

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie
Département : Biologie Appliquée

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Bioinformatique.

Intitulé

Conception d'une chimiothèque dédiée pour le criblage virtuel sur l'Acétylcholinestérase.

❖ **Présenté et soutenu :**

- **Le :** 17/09/2020
- **Par :** CHERFI Skander
DEBCHI Yahia

❖ **Jury d'évaluation :**

- Président de jury : HAMIDECHI M.A. Prof. UFM. Constantine 1.
- Encadreur : DAAS M.S. MCB. UFM. Constantine 1.
- Examineur : CHEHILI H. MCB. UFM. Constantine 1.
- Co-encadreur : MOKRANI E-H. MAA. UFM. Constantine 1.

- Année universitaire : 2019–2020 -

Remerciements

Avant tout nous remercions Dieu le tout-puissant qui nous a donné la force et le courage pour qu'on puisse accomplir ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier vivement nos encadreurs **Dr DAAS Mohamed Skander** et **Dr MOKRANI El Hassen**, Pour avoir dirigé ce travail avec compétence et professionnalisme, et pour les conseils précieux qu'ils nous ont prodigués.*

*Nous tenons à remercier également les membres de jury. Prof. **HAMIDECHI Mohamed Abdelhafid** de nous faire l'honneur de présider le jury de notre mémoire. Ainsi que, Dr. **CHEHILI Hamza** pour avoir accepté de lire et d'évaluer notre travail de fin d'étude.*

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué à l'élaboration de ce travail de loin ou de près, et à leur tête l'ensemble de nos enseignants de bioinformatique qui ont assuré notre formation durant toutes ces années.

Merci à Tous

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers :

A Mes Chère parents

La lumière de mes jours, la source de mes efforts la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que bénédiction m'accompagne toujours

Puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A Mes Cher Frères

Abdelkader, Meriem, et Abdelhakim pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A Mes Chères Amies

Oussama, Ramzi, Hamza, Hamid, et Khiero, et Tous les membres du Club BMW Constantine pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A Mon Cher Binôme

A mon chère Yahia pour d'avoir eu le courage d'achever ce Travail malgré tout ce que nous avons enduré, pour Les beaux moments que nous avons passés ensemble.

*A toute la promotion **Bioinformatique** 2020.*

Skander

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers, je cite :

*A **ma chère maman**, mon signe d'amour, qui veut toujours me voir réussir et aller très loin, pour tous tes sacrifices pour mon instruction et mon bien-être, pour ton soutien permanent, ton aide, tes conseils rares, ta patience énorme, et tes prières tout ma vie.*

*A Mon **chér père** pour ton amour et encouragements*

*A Mes cher frères : **Kacem** et **Imen** pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études*

J'avais besoin d'un soutien, je vous souhaite que le succès, que dieu vous garde et illumine vos chemins

*A mes meilleurs amis : **Seddik** et **Amir**, j'ai de la chance d'être un amie à vous, que dieu vous protégé pour moi.*

*A Mon chère binôme **Skander** merci pour tous les moments que on a partagé ensemble durant ces deux années.*

*A toute la promotion **Bioinformatique2020***

Yahia

TABLE DES MATIERES

Introduction Générale	1
-----------------------------	---

Partie théorique

CHAPITRE 1 : La maladie d'Alzheimer

1. La maladie d'Alzheimer.....	3
1.1 Description clinique	3
1.2 Traitement de la MA	4
1.3 L'acétylcholinestérase	4
1.4 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	5
1.4.1 La tacrine	6
1.4.2 La galantamine	6
1.4.3 La donépézil	6
1.4.4 La rivastigmine	6

CHAPITRE 2 : Importance des chimiothèques dans le criblage virtuel

1. Criblage virtuel	7
1.1 Les outils du criblage virtuel.....	8
1.1.1 Cible.....	8
1.1.2 Ligand.....	8
1.1.3 Programmes	8
1.2 Evaluation d'un criblage virtuel par enrichissement.....	9

CHAPITRE 3 : Conception des bases de données

1. Introduction.....	10
2. C'est quoi une base de données ?.....	10
2.1 Système de gestion de base de données (SGBD).....	11
2.2 Propriétés des bases de données.....	11
2.3 Architecture des bases de données	12

2.3.1	Schéma des bases de données.....	12
2.3.2	Indépendance entre les niveaux	13
2.4	Modelés de base de données	14
2.5	Etape de conception de base de données.....	15
2.5.1	Analyse du monde réel	15
2.5.2	Passage au SGBD	16
2.5.3	Création et utilisation de la base de données	16
2.6	Administration des bases de données	16
3.	Le langage SQL	17
3.1	L'intérêt du langage SQL.....	17
4.	Conclusion	18

CHAPITRE 4 : Conception WEB

1.	Introduction.....	19
2.	C'est quoi le WEB	19
2.1	Historique	19
2.2	Qu'est-ce que l'internet ?	20
2.3	Quel est le rôle des adresses IP ?.....	20
3.	Les sites WEB.....	21
3.1	Les sites statiques	21
3.2	Les sites dynamiques.....	21
4.	Les technologies WEB.....	22
4.1	HTML (Hyper Text Markup Language)	22
4.2	PHP (Personal Home Page).....	23
4.3	Java Script	23
4.4	MySQL.....	23
5.	L'architecture client/server	23
6.	Les application WEB	25

7.	Étape de la création des sites WEB.....	25
7.1	Création du projet.....	25
7.2	Mise en œuvre	26
7.3	Conception du site WEB	26
7.4	Réalisation du site WEB	26
7.5	Suivie su site WEB.....	26
8.	Conclusion	27

Partie pratique

CHAPITRE 5 : Création d'un site web dynamique pour une chimiothèque d'évaluation

1.	Introduction.....	28
2.	Matériels	28
3.	Méthodes.....	28
3.1	Collection des données biologiques	28
3.2	Constriction des données biologiques	31
3.3	Conception d'une base de données	33
3.3.1	Structure de la base de données	34
3.4	Conception du site WEB	37
3.5	Création du site WEB.....	39
	Conclusion et Perspectives	41

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

TABLE DES FIGURES

Figure 01 : Exemple d'accès à une base de données.....	10
Figure 02 : Schéma fonctionnel d'accès aux données d'une base.....	11
Figure 03 : La structure d'une base de données selon le modèle ANSI [20].....	13
Figure 04 : Processus de conception d'une base de données.....	15
Figure 05 : Adressage IP.	20
Figure 06 : Circuit d'une page Web statique.....	21
Figure 07 : Circuit d'une page Web dynamique.	22
Figure 08 : Architecture Client / Serveur.	24
Figure 09 : Recherche des inhibiteurs de l'AChE sur Google Scholar.	29
Figure 10 : Dossier de stockage des 31 articles scientifiques.	29
Figure 11 : Conversion d'une valeur Nanomolaire (Nm) en Micromolaire (μM).....	31
Figure 12 : Démonstration de la construction de la structure de la molécule (structure 2D a droit et structure 3D a gauche).	32
Figure 13 : Minimisation de l'énergie intramoléculaire.....	33
Figure 14 : Administration MySQL sous PHPMYAdmin.....	34
Figure 15 : Structure de la table molécule.....	35
Figure 16 : Arborescence des répertoires des informations de type fichier.	36
Figure 17 : Page d'accueil du site web.....	37
Figure 18 : Page de navigation du site web.....	38
Figure 19 : Page d'édition.	38
Figure 20 : L'emplacement et les noms des fichiers sources.....	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Illustration de quelques structures des inhibiteurs de l'AChE, leur identifiant, IC50 et la référence.	30
Tableau 02 : Informations à stocker.	35

LISTE DES ABREVIATIONS

ACh : AcétylCholine.

AChE : AcétylCholines-Estérase.

BD : Base de Données.

CSS : Cascading Style Sheets.

HTML : Hyper Text Markup Language.

MA : Maladie d'Alzheimer.

PHP : Personal Home Page.

SGBD : Systèmes de Gestion de Base de Données.

SGBDR : Système de Gestion de Base de Données Relationnelle.

SQL : Structured Query Language.



Introduction Générale

Depuis les années 70, l'outil informatique a de plus en plus émergé au sein des différentes disciplines en biologie. Étant donné que les biologistes génèrent une quantité croissante de nouvelles données portant sur les génomes, les biomolécules, les organismes, leurs interactions et leur évolution, il y a un besoin croissant d'approches informatiques pour la manipulation, le stockage, la visualisation et l'analyse de ces données souvent très complexes [1].

Pour énoncer des hypothèses, le biologiste doit avoir accès aux différentes informations issues de données biologiques expérimentales. Ces informations sont à présent hiérarchisées et organisées dans des banques ou des bases de données biologiques. Citons à titre d'exemple les chimiothèques. Il s'agit de bases de données de molécules (ligand) stockant, d'une façon organisée, les structures et les données relatives aux différents composés chimiques. Les chimiothèques actuelles peuvent contenir des dizaines voire des millions de composés chimiques. La structure 3D de chaque composé est souvent enregistrée dans de fichiers avec les formats SMILES, SDF, MOL2 et PDB. Parmi les chimiothèques virtuel nous citons : La chimiothèque Nationale Française, la chimiothèque, ZINC, PubChem...etc.

Les chimiothèques sont très utiles, particulièrement lors de la recherche par criblage virtuel de nouveaux composés bioactives envers différentes cibles thérapeutiques. Le criblage virtuel est une approche prédictive permettant de simuler l'affinité d'un très grand nombre de composés chimiques vis-à-vis d'une cible thérapeutique donnée. Cette approche nécessite la disponibilité d'une structure tridimensionnelle (3D) d'une protéine, un logiciel de criblage virtuel et une chimiothèque contenant des structures 3D de ligands [2].

Le présent travail vise d'une part à concevoir une chimiothèque de ligands bioactives à l'égard de l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme cible pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans ce but, une recherche bibliographique approfondie a été menée, au préalable, en vue de collecter le maximum possible d'inhibiteurs de l'AChE issus de la littérature. Dans un deuxième temps, la structure 3D de chaque composé a été construite à l'aide du programme de construction moléculaire ChemDraw 3D sous plusieurs formats.

D'autre part, ce travail vise à concevoir une base de données informatique et un site web dynamique pour pouvoir mettre en ligne cette Chimiothèque.

Ce mémoire est organisé comme suit : Le chapitre 01 est consacré à la maladie d'Alzheimer. Dans le chapitre 02 nous montrons l'importance des chimiothèques dans le

criblage virtuel. Dans le chapitre 03 nous présentons les différents aspects pour concevoir une base de données informatique. Le chapitre 04 illustre le principe de la conception des sites web. Dans le dernier chapitre 05, nous présentons nos différentes contributions à savoir la méthodologie pour construire la Chimiothèque ainsi qu'à sa conception technique.



Partie théorique

CHAPITRE 1 : La maladie d'Alzheimer

1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause unique la plus courante de démence dans notre société vieillissante. Considéré traditionnellement comme une maladie dégénérative non traitable, les récents progrès de la pharmacothérapie ont remis en question ce point de vue. Cette maladie se caractérise par un déclin insidieux des fonctions cognitives et non cognitives. Classiquement, la mémoire à court et à long terme est altérée tandis que les compétences linguistiques, la concentration et l'attention sont souvent affectées. Il en résulte une altération de la capacité d'apprendre et de conserver de nouvelles compétences ainsi que la perte des compétences existantes. La fonction non cognitive est le terme global utilisé pour décrire des problèmes tels que la dépression, l'agitation, les changements de personnalité, les hallucinations délirantes. Ces facteurs ont un impact significatif sur le comportement des patients et un impact très réel sur la qualité de vie des patients et des soignants [3].

Première cause de démence du sujet âgé, la MA est responsable de 75 % de l'ensemble des démences. Elle atteint 5 % de la population âgée de plus de 65 ans et 30 % des personnes de plus de 85 ans [4].

En Algérie, près de 100 000 personnes sont atteintes cette maladie. Une étude effectuée en 2004 par des neurologues et des psychologues a montré que parmi 3 000 personnes, toutes âgées de plus de 65 ans, qui se sont présentées au CHU de Bab-El-Oued pour diagnostic, 30% souffraient de troubles de la mémoire. Ces chiffres alarmants expliquent en partie les raisons ayant motivé notre choix d'étudier la MA dans le cadre de la réalisation de notre mémoire de master [5].

1.1 Description clinique

La MA est caractérisée sur le plan clinique par une atteinte cognitive dominée par les troubles mnésiques auxquels s'associe de façon variable un syndrome aphaso-apraxo-agnosique. L'ensemble étant à l'origine du trouble des fonctions instrumentales, des fonctions exécutives et du jugement. Les tableaux cliniques et évolutifs de la maladie peuvent être extrêmement variés. La vitesse d'évolution est variable d'un individu à l'autre. On décrit des formes d'évolution lente sur 15 à 20 ans caractérisées par un trouble essentiellement mnésique, sans complication somatique, à l'inverse, il existe des formes très rapides et graves conduisant le patient au décès en quelques années.

Dans la MA, l'atteinte de la mémoire est constante et nécessaire au diagnostic, et constitue le plus souvent le premier signe de la maladie. Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire des faits récents, des oublis répétés inhabituels et des difficultés d'apprentissage d'informations nouvelles. Les troubles de l'orientation temporelle précèdent habituellement ceux de l'orientation spatiale. Le déficit de la mémoire est souvent mésestimé par le patient en raison d'une anosognosie associée. L'interrogatoire de l'entourage pour évaluer le retentissement de ce déficit mnésique au quotidien est donc une étape cruciale du diagnostic. L'évolution de la maladie s'accompagne de l'atteinte d'autres domaines cognitifs : langage (aphasie), perception (agnosie) et habileté gestuelle (apraxie). L'aphasie lorsqu'elle n'est pas apparente à l'entretien doit être recherchée par les épreuves de dénomination d'objets ou d'images. L'agnosie est souvent définie comme un déficit de reconnaissance en l'absence de troubles perceptifs élémentaires. L'apraxie est définie comme un trouble de l'exécution des mouvements ne pouvant s'expliquer par une faiblesse musculaire, une atteinte sensorielle, un trouble de la coordination, des troubles attentionnels ou de compréhension.

1.2 Traitement de la MA

À l'heure actuelle, aucun traitement curatif ne permet de guérir la MA. Les approches disponibles permettent de freiner la progression de la maladie et d'améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés. À ce titre, les anticholinestérasiques sont les premiers médicaments ayant une action démontrée sur la MA. Ils augmentent la quantité de l'Acétylcholine (ACh) dans la synapse, en bloquant l'acétylcholines-estérase (AChE), qui le dégrade dans la fente synaptique.

Trois médicaments sont actuellement disponibles sur le marché : le donepezil, la rivastigimine et la galanthamine [4].

1.3 L'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase est une protéase à sérine, regroupant 537 acides aminés (75 kDa), exprimée dans les systèmes nerveux et sanguins des eucaryotes supérieurs. Son rôle physiologique dans les systèmes circulatoires reste encore à élucider contrairement à celui du système nerveux, qui est parfaitement caractérisée. Elle se trouve notamment au niveau des synapses dites cholinergiques utilisant le neurotransmetteur acétylcholine (ACh). De telles synapses sont retrouvées au niveau des jonctions neuromusculaires, ainsi que dans les zones du cortex en charge des fonctions cognitives (mémoire, orientation, jugement...etc.). L'AChE

a été identifiée pour la première fois en 1867 à partir du poison torpille (*Torpedo californica*). La cristallographie aux rayons X nous révèle des informations précieuses sur sa structure tridimensionnelle. En effet, cette enzyme doit être sous forme dimérique pour agir en tant que protéase à sérine. Chaque sous unité contient 11 feuillet- β standards entourés de 15 α -hélices, ainsi que d'une courte portion de feuillet, à l'extrémité N-terminale, qui n'est engagée dans aucune interaction avec le reste de la structure. De même, il est remarqué la présence de 3 courts standard feuillets β qui ne sont pas reliés par des ponts hydrogène au niveau du cœur de l'enzyme.

Le repliement global de l'enzyme est typiquement celui de la famille des hydrolases. Dans le dimère, les deux monomères sont liés, l'un à l'autre, par un « paquet » de 4 hélices (ou « 4-helix bundle »), deux hélices de chaque monomère, dont l'hélice C-terminale, participent à la mise en place d'un accollement inter-résidus très stable. Les cystéines C-terminales (Cys537) de chacun des deux monomères établissent entre elles un pont disulfure inter-chaînes qui stabilise la structure quaternaire de l'enzyme. On distingue, dans un monomère d'AChE, deux domaines indépendants l'un de l'autre, et disposé de part et d'autre de la gorge menant au site actif. Ces domaines correspondent en fait aux deux moitiés de la chaîne polypeptidique, le domaine constitué des résidus 1 à 305 s'accrole sur l'autre, constitué des résidus 306 à 537.

L'examen plus détaillé de la structure 3D de l'AChE révèle l'existence de deux zones essentielles pour la catalyse enzymatique : le site périphérique, à l'entrée de la gorge, et le site actif, au fond, où se trouve la machinerie catalytique. Le site actif et le site périphérique seront ainsi deux cibles potentielles en vue de l'inhibition de l'AChE par des composés thérapeutiques [5].

1.4 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Les inhibiteurs de l'AChE ou les anti-cholinestérases inhibent l'AChE, ce qui permet d'augmenter le taux d'ACh au niveau du système nerveux central. Selon le mode d'action, les inhibiteurs de l'AChE peuvent être divisés en deux groupes : irréversible et réversible.

Les Inhibiteurs réversibles, compétitifs ou non compétitifs, principalement ont des applications thérapeutiques, tandis que les effets toxiques sont associés aux modulateurs irréversibles de l'activité AChE.

Inhibiteurs réversibles d'acétylcholinestérase qui nous intéressent dans le présent travail jouent un rôle important dans manipulation pharmacologique de l'activité enzymatique. Cette catégorie de molécules comprend des composés avec différentes fonctions groupes (carbamate, groupe ammonium quaternaire ou tertiaire), et ont été appliqués dans le diagnostic et/ou le traitement de diverses maladies telles que : myasthénie grave, MA, iléus postopératoire, distension de la vessie, glaucome, ainsi qu'antidote au surdosage anticholinergique [6].

1.4.1 La tacrine

La tacrine a été le premier inhibiteur de l'AChE approuvé pour le traitement de la MA en 1993, mais son utilisation a été abandonnée en raison d'une incidence élevée d'effets secondaires, y compris hépato toxicité [7].

1.4.2 La galantamine

La galantamine, alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. Isolée pour la première fois des fleurs de *Galanthus Caucasus*, cette molécule est approuvée sous le nom de (Reminyl®) pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Par la suite, plusieurs dérivés ont été mis en évidence montrant un effet inhibiteur plus puissant que la galantamine [8].

1.4.3 La donépézil

Approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1996, la donépézil est le deuxième inhibiteur de l'AChE mis sur le marché sous le nom de (Aricept®). Selon une étude publiée dans *The New England Journal of Medicine*, cette molécule agit lors des phases précoces de la MA, est aussi bénéfique dans ses formes plus sévères [9].

1.4.4 La rivastigmine

La rivastigmine est un inhibiteur réversible de l'AChE. Commercialisé sous le nom de (Exelon®), cette molécule entraîne une diminution d'environ 40 % de l'activité de l'AChE chez un sujet sain jeune avec une dose de 3 mg par voie orale. En dehors des effets secondaires gastro-intestinaux plus fréquents et une perte de poids qui peut survenir plus tardivement, le profil de la rivastigmine est comparable à celui de la donépézil [10].

CHAPITRE 2 : Importance des chimiothèques dans le criblage virtuel

1. Criblage virtuel

La conception d'un nouveau médicament est un processus très long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique. Le développement d'un nouveau médicament coûte environ 1 milliard de dollars pour une durée de 12 à 15 ans d'efforts. Par le passé, la méthode classique pour concevoir un nouveau médicament est basée sur une méthode quasiment expérimentale « le criblage à haut débit » (« HTS » en anglais) [11].

