

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث 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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine :
Science de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé :

**Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la Glycogen synthase
kinase 3 β pour le traitement de la maladie d'Alzheimer**

Présenté et soutenu par :

Le : 14/07/2021

- LARABA Ali
- CHELLALI Ramzi

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Mr. CHIKHI A.* (Professeur à UFM Constantine 1)

Encadrant : *Mr. MOKRANI E.H.* (Maitre de Conférences B à UFM Constantine 1).

Examinatrice : *Mme. TENIOU S.* (Maitre assistante A à UFM Constantine 1).

**Année universitaire
2020 – 2021**



Remerciements

Nous remercions tout d'abord Allah tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail. Car l'homme propose mais Dieu dispose. Seigneur, veille toujours diriger nos pas.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur

Monsieur MOKRANI E.H (maitre de Conférences 'B' à l'Université Frères Mentouri

Constantine 1) qui nous a dirigé ce travail avec une grande

rigueur scientifique. Nous lui remercions profondément pour ses encouragements et sa disponibilité à tout instant. Le chemin aurait été beaucoup plus ardu sans sa présence. Puissiez-vous trouver notre profonde reconnaissance

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de notre jury

Monsieur CHIKHI A (Professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1), qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et d'apporter ses regards d'expert sur ce travail.

Madame TENIOUS (maitre assistante 'A' à l'Université Frères Mentouri Constantine 1) pour avoir accepté d'examiner ce travail

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire

Dédicace

A mon cher père « Zoubir »

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu
pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien
être.*

*Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma
formation.*

A ma chère maman « Assia »

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout
puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

A mes frères et sœur « Zaki, Chawki et Aya»

*Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.
Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

Je dédie ce modeste travail aussi

*A mon chère binôme **sidali** et sa famille.*

*A mes chères amis, Merci **Ghada, Samy, kenza, Hakou, Sami, Amine et Seif** pour toute
aide.*

A tous mes amis sans exception.

A mes chères collègues du cœur.

A toute la famille universitaire et surtout nos Professeurs

A tous ce qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

CHELLALI Ramzi

Dédicace

*A mon cher père « Mohamed Larbi » et mon oncle « Mohamed Sghir »
Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu
pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien
être.*

*Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma
formation.*

*A ma chère maman « Gamra » et ma chère grand-mère « Nafisa Sakina »
Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes
études.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout
puissant, vous préserver et vous'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mes frères et sœur «Riyad , Mohamed Lyes, Meriem »
Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.
Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

Je dédie ce modeste travail aussi

*A mon chère binôme **Ramzi** et sa famille.*

*A mes chères amis, Merci **kenza, Chakib, hakou, Souheil, Lokmane, sami, samy,***

***Achref, boubaker** pour toute aide*

A tous mes amis sans exception.

A mes chères collègues du cœur.

A toute la famille universitaire et surtout nos Professeurs

A tous ce qui m'ont aidée de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

LARABA Sidali

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Revue bibliographique

Chapitre I : l'Alzheimer : état de l'art

1. Introduction.....	3
2. Epidémiologie.....	3
3. Facteurs de risques.....	4
4. Physiopathologie.....	4
5. Traitement.....	6
5.1 Les traitements actuels.....	6
5.2 Les traitements futurs.....	7
5.2.1 Traitement anti-amyloïde.....	7
5.2.2 Traitement anti-tau.....	7
5.2.2.1 La prévention de l'hyperphosphorylation de la protéine tau	8

Chapitre II : La glycogène synthase kinase-3 β

1. Introduction.....	10
2. Structure.....	10
3. Site actif.....	11
4. Rôle physiologique de la GSK3 β	13
5. Implication de la GSK3 β dans la MA.....	14
5.1 La GSK3- β et la formation des plaques d'amyloïde β	14
5.2 La GSK3 β et la phosphorylation de la protéine Tau.....	17
5.3 La GSK3- β et la neuro-inflammation.....	18

Chapitre III : La conception de médicaments assistée par ordinateur

1. Introduction.....	20
2. Les types de la conception de médicaments assistée par ordinateur.....	20
2.1 Les méthodes basées sur la structure.....	20
2.2 Les méthodes basées sur les ligands.....	20
3. Docking moléculaire.....	21
4. Evolution des méthodes du docking moléculaire.....	22
5. Outils du docking moléculaire.....	23
5.1 Récepteur.....	23
5.2 Ligands.....	23
5.3 Les programmes.....	24
5.3.1 FlexX.....	25

Partie pratique

Chapter IV : Materials and methods

1. Validation of docking protocol.....	26
1.2 RMSD.....	26
1.3 Correlation test.....	26
2. Protein structure preparation.....	27
3. Tideglusib analogues generation.....	27
4. Molecular docking study.....	28
5. ADME filtering.....	28

Chapter V : Results and discussions

1. Validation of docking protocol.....	29
1.1 RMSD test.....	29
1.2 Correlation test.....	30
2. Docking study of TD and its derivatives.....	31
3. ADME prediction.....	37

