi T-shaped	
	SER265	Interaction défavorable donor-donor	
-3,4)-2dihydroxyphenyl-(5,7-dihydroxy-4-oxochromen-3-olate	GLU315	Liaison hydrogène conventionnelle	-9,1
	ILE270	Pi-Alkyl	
	ILE316	Pi-Alkyl	
	ILE347	Pi-Alkyl	
	PHE273	Pi-Pi T-shaped	
	ASN346	Liaison carbone-Hydrogène	
3,5,7-trihydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl)chromen-4-one	GLU315	Liaison hydrogène conventionnelle	-9,0
	ILE270	Pi-Alkyl	
	ILE316	Pi-Alkyl	
	ILE347	Pi-Alkyl	
	PHE273	Pi-Pi T-shaped	
	ASN346	Liaison carbone-Hydrogène	

La molécule de code 16662883 apporte une meilleure énergie de liaison, avec un score de liaison de -9,9 kcal / mol, grâce à la formation de trois liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés ASP348, GLN345 et HIS363, ainsi que plusieurs interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl et Pi-Pi T-shaped avec les résidus ILE270, ILE316, ILE347, ILE411 et PHE273. Une interaction défavorable de type donateur-donateur a également été observée avec le résidu SER265 (**figure 5, tableau 2**).

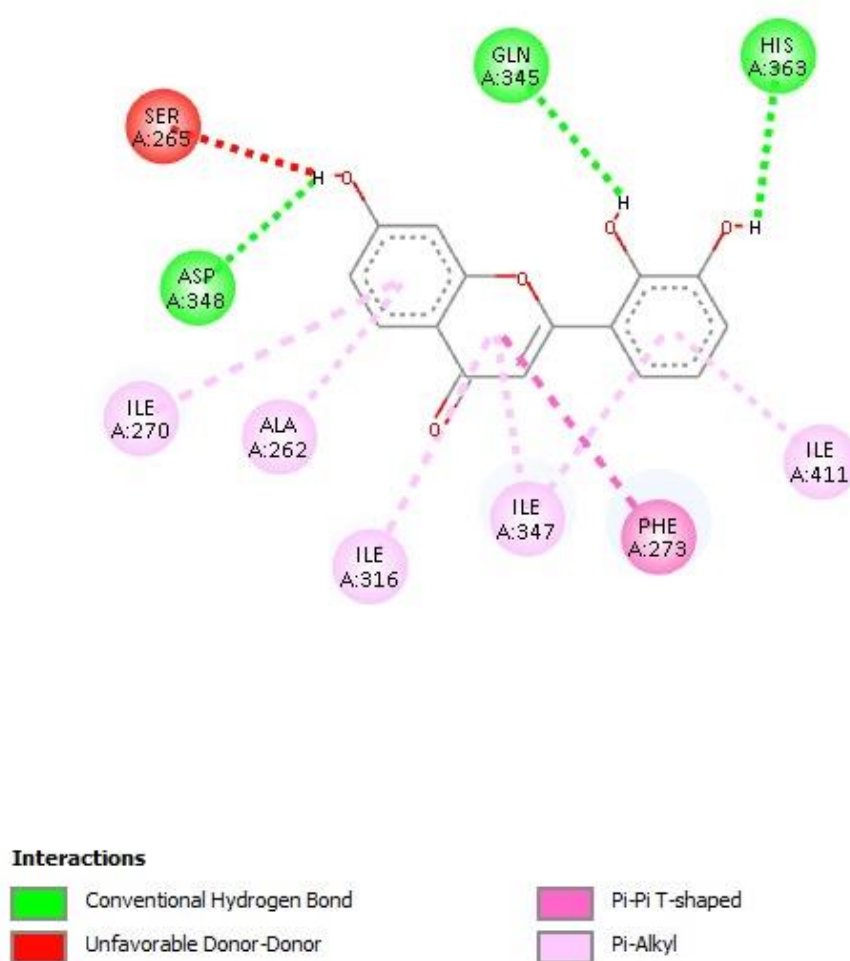


Figure 5 : Interaction 2D de la molécule portant le code 16662883.

Il apparaît à partir de ces résultats que la molécule portant le code 21158518 présente un score de liaison équivalente de 9,5 kcal/ mol. Le composé 21158518 a révélé trois liaisons hydrogène conventionnelles avec les acides aminés VAL412 et GLN345, et six interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl avec les résidus ILE411, ILE347, ILE316, PHE273, ALA262 et ILE270. Une interaction hydrophobe de type Pi-Pi T-shaped a également été observée avec le résidu PHE273, contribuant à la stabilité du complexe ligand-protéine (**figure 6, tableau 2**).