Elle consiste à tester un grand nombre de composés sur une cible donnée afin d'identifier des touches (ou "hits") ou encore composés promoteurs. Ces derniers sont optimisés en vue d'obtenir des candidats médicaments [12].

Cette approche s'est rapidement trouvée confrontée à de nombreux problèmes scientifiques, techniques, méthodologiques et surtout financiers. L'idée qui sous-tend la stratégie du criblage classique repose sur une démarche statistique, si l'on teste expérimentalement un très grand nombre de ligands à l'égard d'une cible thérapeutique donnée, on finira certainement par trouver une molécule active sur cette cible, mais quand et à quel prix ? C'est à ces deux questions que le développement de nouvelles approches telles que le criblage virtuel par docking moléculaire était nécessaire [13].

À ce titre, le criblage virtuel par docking moléculaire est une nouvelle approche visant à simuler et à prédire l'affinité d'un très grand nombre de ligands pour le site actif d'une cible thérapeutique donnée, ce qui est assez facile à mettre en place, plus rapide, pour un coût bien moindre que les criblages expérimentaux. Initié au début des années 1980, le criblage virtuel s'est développé pour devenir, de nos jours, un outil incontournable dans la recherche de nouvelles molécules bioactives [14].

L'intérêt fondamental du criblage (screening) virtuel est d'aboutir à une liste très réduite de molécules présentant l'activité souhaitée. Seules, ces molécules seront testées expérimentalement. Une telle optimisation doit permettre de raccourcir le temps entre la définition d'un besoin thérapeutique et la délivrance du médicament correspondant au patient, en gagnant du temps et d'argent sur les projets les moins raisonnables, pour se focaliser sur les plus prometteurs.

1.1 Les outils du criblage virtuel

1.1.1 Cible

Les structures 3D des différentes protéines sont disponibles et accessibles gratuitement dans la banque de données PDB. (« Protein Data Bank », en anglais). Il s'agit de la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques (protéines, ADN, ARN ...etc.) avec la mise à disposition de plus de 160000 structures 3D. Elles ont été résolues pour la grande majorité par cristallographie aux rayons X [15].

1.1.2 Ligand

À l'heure actuelle, il existe deux moyens pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné : Le premier moyen est souvent d'aspect commercial, est constituée de bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimiques. Le second moyen consiste à utiliser des ligands issus de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl ...etc. Il est à souligner que les programmes Titan et ChemDraw ont été utilisés dans le présent travail en vue de construire les ligands d'intérêts [16].

En ce qui concerne les chimiothèques, il en existe deux grands types : les chimiothèques réelles et les chimiothèques virtuelles.

Les chimiothèques réelles sont souvent sous forme de plaques de puits contenant chacun un produit différent. Ces plaques sont donc prêtes à être testées.

Les chimiothèques virtuelles qui nous intéressent dans le présent travail représentent un ensemble d'informations plus ou moins organisées et hiérarchisées, regroupant des données concernant un ensemble de composés pouvant aller jusqu'à 2 millions. Dans ce type de chimiothèques, les coordonnées de chaque composé sont enregistrées dans des fichiers avec les formats SMI, SDF, MOL2 et PDB. Parmi les chimiothèques virtuelles nous citons : La chimiothèque Nationale Française, la chimiothèque de l'institut Curie, ZINC, PubChem...etc.

1.1.3 Programmes

Au cours des deux dernières décennies, une grande variété de plus de 60 programmes de docking différents ont été proposés (DOCK, AutoDock, FlexX, Surflex, OR, ICM, Glide,

Cdocker, LigandFit, MCDock, et plein d'autres). Bien que ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques, leur protocole est composé de 2 étapes essentielles :

La 1ère étape : dite de docking proprement dit est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celle qui représente les modes d'interactions les plus favorables.

La 2ème étape : le scoring est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine, et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées [17].

1.2 Evaluation d'un criblage virtuel par enrichissement

Plusieurs banques d'évaluation ont été mises en place pour évaluer la qualité d'un criblage virtuel. Celle la plus utilisée est connue sous le nom DUD-E (Directory of Useful Decoys Enchanced), comprenant des milliers de molécules actives vis-à-vis de 102 protéines dont l'AChE, objet de notre étude. Le teste par enrichissement nous permet d'évaluer la capacité d'un logiciel à discriminer les molécules actives (issus d'une banque d'évaluation dont la DUD-E), vis-à-vis des autres molécules de la chimiothèque utilisée. À l'issu d'un criblage virtuel d'une chimiothèque enrichie par des molécules actives, il est possible de classer la totalité des molécules criblées selon leur score. À partir de ces données, des courbes d'enrichissement (encore appelées courbes d'accumulation), sont déduites, représentant le pourcentage de molécules biologiquement actives récupérées durant le criblage, en fonction de leur classement sur l'ensemble total des molécules criblées. Selon les auteurs, un programme de criblage virtuel est aussi performant s'il est capable de bien prédire les molécules actives en les classant dans les premières portions du classement [18].

L'objectif essentiel du présent travail consiste en la conception d'une chimiothèque d'évaluation comprenant **495** molécules actives à l'égard de l'AChE. Cette chimiothèque sera très utile afin d'évaluer ultérieurement la qualité d'un criblage virtuel sur cette enzyme cible.

CHAPITRE 3 : Conception des bases de données

1. Introduction

Les bases de données sont nées à la fin des années 1960, pour combler les lacunes des systèmes de fichiers, et faciliter la gestion qualitative et quantitative des données informatiques. Les SGBD (Systèmes de Gestion de Base de Données) sont des applications informatiques permettant de créer et de gérer des bases de données. Au cours des dernières années, les bases de données ont connu un développement considérable, au point qu'elles jouent désormais un rôle important dans chacune de nos opérations quotidiennes.

Dans ce chapitre nous allons voir ce que représentent les bases de données, leurs propriétés, architectures et les étapes de leur conception.

2. C'est quoi une base de données ?

Une base de données (BD) représente l'ensemble (cohérent, intégré, partagé) des informations mémorisées sur un support permanent, dont la gestion est assurée par un logiciel appelé système de gestion de base de données (SGBD). Ces données doivent pouvoir être utilisées par des programmes et par des utilisateurs différents. La Figure 01 montre un exemple d'accès à une base de données [19].

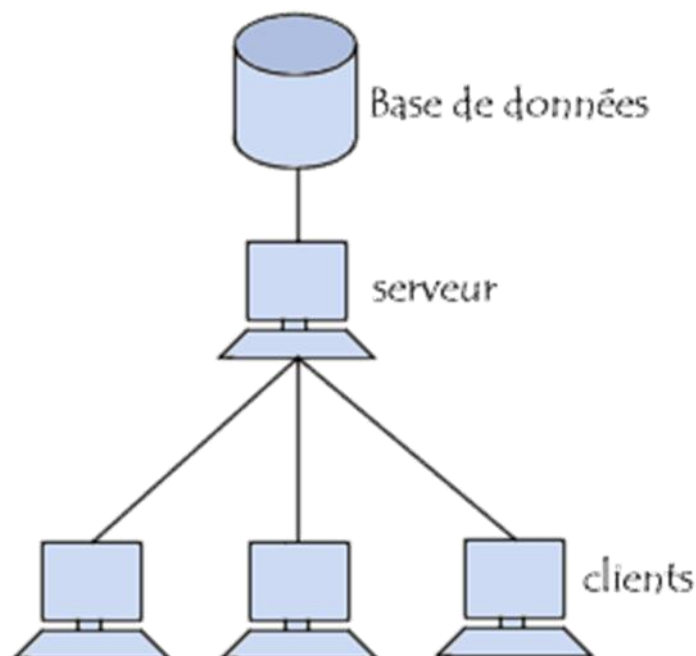


Figure 01 : Exemple d'accès à une base de données.

2.1 Système de gestion de base de données (SGBD)

Un système de gestion de base de données (SGBD) est une collection de logiciels permettant de créer, de gérer et d'interroger efficacement une base de données indépendamment du domaine d'application. Il permet d'interagir avec une base de données pour satisfaire simultanément les besoins de plusieurs utilisateurs tout en assurant la sécurité, l'intégrité et la confidentialité indispensables lorsqu'un grand nombre d'utilisateurs variés veulent interagir simultanément avec la base de données [20]. La Figure 02 montre le schéma fonctionnel d'accès aux données d'une base.

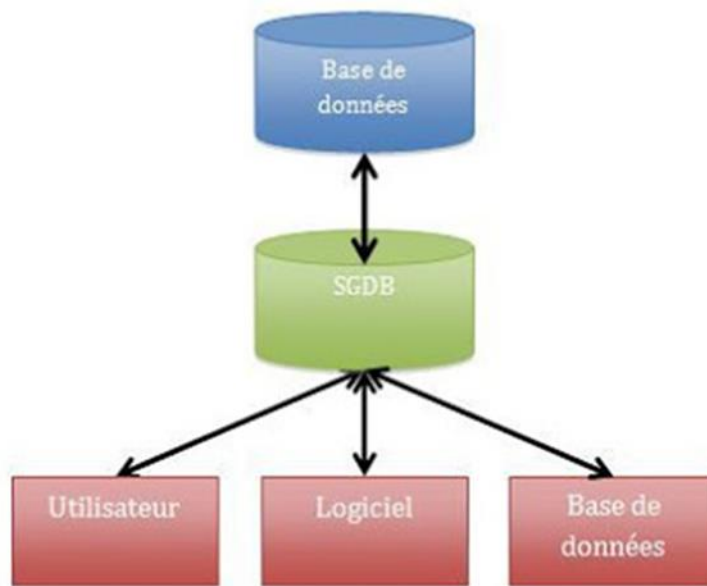


Figure 02 : Schéma fonctionnel d'accès aux données d'une base.

2.2 Propriétés des bases de données

Les bases de données ont les caractéristiques suivantes :

- Usage multiple des données.
- Accès facile, rapide, protégé, souple et puissant.
- Coût réduit de stockage, de mise à jour et de saisie.
- Disponibilité, exactitude, cohérence et protection des données.
- Non redondance.

- Évolution aisée et protection de l'investissement de programmation.
- Indépendance des données et des programmes.
- Conception a priori.

2.3 Architecture des bases de données

En 1975, l'organisme de normalisation américain "ANSI" (American National Standard Institute) a proposé un modèle normalisé de base de données. Ce modèle est composé de quatre schémas [21].

2.3.1 Schéma des bases de données

- Le niveau physique :

Il est chargé de la gestion physique de la base de données au niveau du matériel et du système d'exploitation. Il assure la gestion des disques, pistes et secteurs ainsi que la gestion des tampons de lecture/écriture en mémoire. C'est le plus bas niveau de l'architecture (la réalité binaire de la base).

- Le niveau interne :

Le schéma interne fournit une perception plus technique de la base de données. A ce niveau un ensemble d'objets informatiques (fichiers, index, listes...) est décrit dont l'organisation et les caractéristiques visent à optimiser les ressources (disques, mémoires, microprocesseur) lors de l'exploitation de la base de données.

- Le niveau conceptuel :

Le niveau conceptuel décrit les concepts utilisés dans la base. Il est totalement indépendant de la technologie utilisée (matérielle et logicielle) pour gérer la base. Il se compose de deux parties : la structure de données qui comprend l'ensemble des données et des liens pour les applications et les contraintes d'intégrité qui garantissent la cohérence et la vraisemblance des données.

- Le niveau externe :

Ce niveau représente le niveau application dans lequel les utilisateurs n'ont accès qu'à une vue partielle de la base de données (celle qui les intéresse). Il y a un nombre quelconque

de schémas externes pour une base de données qui dépend du nombre d'utilisateurs et de leurs droits d'accès en fonction des applications.

Ce découpage en couches permet d'assurer une indépendance de chacune des parties de la base de données [22].

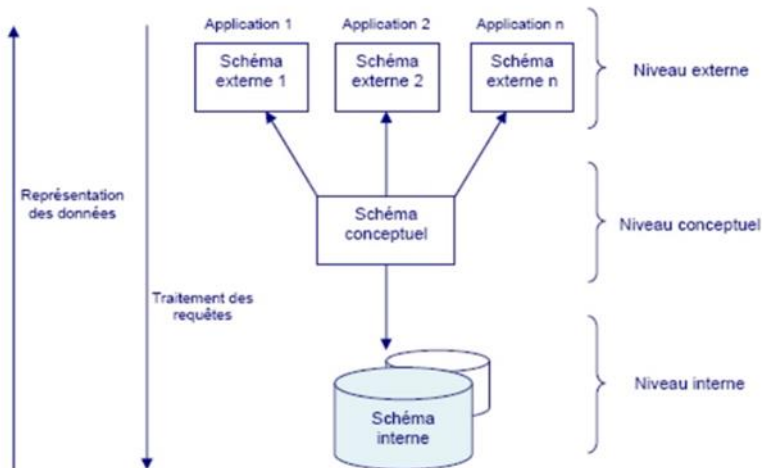


Figure 03 : La structure d'une base de données selon le modèle ANSI [20].

2.3.2 Indépendance entre les niveaux

- Indépendance physique :

Un des objectifs essentiels des "SGBD" est de permettre de réaliser l'indépendance des structures de stockage aux structures de données du monde réel, c'est-à-dire entre le schéma interne et le schéma conceptuel. Le schéma interne et le schéma conceptuel décrivent les données, mais à des niveaux différents [23]. L'indépendance physique permet donc de modifier le schéma interne sans avoir à modifier le schéma conceptuel, en tenant compte seulement des critères de performance et de flexibilité d'accès.

On pourra par exemple ajouter un index, regrouper deux fichiers en un seul, changer l'ordre ou le codage des données dans un enregistrement, sans mettre en cause les entités et associations définies au niveau conceptuel [24].

- Indépendance logique :

Le schéma conceptuel résulte d'une synthèse des vues particulières de chaque groupe de travail utilisant la base de données, c'est-à-dire d'une intégration de schémas externes. Ainsi, chacun doit pouvoir se concentrer sur les éléments constituant son centre d'intérêt, c'est-à-dire

qu'un utilisateur ne doit pouvoir connaître qu'une partie des données de la base à travers de son schéma externe, encore appelé vue [25]. L'indépendance logique est donc la possibilité de modifier un schéma externe (une vue) sans modifier le schéma conceptuel. Elle assure aussi l'indépendance entre les différents utilisateurs, chacun percevant une partie de la base via son schéma externe, selon une structuration voire un modèle particulier [26].

2.4 Modelés de base de données

La notion de modèle de données est essentielle et c'est elle qui souvent motive le choix de l'utilisation d'une base de données [27]. Un modèle peut se définir comme une représentation abstraite de l'information et éventuellement des opérateurs de manipulation de l'information. Plusieurs modèles ont été définis, nous citons : [28]

- Le modèle hiérarchique : Il a été introduit par d'IBM (International Business Machines) en 1964. Dans ce modèle, les données sont représentées par une structure en arbre où les données inférieures dépendent des données supérieures [29].

- Le modèle réseau : Il a été introduit en 1964. Dans ce modèle, la structure des données peut être visualisée sous la forme d'un graphe quelconque [30].

- Le modèle Relationnel : Il a été formalisé en 1970. Dans ce modèle, les données sont stockées dans des tables (relations), sans préjuger de la façon dont les informations sont stockées dans la machine. Un ensemble de données sera donc modélisé par un ensemble de tables. Le succès du modèle relationnel auprès des chercheurs, concepteurs et utilisateurs est dû à la puissance et à la simplicité de ses concepts [31].

- Le modèle Entité-Relation (E/R) : Appelé aussi Entité-Association (E/A) est un modèle de données de type conceptuel introduit par "CHEN Peter" en 1976. Il est actuellement utilisé par plusieurs méthodes et outils d'aide à la conception des BD (MERISE, IDA, Yourdon, ...etc.). L'objectif d'un modèle Entité-Association est de décrire, à travers d'un diagramme et de façon logique, les données que nous souhaitons intégrer dans la base, ainsi que les relations qui les lient. Le modèle E/A se base sur les deux concepts : entité et association. Une entité est une représentation d'un objet du monde réel (concret ou abstrait). Une association est une représentation d'un lien entre plusieurs entités, un lien où chaque entité liée joue un rôle déterminé [32].

- Le modèle Objet : Il a été introduit par "Atkinson et al". En 1989. Dans ce modèle, les données sont représentées sous forme d'objets au sens donné par les langages orientés

objet. Ce modèle regroupe les concepts essentiels pour modéliser de manière progressive des objets complexes encapsulés par des opérations de manipulation associées. Il vise à permettre la réutilisation de structures et d'opérations pour construire des entités plus complexes [33].

- Le modèle Objet-Relationnel : Il a été introduit en 1992. Il est une tentative de réunion des concepts présents dans les modèles relationnels et objets. Cette réunion est réalisée en étendant le modèle relationnel pour lui conférer un certain nombre de qualités reconnues du modèle objet [34].

2.5 Etape de conception de base de données

On peut décomposer le processus de conception d'une base de données en plusieurs étapes décrites dans les sous-sections ci-dessous. La Figure 04 résume le processus de conception d'une base de données.

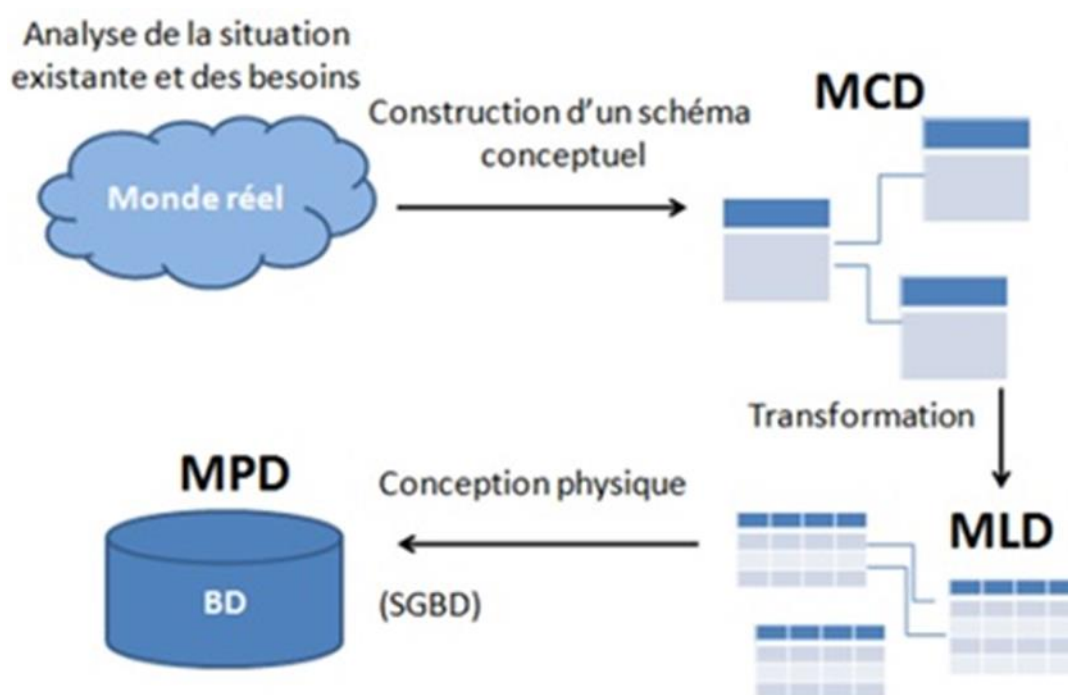


Figure 04 : Processus de conception d'une base de données.