Conclusion.....	40
-----------------	----

Références bibliographiques

Annexe

Résumé

Liste des Figures

Figure 1: Les caractéristiques pathologiques déterminantes de la maladie d'Alzheimer.....	5
Figure 2: Structure de la Tideglusib.....	9
Figure 3: La structure globale de GSK3 β complexée avec un analogue de l'ATP	11
Figure 4: La liaison du ligand de référence à la GSK3 β (PDB : 1Q5K).....	13
Figure 5: La régulation de l'activité de la GSK3 β	14
Figure 6: Représentation schématique du métabolisme de l'APP par les voies amyloïdogènes et non amyloïdogènes.....	15
Figure 7: Perturbation du métabolisme de l'A β par la GSK3- β	16
Figure 8: La GSK3- β perturbe le métabolisme de la protéine tau.....	18
Figure 9: Implication de GSK-3 β dans la MA	19
Figure 10: Schéma représentatif des deux types de conception de médicaments assistée par ordinateur	21
Figure 11: Principe général d'un programme de docking	22
Figure 12: Proposed substitution sites within Tideglusib.....	27
Figure 13 : Results of the RMSD test given in percent (%).....	29
Figure 14 : Superposition of ligand TMU given by X-ray crystallography (colored in bleu) and by molecular docking using FlexX (colored in green).....	30
Figure 15 : Correlation curve between the experimental activities (Log IC ₅₀) and binding energy values of 46 GSK3 β inhibitors.....	30
Figure 16 : The different interactions of TD within GSK3 β binding pocket (the hydrogen bond is shown in dotted line and the hydrophobic interactions are shown in green lines).....	36
Figure 17 : The different interactions of compound B6 (A) and compound B39 (B) within GSK3 β binding pocket, hydrogen bonds are shown in dotted lines and hydrophobic interactions are shown in green lines.....	36
Figure 18 : Illustration of the positioning of compounds B6 (A) and compound B39 (B) within the binding pocket of GSK3 β	37

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Principaux programmes de docking moléculaire	24
Table 02 : Chemical groups added to TD.....	28
Table 03 : Structure and score of compounds obtained from mono-substitution.....	31
Table 04 : Structure and score of compounds obtained from bi-substitution.....	34
Table 05 : Structure and score of compounds obtained from bi-substitution.....	34
Table 06 : Physicochemical properties.....	39
Table 07 : Pharmacokinetic properties.....	39

Liste des abréviations

MA: Maladie d'Alzheimer.

A β : β -amyloïde.

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé.

CHU : Centre Hospitalo Universitaire.

APP : La protéine précurseur d'amyloïde.

PSEN1: Presenilin 1.

PSEN2 : Presenilin 2.

FDA : Food and Drug Administration.

AChE : L'enzyme Acétylcholinestérase.

NMDA: N-méthyl-D-aspartate .

NFTs : Enchevêtrements Neurofibrillaires.

GSK- 3 β : Glycogène Synthase Kinase 3-beta.

GSK-3 : Glycogène Synthase Kinase 3.

MAPK : Protéines Kinases Activées par Mitogène.

SNC: Système Nerveux Central.

ADP : Adenosine Di-phosphate.

ATP : Adenosine Triphosphate.

PDB : Protein Data Bank.

Ap-1 : Activator Protein 1.

c-myc : Cellular Myelocytomatosis.

p53 : Protein 53.

BACE-1 : Beta-secretase 1.

NFK- β : Nuclear Factor Kappa.

PS1 : Presenilin 1.

MAP: Protéine Associées aux Microtubules.

IL-6 : l'interleukine-6.

IL-1 β : l'interleukine-1 β .

IL-8 : l'interleukine-8.

TNF- α : Nécrose tumorale alpha.

IL-10 : l'interleukine-10.

QSAR: Relations Quantitatives Structure Activité

ADN : Acide Desoxyribose Nucleique.

ARN : Acide ribonucléique.

3D : 3 Dimensional.

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire.

Å : Angstrom.

AD : Alzheimer's disease.

BBB: Blood-Brain Barrier permeability.

Coca 2 : human colorectal adenocarcinoma.

GI : gastrointestinal absorption.

HBA : hydrogen bond acceptor.

HBD : hydrogen bond donor.

IC50: Inhibitory concentration 50.

LogP : Octanol/water partition coefficient.

MW : Molecular weight

r : Coefficient of the linear correlation.

RBN : Rotatable bonds.

RMSD : Root mean square deviation.

TD : Tideglusib.

TPSA : polar surface area.

VMD: Visual Molecular Dynamics.

Introduction générale |

Introduction générale

La recherche de nouvelles substances pour combattre les maladies et les anomalies affectants l'être humain est presque aussi fondamental que la recherche de la nourriture et de l'abri. Cependant, la maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des maladie a qui aucun traitement curatif n'est encore disponible (Sharma *et al.* 2019). Elle représente un énorme enjeu de santé publique touchant environ 47 millions de personnes dans le monde (Wolters *et al.* 2020).

Malheureusement, les traitements mis en application actuellement pour cette maladie ne sont que symptomatiques et ne parviennent pas à empêcher la progression de la maladie. Pour cela le développement des thérapies curatives est devenu une priorité majeure (Vaz and Silvestre 2020).

Selon les approches traditionnelles, la mise sur le marché d'un nouveau médicament est un processus extrêmement complexe et risqué exigeant beaucoup de temps et de ressources financières. On parle d'une moyenne estimée de 10 à 15 ans pour un coût approximatif de 800 millions à 1,8 milliard de dollars. Avec le développement des outils informatiques de hautes performance et la disponibilité de larges banques de données biologiques, la quasi-totalité des industries pharmaceutiques et des organismes de recherche scientifique ont adopté les techniques de conception de médicament assistées par ordinateur tel que la modélisation par docking moléculaire (Macalino *et al.* 2015). Cette approche permet de simuler l'orientation et les interactions d'un ligand donné à l'égard de sa cible biologique (Menchaca *et al.* 2020) (Sethi *et al.* 2019).