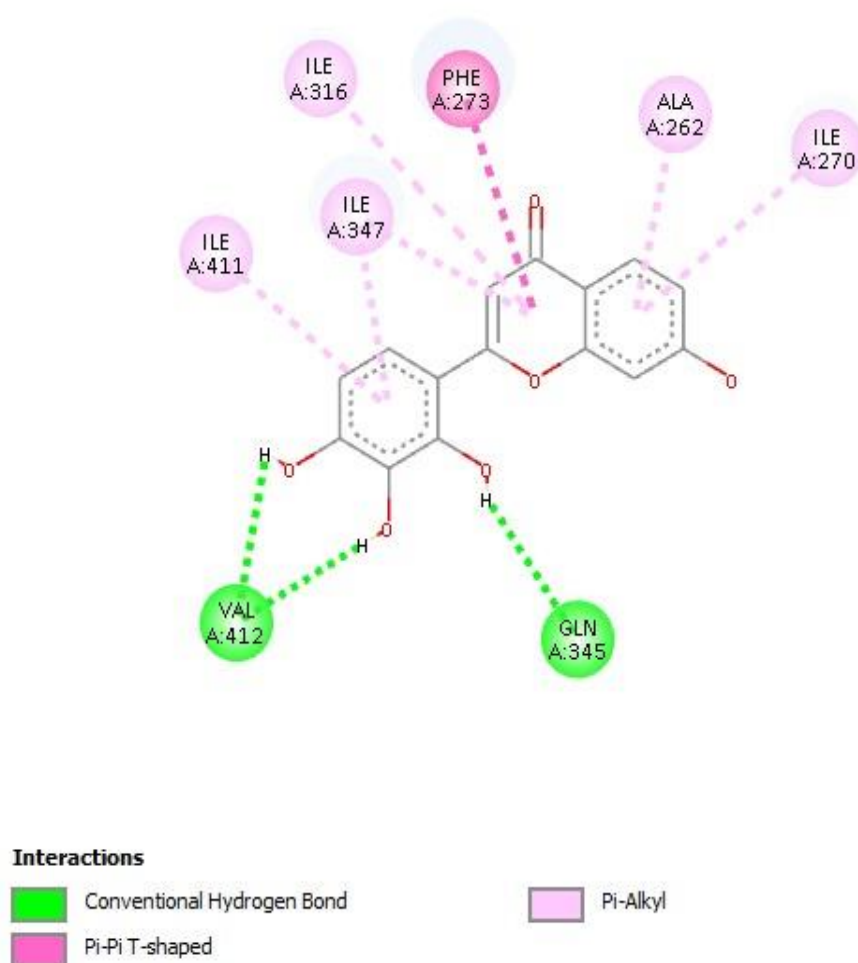


Figure 6 : Interaction 2D de la molécule portant le code 21158518.

La molécule 165368729 a présenté une affinité marquée envers le site actif de la protéine, avec une énergie de liaison de -9,2 kcal/mol. La stabilité du complexe formé repose principalement sur deux liaisons hydrogène conventionnelles établies avec les résidus ASP348 et VAL412. Des interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl impliquant ILE270, ILE316 et ILE347 ont également été détectées, accompagnées d'une interaction aromatique Pi-Pi T-shaped avec PHE273, ce qui contribue à renforcer l'ancrage du composé dans la poche active. Toutefois, une interaction défavorable de type donor–donor a été observée avec SER265. (figure 7, tableau 2).