2.5.1 Analyse du monde réel

Les premières étapes de la démarche de modélisation des données consistent à effectuer l'analyse de la situation du monde réel à considérer. Cette modélisation du monde réel permet de proposer un schéma conceptuel qui servira à la description générale du système d'information. La notion de sens des données et surtout des liens entre les entités ne sera

réellement exprimée que dans ce schéma qui est plus proche du monde réel. Ce schéma est souvent réalisé à l'aide du modèle « entité association » ou, plus couramment aujourd'hui, exprimé avec le langage "UML" (Unified Modeling Language).

2.5.2 Passage au SGBD

La représentation précédente doit être transformée pour la rendre acceptable par le SGBD. Cette étape modifie considérablement les objets du monde réel.

2.5.3 Création et utilisation de la base de données

Une fois le schéma précédent est défini, le SGBD est utilisé pour passer à la création des tables qui constituent la base de données. Puis, évidemment les valeurs sont insérées dans les tables. La création des tables et l'utilisation de la base de données nécessiteront le langage SQL. Cependant, il existe de nos jours de nombreux outils graphiques dans les SGBD qui masquent l'utilisation du SQL.

2.6 Administration des bases de données

L'administration de la base doit établir et faire appliquer des standards de représentation des données et veiller à la mise à jour et la diffusion d'un document [35] :

- La gestion des droits d'accès : L'administrateur de la base a la responsabilité d'allouer des droits aux utilisateurs. Il attribue les mots de passe et doit mettre en place les procédures permettant leur mise à jour régulière et l'avertissement des utilisateurs quant aux risques encourus.

- L'optimisation de la base : L'administrateur doit s'assurer que les performances de la base sont conformes aux besoins des utilisateurs. En cas de problème, il a recours aux outils de suivi de la base, contenue dans le SGBD, pour localiser les difficultés liées à des requêtes mal écrites, des données mal structurées, des espaces de stockage mal organisés, des paramètres techniques mal ajustés, ...etc.

- L'évolution de la base de données : L'évolution de la base comprend plusieurs dimensions :

- Fonctionnelles : l'administrateur doit recenser et prendre en charge les évolutions des besoins des utilisateurs. S'il s'agit de nouvelles requêtes, il doit en faire assurer

le développement et la mise en production. S'il s'agit de nouvelles données, il doit évaluer le besoin et confier à une équipe du projet la mise en place des nouvelles fonctions de la base.

- Techniques : L'administrateur doit assurer la veille technologique pour détecter la pertinence et l'opportunité d'adopter de nouveaux outils.

3. Le langage SQL

SQL est un langage de définition et de manipulation des bases de données relationnelles. Son nom est une abréviation de « Structured Query Language » qui signifie langage d'interrogation structuré. [36] Historiquement, après la découverte du modèle relationnel par E.F. Codd en 1970, plusieurs langages relationnels sont apparus dans les années suivantes dont SEQUEL d'IBM qui donna naissance à SQL [37]. L'utilisation du langage SQL permet de construire un programme simplifié tout en permettant à des variables du langage d'apparaître dans les instructions SQL, et de faciliter la manipulation dans les bases de données [38].

Ce langage permet l'accès aux données et se compose de quatre sous-ensembles :

- Le Langage d'Interrogation de Données "LID" : Ce langage permet de rechercher des informations utiles en interrogeant la base de données.
- Le Langage de Manipulation de Données "LMD" : Ce langage permet de manipuler les données de la base et de les mettre à jour.
- Le Langage de Définition de Données "LDD" : Ce langage permet la définition et la mise à jour de la structure de la base de données (tables, attributs, vues, index, ...etc.).
- Le Langage de Contrôle de Données "LCD" : Ce langage permet de définir les droits d'accès pour les différents utilisateurs de la base de données, donc il permet de gérer la sécurité de la base et de confirmer et d'annuler les transactions [39].

3.1 L'intérêt du langage SQL

SQL peut être utilisé à tous les niveaux dans la gestion d'une base de données : administration systèmes, administration de la base, développement et application et gestion de données. Tous les utilisateurs de la base ont donc un langage commun.

Ce langage, permet d'autre part d'effectuer toutes les opérations : Interrogation de la base de données, ajout, suppression, modification de données et la gestion de la sécurité d'accès aux données. Les avantages de ce langage sont principalement :

- Facilite la manipulation des données en sélection, en modification et en suppression.
- Facilite la définition du schéma ou des relations.

4. Conclusion

Actuellement, la plupart des logiciels de bases de données (SGBD) reposent sur le modèle relationnel. Une base de données est vue comme un ensemble de tables, structurées selon des formes normales et manipulées grâce à des langages non algorithmiques dont le représentant le plus connu est SQL. Le modèle relationnel est bien adapté pour décrire les données telles que les molécules ce qui est l'objet de notre étude dans ce mémoire dont une partie est de stocker efficacement ce type de données dans une base de données qui sera accessible via internet. Or, pour atteindre ce but, il est aussi indispensable de concevoir une interface graphique qui permet l'échange d'information entre l'utilisateur et la base de données (Affichage, Ajout, suppression de données). Cette interface visuelle est représentée par un site web.

Dans le chapitre suivant, nous abordons les principaux concepts pour concevoir un site web dynamique.



CHAPITRE 4 : Conception WEB

1. Introduction

Tout le monde a vécu l'explosion de la sphère Internet en seulement quelques années. Au début, le Web est devenu un réseau utilisé par tous, sociétés, particuliers, gouvernements. Les technologies ont évolué tout aussi vite, la navigation est devenue plus aisée et plus fluide. Les pages Web se sont petit à petit remplies d'effets et de fonctionnalités améliorant l'expérience de l'utilisateur et le contenu des pages se sont mis à changer sans intervention de l'internaute. En commençant par pages statiques, où cohabitaient simplement un texte et des images inertes, nous sommes progressivement passés aux pages alimentées par des bases de données, avec un design élégant et conçues pour faciliter l'accès à l'information. Puis nous avons arrivé à des applications des sites Web qui ressemblent plus à des logiciels qu'à un simple petit site de présentation.

Ce chapitre représente une brève présentation sur la conception des sites web ainsi que les différents concepts et outils technologiques liés.

2. C'est quoi le WEB

Le World Wide Web (WWW), littéralement «la toile d'araignée mondiale », communément appelée le Web, est un système hypertexte public fonctionnant sur internet. Le Web permet de consulter, avec un navigateur des pages accessibles sur des sites. L'image de la toile d'araignée vient des hyperliens qui lient les pages web entre elles. Le Web n'est qu'une des applications d'Internet distincte d'autres applications comme le courrier électronique, la messagerie instantanée et le partage de fichiers [40].

2.1 Historique

La communauté scientifique reconnaît la paternité de world wide web à Tim Berners Lie qui créa le concept en 1990. Ce chercheur émérite est devenu président du World Wide Web Consortium, basé à Genève.

L'internet est né de la rencontre de deux cultures, d'une part celle de l'ARPA (Advanced Research Project Agency) dont le mandat est de susciter et d'encourager l'innovation technique aux Etats-Unis, d'autre part, celle d'informaticiens, les hackers, imprégnés de culture de liberté, de valeurs d'autonomie individuelle et pour vue paradoxalement d'une habitude de partage de savoir et de coopération [41].

2.2 Qu'est-ce que l'internet ?

Internet est un réseau d'ordinateurs interconnectés répartis sur la planète ou plus exactement un réseau de réseaux. Du fait qu'il relie une multitude de réseaux régionaux, gouvernementaux et commerciaux, Internet est le plus grand réseau informatique de la planète. Tous ces réseaux discutent entre eux par le biais du même protocole de communication appelé TCP/IP (Transmission Control Protocol/ Internet Protocol).

2.3 Quel est le rôle des adresses IP ?

Afin de distinguer les millions d'ordinateurs connectés en permanence dans le monde, chaque ordinateur relié à Internet dispose d'une adresse différente nommée adresse IP (IP signifiant Internet Protocol). Une adresse IP joue le même rôle qu'une adresse postale : chaque ordinateur relié au réseau dispose une adresse unique qui lui est propre (Voir Figure 05). Plus précisément, une adresse IP est associée non pas à un ordinateur mais à une carte réseau.

Une adresse IP est représentée sous la forme de chiffres successifs tels que par exemple 217.12.3.11. [42].

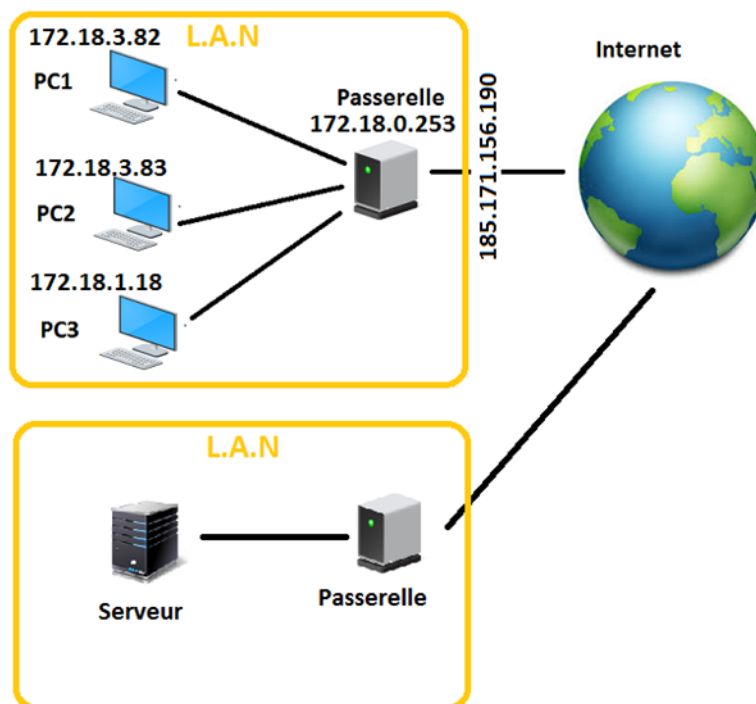


Figure 05 : Adressage IP.

3. Les sites WEB

Un site web est composé d'un ensemble de documents structurés, nommés pages web, stockés (hébergés) sur un ordinateur (serveur) connecté au réseau mondial (internet). Une page web contient essentiellement du texte, et est souvent enrichie d'images, de sons, de vidéos et de liens vers d'autres pages web [40]. Il existe deux types de sites web : Les sites web statiques et les sites web dynamiques.

3.1 Les sites statiques

Ce sont des "vitrines". Les visiteurs peuvent voir le contenu du site mais ne peuvent pas y participer à son modification. Pour les réaliser, deux langages sont nécessaires : le (X)HTML et le CSS (en théorie, il est toutefois possible d'utiliser uniquement le HTML ou le XHTML). La Figure 06 montre le circuit de fonctionnement d'une page Web statique.

- Le (X)HTML permet d'écrire le contenu de sa page.
- Le CSS permet de la décorer.

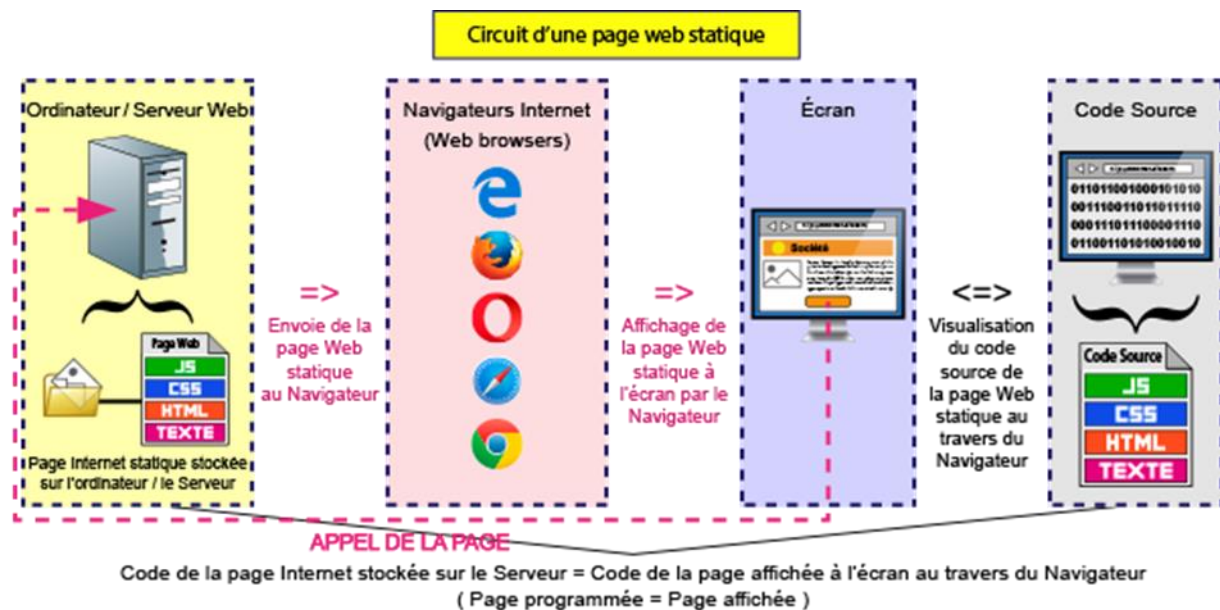


Figure 06 : Circuit d'une page Web statique.

3.2 Les sites dynamiques

Une page web dynamique est une page web générée à la demande, par opposition à une page web statique. Ces sites ne sont pas que des "vitrines", les visiteurs peuvent y participer. Pour les réaliser, nous avons également besoin du (X)HTML et du CSS, mais il faut aussi un

autre langage qui crée dynamiquement les pages. La Figure 07 montre le circuit de fonctionnement d'une page Web dynamique [43].

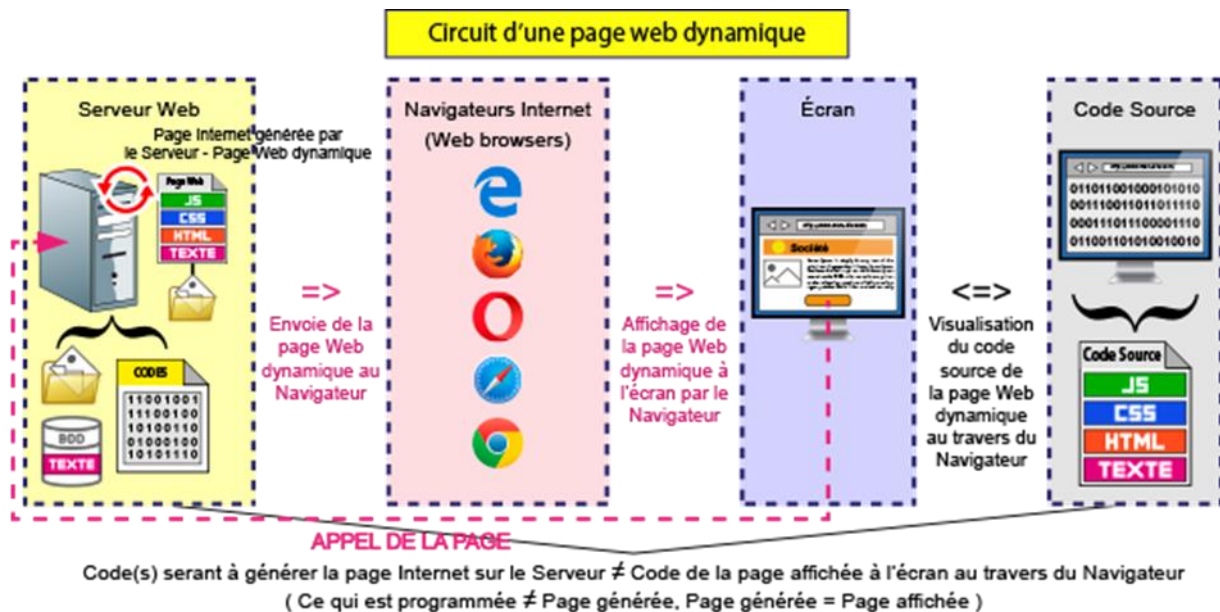


Figure 07 : Circuit d'une page Web dynamique.

Il existe plusieurs langages pour créer ces pages (Java, PHP, Python, ...etc.). Leurs rôles sont d'analyser les requêtes des visiteurs pour ensuite fabriquer une réponse adaptée.

4. Les technologies WEB

4.1 HTML (Hyper Text Markup Language)

HTML est le format de données conçu pour représenter les pages web. C'est un langage de balisage permettant d'écrire de l'hypertexte, d'où son nom. HTML permet également de structurer sémantiquement et de mettre en forme le contenu des pages, d'inclure des ressources multimédias dont des images, des formulaires de saisie, et des programmes informatiques. Il permet de créer des documents interopérables avec des équipements très variés de manière conforme aux exigences de l'accessibilité du web. Il est souvent utilisé conjointement avec des langages de programmation (JavaScript) et des formats de présentation CSS (feuilles de style en cascade). HTML est initialement dérivé du Standard Generalized Markup Language (SGML) [42].

4.2 PHP (Personal Home Page)

PHP est un langage de programmation web côté serveur, ce qui veut dire que c'est le serveur qui va interpréter le code PHP et générer du code qui pourra être interprété par votre navigateur. Pour décrire une page PHP, nous pourrions dire que c'est un fichier avec l'extension « .php » lequel contient une combinaison de balises HTML et de scripts qui tournent sur un serveur web [42].

4.3 Java Script

JavaScript est un langage de programmation principalement utilisé pour créer des pages web interactives. Ce langage, incorporé dans un document HTML, n'est pas visible dans la fenêtre du navigateur. Il sert à améliorer le Langage HTML en effet, il permet d'exécuter des commandes du côté client (C'est-à-dire au niveau du navigateur et non du serveur web). Ce code qui est exécuté par le navigateur Web est utile pour toutes les interactions du client sur la page Web. Ce langage permet de manipuler des objets au sens informatique : créer des fenêtres spécifiques, contrôler les données saisies dans les formulaires, redimensionner certains objets, rediriger des liens ...etc. [42].

4.4 MySQL

MySQL est un système de gestion de base de données relationnelle (SGBDR). Il est distribué sous une double licence GPL (General Public License) et propriétaire. Il fait partie des logiciels de gestion de base de données les plus utilisés au monde, autant par le grand public (applications web principalement) que par des professionnels. Un SGBD rend les programmes indépendants des données (la modification d'une structure de données n'entraîne pas forcément une importante refonte des programmes d'application [44].

5. L'architecture client/serveur

L'architecture client/serveur désigne un mode de communication entre plusieurs ordinateurs d'un réseau qui distingue un ou plusieurs postes clients du serveur. Chaque logiciel client peut envoyer des requêtes à un serveur. Un serveur peut être spécialisé en serveur d'applications, de fichiers, de terminaux ou encore de messagerie électronique.

- Caractéristiques d'un serveur :
 - Il est passif (maître).

- Il est à l'écoute, prêt à répondre aux requêtes envoyées par des clients.
- Dès qu'une requête lui parvient, il la traite et envoie une réponse.
- Caractéristiques d'un client :
 - Il est actif (ou esclave).
 - Il envoie des requêtes au serveur.
 - Il attend et reçoit les réponses du serveur.

Le client et le serveur doivent bien sûr utiliser le même protocole de communication. Un serveur est généralement capable de servir plusieurs clients simultanément.

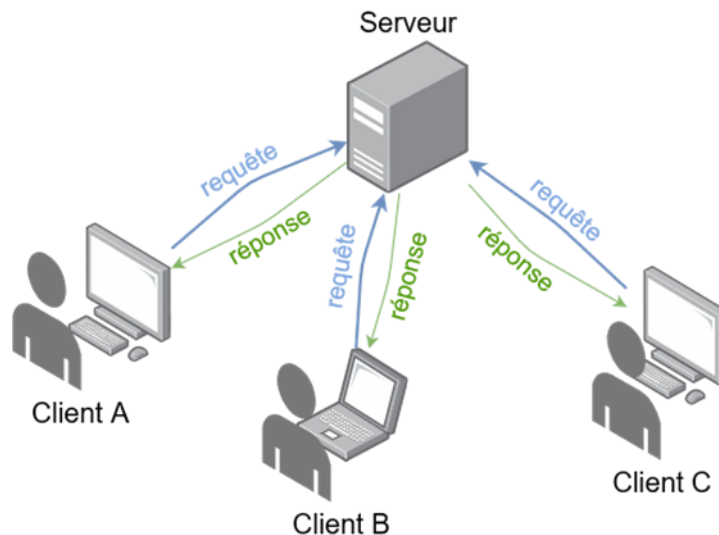


Figure 08 : Architecture Client / Serveur.