L'objectif du présent travail consiste à utiliser cette approche en vue de contribuer à la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs de la Glycogène synthase kinase 3 β (GSK3 β). Il s'agit d'une enzyme ubiquitaire, qui est hyperactive chez les patients atteints de la MA (De Simone *et al.* 2020). Ainsi, cette enzyme est à l'origine de l'hyper-phosphorylation de la protéine Tau, qui sous sa forme phosphorylée, s'accumule au niveau cytoplasmique dans les neurones et provoque la perte de l'intégrité neuronale (Lauretti *et al.* 2020). Par conséquent, l'inhibition de cette enzyme réduit l'hyper-phosphorylation de la protéine tau et limite les troubles neurologiques rencontrés lors de la MA (Llorens-Martín *et al.* 2014).

Au préalable, la fiabilité du logiciel de docking moléculaire FlexX a été évaluée par deux tests. Le test RMSD (*Root Mean Square Deviation*) qui représente la déviation de la conformation du ligand donnée par docking vis-à-vis de celle de référence existante dans la

PDB. Ce test a été suivi d'une vérification visuelle des superpositions générées. Le deuxième test consiste à calculer le coefficient de corrélation linéaire entre l'énergie de liaison des ligands de la GSK3 β estimée *in silico* par docking moléculaire et leur IC₅₀ déterminée *in vitro*.

Afin d'identifier de nouveaux inhibiteurs de la GSK3 β , nous avons mené une série de modifications sur la structure du seul candidat médicament inhibant cette enzyme à savoir la Tideglusib. Les composés issus de ces substitutions ont fait l'objet des calculs de docking moléculaire afin de faire ressortir les inhibiteurs potentiels à l'égard de la cible.

En fin, les composés ayant présentés les meilleurs scores de docking moléculaire ont été explorés davantage en vérifiant leurs propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques.

Chapitre I : L'Alzheimer : état de l'art |

1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est le trouble neurodégénératif progressif et irréversible le plus dévastateur, touchant principalement les personnes âgées. Cette maladie est le type de démence le plus courant et le plus redouté, représentant environ 70 % de tous les cas de démence et affichant des épidémies dramatiques dans le monde entier (Chia and Manap 2018). La démence est un terme générique qui décrit une variété de maladies et de conditions qui se développent lorsque les neurones du cerveau meurent ou ne fonctionnent plus normalement (Thies and Bleiler 2013).

La MA est considérée comme étant une maladie spécifique du cerveau, elle se caractérise principalement par la détérioration de la mémoire et de la capacité cognitive (Chia and Manap 2018) liées à la présence de plaques A β (β -amyloïde), des enchevêtrements neurofibrillaires et d'inflammation neurale, dont l'ensemble de ces pathologies conduit à la mort neuronale (Tublin *et al.* 2019). Ce dysfonctionnement neuronal provoque des altérations dans la mémoire, le comportement, le raisonnement, puis la capacité d'une personne à exercer des fonctions corporelles de base telles que la marche et la déglutition (Thies and Bleiler 2013).

2. Epidémiologie

À l'heure actuelle, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 47 millions de personnes dans le monde vivent avec une démence (Wolters *et al.* 2020), avec environ 4,6 millions de nouveaux cas sont enregistrés chaque année (El-Metwally *et al.* 2019). En raison du vieillissement rapide des populations, ce nombre devrait tripler au cours des 30 prochaines années pour atteindre 141 millions (Wolters *et al.* 2020).

La plupart des cas de démence sont dus à la maladie d'Alzheimer, représentant 60 à 80 % de l'ensemble des cas. Cette maladie touchant principalement les sujets âgés (>65 ans) (Calabrò *et al.* 2021) a trouvé sa place parmi les huit principales complications sanitaires dans le monde (Sharma *et al.* 2019) avec 44 millions de personnes atteintes en 2015. Les données épidémiologiques de la dernière décennie ont mis en évidence une forte augmentation de l'incidence de la MA (Calabrò *et al.* 2021) et le nombre de cas est estimé d'atteindre les 115 millions d'individus d'ici 2050 (El-Metwally *et al.* 2019).

Au niveau national, les chiffres ne cessent d'augmenter. D'après une étude muni au niveau du CHU de Blida, la prévalence de la MA chez les patients âgés de 65 ans et plus est estimée à

200 000 cas en 2017 (AMALOU and AREZKI 2018). En revanche, on compte près de 100 000 cas de patient atteint de la MA en 2004 pour la même tranche d'âge (Chibat and Guechiri 2015).

Financièrement parlant, l'état Algérien dépense plus d'un milliard de centime pour la prise en charge et le transfert d'un atteint de la MA à l'étranger. Ces chiffres alarmants expliquent en partie les raisons ayant motivé notre intérêt pour la MA (Mokrani 2020).

3. Facteurs de risques

Les données épidémiologiques étayaient l'hypothèse qui suggère que des facteurs vasculaires et d'autres liés au mode de vie étaient associés au développement de la MA (Solfrizzi *et al.* 2014), notamment : l'Âge, l'hypertension, l'obésité, les facteurs génétiques, la résistance à l'insuline et le traumatisme du cerveau (Silva *et al.* 2019).