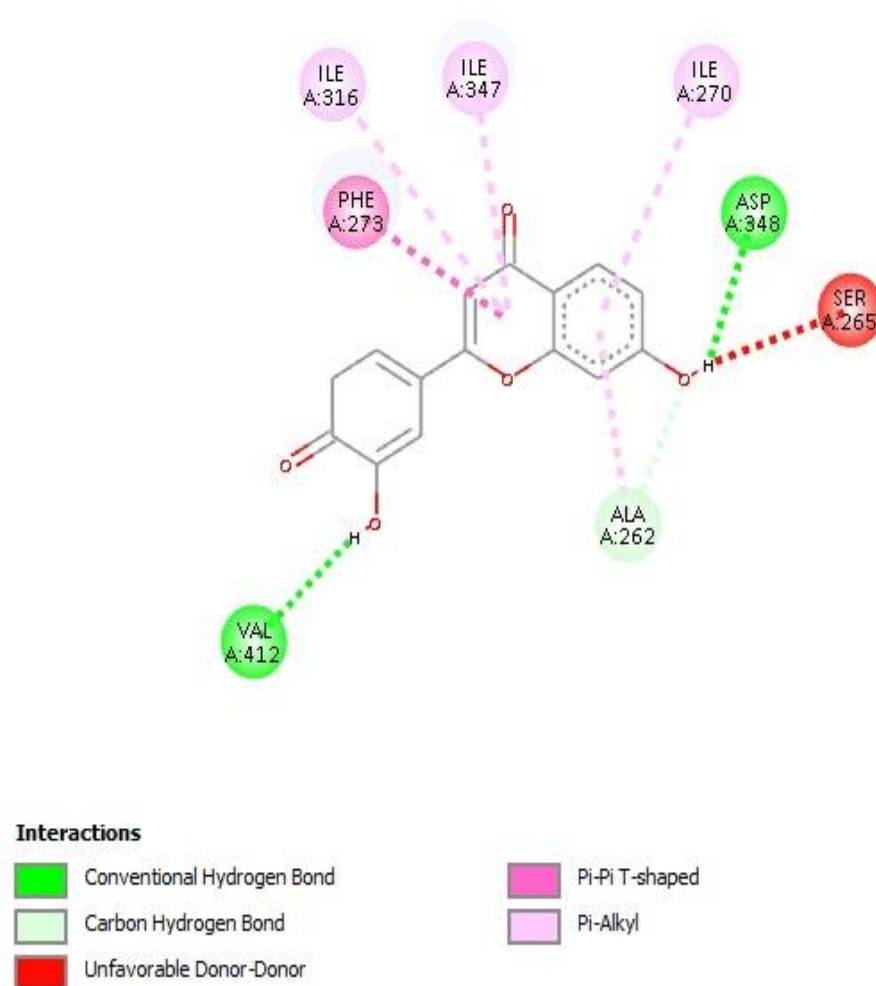


Figure 7 : Interaction 2D de la molécule portant le code 165368729

La quatrième molécule, identifiée sous le numéro 46906036, a également montré une interaction favorable avec le site actif, affichant une énergie de liaison de -9,1 kcal/mol. L'étude des interactions révèle la présence d'une liaison hydrogène conventionnelle avec GLU315. La stabilité du complexe est soutenue par plusieurs interactions hydrophobes Pi-Alkyl impliquant ILE270, ILE316 et ILE347, ainsi que par une interaction aromatique Pi-Pi T-shaped avec PHE273. Par ailleurs, une liaison de type carbone–hydrogène avec ASN346 participe au maintien structural du complexe (**figure 8, tableau 2**).