- Types d'architecture client/serveur
 - Architecture 1-tiers : Une application 1-tiers peut aisément se diviser en trois niveaux distincts : les données, le traitement de ces données et la couche présentation.
 - Architecture 2-tiers : L'architecture à deux niveaux caractérise les systèmes clients/serveurs pour lesquels le client demande une ressource et le serveur la lui fournit directement, en utilisant ses propres ressources.
 - Architecture 3-tiers : Dans l'architecture à 3 niveaux il existe un niveau intermédiaire, c'est-à-dire que nous avons également une architecture partagée :
 - Un client c'est-à-dire l'ordinateur demandeur de ressources.

- Le serveur d'application chargé de fournir la ressource mais faisant appel à un autre serveur.
- Le serveur de données, fournissant au serveur d'application les données dont il a besoin [45].

6. Les application WEB

Une application web désigne un logiciel applicatif hébergé sur un serveur et accessible via un navigateur web. Contrairement à un logiciel traditionnel, l'utilisateur d'une application web n'a pas besoin de l'installer sur son ordinateur. Il lui suffit de se connecter à l'application à l'aide de son navigateur favori, la tendance actuelle est d'offrir une expérience utilisateur et des fonctionnalités équivalentes aux logiciels directement installés sur les ordinateurs. Les technologies utilisées pour développer les applications web sont les mêmes que celles employées dans la création des sites internet.

Les Avantages des applications web sont :

- Maîtrise de votre budget et diminution des coûts.
- Accessibilité optimisée.
- Gain de temps.
- Meilleure gestion de la sécurité [46].

7. Étape de la création des sites WEB

En fonction du type de site, du contexte et des moyens disponibles pour le mettre en œuvre, certaines de ces étapes sont optionnelles voire inutiles. À chacune de ces étapes correspondent des compétences spécialisées (ergonomie, architecture de l'information, référencement, rédaction Web, ...etc.).

7.1 Création du projet

- Réflexion sur l'objectif du site, sa cible, sa rentabilité, les moyens financiers à engager ...etc.
- Réflexion sur l'autonomie souhaitée et le type de moyens humains pour faire la mise à jour.

- Réflexion sur le contenu : pages, services attendus, principes de navigation.

7.2 Mise en œuvre

- Dépôt d'un nom de domaine.
- Choix d'un hébergeur.
- Choix et installation d'un Système de gestion de contenu (SPIP, TYPO3, Drupal, Joomla, Wiki, Wordpress, ...) ou d'un éditeur de site Web de type WYSIWYG (exemples : Adobe Dreamweaver, phpDesigner, Microsoft FrontPage, NVU, Websself) ou texte (exemple : Bluefish, Emacs, ...).

7.3 Conception du site WEB

- Établissement d'une structure de pages HTML ou XHTML.
- Définition d'une arborescence.
- Mise au point d'une charte graphique.
- Mise au point d'une charte éditoriale.

7.4 Réalisation du site WEB

- Création de pages via le Système de gestion de contenu ou l'éditeur. Les pages peuvent être créées individuellement ou reposer sur un système de gabarits.
- Mise en place de la charte graphique grâce aux feuilles de styles CSS.
- Éventuels développements dynamiques (formulaire, services, etc.).

7.5 Suivi du site WEB

- Recette du site une fois prêt.
- Lancement du site : mise en ligne.
- Annonce. Faire connaître le site peut se faire par plusieurs leviers : annonce, publicité, inscription dans des annuaires ... etc.
- Maintenance (nouveaux contenus, corrections, amélioration continue de la qualité).

L'accessibilité du site est une donnée à prendre en compte à chaque étape à partir de la mise au point de la structure des pages.

Il en est de même du référencement dont la stratégie peut être mise en place dès la conception. Des principes du référencement sont également à prendre en compte lors de la création des gabarits, l'intégration des pages, la rédaction des contenus, le lancement du site, la maintenance.

L'ergonomie intervient également à toutes les étapes : conception, recette et audits et amélioration continue.

8. Conclusion

Comme beaucoup d'autres technologies de l'information et de la communication, en particulier celles qui doivent leur succès au développement de l'Internet, le Web doit évoluer à un rythme sans équivalent pour d'autres technologies. Le Web est l'application majeure de l'Internet, et bénéficie à ce titre des principes fondamentaux sur lesquels celui-ci a été construit. Dans ce chapitre, nous avons décrit brièvement les principaux axes du web ainsi que les différents aspects pour la conception, la réalisation et la mise en marche des sites web.

Dans le chapitre suivant, nous allons présenter nos contributions qui consistent d'une part à collection des données biologique et d'autre part à la conception, la réalisation et la mise en marche d'un site web dynamique.



Partie pratique

**CHAPITRE 5 : Création d'un site web
dynamique pour une chimiothèque
d'évaluation**

1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons présenter tous les procédures de création de notre base de données et notre site web. Cette base contient la structure 3D, 2D, IC50, et d'autres annotations concernant **495** inhibiteurs actives à l'égard de l'AChE, cible thérapeutique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Les informations concernant tous ces inhibiteurs ont été collectées à partir de **31** articles [48-77] scientifiques.

2. Matériels

Pour réaliser le présent travail nous avons utilisé le matériel suivant :

- Ordinateur et internet.
- Moteur de recherche : Google Scholar.
- Un convertisseur des unités molaires.
- Chem Draw 3D.
- Titan.
- EasyPHP.
- MYSQL.
- Langages HTML et PHP.
- Sublime text 3.

3. Méthodes

3.1 Collection des données biologiques

Une recherche bibliographique approfondie a été menée via la base de données bibliographique : Google Scholar en utilisant plusieurs mots clés citons à titre d'exemple : Acetylcholinesterase, Inhibition, inhibitor, Elleman's method ... etc. (voir Figure 09).

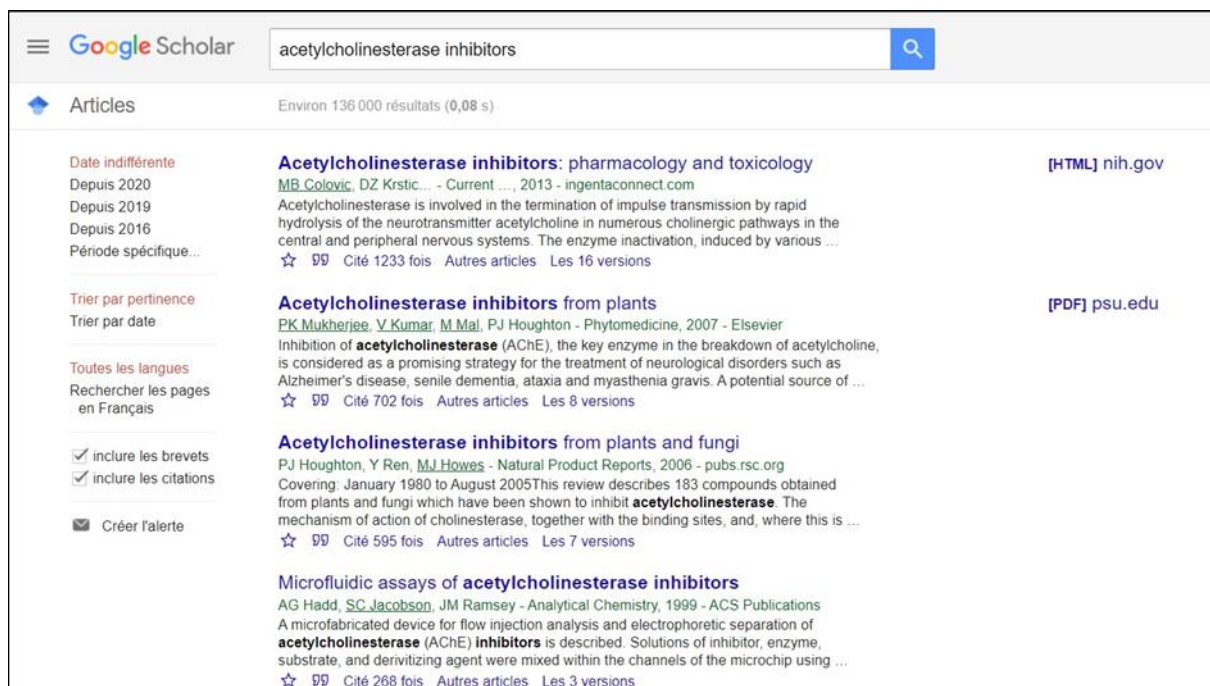


Figure 09 : Recherche des inhibiteurs de l'AChE sur Google Scholar.

Les articles obtenus ont été filtrés en se basant sur quelques critères de sélection à savoir : la date de publication (nous avons choisi les articles les plus récents), la disponibilité des structures d'inhibiteurs de l'AChE, la disponibilité des valeurs de leur IC50, la méthode expérimentale utilisée pour calculer ces IC50. Pour ce dernier critère, il existe à l'heure actuelle plusieurs méthodes expérimentales pour l'évaluation de l'IC50 d'un inhibiteur de l'AChE, dont la méthode d'Ellman [47] qui nous intéresse dans le présent travail. Le protocole expérimental de la méthode d'Ellman est illustré dans l'annexe N°1.

Ces articles ont été stockés dans un dossier (Figure 10) puis étudiés afin d'en extraire les structures des inhibiteurs de l'AChE.

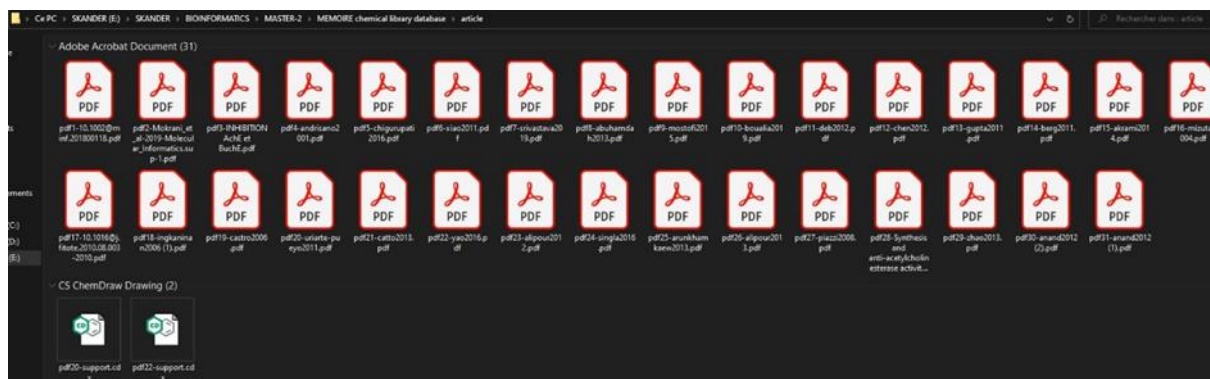
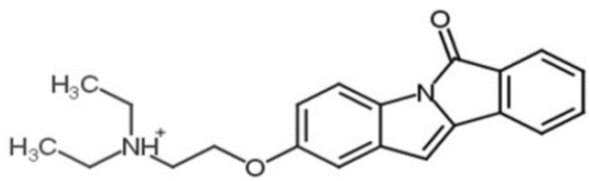
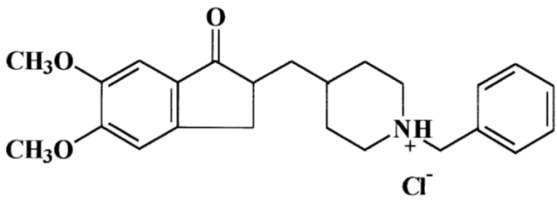
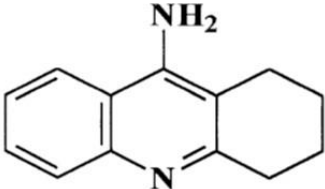
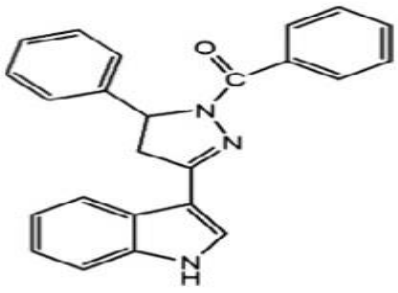
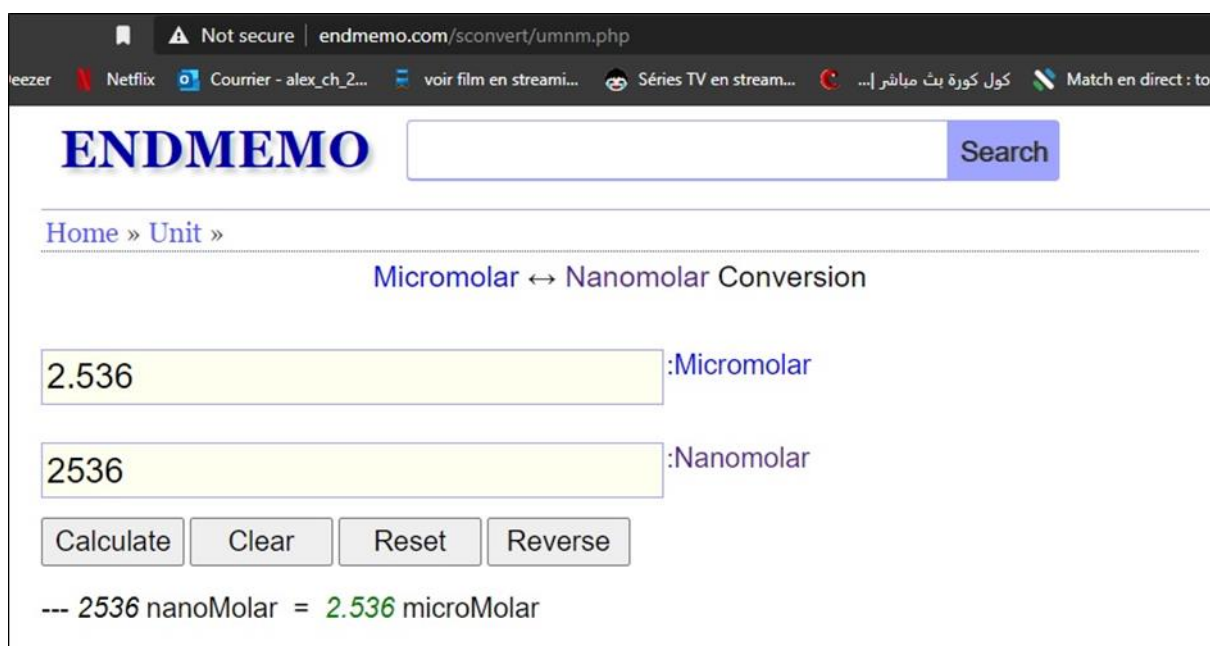


Figure 10 : Dossier de stockage des 31 articles scientifiques.

Les structures 2D des inhibiteurs d'intérêt, leur identifiant, leur IC50 en uM (Micro-Molaire), ainsi que leur référence bibliographique ont été regroupés dans un tableau afin de faciliter la construction des données pour notre base (Annexe N°2). Le Tableau 01 illustre quelques exemples de structures afin de montrer la façon dont on a suivi pour organiser nos données. Il est à également important de souligner que le convertisseur en ligne ENMEMO (<http://www.endmemo.com/sconvert/umnm.php>) a été utilisé afin d'homogénéiser les unités des IC50 obtenus à travers différents articles (Figure 11).

Tableau 01 : Illustration de quelques structures des inhibiteurs de l'AChE, leur identifiant, IC50 et la référence.

<u>ID</u>	<u>structure</u>	<u>Ic50</u>	<u>référence</u>
004		0.5270	[48]
018		0.005	[50]
019		0.25	[50]
022		0.74	[51]



The screenshot shows a web browser window with the URL `endmemo.com/sconvert/umnm.php`. The page features the 'ENDMEMO' logo and a search bar. Below the logo, there is a breadcrumb trail: 'Home » Unit ». The main heading is 'Micromolar ↔ Nanomolar Conversion'. There are two input fields: the first contains '2.536' and is labeled ':Micromolar', and the second contains '2536' and is labeled ':Nanomolar'. Below these fields are four buttons: 'Calculate', 'Clear', 'Reset', and 'Reverse'. At the bottom, the result is displayed as: '--- 2536 nanoMolar = 2.536 microMolar'.

Figure 11 : Conversion d'une valeur Nanomolair (Nm) en Micromolaire (μM).

Au total, nous avons collecté **495** inhibiteurs de l'AChE à partir de l'analyse de **31** articles scientifiques.

3.2 Constriction des données biologiques

Les structures 2D représentées dans l'annexe N°2 des 495 inhibiteurs de l'AChE ont fait l'objet d'une construction moléculaire 3D à l'aide du programme ChemDraw 3D. Ce programme possède une banque d'atomes permettant la construction 3D de n'importe quelle molécule tout en prenant en considération l'état d'hybridation de chaque atome et les liaisons simples, doubles ou triples (voir Figure 12).

Par la suite, une étape de minimisation de l'énergie intramoléculaire est indispensable afin d'optimiser la géométrie de chaque inhibiteur construit (Figure 13).

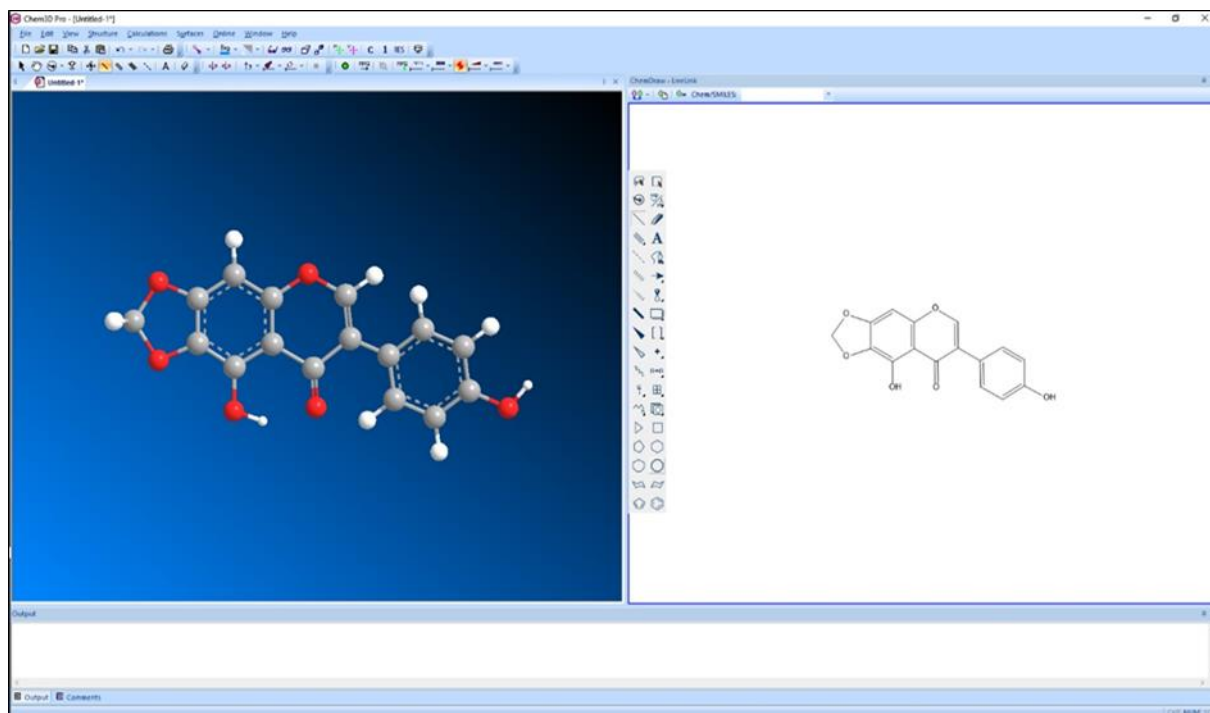


Figure 12 : Démonstration de la construction de la structure de la molécule (structure 2D à droit et structure 3D à gauche).