- a) **Âge** : La MA peut être classée selon l'âge d'apparition des premiers symptômes. La MA précoce touche les personnes de moins de 65 ans, et représente environ 4 à 6 % des cas, tandis que la MA tardive touche les personnes de 65 ans ou plus (Silva *et al.* 2019).
- b) **Résistance à l'insuline** : Elle augmente le risque d'effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires, comme dans le cas de la MA (Luchsinger and Mayeux 2004).
- c) **Facteurs génétiques** : environ 70 % du risque de cette maladie peut être attribué à la génétique. La MA précoce survient habituellement en raison de mutations dans les gènes APP, PSEN1 et PSEN2 (gènes de la protéine précurseur amyloïde, preseniline 1 et preseniline 2, respectivement). Plus de 30 mutations dominantes ont déjà été trouvées dans le gène APP et sont associées à environ 15% des cas de MA autosomique dominante à début précoce. Les mutations du gène PSEN1 sont associées à 80% des cas de MA précoce, tandis que 5% des cas sont associés à des mutations PSEN 2 (Silva *et al.* 2019).
- d) **Traumatismes cérébraux** : la MA peut être accéléré par les traumatismes et les lésions cérébrales graves, (celles qui entraînent une perte de conscience permanente ou prolongée ou une amnésie) (Edwards Iii *et al.* 2019).

4. Physiopathologie

Cliniquement, la MA se manifeste par une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives dont les premiers symptômes sont notamment la difficulté à se souvenir de conversations, de noms ou d'événements récents. Au fur et à mesure que la maladie progresse,

les déficiences cognitives tendent à s'empirer et de nouveaux symptômes apparaissent tel que : les troubles de la communication et de la confusion, les changements de comportement, le mauvais jugement. En outre, les patients deviendront le plus souvent passifs et dépressifs, rendant de plus en plus difficile l'accomplissement de leurs activités quotidiennes (Vaz and Silvestre 2020) (Lauretti *et al.* 2020).

Même avec plus de cent ans d'histoire, cette maladie multifactorielle ne bénéficie pas d'une clarification complète de sa pathogenèse. Elle présente plusieurs caractéristiques notamment la diminution de la taille de l'hippocampe et du cortex cérébral (atrophie) (dos Santos *et al.* 2018), l'inflammation cérébrale, la perte de neurones cholinergiques, l'accumulation extracellulaire de plaques d'amyloïde- β (composées de peptides d'amyloïde- β) et d'enchevêtrements neuro-fibrillaires (composés de la protéine tau hyperphosphorylée) (**Figure1**), conduisant à une perte neuronale importante (dos Santos *et al.* 2018) (Atri 2019).

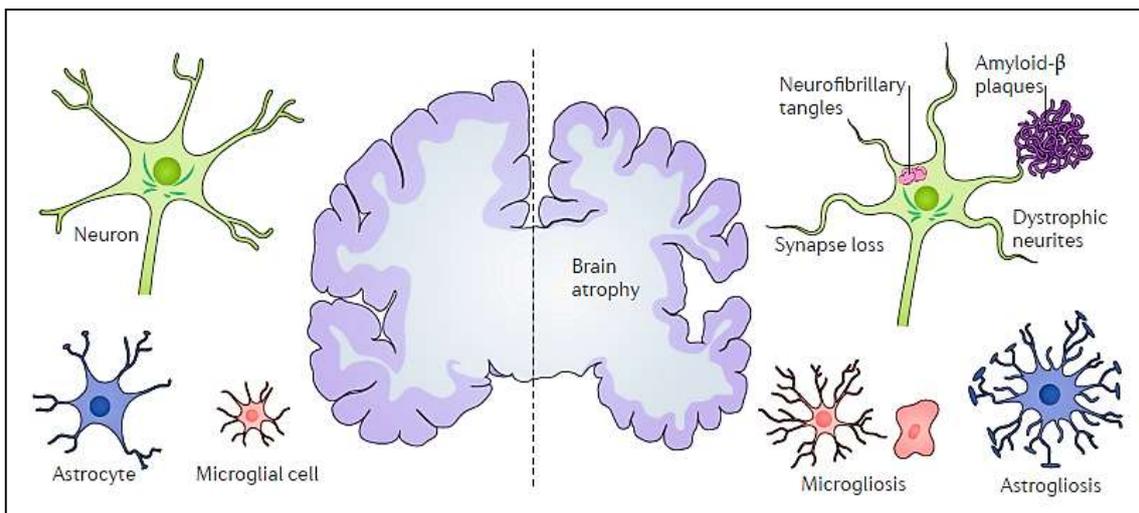


Figure 1: Les caractéristiques pathologiques déterminantes de la maladie d'Alzheimer. Sur le plan anatomique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par une atrophie du cerveau associée à une perte de synapses et de neurones. Au niveau microscopique, on observe un dépôt de plaques d'amyloïde- β extracellulaires et d'enchevêtrements neuro-fibrillaires intra-neuronaux, en association avec des neurites dystrophiques et une perte de synapses, ainsi qu'une microgliose et une astrogliose (Congdon and Sigurdsson 2018).

L'hypothèse cholinergique (Atri 2019) ainsi que l'hypothèse amyloïde β ($A\beta$) sont au centre des recherches depuis près de trois décennies. Selon cette dernière, la protéine précurseur de l'amyloïde qui est normalement clivée par la α -sécrétase est transformée de façon anormale par la β et γ secrétases, ce qui entraîne un déséquilibre entre la production et l'élimination du

peptide A β . Par conséquent, ces peptides s'agrègent spontanément en oligomères et s'unissent pour former des fibrilles insolubles qui se déposent finalement en plaques d'amyloïde- β (Kumar *et al.* 2015).

En ce qui concerne les enchevêtrements neurofibrillaires, il s'agit de structures fibrillaires intra-cytoplasmiques dans les neurones, formées par une protéine appelée « **Tau** ». Physiologiquement, la fonction principale de cette protéine est de stabiliser les microtubules. Elle se lie à ces derniers et présente un certain nombre de molécules de phosphate qui lui sont attachées. Au cours de la MA, le mécanisme de phosphorylation de la protéine Tau est altéré pour des raisons qui ne sont pas entièrement claires, et cela conduit à une augmentation anormale de la phosphorylation (par des protéines kinases), qui à son tour provoque le détachement des protéines Tau des microtubules.