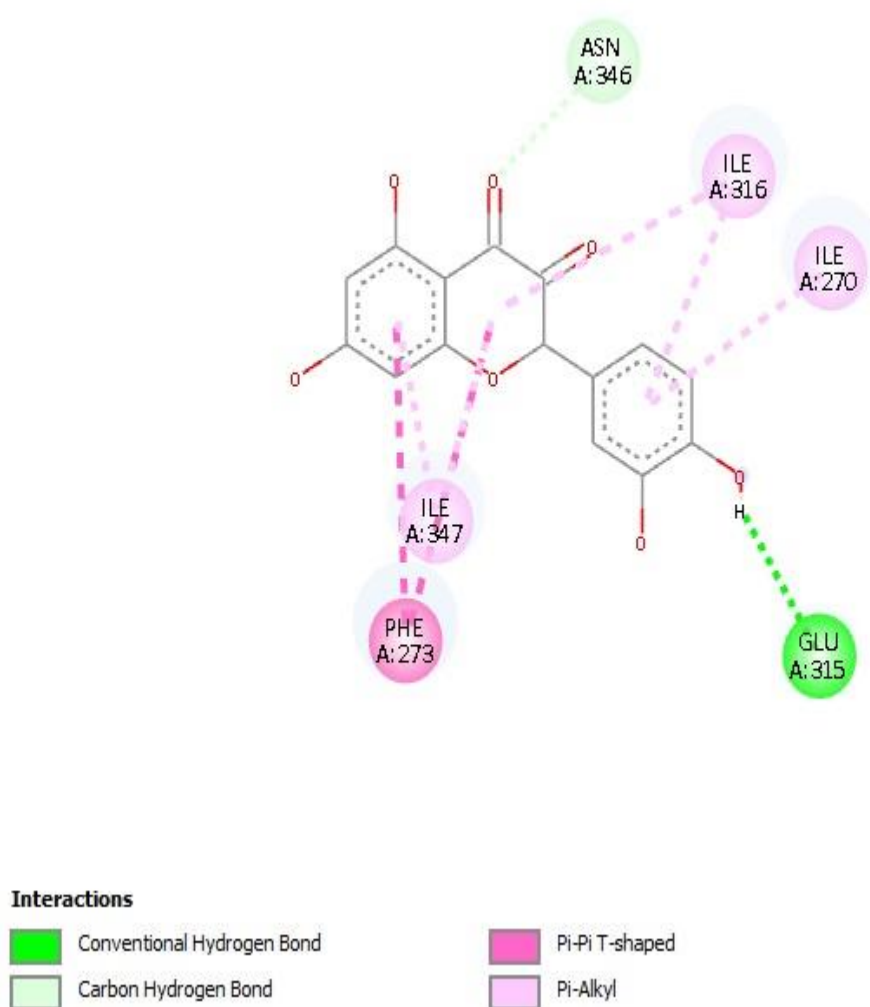


Figure 8 : Interaction 2D de la molécule portant le code 46906036.

La dernière molécule étudiée, 46782412, a montré une bonne compatibilité avec la région catalytique de la protéine, avec une énergie de liaison évaluée à -9,0 kcal/mol. Cette interaction est principalement stabilisée par une liaison hydrogène conventionnelle avec GLU315. Des interactions hydrophobes Pi-Alkyl ont été relevées au niveau des résidus ILE270, ILE316 et ILE347, tandis qu'une interaction aromatique Pi-Pi T-shaped avec PHE273 contribue à la stabilisation de l'ensemble. Une interaction supplémentaire de type liaison carbone–hydrogène avec ASN346 vient également consolider le complexe protéine–ligand formé (figure 9, tableau 2).

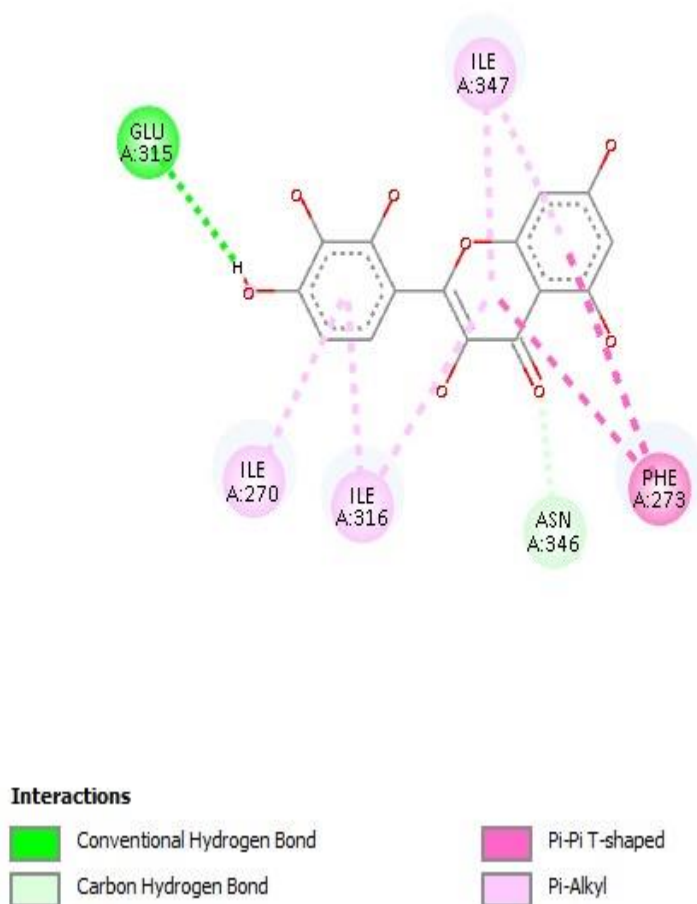


Figure 9 : Interaction 2D de la molécule portant le code 46782412.

Les analyses réalisées dans cette étude sont en accord avec plusieurs travaux antérieurs ayant démontré le potentiel neuroprotecteur du fisétin et de ses dérivés en tant qu'activateurs de SIRT1. En effet, fisétine est reconnu pour sa capacité à moduler l'activité de SIRT1 et à réduire les phénomènes liés à la neuroinflammation ainsi qu'au stress oxydatif.

Dans la présente étude, certains analogues structuraux du fisétin ont présenté des affinités de liaison plus importantes envers la protéine cible 4I5I, suggérant une interaction favorable avec le site actif de SIRT1.