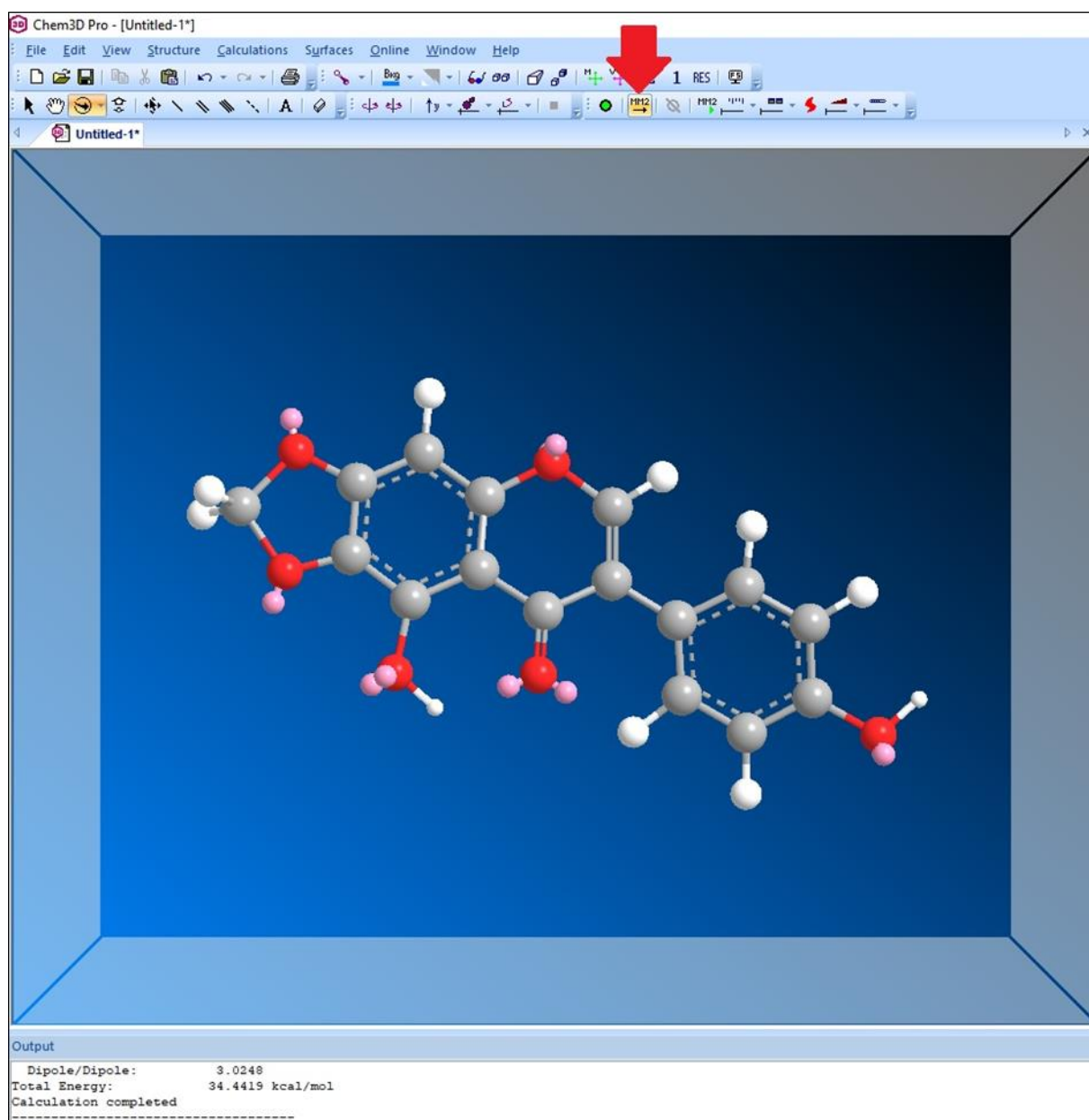


Figure 13 : Minimisation de l'énergie intramoléculaire.

Enfin, toutes les molécules construites ont été enregistrées sous différents formats 3D (CDX, Mol, PDB, SDF, Mol2 et SMI) et image (jpg et png).

3.3 Conception d'une base de données

Il est essentiel que des informations et des fichiers puissent être stockés sur une base de données distante. Il existe deux solutions qui le permettent. Soit directement dans la base de données ce qui est généralement le cas. Ce type de stockage concerne généralement des informations élémentaires de petites tailles, par exemple, des données de type numérique, caractère, chaîne de caractères...etc, ou des données de type fichier dont la taille est petite. La

deuxième manière de stocker les informations est de les sauvegarder directement sur le serveur, ce type de stockage est généralement utilisé pour des informations de type fichier dont la taille est relativement grande.

Dans notre travail, nous avons utilisé EasyPHP 17.0 qui est une plate-forme de développement Web permettant de faire fonctionner localement (sans se connecter à un serveur externe) des scripts PHP. Ce n'est pas en soi un logiciel mais un environnement comprenant deux serveurs (un serveur web Apache et un serveur de bases de données MySQL), un interpréteur de script (PHP), ainsi qu'une administration SQL PhpMyAdmin. La Figure 14 montre l'interface graphique de l'Administration MySQL sous PhpMyAdmin.

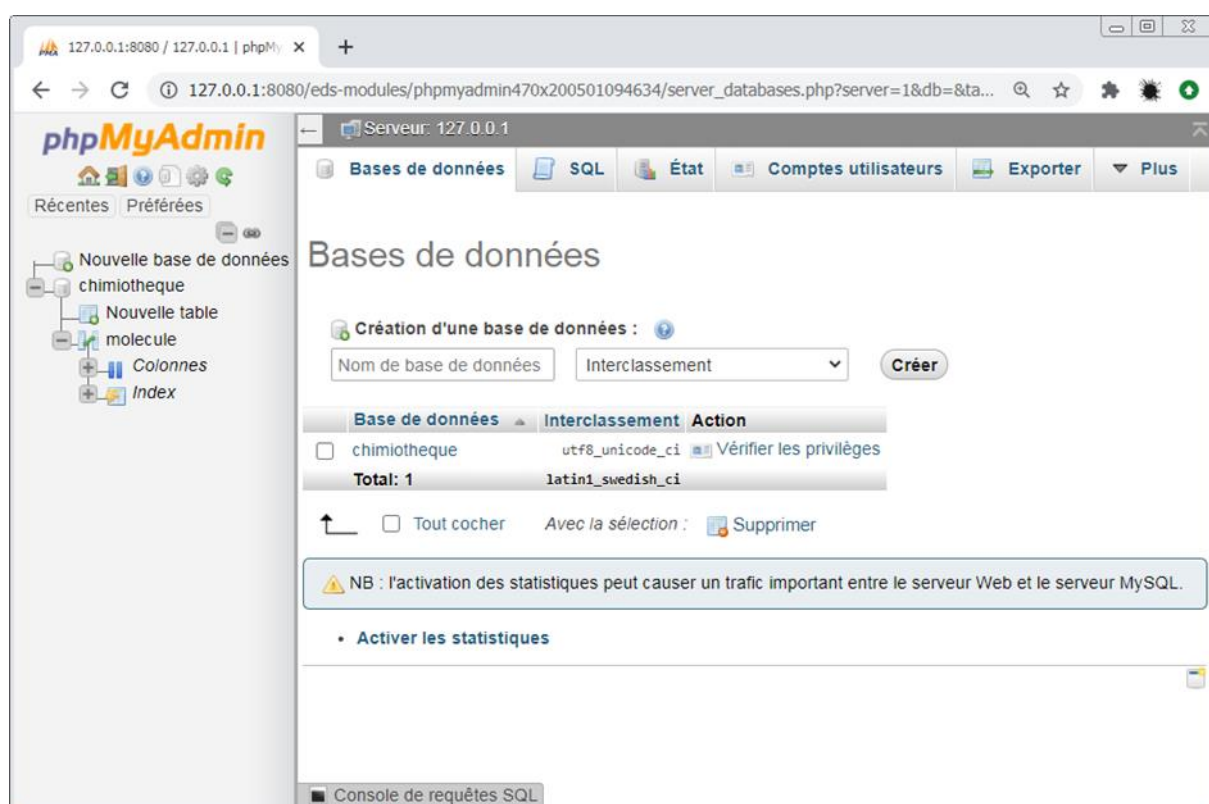


Figure 14 : Administration MySQL sous PHPMYAdmin.

3.3.1 Structure de la base de données

Les informations relatives aux molécules ainsi que leurs types sont indiquées dans le Tableau 02.

Tableau 02 : Informations à stocker.

<u>Information</u>	<u>Type</u>
ID	Numérique
ic50(μ m)	Chaîne de caractères
Chemdraw(.cdx)	Fichier
Mol file 3000(.mol)	Fichier
Sybyle2(.mol2)	Fichier
Protein data bank(.pdb)	Fichier
SD file(.sdf)	Fichier
Smile(.smi)	Fichier
Structure 2D	Fichier
Structure 3D	Fichier

Pour pouvoir stocker les informations relatives aux molécules, nous avons créé une base de données MySQL nommée « chimiotheque » qui contient une seule table appelée « molecule ». La Figure 15 montre la structure de la table molecule qui contient deux attributs num et ic50.

#	Nom	Type	Interclassement	Attributs	Null	Valeur par défaut	Commentaires	Extra	Action
1	num	bigint(20)			Non	Aucun(e)			Modifier Supprimer Primaire
2	ic50	varchar(30)	utf8_unicode_ci		Oui	NULL			Modifier Supprimer Primaire

Figure 15 : Structure de la table molécule.

Les autres informations restantes (fichiers) sont stockées dans des sous répertoires comme des fichiers bruts dans le serveur sous le chemin " C:\Program Files (x86)\EasyPHP-

Devserver-17\eds-www\bioinf\files". L'arborescence de ces répertoires est montrée dans la Figure 16.

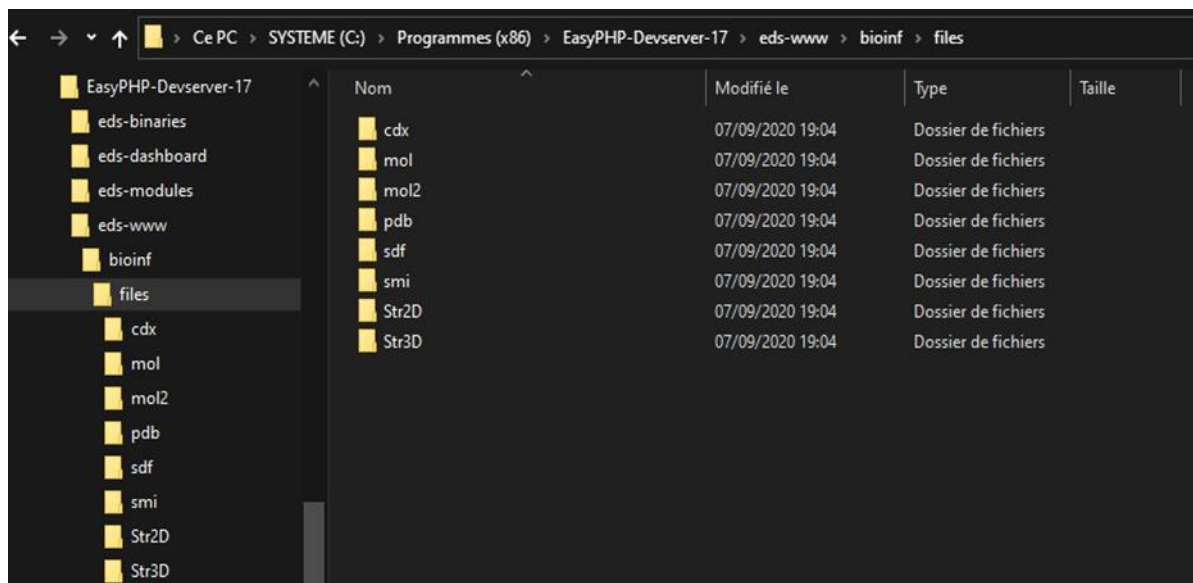


Figure 16 : Arborescence des répertoires des informations de type fichier.

Chaque type de fichier sera stocké dans le répertoire correspondant. Le fichier est identifié par son nom qui est l'identifiant de la molécule dans la base de données ainsi que par son extension. Par exemple la molécule dont l'identifiant dans la base de données est 3, aura dans le serveur les fichiers suivants :

- /bioinf/files/cdx/3.cdx
- /bioinf/files/mol/3.mol
- /bioinf/files/mol2/3.mol2
- /bioinf/files/pdb/3.pdb
- /bioinf/files/sdf/3.sdf
- /bioinf/files/smi/3.smi
- /bioinf/files/Str2D/3.png
- /bioinf/files/Str3D/3.jpg

3.4 Conception du site WEB

Cette partie décrit la mise en page du site Web, qui contient la navigation et les composants du site Web. La mise en page du site Web est simple car elle ne comprend que les pages suivantes : page d'accueil, page de navigation et page d'édition (voir respectivement Figures 17, 18 et 19).

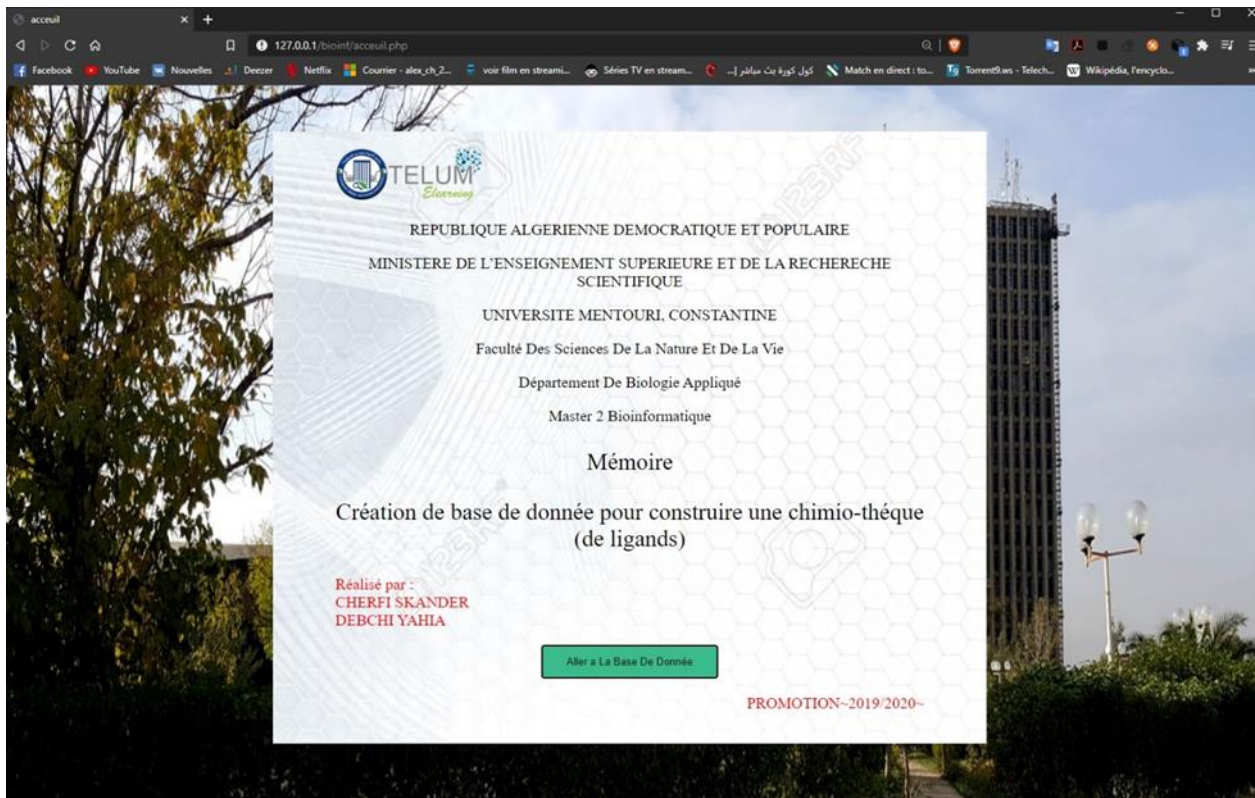


Figure 17 : Page d'accueil du site web.

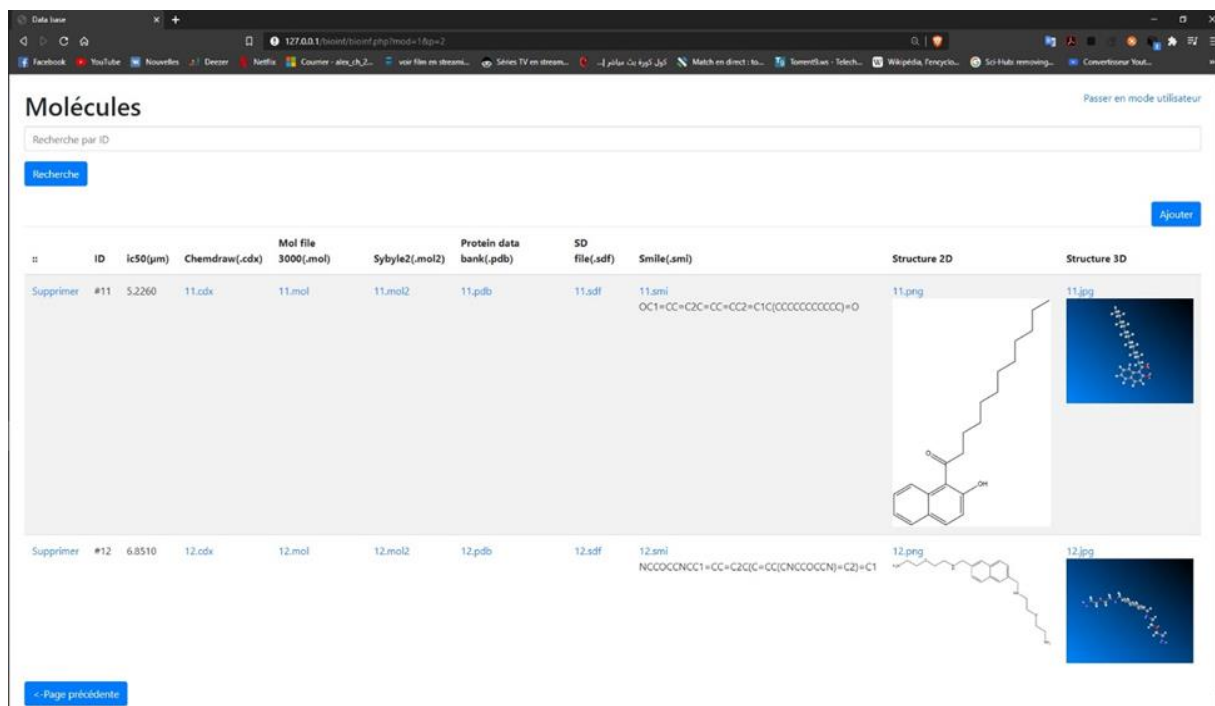


Figure 18 : Page de navigation du site web.