Les protéines Tau détachées et hyperphosphorylées ont tendance à s'assembler pour former des structures filamenteuses qui s'agrègent à leur tour et forment les enchevêtrements neurofibrillaires insolubles (Calabrò *et al.* 2021). Par conséquent la stabilisation des microtubules est perturbée, ce qui entraîne une forme et un fonctionnement anormal des neurones tout en interrompant la communication entre les neurones (Baranowska-Wójcik and Szwajgier 2020).

5. Traitement

5.1 Les traitements actuels

Malgré les efforts déployés au cours des dernières décennies, aucun traitement curatif n'a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la MA. Depuis 2003 et jusqu'à ce jour, seuls quatre médicaments sont utilisés, trois d'entre eux sont des inhibiteurs de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) (donépézil, galantamine et rivastigmine) (Vaz and Silvestre 2020), dont leur principe est basé sur l'hypothèse cholinergique qui explique l'induction du dysfonctionnement cognitif et d'autres symptômes de la MA par la perte de neurones cholinergiques. Ces inhibiteurs réduisent la dégradation physiologique de l'acétylcholine par l'AChE afin d'améliorer la neurotransmission cholinergique (Atri 2019).

Le quatrième médicament est un antagoniste des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (mémantine), son mécanisme d'action est encore peu clair, mais il est supposé réduire l'effet neurotoxique excitateur du glutamate.

Cependant, ces médicaments sont symptomatiques, ne présentent que des améliorations limitées dans la gestion des symptômes et n'empêchent pas la détérioration progressive de la cognition. De ce fait, le développement de thérapies visant à modifier la progression de la MA est devenu une priorité majeure (Vaz and Silvestre 2020).

5.2 Les traitements futurs

Ce sont des thérapies ayant un potentiel pour modifier la progression de la MA. Ils ciblent essentiellement les deux caractéristiques pathologiques de cette maladie : les plaques amyloïdes (A β) et les enchevêtrements neurofibrillaires (NFTs) (Vaz and Silvestre 2020).

5.2.1 Traitement anti-amyloïde

La progression de la MA ralentie s'il y aura une réduction des niveaux d'A β et du dépôt de plaques amyloïdes (Vaz and Silvestre 2020). Pour cela, trois approches ont été étudiées comme thérapie anti-amyloïde (Atri 2019): (1) la réduction de la production d'A β (inhibiteurs de la sécrétase : inhibiteurs de la gamma [γ]-sécrétase, et inhibiteurs de la β -sécrétase), (2) la réduction de la quantité de plaques d'A β via des inhibiteurs d'agrégation et (3) la promotion de la clairance d'A β via une immunothérapie active ou passive.

La plupart des médicaments candidats ciblant l'A β n'ont pas réussi à montrer leur efficacité dans les essais cliniques de stade avancé, ce qui a généré un certain degré de scepticisme à l'égard de cette stratégie, d'où l'attention dirigée vers la taupathie ces dernières années (Vaz and Silvestre 2020).

5.2.2 Traitement anti-tau

La protéine tau possède un rôle important dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules du cytosquelette. L'hyperphosphorylation de cette dernière conduit à son détachement des microtubules et par conséquent son agrégation et formation des enchevêtrements neurofibrillaires (Muralidar *et al.* 2020). Ce dysfonctionnement est considéré comme l'une des causes primaires de la MA. De plus, la sévérité des troubles cognitifs dans cette maladie est fortement corrélée à la présence ou à l'accumulation de la protéine tau qu'à celle de l'A β .

Les thérapies anti-tau comprennent quatre approches : (1) la promotion de la clairance de la protéine tau,(2) la prévention de l'agrégation de la protéine tau,(3) la stabilisation des

microtubules et (4) la prévention de l'hyperphosphorylation de la protéine tau, sur laquelle nous nous focaliserons dans le présent travail (Vaz and Silvestre 2020).

5.2.2.1 La prévention de l'hyperphosphorylation de la protéine tau

Plusieurs protéines kinases sont impliquées dans la phosphorylation de la protéine tau. Parmi lesquelles on cite la glycogène synthase kinase 3-beta (GSK-3 β) qui semble avoir le rôle le plus important dans ce processus. Son inhibition est considérée comme une stratégie rationnelle dans la lutte contre la MA (Vaz and Silvestre 2020).

De nombreuses classes d'inhibiteurs de GSK-3 β ont été identifiées, à titre d'exemple, le chlorure de lithium qui présente un grand potentiel en tant que thérapie modificatrice de la MA (Lauretti *et al.* 2020). Ce composé possède un effet inhibiteur faible et non spécifique de la GSK3- β qui peut réduire son activité d'environ 25 % sans effet indésirable à des doses thérapeutiques. Le chlorure de lithium inhibe la GSK3- β soit par la déplétion potassique ou par compétition avec les ions Mg²⁺ (Sharma *et al.* 2019). Ainsi, il a montré une réduction de la phosphorylation de la protéine tau suivie d'une amélioration des performances cognitives (Lauretti *et al.* 2020).

Plusieurs d'autres classes moléculaires ont également été rapportées ayant la capacité à réduire la phosphorylation de la protéine tau *in vitro* et *in vivo*, tel que : l'hyménialdisine, paullone, indirubins, l'inhibiteur AZD2558, l'inhibiteur AZD1080, maleimides, thiazoles... Cependant, l'administration chronique de ces derniers a été accompagnée par des effets secondaires importants (Sharma *et al.* 2019) (Lauretti *et al.* 2020).