Le composé portant le code 16662883 a présenté la meilleure énergie de liaison avec une valeur de $-9,9$ kcal/mol. Les interactions observées avec ce composé impliquent plusieurs résidus importants du site actif, notamment ASP348, GLN345, HIS363, ILE270, ILE316, ILE347, ILE411 et PHE273. Pour le composé 21158518, plusieurs acides aminés communs ont également été observés, tels que GLN345, ILE270, ILE316, ILE347, ILE411 et PHE273. Les composés 165368729, 46906036 et 46782412 présentent également des interactions similaires impliquant principalement les résidus ILE270, ILE316, ILE347 et PHE273.

La similitude observée entre ces différents composés au niveau de plusieurs résidus suggère que ces acides aminés appartiennent probablement à la région essentielle de fixation de la protéine 4I5I. Il est également intéressant de noter que certains résidus, notamment GLN345, ASP348, ILE270, ILE316, ILE347 et PHE273, sont impliqués dans les interactions de plusieurs ligands étudiés, ce qui pourrait indiquer leur rôle important dans la reconnaissance et la stabilisation des complexes protéine-ligand au sein du site actif de SIRT1.

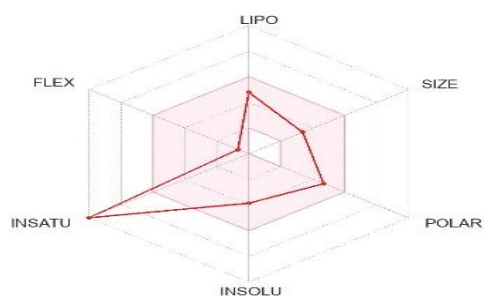
En outre, la présence de plusieurs groupements hydroxyles dans la structure du composé 16662883 favorise la formation de liaisons hydrogène stables avec les résidus clés du site actif, ce qui pourrait expliquer son affinité élevée ainsi que la stabilité importante du complexe formé avec la protéine cible. Les interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl et Pi-Pi T-shaped observées avec plusieurs résidus contribuent également au renforcement de la stabilité structurale des complexes formés. Ces observations confirment que la nature chimique ainsi que la disposition des substituants hydroxyles influencent directement la qualité des interactions moléculaires et l'affinité des ligands envers la protéine cible SIRT1.

Afin de déterminer les propriétés moléculaires, les prédictions pharmacocinétiques, et d'évaluer le potentiel de développement de nouveaux médicaments, la règle de Lipinski dite (Ro5) a été appliquée. Cette règle constitue une méthode largement acceptée pour prédire le comportement des molécules en termes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME), en particulier pour les médicaments administrés par voie orale (figure 10). En effet, le non-respect d'au moins trois des cinq critères peut indiquer une éventuelle difficulté d'administration orale **(Karami et al., 2022)**. Par ailleurs, les diagrammes de Bioavailability Radar obtenus à partir de la plateforme SwissADME ont été utilisés afin d'évaluer les propriétés physicochimiques des composés étudiés, notamment la lipophilie, la polarité, la solubilité, le degré de saturation ainsi que la flexibilité moléculaire **(Daina et al., 2017)**.

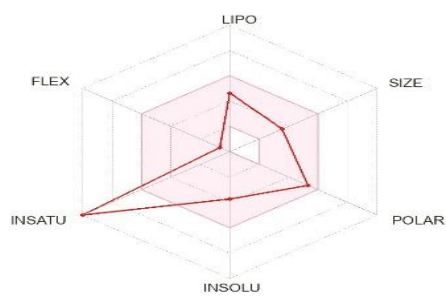
Le tableau 03 montre que les composés portant les codes 16662883, 21158518, 165368729 et 46906036 respectent les critères de la règle de Lipinski sans aucune violation, ce qui indique des propriétés pharmacocinétiques favorables ainsi qu'un bon potentiel d'administration par voie orale. Les valeurs de XLOGP3 révèlent également une lipophilie modérée, tandis que les faibles valeurs de flexibilité moléculaire traduisent une bonne stabilité structurale de ces composés.

Concernant le composé 46782412, une seule violation de la règle de Lipinski a été observée ($N_{\text{H}}^{\text{OH}} > 5$). Toutefois, ce composé présente encore des propriétés ADME acceptables, suggérant qu'il conserve un potentiel biologique prometteur malgré cette légère déviation.

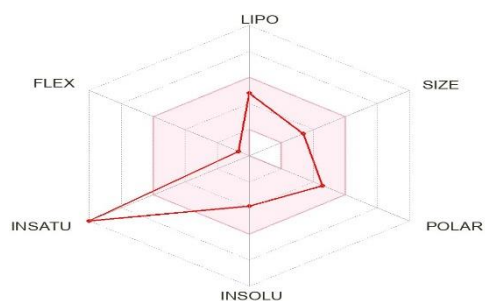
Ces résultats indiquent que les composés étudiés pourraient représenter des candidats prometteurs en tant qu'activateurs potentiels de la protéine cible.