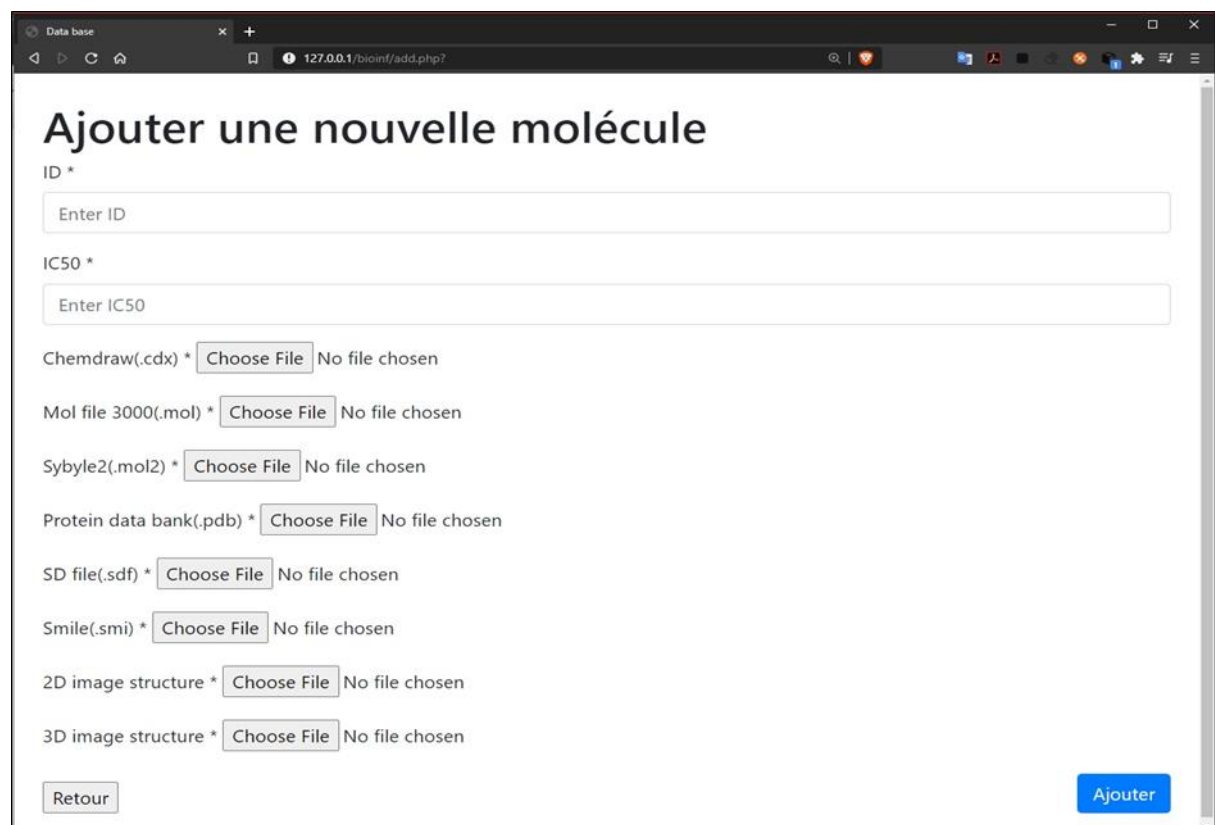


Figure 19 : Page d'édition.

Ces pages Web ont été créé à l'aide des codes source HTML et PHP.

3.5 Création du site WEB

De nos jours, il est très important de créer un site Web logiquement intuitif. En combinant la mise en page avec les données requises, une structure de site Web simple a été créée. Quatre fichiers source (accueil.php, add.php, bioinf.php, delete.php) sont décrits. La Figure 20 montre l'emplacement et les noms de ces fichiers.

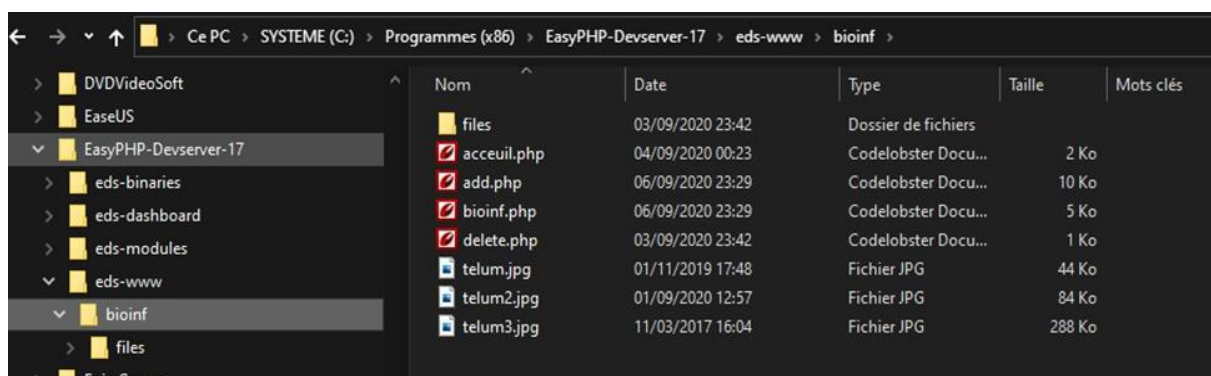


Figure 20 : L'emplacement et les noms des fichiers sources.

Le code source des quatre fichiers est décrit dans l'annexe N°3.

Ci-dessous quelques portions du code source qui représente les requêtes SQL pour récupérer, ajouter et supprimer des molécules depuis/vers la base de données.

- **Requête de sélection :**

```
$query="SELECT * FROM molecule";
$queryCount="SELECT count(num) as count FROM molecule";
$params=[];

if (!empty($_GET['q']))
{
    $query.=" WHERE num LIKE :num";
    $params['num']="%" . $_GET['q'] . "%";
}

$page=(int) (isset($_GET['p']) ? $_GET['p'] : 1);
$offset=($page-1)*PER_PAGE;
$query.=" LIMIT ".PER_PAGE ." OFFSET $offset";

$stmt=$pdo->prepare($query);
$stmt->execute($params);
$molecules=$stmt->fetchAll();
```

- **Requête d'ajout :**

```
$sql='INSERT INTO molecule (num,ic50) VALUES(' . $ID . ',' . $MolIc50 . ')';
```

- **Requête de suppression :**

```
$sql='DELETE FROM molecule WHERE num='.$IDtoDel;
```



Conclusion et Perspectives

Le présent travail avait pour but essentiel de concevoir une base de données de ligands (chimiothèque) accessible en ligne contenant des centaines d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, enzyme clé jouant un rôle crucial dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Dans cette perspective, une recherche bibliographique approfondie menée sur 31 articles scientifiques nous a permis de récolter 495 inhibiteurs de l'AChE. La présence des données expérimentales, en l'occurrence l'IC50 a été parmi les critères de choix pour retenir ces composés.

Dans un deuxième temps, nous avons fait appel au programme ChemDraw 3D afin de réaliser la construction moléculaire des 495 inhibiteurs de l'AChE. Lors de cette construction moléculaire, nous avons pris en considération l'état d'hybridation de chaque atome constituant la molécule tout en tenant compte le type des liaisons, simple, double ou triple. Enfin, une étape de minimisation de l'énergie intramoléculaire était nécessaire avant l'enregistrement des fichiers sous différents formats 3D à savoir : mol, mol2, sdf, pdb et smi.

Dans la dernière partie de ce travail, nous avons modélisé et conçu notre Chimiothèque sous le système de gestion de base de données MySQL. Cette base de données est accessible via un site web que nous avons développé en utilisant les langages PHP/HTML. Le site web comporte plusieurs fonctionnalités telles que l'affichage (textuel et graphique) de données, l'ajout et la suppression de données en utilisant des requêtes SQL.

Comme perspectives, nous proposons d'enrichir notre base de données en rajoutant plus de molécules d'inhibiteur de cette enzyme, d'utiliser d'autre logiciel de docking plus professionnels et payant comme Surflex, LigandFit, Glide, GOLD, FlexX, eHiTS et AutoDock ... etc., et d'intégrer plus de fonctionnalités au site web.



Références Bibliographiques

- [1] Shortliffe, E. H., and Bloist, M. S. (2006). The Computer Meets Medicine and Biology: Emergence of a Discipline. *Biomedical Informatics*, 3–45.
- [2] Florent, J. C. (2013). Chimiothèque de petites molécules, outil de recherche pour la biologie chimique. *Biologie d'aujourd'hui*, 207 (1), 39-54.
- [3] McGleenon, B. M., Dynan, K.B., and Passmore, P. (1999). Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol*, 48, 471–480.
- [4] http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module05/63_poly_alzheimer.pdf (consulté le 28 août 2020).
- [5] Mokrani, E. H. (2012). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. *Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 75p.*
- [6] Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., and Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, 2013, 11, 315-335.
- [7] Augry, F., Darchy, A., de Rotrou, J., Guelfi, M.C., and Forette, F. (1997). Réponse à la tacrine : bilan de deux ans de prescription. *Journal de Pharmacie Clinique*, 16: 183-188.
- [8] Maelicke, A., Samochocki, M., Jostock, R., Fehrenbacher, A., Ludwig, J., and Albuquerque, E. X. (2001). Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 49(3), 79-88.
- [9] Barner, E.L., and Gray, S. L. (1998). Donepezil Use in Alzheimer Disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 32, 70–77.
- [10] Spencer, C.M., and Noble, S. (1998). Rivastigmine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*, 13, 391-411.
- [11] Grosdidier, A. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. *Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier. France. 90 p.*

- [12] Beautrait, A. (2011). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine FAT de la kinase d'adhérence focale FAK. *Thèse de Docteur de l'Université Henri Poincaré– Nancy I*, 217p.
- [13] Hibert, M., and Haiech, J. (2000). Des gènes aux médicaments : nouveaux défis, nouvelles stratégies. *Médecine/sciences*, 16 : 1332-9.
- [14] Mokrani, E.H., Bensegueni, A., Chikhi, A., Teniou, S., Merabti, B., and Boucherit, H. (2012). Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2. *Les technologies de laboratoire*, 7 : 41-48.
- [15] RCSB PDB statistics. http://www.pdb.org/pdb/static.do?p=general_information/pdb_statistics/index.html. (Consulté le 29 août 2020).
- [16] Hioual, K.F. (2012). Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la neuraminidase. *Thèse de magister : Technologies des explorations biochimiques. Constantine : université Mentouri. Algérie. 77 p.*
- [17] Bouchrit, H. (2012). Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. *Thèse de magister : Technologies des explorations biochimiques. Constantine : université Mentouri. Algérie. 70 p.*
- [18] Empereur-Mot, C. (2017). Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel : courbes de prédictivité Screening Explorer. *Thèse de doctorat d'université : Bioinformatique. Paris : Conservatoire national des arts et métiers. France.*
- [19] Gardarin, G. (2003). Bases de données. *Paris : EDITIONS EYROLLES, 723.*
- [20] Martin, H. Base de Données et Système de Gestion de Base de Données. <Http://www-lsr.imag.fr/Les.Personnes/Herve.Martin/HTML/FenetrePrincipale.html>. (Consulté le 2 septembre 2020).
- [21] Marée, C., and Ledant, G. (1997). SQL2 - Initiation, programmation et maîtrise. *Edition Armand Colin, 326.*
- [22] Landrea, J. (2005). Analyse multirésolution pour la recherche et l'indexation d'images par le contenu dans les bases de données images. *These de Ph.D de l'université Bourgogne.*

- [23] Extensible Markup Language. <http://www.w3.org/XML>. (Consulté le 2 septembre 2020).
- [24] Silberschatz, A., Henry, F. K., and Sudarshan, S. (2001). Database System Concepts. *4th edition, McGraw-Hill Inc. US, 840*.
- [25] Litchfield, D., Anley, C., Heasman, J., and Grindlay, B. (2008). The Database Hacker's Handbook: Defending Database Servers. *1st Edition, Kindle Edition, 532*.
- [26] Galindo, J. (1999). Tratamiento de la Imprecisión en Bases de Datos Relacionales : Extensión y Adaptación de los SGBD Actuales. *These de Ph.D de université de Granada*.
- [27] Date, C. J. (2003). Introduction to Database Systems. *United States Edition: 8th Edition, 1040*.
- [28] Hernandez, M. J. (2003). Database Design for Mere Mortals: A Hands-On Guide to Relational Database Design. *2nd Edition, Addison Wesley, 611*.
- [29] Galindo, J. (2002). Applying fuzzy databases and FSQL to the management of rural accommodation. *Tourist Management Journal, v. 23, pp. 623-629*.
- [30] Campioni, C. Cours de bases de données relationnelles. www.cmi.univmrs.fr/campioni/documents/BD/BD-relationnelles.pdf. (Consulté le 3 septembre 2020).
- [31] Flory, A., and Laforest, F. (2005). Les bases de données relationnelles. *Economica, pp.130, Gestion, 978-2-7178-4871-7. (hal-01492703)*.
- [32] Galindo, J., Aranda, M. C., Caro, J. L., Guevara, A., and Aguayo, A. (2002). Applying Fuzzy Databases and FSQL to the management of rural accommodation. *Tourist Management Journal, pp. 623-629*.
- [33] Delobel, C., Lécluse, C., and Richard, P. (1991). Bases de données : des systèmes relationnels aux systèmes à objets. *InterEditions, 460*.
- [34] Ben-Hassine, M. A. (2005). Contribution à l'implémentation d'une base de donnée floue sous un système de gestion de base de données relationnel. *Mémoire de magistère de l'université de Tunisie*.
- [35] Stephens, R., and Plew, R. (2000). Database Design. *Sams Edition, 528*.
- [36] Kline, K., Kline, D., and Hunt, B. (2004). SQL In A Nutshell. *2nd Edition, O'Reilly Media, 700*.

- [37] Rojas, C. (2001). *SQL Server 2000 Programming by Example. Que Publishing, 790.*
- [38] Patrick, J. J. (2008). *SQL Fundamentals. Pearson, 3rd Edition, 832.*
- [39] Roman, S. (1997). *Access Database Design and Programming. O'Reilly Media, Inc, USA, 270.*
- [40] <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/8246/1/Conception-et%20realisation-dun-site-Web-pour-la-gestion-dun%20jardin-denfants.pdf> (Consulté le 4 septembre 2020).
- [41] Charest, F., and Bedard, F. (2009). *Les racines communicationnelles du web. Canada : Presses de l'Université du Québec.*
- [42] Drouot, P., Medjamia, T., and Protière, C. (2003). *Création et gestion de sites Web professionnels. Africa Computing. Déclaration DDTEFP n°93 13 10226 13.* (https://www.doc-developpement-durable.org/file/Projets-informatiques/cours-&-manuels-informatiques/internet/creation_web_professionnel.pdf).
- [43] <http://dspace.univ-guelma.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2772/M-004.028.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Consulté le 5 septembre 2020).
- [44] Soutou, C. (2003). *SQL pour Oracle. Paris: Éditions Eyrolles, 547.*
- [45] Bertocco, M., Ferraris, F., Offelli, C., and Parvis, M. (1998). *A client-server architecture for distributed measurement systems. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 47(5), 1143–1148.*
- [46] <https://www.ideematic.com/dictionnaire-digital/application-web/> (Consulté le 6 septembre 2020).
- [47] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., and Feather-Stone, R.M. (1961). *A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacol. 7, 88–95.*
- [48] Mokrani, E. H., Bensegueni, A., Chaput, L., Beauvineau, C., Mouawad, L., and Djeghim, H. (2019). *Identification of New Potent Acetylcholinesterase Inhibitors Using Virtual Screening and In Vitro Approaches. Molecular information. DOI: 10.1002/minf.201800118.*
- [49] Othman, W. N., Liew, S. Y., Khaw, K. Y., Murugaiyah V., Litaudon, Marc., and Awang, K. (2016). *Cholinesterase inhibitory activity of isoquinoline alkaloids from three Cryptocarya species (Lauraceae). Bioorganic & Medicinal Chemistry 24,4464–4469.*

- [50] Andrisanoa, V., Bartolini, M., Gotti, R., Cavrini, V., and Felix, G. (2000). Determination of inhibitors' potency (IC) by a direct high-50 performance liquid chromatographic method on an immobilized acetylcholinesterase column. *Journal of Chromatography B*, 753, 375–383.
- [51] Chigurupati, S., Selvaraj, M., Mani, V., Selvarajan, K. K., Mohammad, J. I., Kaveti, B., Bera, H., Palanimuthu, V. R., The, L. K., and Salleh, M. Z. (2016). Identification of novel acetylcholinesterase inhibitors: Indolopyrazoline derivatives and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* 67, 9–17.
- [52] Xiao, H., Peng, J., Liang, Y., Yang, J., Bai, X., Hao, X., Yang, F., and Sun, Q. (2008). Acetylcholinesterase inhibitors from *Corydalis yanhusuo*. *Natural Product Research Vol. 25, No. 15*, 1418–1422.
- [53] Srivastava, P., Tripathi, P.N., Sharma, P., Rai, S.N., Singh, S.P., Srivastava, R.K., Shankar, S., and Shrivastava, S.K. (2018). Design and development of some phenyl benzoxazole derivatives as a potent acetylcholinesterase inhibitor with antioxidant property to enhance learning and memory. *European Journal of Medicinal Chemistry*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.049>.
- [54] Abuhamdah, S., Habash, M., and Taha, M. O. (2013). Elaborate ligand-based modeling coupled with QSAR analysis and in silico screening reveal new potent acetylcholinesterase inhibitors. *J Comput Aided Mol Des*, 27:1075–1092. DOI 10.1007/s10822-013-9699-6.
- [55] Mostofi, M., Ziarani, G. M., Mahdavi, M., Moradi, A., Nadri, H., Emami, S., Alinezhad, H., Foroumadi, A., and Shafiee, A. (2015). Synthesis and structure-activity relationship study of benzofuranbased chalconoids bearing benzylpyridinium moiety as potent acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. doi: [10.1016/j.ejmech.2015.08.061](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.061).
- [56] Boualia, I., Derabli, C., Boulcina, R., Bensouici, C., Yildirim, M., Yildirim, A. B., Mokrani, E. H., and Debache, A. (2019). Synthesis, molecular docking studies, and biological kevaluation of novel alkyl bis(4-amino-5-cyanopyrimidine) derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci*; e1900027. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900027>.
- [57] Deb, P. K., Sharma, A., Piplani, P., and Akkinapally, R. R. (2012). Molecular docking and receptor-specific 3D-QSAR studies of acetylcholinesterase inhibitors. *Mol Divers* 16:803–823. DOI 10.1007/s11030-012-9394-x.