A présent, la Tideglusib (**Figure 2**) est le seul inhibiteur de la GSK3- β qui a réussi à atteindre la phase II des essais cliniques pour le traitement de la MA et les études préclinique ont révélés des résultats positifs conduisant à la réduction de la phosphorylation de la protéine tau, du dépôt d'A β et de la perte neuronale. Cependant, lors de la phase II des essais cliniques portant sur des patients atteints de la MA légère à modérée, la Tideglusib a montré une bonne tolérance sans toutefois ralentir les troubles cognitifs ou fonctionnels (Vaz and Silvestre 2020) (Lauretti *et al.* 2020).

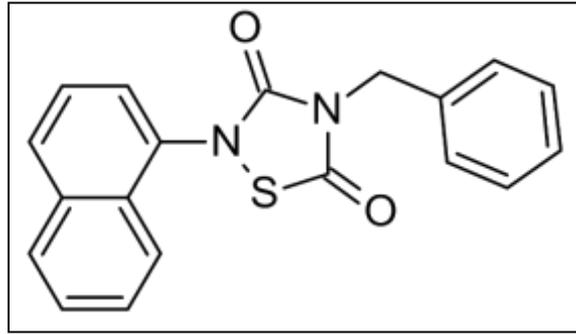


Figure 2 : Structure de la Tideglusib (Yang *et al.* 2020).

Chapitre II : La glycogène synthase kinase-3 β |

1. Introduction

Découverte en 1980, la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) appartient à la superfamille des protéines kinases activées par mitogène (MAPK) (De Simone *et al.* 2020), et connu pour sa nomenclature EC 2.7.1.37 (Aoki *et al.* 2004). C'est une enzyme ubiquitaire et constitutivement active dans les tissus non stimulés (De Simone *et al.* 2020). Les gènes codant cette dernière ont été identifiés dans chaque génome eucaryote étudié. Chez les mammifères, ces gènes sont localisés dans les chromosomes 19 et 3 (Lauretti *et al.* 2020) et codent pour deux isoformes : la GSK-3 α et la GSK-3 β . Ce sont deux protéines de 51 et 47 kDa dont leurs domaines présentent une homologie très élevée de 98%, avec une différence au niveau de leurs régions N et C terminal. En effet, cette différence de 4 kDa dans les masses protéiques est due principalement à la présence d'une région riche en glycine dans le domaine N-terminal de l'isoforme α (De Simone *et al.* 2020).

Dans le système nerveux central (SNC), la GSK3- β est la plus abondante et ses niveaux d'expression augmentent avec l'âge (Lauretti *et al.* 2020). Cette dernière est considérée comme la kinase de la protéine Tau la plus importante dans les neurones (Ogunleye *et al.* 2019) en raison de son implication dans la régulation de nombreux processus cellulaires de grande importance, agissant ainsi comme un élément clé qui contrôle plusieurs voies de signalisation. Le dérèglement de cette kinase se traduit par le développement du cancer, du diabète et, bien évidemment, de la maladie d'Alzheimer (Llorens-MarÃ-tin *et al.* 2014).

2. Structure

la GSK3 β est une sérine/thréonine kinase hautement conservée, responsable de l'ajout des groupements phosphates sur les résidus sérines et thréonine de nombreuses protéines cibles (Monteiro *et al.* 2018). Sur le plan structural, cette enzyme présente un pli kinase à trois domaines, un domaine β (résidus 23-133) à l'extrémité N-terminal contenant 7 Feuilletts bêta antiparallèles, un domaine α à l'extrémité C-terminal (résidus 137-343) et un petit extra-domaine situé après le domaine C-terminal (résidus 344-388) (**Figure 3**) (ter Haar *et al.* 2001). Les deux domaines α et β sont rattachés au résidu Arg96.

Il est possible de distinguer trois régions au sein de cette structure. Le site de fixation d'ATP, une boucle riche en glycine et une boucle d'activation. Le site de fixation de l'ATP lie

une molécule d'ADP aux résidus situés dans la zone de séparation entre les deux domaines principaux α et β . Cette molécule est utilisée lors de la phosphorylation des substrats.

Ainsi, La chaîne latérale du Lys85 qui interagit avec les groupes phosphoryles alpha et béta est conservée dans la plupart des protéines kinases et elle contribue à la stabilisation du groupe phosphoryle pendant la phosphorylation.

Pour assurer sa fonction, la GSK3- β adopte une conformation catalytique active par l'alignement des deux domaines β et α . Pour cela, elle utilise un ou deux résidus phosphorylés sur la boucle d'activation. Ces résidus lient le groupement phosphate du résidu phosphorylé sur la boucle d'activation, ce qui conduit à un bon alignement des deux domaines (ter Haar *et al.* 2001).