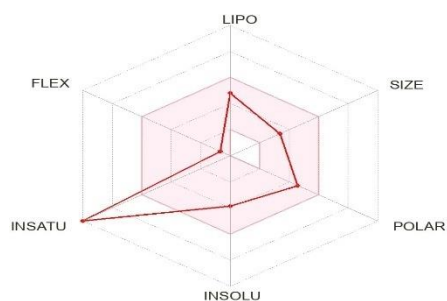
Code : 16662883



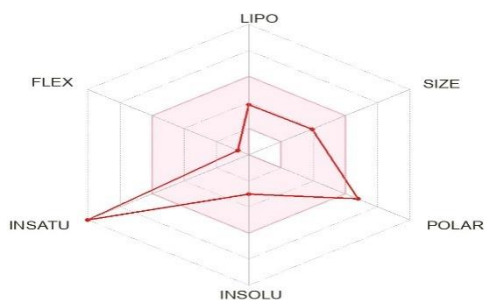
Code : 21158518



Code : 165368729



Code : 46906036



Code : 46782412

Figure 10 : Les propriétés ADME des 5 principaux ligands

Tableau 3 : Les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques

Composés	ΔG kcal/mol	XLOGP3	POLAR (Polarity)	INSOLU (Insolubility)	INSTATU (Insaturation)	FLEX (Flexibility)	Lipinski
16662883	-9,9	2,91	90,90 Å ²	-3,87	0,00	1	Yes; 0 violation
21158518	-9,5	2,55	111,13 Å ²	-3,72	0,00	1	Yes; 0 violation
165368729	-9,2	2,91	93,73 Å ²	-3,87	0,00	1	Yes; 0 violation
46906036	-9,1	1,54	134,19 Å ²	-3,15	0,00	1	Yes; 0 violation
46782412	-9,0	1,18	151,59 Å ²	-3,01	0.00	1	Yes; 1 violation: NhorOH>5

Conclusion

Avec l'évolution des approches bioinformatiques, les études *in silico* occupent une place importante dans la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques grâce à leur capacité à prédire les interactions entre les ligands et les protéines cibles tout en réduisant le temps et le coût des études expérimentales.

Dans ce travail, une étude de Docking moléculaire ainsi qu'une analyse pharmacocinétique ont été réalisées afin d'évaluer l'interaction de plusieurs analogues structuraux du fisétin avec la protéine cible 415I. Les analyses effectuées ont montré que l'ensemble des composés étudiés présente des affinités de liaisons favorables avec le site actif de SIRT1, indiquant une bonne stabilité des complexes protéine-ligand formés.

Parmi les composés analysés, le composé portant le code 16662883 a montré la meilleure énergie de liaison avec une valeur de $-9,9$ kcal/mol, traduisant une forte affinité envers la protéine cible. Cette stabilité pourrait être expliquée par la présence de plusieurs interactions hydrogène et hydrophobes impliquant des résidus importants du site actif tels que ASP348, GLN345, HIS363, ILE270, ILE316, ILE347, ILE411 et PHE273. Les analyses ADME ont également révélé que la majorité des composés sélectionnés respectent les critères de la règle de Lipinski et possèdent des propriétés pharmacocinétiques favorables, suggérant un bon potentiel de développement pharmaceutique.

Cette étude *in silico* met ainsi en évidence le potentiel prometteur de certains analogues du fisétine comme modulateurs potentiels de SIRT1 dans le traitement des maladies neurodégénératives. Toutefois, des études complémentaires *in vitro* et *in vivo* restent nécessaires afin de confirmer l'activité biologique, l'efficacité thérapeutique et la sécurité des composés identifiés avant toute éventuelle application clinique.