- [58] Chen, Y., Fang, L., Peng, S., Liao, H., Lehmann, J., and Zhang, Y. (2012). Discovery of a novel acetylcholinesterase inhibitor by structure-based virtual screening techniques. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22, 3181–3187.
- [59] Gupta, S., Fallarero, A., Järvinen, P., Karlsson, D., Johnson, M. S., Vuorela, P. M., and Mohan, C. G. (2011). Discovery of dual binding site acetylcholinesterase inhibitors identified by pharmacophore modeling and sequential virtual screening techniques. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21, 1105–1112.
- [60] Berg, L., Andersson, C. D., Artursson, E., Hornberg, A., Tunemalm, A. K., Linusson, A., and Ekstrom, F. (2011). Targeting Acetylcholinesterase: Identification of Chemical Leads by High Throughput Screening, Structure Determination and Molecular Modeling. *PLoS ONE* 6(11) : e26039. Doi : 10.1371/journal.pone.0026039.
- [61] Akrami, H., Mirjalili, B. F., Khoobi, M., Nadri, H., Moradi, A., Sakhteman, A., Emami, S., Foroumadi, A., and Shafiee, A. (2014). Indolinone-based acetylcholinesterase inhibitors: synthesis, biological activity and molecular modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry*. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.01.017.
- [62] Mizutani, M. Y., and Itai, A. (2003). Efficient Method for High-Throughput Virtual Screening Based on Flexible Docking: Discovery of Novel Acetylcholinesterase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 47, No. 4818-4828.
- [63] Dall'Acqua, S., Maggi, F., Minesso, P., Salvagno, M., Papa, F., Vittori, S., and Innocenti, G. (2010). Identification of non-alkaloid acetylcholinesterase inhibitors from *Ferulago campestris* (Besser) Grecescu (Apiaceae). *Fitoterapia* 81, 1208–1212.
- [64] Ingkaninan, K., Phengpa, P., Yuenyongsawad, S., and Khorana, N. (2006). Acetylcholinesterase inhibitors from *Stephania venosa* tuber. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 58, No. 695-700. DOI 10.1211/jpp.58.5.0015 ISSN 0022-3573.
- [65] Castro, A., and Martinez, A. (2006). Targeting Beta-Amyloid Pathogenesis Through Acetylcholinesterase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 12, 4377-4387.
- [66] Uriarte-Pueyo, I., and Calvo, M. I. (2011). Flavonoids as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*, 18, 5289-5302.
- [67] Catto, M., Pisani, L., Leonetti, F., Nicolotti, O., Pesce, P., Stefanachi, A., Cellamare, S., and Carotti, A. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of coumarin alkylamines

as potent and selective dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.

[68] Yao, D., Wang, J., Wang, G., Jiang, Y., Shang, L., Zhao, Y., Huang, J., Yang, S., Wang, J., and Yu, Y. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitors that attenuate H₂O₂-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Bioorganic Chemistry* 68,112–123.

[69] Alipour, M., Khoobi, M., Foroumadi, A., Nadri, H., Moradi, A., Sakhteman, A., Ghandi, M., and Shafiee, A. (2012). Novel coumarin derivatives bearing N-benzyl pyridinium moiety: Potent and dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20,7214–7222.

[70] Singla, S., and Piplani, P. (2016). Coumarin derivatives as potential inhibitors of acetylcholinesterase: Synthesis, molecular docking and biological studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2016.07.061>.

[71] Arunkhamkaew, S., Athipornchai, A., Apiratikul, N., Suksamrarn, A., and Ajavakom, V. (2013). Novel racemic tetrahydrocurcuminoid dihydropyrimidinone analogues as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23,2880–2882.

[72] Alipour, M., Khoobi, M., Nadri, H., Sakhteman, A., Moradi, A., Ghandi, M., Foroumadi, A., and Shafiee, A. (2013). Synthesis of Some New 3-Coumaranone and Coumarin Derivatives as Dual Inhibitors of Acetyl- and Butyrylcholinesterase. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 346, 577–587. DOI 10.1002/ardp.201300080.

[73] Piazzzi, L., Cavalli, A., Colizzi, F., Belluti, F., Bartolini, M., Mancini, F., Recanatini, M., Andrisano, V., and Rampa, A. (2007). Multi-target-directed coumarin derivatives: hAChE and BACE1 inhibitors as potential anti-Alzheimer compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18,423–426.

[74] Khunnawutmanotham, N., Chimnoi, N., Saparpakorn, P., and Techasakul, S. (2015). Synthesis and antiacetylcholinesterase activity of scopoletin derivatives. *Bioorganic Chemistry*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.12.002>.

[75] Zhao, T., Ding, K., Zhang, L., Cheng, X., Wang, C., and Wang, Z. (2013). Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitory Activities of β -Carboline and Quinoline Alkaloids Derivatives from the Plants of Genus Peganum. *Journal of Chemistry* Volume 2013, Article ID 717232, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/717232>.

[76] Anand, P., and Singh, B. (2012). Synthesis and evaluation of novel carbamate-substituted flavanone derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors and anti-amnestic agents. *Med Chem Res* 22:1648–1659. DOI 10.1007/s00044-012-0162-3.

[77] Anand, P., and Singh, B. (2011). Synthesis and evaluation of novel 4-[(3H,3aH,6aH)-3-phenyl)-4,6 dioxo-2-phenyldihydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5(3H,6H,6aH)-yl]benzoic acid derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors and anti-amnestic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20,521–530.



Annexes

➤ **Annexe N°1 : Protocole expérimentale de la méthode d'Ellman requis pour retenir une molécule dans la chimiothèque conçue.**

L'évaluation *in vitro* de l'activité anti-AChE est menée selon la méthode développée par Ellman (Ellman, G.L. *et al* 1961), modifiée par Di Giovannia (Di Giovannia, S. *et al* 2008). Les réactions sont faites dans des microplaques à 96 puits, remplis avec 227.3 μL de réactif d'Ellman (DTNB à 0.15 mM dans du tampon phosphate 0.1 M à pH=7.4), 20 μL d'une solution d'AChE (concentration finale 0.037 U/mL, préparée dans le tampon phosphate) et 2.7 μL de solution contenant le composé à étudier dans du DMSO. Le contrôle négatif est préparé de la même manière en remplaçant le composé à étudier par du DMSO. La réaction enzymatique est initiée par addition de 20 μL d'une solution d'ATCI (0.21 mM dans l'eau bi-distillée). Le volume final du milieu réactionnel est de 270 μL . Les microplaques sont agitées durant 3 secondes et l'augmentation d'absorbance à 412 nm est mesurée après 6 minutes d'incubation à 25 °C en utilisant un lecteur de microplaques. La galantamine hydrobromide et la donépézil sont souvent utilisées pour le contrôle positif. Le pourcentage d'inhibition (I%) est calculé selon l'équation suivante :

$$I\% = 100 \times \frac{\text{Absorbance control} - \text{Absorbance produit}}{\text{Absorbance Control}}$$

➤ **Annexe N°2 : Identifiant, IC₅₀ et référence bibliographique de chaque inhibiteur de l'AChE retenu dans la chimiothèque conçue.**

ID	IC ₅₀ (μ M)	Réf
01	0.0473	[48]
02	0.1998	[48]
03	0.4868	[48]
04	0.5270	[48]
05	0.6170	[48]
06	0.7520	[48]
07	0.7739	[48]
08	0.8243	[48]
09	1.0780	[48]
10	1.3470	[48]
11	5.2260	[48]
12	6.8510	[48]
13	20.5200	[48]
14	0.16	[49]
15	201.52	[49]
16	205.55	[49]
17	301.01	[49]
18	0.005	[50]
19	0.25	[50]
20	5.22	[50]
21	0.68	[51]
22	0.74	[51]
23	8.67	[51]
24	9.72	[51]
25	10.58	[51]
26	27.13	[51]
27	60.82	[51]
28	86.56	[51]
29	0.47	[52]
30	0.62	[52]
31	0.74	[52]
32	1.01	[52]
33	2.08	[52]
34	226	[52]
35	268	[52]
36	591	[52]
37	58.2	[53]
38	25.37	[53]
39	13.00	[53]
40	1.03	[53]
41	20.10	[53]

42	2.55	[53]
43	3.45	[53]
44	62.23	[53]
45	38.17	[53]
46	1.35	[53]
47	25.44	[53]
48	30.76	[53]
49	56.36	[53]
50	7.76	[53]
51	3.30	[53]
52	2.12	[53]
53	0.475	[53]
54	0.947	[53]
55	0.842	[53]
56	0.363	[53]
57	8.02	[53]
58	0.807	[53]
59	1.31	[53]
60	1.15	[53]
61	2.27	[53]
62	0.940	[53]
63	37.3	[53]
64	1.79	[53]
65	7.21	[53]
66	6.30	[53]
67	0.723	[53]
68	8.44	[53]
69	24.2	[53]
70	12.63	[53]
71	0.882	[53]
72	8.72	[53]
73	9.43	[53]
74	2.00	[54]
75	2.51	[54]
76	2.51	[54]
77	1.00	[54]
78	2.51	[54]
79	6.34	[54]
80	6.30	[54]
81	10	[54]
82	3.98	[54]
83	10	[54]

Annexes

84	7.9	[54]
85	1.77	[54]
86	1.77	[54]
87	39.8	[54]
88	10	[54]
89	25.11	[54]
90	2.00	[54]
91	2.5	[54]
92	2.00	[54]
93	3.16	[54]
94	3.98	[54]
95	5.62	[54]
96	2.51	[54]
97	0.058	[55]
98	0.035	[55]
99	0.357	[55]
100	29.2	[55]
101	5.41	[55]
102	2.15	[55]
103	31	[55]
104	2.85	[55]
105	0.786	[55]
106	3.89	[55]
107	0.027	[55]
108	10.7	[55]
109	11.2	[55]
110	0.985	[55]
111	0.064	[55]
112	0.041	[55]
113	3.12	[55]
114	5.96	[55]
115	5.72	[56]
116	9.09	[56]
117	9.40	[56]
118	11.37	[56]
119	15.92	[56]
120	17.26	[56]
121	17,58	[56]
122	30.42	[56]
123	32.43	[56]
124	35.08	[56]
125	0.122	[57]
126	0.193	[57]
127	0.226	[57]
128	0.338	[57]
129	0.191	[57]
130	0.309	[57]

131	0.169	[57]
132	0.071	[57]
133	0.234	[57]
134	0.058	[57]
135	0.105	[57]
136	0.045	[57]
137	0.158	[57]
138	0.223	[57]
139	0.00404	[57]
140	0.00088	[57]
141	0.00067	[57]
142	0.00027	[57]
143	0.00513	[57]
144	0.00216	[57]
145	0.0026	[57]
146	0.00106	[57]
147	0.0116	[57]
148	0.0215	[57]
149	3.03	[57]
150	0.03	[57]
151	0.0173	[57]
152	0.00811	[57]
153	1.87	[57]
154	0.0203	[57]
155	0.42	[57]
156	0.393	[57]
157	0.1	[57]
158	0.02	[57]
159	0.028	[57]
160	0.094	[57]
161	0.01	[57]
162	0.76	[57]
163	0.027	[57]
164	0.082	[57]
165	0.013	[57]
166	3.86	[57]
167	0.486	[57]
168	0.036	[57]
169	6.7	[57]
170	9.89	[57]
171	5.51	[57]
172	0.056	[57]
173	0.142	[57]
174	0.61	[57]
175	0.038	[57]
176	3.43	[57]
177	0.0076	[58]

Annexes

178	0.0044	[58]
179	12.3	[58]
180	9.9	[58]
181	10.5	[58]
182	4.8	[58]
183	14.9	[58]
184	5.9	[58]
185	6.5	[58]
186	2.5	[58]
187	7.8	[58]
188	6.7	[58]
189	9.8	[58]
190	1.5	[58]
191	9.5	[58]
192	0.019	[59]
193	0.069	[59]
194	0.152	[59]
195	0.204	[59]
196	0.229	[59]
197	0.236	[59]
198	0.315	[59]
199	0.332	[59]
200	3.279	[59]
201	5.986	[59]
202	0.38	[60]
203	1.2	[60]
204	1.4	[60]
205	1.5	[60]
206	2.9	[60]
207	3.1	[60]
208	3.3	[60]
209	3.5	[60]
210	0.20	[60]
211	0.54	[60]
212	1.3	[60]
213	2.0	[60]
214	21.4	[60]
215	36.0	[60]
216	0.0471	[61]
217	0.00125	[61]
218	0.00044	[61]
219	0.0153	[61]
220	0.00146	[61]
221	0.214	[61]
222	0.0041	[61]
223	0.017	[61]
224	0.0049	[61]

225	0.0103	[61]
226	0.0052	[61]
227	0.0066	[61]
228	0.0128	[61]
229	0.677	[61]
230	0.59	[61]
231	0.6534	[61]
232	0.677	[61]
233	0.744	[61]
234	0.0294	[61]
235	0.2576	[61]
236	0.1034	[61]
237	0.59	[62]
238	0.62	[62]
239	0.89	[62]
240	1.3	[62]
241	2.5	[62]
242	2.6	[62]
243	2.9	[62]
244	4.1	[62]
245	6.7	[62]
246	8.0	[62]
247	8.5	[62]
248	13	[62]
249	14	[62]
250	15	[62]
251	16	[62]
252	22	[62]
253	27	[62]
254	28	[62]
255	172.2	[63]
256	471.7	[63]
257	335.1	[63]
258	175.0	[63]
259	14.10	[64]
260	9.23	[64]
261	31.30	[64]
262	100.09	[64]
263	0.0003	[65]
264	0.00686	[65]
265	1.09	[65]
266	0.0445	[65]
267	0.18	[65]
268	0.34	[65]
269	1.14	[65]
270	8,64	[66]
271	6,58	[66]

Annexes

272	13,7	[66]
273	4,05	[66]
274	0,639	[66]
275	5,99	[66]
276	10,95	[66]
277	16,21	[66]
278	0,704	[66]
279	0,034	[66]
280	0,055	[66]
281	0,336	[66]
282	65,3	[66]
283	25,2	[66]
284	31,69	[66]
285	25,06	[66]
286	36,40	[66]
287	173,49	[66]
288	26,69	[66]
289	28,0	[66]
290	30,4	[66]
291	12,7	[66]
292	11,0	[66]
293	7,6	[66]
294	172	[66]
295	4,970	[66]
296	9,59	[66]
297	5,360	[66]
298	0,248	[66]
299	1,240	[66]
300	4,670	[66]
301	11,6	[66]
302	10,96	[66]
303	74,28	[66]
304	23,79	[66]
305	19,69	[66]
306	79,33	[66]
307	37,9	[66]
308	20,6	[66]
309	5,16	[66]
310	3,2	[66]
311	6,67	[66]
312	100,2	[66]
313	85,6	[66]
314	6,47	[66]
315	30,4	[66]
316	33,13	[66]
317	37,8	[66]
318	19,9	[66]

319	8,37	[66]
320	22,3	[66]
321	1,63	[66]
322	1,29	[66]
323	0,72	[66]
324	0,093	[66]
325	0,560	[66]
326	0,599	[66]
327	0,070	[66]
328	0,068	[66]
329	0,004	[66]
330	0,171	[66]
331	93,6	[66]
332	96	[66]
333	0,047	[66]
334	0,122	[66]
335	0,037	[66]
336	1,61	[66]
337	0,103	[66]
338	0,126	[66]
339	9,0	[67]
340	0,086	[67]
341	0,021	[67]
342	0,111	[67]
343	4,0	[67]
344	0,028	[67]
345	0,014	[67]
346	0,073	[67]
347	26	[67]
348	66	[67]
349	14	[67]
350	0,33	[67]
351	0,0076	[67]
352	4,5	[67]
353	4,5	[67]
354	7,4	[67]
355	12	[67]
356	1,5	[67]
357	0,021	[67]
358	0,1955	[68]
359	1,2243	[68]
360	1,4526	[68]
361	0,122	[68]
362	1,5374	[68]
363	0,5907	[68]
364	1,3008	[68]
365	1,301	[68]

Annexes

366	0.6182	[68]
367	0.2216	[68]
368	0.8409	[68]
369	0.1204	[68]
370	0.33	[68]
371	0.034	[68]
372	0.8069	[68]
373	0.54	[69]
374	0.76	[69]
375	0.026	[69]
376	0.00047	[69]
377	0.472	[69]
378	0.33	[69]
379	0.00046	[69]
380	0.086	[69]
381	0.12	[69]
382	0.44	[69]
383	0.00016	[69]
384	0.8	[69]
385	3.65	[69]
386	0.076	[69]
387	1.6	[69]
388	1.47	[69]
389	0.00011	[69]
390	0.00046	[69]
391	2.42	[70]
392	5.20	[70]
393	9.50	[70]
394	21.63	[70]
395	16.05	[70]
396	11.44	[70]
397	66.95	[70]
398	47.07	[70]
399	91.08	[70]
400	14.90	[70]
401	29.73	[70]
402	34.81	[70]
403	37.55	[70]
404	74.79	[70]
405	83.41	[70]
406	81.05	[71]
407	37.74	[71]
408	18.27	[71]
409	41.16	[71]
410	20.55	[71]
411	7.89	[71]
412	36.33	[71]

413	17.31	[71]
414	14.28	[71]
415	56.42	[71]
416	10.65	[71]
417	20.94	[71]
418	5.78	[71]
419	9.10	[71]
420	2.04	[71]
421	1.34	[71]
422	13.5	[72]
423	21.0	[72]
424	10.0	[72]
425	8.2	[72]
426	36	[72]
427	0.551	[73]
428	7.16	[73]
429	2.77	[73]
430	267	[73]
431	0.181	[73]
432	4.57	[73]
433	0.327	[73]
434	4.23	[73]
435	7.504	[74]
436	8.565	[74]
437	1.170	[74]
438	5.048	[74]
439	1.022	[74]
440	4.281	[74]
441	0.360	[74]
442	0.397	[74]
443	6.067	[74]
444	0.215	[74]
445	0.684	[74]
446	1.096	[74]
447	0.340	[74]
448	0.470	[74]
449	0.215	[74]
450	7.11	[75]
451	9.05	[75]
452	10.58	[75]
453	21.58	[75]
454	27.88	[75]
455	13.68	[75]
456	40.46	[75]
457	70.50	[75]
458	370.78	[75]
459	294.44	[75]

Annexes

460	0.149	[76]
461	0.147	[76]
462	0.145	[76]
463	0.14	[76]
464	0.138	[76]
465	0.131	[76]
466	0.144	[76]
467	0.12	[76]
468	0.119	[76]
469	0.118	[76]
470	0.114	[76]
471	0.112	[76]
472	0.107	[76]
473	0.116	[76]
474	0.0239	[77]
475	0.0239	[77]
476	0.0225	[77]
477	0.0218	[77]

478	0.0201	[77]
479	0.0197	[77]
480	0.0192	[77]
481	0.0191	[77]
482	0.0188	[77]
483	0.0261	[77]
484	0.0258	[77]
485	0.0228	[77]
486	0.0232	[77]
487	0.0219	[77]
488	0.0213	[77]
489	0.0222	[77]
490	0.0192	[77]
491	0.0191	[77]
492	0.0188	[77]
493	0.0175	[77]
494	0.0243	[77]
495	0.0234	[77]

➤ **Annexe N°3 : Le code source des quatre fichiers de la création du site web**

- **accueil.php :**

```
<!DOCTYPE html>
<html>
<head>
  <title>accueil</title>
  <meta charset="utf-8">
  <style type="text/css">
    html{
      margin:10px 225px;
      /*padding: 20px;*/
      background-image: url('telum3.jpg');
      background-repeat: no-repeat;
      background-attachment: fixed;
      background-size:100%100%;
    }

    body{
      margin:120px 120px;
      padding:20px 80px;
      background-image: url('telum2.jpg');
      background-repeat: no-repeat;
      background-attachment: fixed;
      background-size:100%100%;
    }

    p{
      text-align: center;
      font-size:20px;
    }

    p#ok1{
      text-align: left;
      color: red;
    }

    p.ok3{
      font-size:30px;
    }

    p#ok2{
      text-align: right;
      color: red;
    }

    input {
      width:30%;
      padding:12px 20px;
      border:2px solid black;
      border-radius:4px;
      background-color:#3CBC8D;
      color: black;
    }
  </style>
</head>
</html>
```

```

        </style>
</head>
<body>
    <body text="black">
        
        <p>REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE</p>
        <p>MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE</p>
        <p>UNIVERSITE MENTOURI, CONSTANTINE</p>
        <p>Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie</p>
        <p>Département De Biologie Appliquée</p>
        <p>Master 2 Bioinformatique</p>
        <p class="ok3">Mémoire</p>
        <p class="ok3">Création de base de donnée pour construire une
chimio-théque (de ligands)</p>
        <p id="ok1">Réalisé par :<br>CHERFI SKANDER<br>DEBCHI
YAHIA</p>

        <center><form action="bioinf.php" target="_blank"><input
type="submit" value="Aller a La Base De Donnée"/></form></center>

        <p id="ok2">PROMOTION~2019/2020~</p>
</body>
</html>