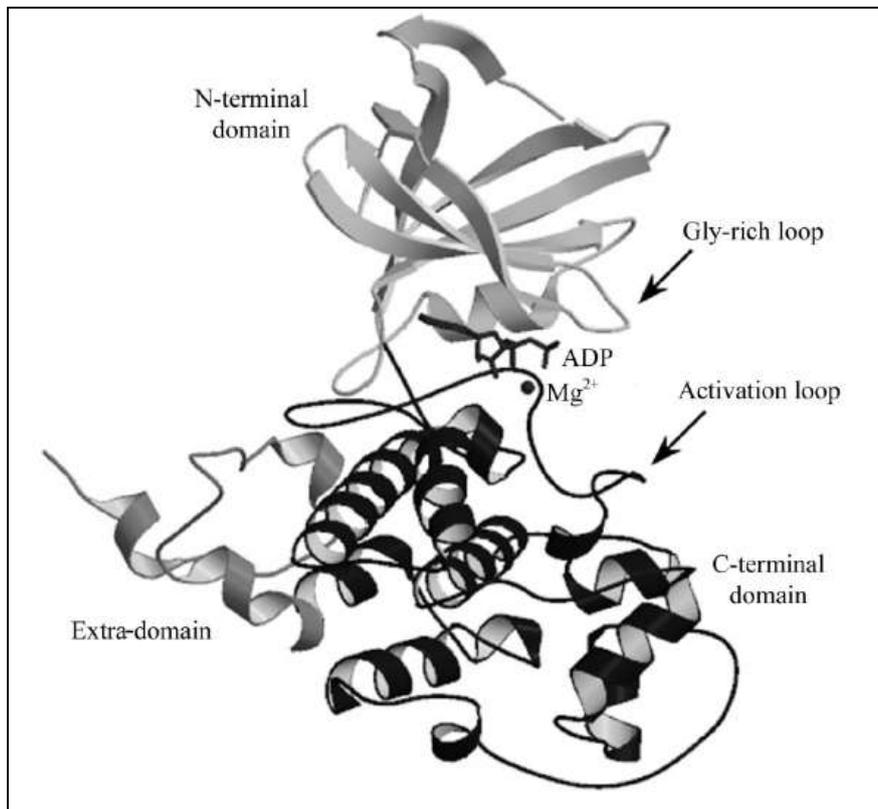


Figure 3 : la structure globale de GSK3 β complexée avec un analogue de l'ATP (Aoki *et al.* 2004).

3. Site actif

Au cours des années précédentes, différentes molécules ont été utilisées pour définir le site actif de la GSK3- β et les acides aminés qui le forment. Selon (Bhat *et al.* 2003) les acides aminés qui forment la poche du site actif sont les suivants : Val135, Asp133, Arg141, Lys60,

Val61, Ile62, Gly63, Val70, Gln72, Val82, Ala83, Ile84, Lys85, Val110, Leu132, Tyr134, Pro136, Glu137, Thr138, Gln185, Leu188, Cys199 et Asp200 (Bhat *et al.* 2003).

Cependant, certains de ces acides aminés jouent un rôle crucial dans la fonction catalytique de l'enzyme tel que la **Lys85**, **Glu97**, **Asp181** and **Asp200**, (Aoki *et al.* 2004) et d'autres sont impliqués dans les interactions avec le substrat.

Selon des études intensives sur les résidus spécifiques qui sont déterminants pour la sélectivité de la GSK3 β par rapport à d'autres kinases présentant une homologie proche, le transfert des protons (formation de liaisons hydrogène) et les interactions électrostatiques entre les deux résidus Val-135 et Asp-133, ont été mis en évidence pour l'inhibition du site actif (Ogunleye *et al.* 2019). Ces résultats ont été confirmés par le criblage virtuel de nombreux inhibiteurs puissants de la GSK3 β , mettant en avant la présence des interactions hydrogènes entre les atomes d'oxygène et d'azote présents dans ces inhibiteurs et l'oxygène du carbonyle de l'Asp133 et l'azote du squelette de Val135 qui font partie du site actif de l'enzyme (Bertrand *et al.* 2003).

De plus, l'analyse du complexe cristallographique GSK3 β -TMU (PDB ID : 1Q5K) (**Figure 4**), montre que le ligand est lié à l'intérieur de la poche d'ATP et forme trois interactions par liaison hydrogène avec les deux acides aminés Val135 et Tyr34. Ainsi, le cycle phényle de cet inhibiteur forme des interactions de type *Pi-Pi Stacking* avec le groupe guanidine de l'Arg141 (Bhat *et al.* 2003).

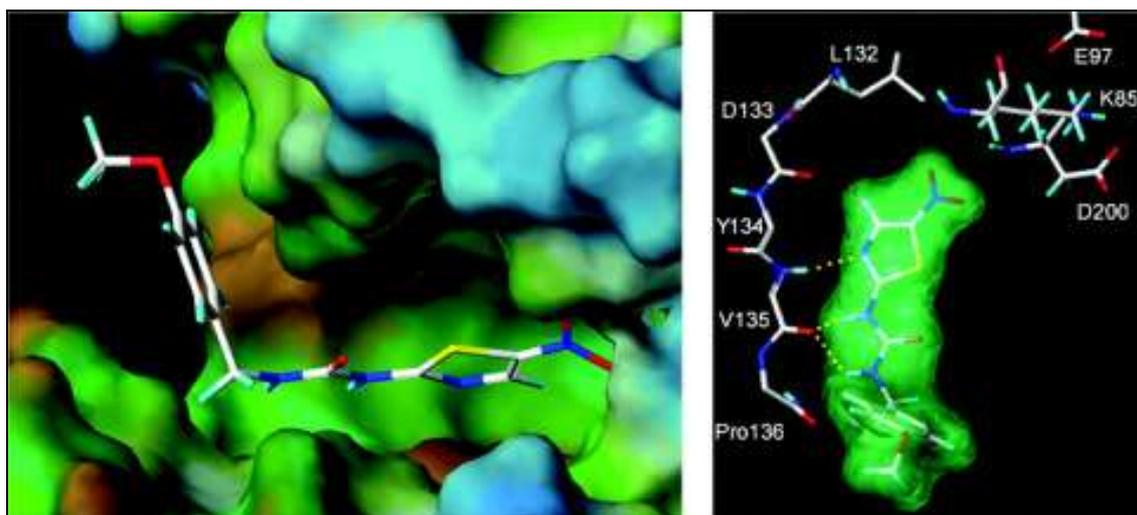


Figure 4 : La liaison du ligand de référence à la GSK3 β (PDB : 1Q5K). A gauche, la représentation de la surface de la poche de liaison de l'inhibiteur. A droite, les interactions entre le ligand et la protéine. Les liaisons hydrogène entre l'inhibiteur et la molécule de protéine sont représentées par des lignes jaunes. Des codes à une lettre sont utilisés pour les acides aminés (Bhat *et al.* 2003).