Références bibliographiques

1. Bai, W., & Zhang, X. (2016). Nucleus or cytoplasm? The mysterious case of SIRT1's subcellular localization. *Cell Cycle*; 15(24):3337-3338.
2. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*; 7:42717.
3. Fangzhou Jiao, Zuojiang Gong (2020). The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*; 782872: 19 pages.
4. Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*; 15(10):565-581.
5. Jiang, M., Wang, J., Duan, W., et al. (2012). Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets. *Nature Medicine*; 18(1):153-8.
6. Kapoor, A. R., Rodríguez, M. F., Cheng, L. W., & Granger, T. L. (2025). A comprehensive review on the pathophysiology, diagnosis, and emerging therapies in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroscience Innovations and Disorders*; 1(1):1-3.
7. Karami, T. K., Hailu, S., Feng, S., Graham, R., & Gukasyan, H. J. (2022). Eyes on Lipinski's Rule of Five: A New "Rule of Thumb" for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*; 38(1):43-55.
8. Kim, S. (2021). Exploring chemical information in PubChem. *Current Protocols*; 1(12): e217.
9. Mehramiz, M., et al. (2023). The role of SIRT1 in ageing and neurodegenerative diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 168:115724.
10. Mukherjee, S., Balius, T. E., & Rizzo, R. C. (2010). Docking Validation Resources: Protein Family and Ligand Flexibility Experiments. *J Chem Inf Model*; 50(11):1986-2000.
11. Parida, S., Nayak, S., Suvadarshini, S., Panigrahi, G. K., Swain, S., & Bhattacharyay, D. (2020). *Alpinia galanga* Derived Phytochemicals against Shikimate Dehydrogenase Causing Peptic Ulcer. *Journal of Pharmaceutical Research International*; 32(6):117-119.

12. Pettersen, E. F., et al. (2004). UCSF Chimera: A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*; 25(13):1605-12.
13. Riya Thapa et al. (2024). The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: A molecular perspective. *Ageing Res Rev*; 102:102545.
14. Rizvi, S. M. D., Shakil, S., & Haneef, M. (2013). A simple click by click protocol to perform docking: AutoDock 4.2 made easy for non-bioinformaticians. *EXCLI Journal*; 12:831-857.
15. Samal, S., & Nandha, A. (2025). A comprehensive review of major neurodegenerative disorders. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*; 14(1):45-52.
16. Sharma, A. (2022). Role of Sirtuins in Neurodegenerative Diseases. *Journal of Molecular Neuroscience*; 72(3):481-498.
17. Shen, P., Deng, X., Chen, Z., Ba, X., Qin, K., Huang, Y., Li, T., Yan, J., & Tu, S. (2021). SIRT1: A potential therapeutic target in autoimmune diseases. *Front Immunol*; 12:779177.
18. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*; 31(2):455-461.
19. Xuan Li, Ya Feng, Xi-Xi Wang, Daniel Truong, Yun-Cheng Wu (2020). The critical role of SIRT1 in Parkinson's disease: Mechanism and therapeutic considerations. *Aging Dis*; 11(6):1608-1622.
20. Yalcin, G. (2018). Sirtuins and neurodegeneration. *Journal of Neurology & Neuromedicine*; 3(1):13-20.
21. Yen, J. H., Wu, P. S., Chen, S. F., & Wu, M. J. (2017). Fisetin protects PC12 cells from tunicamycin-mediated cell death via reactive oxygen species scavenging and modulation of Nrf2-driven gene expression, SIRT1 and MAPK signaling in PC12 cells. *International Journal of Molecular Sciences*; 18(4):852.
22. Zhao, X., Allison, D., Condon, B., Zhang, F., Gheyi, T., Zhang, A., et al. (2013). Crystal structure of the catalytic domain of SIRT1 bound to NAD and an EX527 analogue. *Protein Data Bank*; 56(3):963-9.

Résumé:

Caractérisées par une perte neuronale progressive et irréversible, les pathologies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA) représentent un enjeu de santé majeur en raison de la destruction irréversible des neurones. Face à cela, la protéine SIRT1 émerge comme une piste thérapeutique d'avenir, grâce à ses effets neuroprotecteurs, sa capacité à réguler le stress oxydatif et son action contre la neuroinflammation.

Afin de développer des molécules plus actives, cette étude a exploré des analogues structuraux de la fisétine, un composé de référence connu pour sa neuroprotection et son activation de SIRT1. Une approche *in silico* a été utilisée, comprenant la sélection de vingt analogues de fisétine à partir de la base de données PubChem sur la base de la similarité structurale, suivie d'un Docking moléculaire réalisé avec AutoDock Vina afin d'évaluer l'affinité de liaison au site actif de SIRT1. Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées via SwissADME selon la règle de Lipinski.

L'évaluation du Docking moléculaire a mis en évidence des énergies de liaison comprises entre -8.5 et -9.9 kcal/mol, traduisant une bonne stabilité des complexes formés au sein du site actif de la protéine. Le meilleur composé a présenté une affinité de -9.9 kcal/mol, stabilisé par des liaisons hydrogène avec les résidus ASP348 et GLN345, ainsi que par des interactions hydrophobes contribuant à la stabilité du complexe protéine-ligand. L'analyse des propriétés pharmacocinétiques a montré que la majorité des composés respectaient les critères de Lipinski. Ces résultats suggèrent que certains analogues de fisétine pourraient constituer des candidats prometteurs pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les maladies neurodégénératives via l'activation de SIRT1. Des études expérimentales supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et leur sécurité.