```

- **bioinf.php :**

```

<?php

define('PER_PAGE', 10);
// $MODE_ADMIN=0;
$MODE_ADMIN=isset($_GET['mod']) ? $_GET['mod'] : 0;

$pdo=new PDO('mysql:host=localhost; dbname=chimiotheque;' , 'root',
'', [
PDO::ATTR_DEFAULT_FETCH_MODE=> PDO::FETCH_ASSOC,
PDO::ATTR_ERRMODE=> PDO::ERRMODE_EXCEPTION
] );

$query="SELECT * FROM molecule";
$queryCount="SELECT count(num) as count FROM molecule";
$params=[];

// recherche
if(!empty($_GET['q']))
{
    $query.=" WHERE num LIKE :num";
    // $queryCount .= " WHERE num LIKE :num";
    $params['num']="%" . $_GET['q'] . "%";
}

//Pagination

```

```
$page=(int) (isset($_GET['p']) ?$_GET['p'] :1);
$offset=( $page-1)*PER_PAGE;
```

```
$query.=" LIMIT ".PER_PAGE ." OFFSET $offset";
```

```
$statement=$pdo->prepare($query);
$statement->execute($params);
$molecules=$statement->fetchAll();
```

```
$statement=$pdo->prepare($queryCount);
$statement->execute($params);
$count=(int)$statement->fetch()["count"];
$pages=ceil($count/PER_PAGE);
```

```
//dd($molecules)
?>
```

```
<!DOCTYPE html>
<html lang="en">
  <head>
    <meta charset="utf-8">
    <meta name="viewport" content="width=device-width,
initial-scale=1.0">
    <meta http-equiv="X-UA-Compatible" content="ie=edge">
    <link rel="stylesheet"
href="https://stackpath.bootstrapcdn.com/bootstrap/4.5.0/css/bootstr
ap.min.css" integrity="sha384-
9aIt2nRpC12Uk9gS9baDl411NQApFmC26EwAOH8WgZl5MYXxFfc+NcPb1dKGj7Sk"
crossorigin="anonymous">
    <title> Data base</title>
  </head>
  <body class="p-4">

    <?phpif($MODE_ADMIN==1):?>
    <a
href="?<?=http_build_query(array_merge($_GET,['mod'=>0])) ?>"
style="float: right;"> Passer en mode utilisateur </a>
    <?phpelse:??>
    <a
href="?<?=http_build_query(array_merge($_GET,['mod'=>1])) ?>"
style="float: right;"> Passer en mode administrateur </a>
    <?phpendif?>

    <h1 > Molécules</h1>

    <form action="" class="mb-4">
      <div class="form-group">
        <input type="text" class="form-control" name="q"
placeholder="Recherche par ID"
value="?<?=htmlentities(isset($_GET['q']) ?$_GET['q'] :null) ?>">
      </div>
      <button class="btn btn-primary" > Recherche</button>
```



```

</form>

<form action="add.php" class="mb-4">
  <?phpif($MODE_ADMIN==1):?>
    <button class="btn btn-primary" style="float: right;" >
Ajouter</button>
  <?phpendif?>
</form>

  <table class="table table-striped" valign="middle" >
    <thead>
      <tr>
        <?phpif($MODE_ADMIN==1):?>
        <th> ::</th>
        <?phpendif?>
        <th> ID</th>
        <th> ic50 (µm)</th>
        <th> Chemdraw(.cdx)</th>
        <th> Mol file 3000(.mol)</th>
        <th> Sybyle2(.mol2)</th>
        <th> Protein data bank(.pdb)</th>
        <th> SD file(.sdf)</th>
        <th> Smile(.smi)</th>
        <th> Structure 2D</th>
        <th> Structure 3D</th>

      </tr>
    </thead>
    <tbody>
      <?phpforeach($moleculesas$molecule):?>
        <tr>
          <?phpif($MODE_ADMIN==1):?>
            <td><a
href="delete.php?<?=http_build_query(array_merge($_GET, ['d'=>$molecule['num']]))?>" >Supprimer</a></td>
          <?phpendif?>
            <td> #<?=$molecule['num']?></td>
            <td><?=$molecule['ic50']?></td>

            <td>
              <a href=<?='/edsa-
bioinf/files/cdx/' . $molecule['num'] . '.cdx'?><?=$molecule['num'] . '.cdx'?></a>

            </td>
            <td>
              <a target="_blank"
href=<?='/edsa-
bioinf/files/mol/' . $molecule['num'] . '.mol'?><?=$molecule['num'] . '.mol'?></a>

            </td>
            <td>
              <a target="_blank"
href=<?='/bioinf/files/mol2/' . $molecule['num'] . '.mol2'?><?=$molecule['num'] . '.mol2'?></a>

```

```

                </td>
                <td>
                    <a
href=<?='/bioinf/files/pdb/' . $molecule['num'] . '.pdb'?><?=$molecule[
'num'] . '.pdb'?></a>
                </td>
                <td>
                    <a target="_blank"
href=<?='/bioinf/files/sdf/' . $molecule['num'] . '.sdf'?><?=$molecule[
'num'] . '.sdf'?></a>
                </td>
                <td>
                    <a href=<?='/edsa-
bioinf/files/smi/' . $molecule['num'] . '.smi'?><?=$molecule['num'] . '.s
mi'?></a><br>
                    <?phpechofile_get_contents(
'http://127.0.0.1/edsa-bioinf/files/smi/' . $molecule['num'] . '.smi'
?)>
                </td>
                <td>
                    <a target="_blank"
href=<?='/bioinf/files/Str2D/' . $molecule['num'] . '.png'?><?=$molecul
e['num'] . '.png'?></a><br/>
                    <?phpecho''?>
                </td>
                <td>
                    <a target="_blank"
href=<?='/bioinf/files/Str3D/' . $molecule['num'] . '.jpg'?><?=$molecul
e['num'] . '.jpg'?></a>
                    <?phpecho''?>
                </td>
            </tr>
            <?phpendforeach?>
        </tbody>
    </table>

    <?phpif($pages>1&&$page>1):?>
        <a
href="<?=http_build_query(array_merge($_GET, ['p'=>$page-1])) ?>"
class="btn btn-primary"><-Page précédente </a>
    <?phpendif?>

    <?phpif($pages>1&&$page<$pages):?>
        <a
href="<?=http_build_query(array_merge($_GET, ['p'=>$page+1])) ?>"
class="btn btn-primary"> Page suivante-></a>
    <?phpendif?>
</body>
</html>

```

- **add.php :**

```

<!DOCTYPE html>
<html lang="en">
<head>
<meta charset="utf-8">
<meta name="viewport" content="width=device-width, initial-
scale=1.0">
<meta http-equiv="X-UA-Compatible" content="ie=edge">
<link rel="stylesheet"
href="https://stackpath.bootstrapcdn.com/bootstrap/4.5.0/css/bootstr
ap.min.css" integrity="sha384-
9aIt2nRpC12Uk9gS9baDl411NQApFmC26EwAOH8WgZl5MYyxFfc+NcPb1dKGj7Sk"
crossorigin="anonymous">
<title> Data base</title>
</head>
<body class="p-4">

<h1 > Ajouter une nouvelle molécule</h1>

<form method="post" enctype="multipart/form-data" action="add.php"
class="mb-4">

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">ID *</label>
<input name="ID" type="text" class="form-control"
id="exampleInputEmail1" placeholder="Enter ID">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">IC50 *</label>
<input name="MolIc50" type="text" class="form-control"
id="exampleInputEmail1" placeholder="Enter IC50">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">Chemdraw(.cdx) *</label>
<input name="MolChem" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">Mol file3000(.mol) *</label>
<input name="MolFile3" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">Sybyle2(.mol2) *</label>
<input name="MolSy2" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">Protein data bank(.pdb) *</label>
<input name="MolPDB" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">

```

```

<label for="exampleInputEmail1">SD file(.sdf) *</label>
<input name="MolSdf" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">Smile(.smi) *</label>
<input name="MolSmi" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">2D image structure *</label>
<input name="Mol2D" type="file" class="inputFile">
</div>

<div class="form-group">
<label for="exampleInputEmail1">3D image structure *</label>
<input name="Mol3D" type="file" class="inputFile">
</div>

<button type="submit" name="valider" class="btn btn-primary"
style="float: right;">Ajouter</button>
</form>

<form action="bioinf.php"><input type="submit" value="Retour"/>
</form>
<?php
if (isset ($_POST['valider']))
{
// Check if a file has been uploaded
$ID=$_POST['ID'];
$MolIc50=$_POST['MolIc50'];
//      $Mol2D=$_POST['Mol2D'];
//      $Mol3D=$_POST['Mol3D'];

if(isset($ID)&&isset($MolIc50)&&isset($_FILES['MolChem'])&&isset($_FILES['MolFile3'])&&isset($_FILES['MolSy2'])&&isset($_FILES['MolPDB'])&&isset($_FILES['MolSdf'])&&isset($_FILES['MolSmi'])&&isset($_FILES['Mol3D'])&&isset($_FILES['Mol2D']))
{
// Make sure the file was sent without errors
if((($_FILES['MolChem']['error'] ==0)&&($_FILES['MolFile3']['error'] ==0)&&($_FILES['MolSy2']['error'] ==0)&&($_FILES['MolPDB']['error'] ==0)&&($_FILES['MolSdf']['error'] ==0)&&($_FILES['MolSmi']['error'] ==0)&&($_FILES['Mol3D']['error'] ==0)&&($_FILES['Mol2D']['error'] ==0))
{
$base=mysqli_connect ('localhost', 'root', '', 'chimiotheque');
mysqli_select_db ($base,'chimiotheque') ;

// Gather all required data

$nameChem=$base->real_escape_string($_FILES['MolChem']['name']);
$mimeChem=$base->real_escape_string($_FILES['MolChem']['type']);

```

```

$dataChem=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['MolChem']['tmp_name']));
$sizeChem=intval($_FILES['MolChem']['size']);

$nameMFile=$base->real_escape_string($_FILES['MolFile3']['name']);
$mimeTypeMFile=$base->real_escape_string($_FILES['MolFile3']['type']);
$dataMFile=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['MolFile3']['tmp_name']));
$sizeMFile=intval($_FILES['MolFile3']['size']);

$nameSy2=$base->real_escape_string($_FILES['MolSy2']['name']);
$mimeTypeSy2=$base->real_escape_string($_FILES['MolSy2']['type']);
$dataSy2=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['MolSy2']['tmp_name']));
$sizeSy2=intval($_FILES['MolSy2']['size']);

$namePDB=$base->real_escape_string($_FILES['MolPDB']['name']);
$mimeTypePDB=$base->real_escape_string($_FILES['MolPDB']['type']);
$dataPDB=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['MolPDB']['tmp_name']));
$sizePDB=intval($_FILES['MolPDB']['size']);

$nameSdf=$base->real_escape_string($_FILES['MolSdf']['name']);
$mimeTypeSdf=$base->real_escape_string($_FILES['MolSdf']['type']);
$dataSdf=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['MolSdf']['tmp_name']));
$sizeSdf=intval($_FILES['MolSdf']['size']);

$nameSmi=$base->real_escape_string($_FILES['MolSmi']['name']);
$mimeTypeSmi=$base->real_escape_string($_FILES['MolSmi']['type']);
$dataSmi=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['MolSmi']['tmp_name']));
$sizeSmi=intval($_FILES['MolSmi']['size']);

$name2d=$base->real_escape_string($_FILES['Mol2D']['name']);
$mimeType2d=$base->real_escape_string($_FILES['Mol2D']['type']);
$data2d=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['Mol2D']['tmp_name']));
$size2d=intval($_FILES['Mol2D']['size']);

$name3d=$base->real_escape_string($_FILES['Mol3D']['name']);
$mimeType3d=$base->real_escape_string($_FILES['Mol3D']['type']);
$data3d=$base->real_escape_string(file_get_contents($_FILES
['Mol3D']['tmp_name']));
$size3d=intval($_FILES['Mol3D']['size']);

$sql='INSERT INTO molecule (num,ic50)
VALUES ( '.$ID.', "'.$MolIc50.'" );
    mysqli_query ($base,$sql) ordie ('Erreur SQL !'.$sql.'  


```

```
if (move_uploaded_file($_FILES["MolChem"]["tmp_name"],
$target_file)) {
echo"The file ".basename($_FILES["MolChem"]["name"])." has been
uploaded.";
}
else
{
echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
}

$target_dir="files/mol/";
$target_file=$target_dir.$ID.'.mol' ;
if (move_uploaded_file($_FILES["MolFile3"]["tmp_name"],
$target_file)) {
echo"The file ".basename($_FILES["MolFile3"]["name"])." has been
uploaded.";
}
else
{
echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
}

$target_dir="files/mol2/";
$target_file=$target_dir.$ID.'.mol2' ;
if (move_uploaded_file($_FILES["MolSy2"]["tmp_name"], $target_file))
{
echo"The file ".basename($_FILES["MolSy2"]["name"])." has been
uploaded.";
}
else
{
echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
}

$target_dir="files/pdb/";
$target_file=$target_dir.$ID.'.pdb' ;
if (move_uploaded_file($_FILES["MolPDB"]["tmp_name"], $target_file))
{
echo"The file ".basename($_FILES["MolPDB"]["name"])." has been
uploaded.";
}
else
{
echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
}

$target_dir="files/sdf/";
$target_file=$target_dir.$ID.'.sdf' ;
if (move_uploaded_file($_FILES["MolSdf"]["tmp_name"], $target_file))
{
echo"The file ".basename($_FILES["MolSdf"]["name"])." has been
uploaded.";
}
else
{
echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
```

```

    }

    $target_dir="files/smi/";
    $target_file=$target_dir.$ID.'.smi' ;
    if (move_uploaded_file($_FILES["MolSmi"]["tmp_name"], $target_file))
    {
    echo"The file ".basename( $_FILES["MolSmi"]["name"])." has been
    uploaded.";
    }
    else
    {
    echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
    }

    $target_dir="files/Str2D/";
    $target_file=$target_dir.$ID.'.png' ;
    if (move_uploaded_file($_FILES["Mol2D"]["tmp_name"], $target_file))
    {
    echo"The file ".basename( $_FILES["Mol2D"]["name"])." has been
    uploaded.";
    }
    else
    {
    echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
    }

    $target_dir="files/Str3D/";
    $target_file=$target_dir.$ID.'.jpg' ;
    if (move_uploaded_file($_FILES["Mol3D"]["tmp_name"], $target_file))
    {
    echo"The file ".basename( $_FILES["Mol3D"]["name"])." has been
    uploaded.";
    }
    else
    {
    echo"Sorry, there was an error uploading your file.";
    }
    echo'<span style="color:#3af24b;text-align:center;">The molecule has
    been succesfully added!</span>';
    }
    else
    {
    echo'<span style="color:#ffaaae;text-align:center;">Please unsure
    that all the required fields are correctly filled!</span>';
    }
    }
    else
    {
    echo'<span style="color:#ffaaae;text-align:center;">Please unsure
    that all the required fields are correctly filled!</span>';
    }
    }
    }
    ?>

</body>
</html>

```

- **delete.php :**

```
<?php
if (isset($_GET['d']))
{

$IDtoDel=$_GET['d'];
    $base=mysqli_connect ('localhost', 'root', '', 'chimiotheque');
    mysqli_select_db ($base, 'chimiotheque') ;
    // Gather all required data

    $sql='DELETE FROM molecule WHERE num='.$IDtoDel;

    mysqli_query ($base,$sql) or die ('Erreur SQL !'.$sql.'  
echo'<span style="color:#3af24b;text-align:center;">La molécule avec
ID: '.$IDtoDel.' a été supprimé avec succès!</span>';

}
else
{
    echo'<span style="color:#ffaaae;text-align:center;">Veuillez
vous assurer que tous les champs obligatoires sont correctement
remplis!</span>';
}

?>
<p><form action="bioinf.php"><input type="submit"
value="Retour"/></form></p>
```




Résumés

Résumé

Les bases de données biologiques sont le meilleur moyen de préserver et d'organiser de nombreuses informations et données biologiques différentes, pour le monde de la recherche, car elles permettent d'économiser beaucoup d'efforts et de ressources, ainsi que de réduire le temps de travail en laboratoire. Elles peuvent être utilisées pour l'abondance de particules testées en laboratoire, et les techniques de modélisation *in silico*.

La maîtrise par l'étudiant ou le chercheur de laboratoire de la méthode de création de bases de données locales liées à la spécialisation de son travail, augmente la maîtrise des travaux de laboratoire ou de recherche bibliographique et réduit les travaux inutiles ou répétitifs.

L'objectif de notre travail est de créer une base de donnée spécifique à des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, cible thérapeutique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : Base de données biologiques, Inhibiteurs d'acétylcholinestérase, Maladie d'Alzheimer, Modélisation *in Silico*.

Abstract

Biological databases are the best way to preserve and organize a lot of different biological information and data, for the research world, as it saves a lot of effort and resources, as well as reducing time. laboratory work. It can be used for the abundance of particles tested in the laboratory, and *in silico* modeling techniques.

The mastery by the student or the laboratory researcher of the method of creating local databases linked to the specialization of his work, increases the mastery of laboratory work or bibliographic research and reduces unnecessary or repetitive work.

The objective of our work is to create a database specific to acetylcholinesterase inhibitors, therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease.

Key words: Biological databases, Acetylcholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, *In Silico* modeling.

ملخص

قواعد البيانات البيولوجية هي أفضل طريقة لحفظ وتنظيم الكثير من المعلومات والبيانات البيولوجية المختلفة لعالم البحث، لأنها توفر الكثير من الجهد والموارد، فضلاً عن تقليل وقت العمل في المختبر. يمكن استخدامه لوفرة الجسيمات المختبرة في المختبر وفي تقنيات نمذجة السيليكو.

إن إتقان الطالب أو الباحث المخبري لطريقة إنشاء قواعد بيانات محلية مرتبطة بتخصص عمله يزيد من إتقانه للعمل المخبري أو البحث البيولوجي، ويقلل من الأعمال غير الضرورية أو المتكررة. الهدف من عملنا هو إنشاء قاعدة بيانات خاصة بمتبذات أستيل كولينستيراز، وهو هدف علاجي لعلاج مرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: قواعد البيانات البيولوجية، متبذات أستيل كولينستيراز، مرض الزهايمر، نمذجة السيليكو.

Conception d'une chimiothèque dédiée pour le criblage virtuel sur l'Acétylcholinestérase.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Bioinformatique.

Résumé

Les bases de données biologiques sont le meilleur moyen de préserver et d'organiser de nombreuses informations et données biologiques différentes, pour le monde de la recherche, car elles permettent d'économiser beaucoup d'efforts et de ressources, ainsi que de réduire le temps de travail en laboratoire. Elles peuvent être utilisées pour l'abondance de particules testées en laboratoire, et les techniques de modélisation *in silico*.

La maîtrise par l'étudiant ou le chercheur de laboratoire de la méthode de création de bases de données locales liées à la spécialisation de son travail, augmente la maîtrise des travaux de laboratoire ou de recherche bibliographique et réduit les travaux inutiles ou répétitifs.

L'objectif de notre travail est de créer une base de donnée spécifique à des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, cible thérapeutique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : Base de données biologiques, Inhibiteurs d'acétylcholinestérase, Maladie d'Alzheimer, Modélisation *in Silico*.

Jury d'évaluation :

- | | | |
|------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| ➤ Président de jury : | HAMIDECHI M.A | Prof. UFM. Constantine 1. |
| ➤ Encadreur : | DAAS M.S. | MCB. UFM. Constantine 1. |
| ➤ Examineur : | CHEHILI H | MCB. UFM. Constantine 1. |
| ➤ Co-encadreur : | MOKRANI E-H | MAA. UFM. Constantine 1. |

Date de soutenance : 17/09/2020