Mots-clés: Maladies neurodégénératives - SIRT1 - Fisétine - Analogues structuraux - Neuroprotection.

Abstract:

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) are characterized by progressive and irreversible neuronal loss, representing a major public health challenge due to the irreversible destruction of neurons. In this context, the SIRT1 protein has emerged as a promising therapeutic target because of its neuroprotective effects, its ability to regulate oxidative stress, and its role in reducing neuroinflammation.

To develop more active molecules, this study explored structural analogs of fisetin, a reference compound known for its neuroprotective properties and its activation of SIRT1. An *in-silico* approach was employed, involving the selection of twenty fisetin analogs from the PubChem database based on structural similarity, followed by molecular docking using AutoDock Vina to evaluate their binding affinity toward the active site of SIRT1. Pharmacokinetic properties were assessed using SwissADME according to Lipinski's rule of five.

The molecular docking analysis revealed binding energies ranging from -8.5 to -9.9 kcal/mol, indicating good stability of the complexes formed within the protein active site. The best compound showed a binding affinity of -9.9 kcal/mol, stabilized by hydrogen bonds with ASP348 and GLN345 residues, as well as hydrophobic interactions contributing to the stability of the protein-ligand complex. Pharmacokinetic analysis showed that most compounds complied with Lipinski's criteria. These findings suggest that certain fisetin analogs may represent promising candidates for the development of new therapeutic strategies targeting neurodegenerative diseases through SIRT1 activation. Further experimental studies are required to confirm their efficacy and safety.

Keywords: Neurodegenerative diseases- SIRT1- Fisetin- Structural analogs- Neuroprotection.

ملخص:

تُعد الأمراض التنكسية العصبية، مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون ومرض هنتنغتون والتصلب الجانبي الضموري (ALS) من الأمراض التي تتميز بفقدان تدريجي وغير عكوس للخلايا العصبية، مما يجعلها تمثل تحديًا صحيًا كبيرًا بسبب التدهور المستمر للعصبونات. وفي هذا السياق، برز بروتين SIRT1 كهدف علاجي واعد بفضل تأثيراته الوقائية العصبية، وقدرته على تنظيم الإجهاد التأكسدي، ودوره في الحد من الالتهاب العصبي.

هدفت هذه الدراسة إلى استكشاف نظائر بنيوية لمركب الفيسيتين، المعروف بخصائصه الوقائية العصبية وقدرته على تنشيط بروتين SIRT1 وذلك من أجل تطوير جزيئات أكثر فعالية. وقد تم اعتماد مقارنة معلوماتية

(*In Silico*) شملت اختيار عشرين نظيرًا للفيسيتين من قاعدة بيانات PubChem اعتمادًا على التشابه البنيوي، ثم إجراء الإرساء الجزيئي باستعمال برنامج AutoDock Vina لتقييم ألفتها تجاه الموقع الفعال لبروتين SIRT1 كما تم تقييم الخصائص الدوائية الحركية باستخدام منصة SwissADME وفقًا لقاعدة ليبينسكي الخماسية.

أظهرت نتائج الإرساء الجزيئي طاقات ارتباط تراوحت بين -5.8 و-9.5 كيلو كالوري/مول، مما يدل على استقرار جيد للمعقدات المتشكلة داخل الموقع الفعال للبروتين. وقد أظهر أفضل مركب ألفة ارتباط بلغت 9.9- كيلو كالوري/مول، مدعومة بروابط هيدروجينية مع البقايا ASP348 وGLN345، إضافة إلى تفاعلات كارهة للماء ساهمت في استقرار معقد البروتين-الربيط. كما بين تحليل الخصائص الدوائية الحركية أن معظم المركبات احترمت معايير ليبينسكي. تشير هذه النتائج إلى أن بعض نظائر الفيسيتين قد تمثل مرشحات واعدة لتطوير استراتيجيات علاجية جديدة تستهدف الأمراض التنكسية العصبية من خلال تنشيط بروتين SIRT1 ومع ذلك، تبقى هناك حاجة إلى دراسات تجريبية إضافية لتأكيد فعاليتها وسلامتها.

الكلمات المفتاحية: الأمراض التنكسية العصبية؛ SIRT1؛ الفيسيتين؛ النظائر البنيوية؛ الحماية العصبية.