4. Rôle physiologique de la GSK3 β

La fonction métabolique de la GSK3 β a été décrite pour la première fois dans le métabolisme du glycogène, où elle phosphoryle la glycogène-synthase en réponse à l'insuline. Depuis lors, une multitude de fonctions pour cette enzyme a été identifiée (Salcedo-Tello *et al.* 2011).

La GSK3 β catalyse la phosphorylation des résidus sérine et thréonine d'un grand nombre de substrats impliqués dans la régulation de diverses fonctions telles que la croissance, la survie cellulaires, l'organisation du cytosquelette, les réponses immunitaires et le rythme circadien (De Simone *et al.* 2020). Bien que cette dernière soit principalement située dans le cytosol, elle est également présente dans les noyaux et les mitochondries, où elle est hautement activée par rapport au pool cytosolique. La GSK3 β nucléaire est impliquée dans la régulation de l'expression de divers gènes via de différents facteurs de transcription, tels que Ap-1, β -caténine, c-myc et p53 (Salcedo-Tello *et al.* 2011).

Les mécanismes contrôlant l'activité de cette enzyme sont complexes et dépendants de différentes voies de signalisation (De Simone *et al.* 2020). La GSK3 β est régulée par phosphorylation au niveau de résidus spécifiques dont les plus importants sont la sérine 9 et

389, responsables de l'inhibition de son activité kinase, ainsi que les résidus tyrosine 216 et 276, nécessaires pour son activation (**Figure 5**). Ces phosphorylations sont assurées par des tyrosines kinases ou par une autophosphorylation (Lauretti *et al.* 2020).

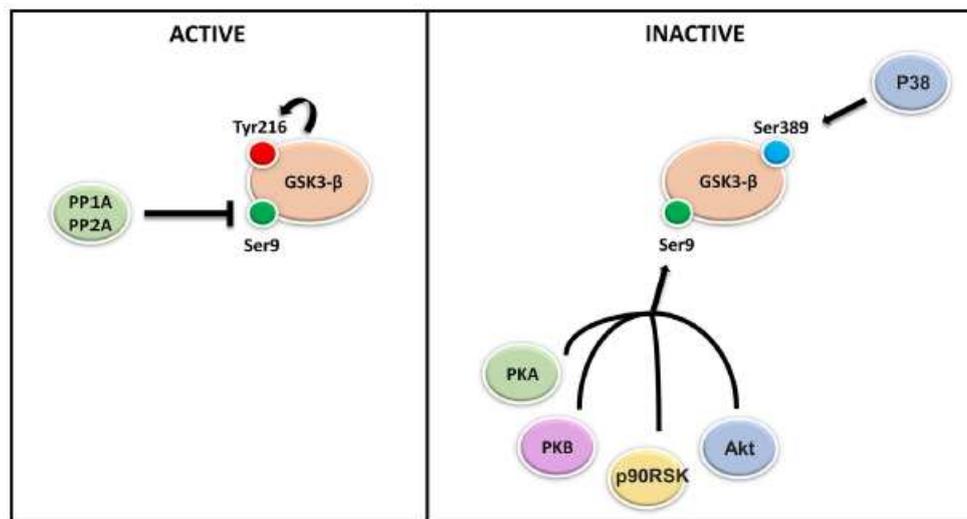


Figure 5 : la régulation de l'activité de la GSK3- β (Lauretti *et al.* 2020) .

Au niveau du cerveau, la GSK3 β représente le carrefour métabolique permettant de contrôler les mécanismes fondamentaux de la fonction neuronale, tels que la bioénergétique du cerveau, l'établissement des circuits neuronaux, et la modulation de la polarité, la survie et la prolifération neuronale (Salcedo-Tello *et al.* 2011)

5. Implication de la GSK3 β dans la MA

Au cours des dernières années, de nombreuses voies de signalisation associées à la neuropathologie de la MA ont été explorées, notamment celles de la GSK3- β (Lauretti *et al.* 2020). Cette dernière qui s'est montrée hyper active chez les patients atteints de la MA (De Simone *et al.* 2020), devient un acteur clé de la physiopathologie de cette maladie. Le dérèglement de la GSK3- β influence tous les principaux marqueurs de la MA, y compris la production d'amyloïde- β , la neuro-dégénérescence, la neuro-inflammation et essentiellement la phosphorylation de la protéine tau (Lauretti *et al.* 2020).

5.1 La GSK3- β et la formation des plaques d'amyloïde β

La formation des plaques d'amyloïde β est obtenue à partir de la protéine précurseur d'amyloïde (APP), qui est une protéine transmembranaire fortement exprimée dans le cerveau.

L'APP subit des modifications post-traductionnelles qui consistent à un clivage par diverses sécrétases et protéases, suivant deux voies principales : non amyloïdogène et amyloïdogène (**Figure 6**).

Au cours de la voie non amyloïdogène, ce précurseur est séquentiellement clivé par les α - et γ -sécrétases, donnant ainsi naissance à des fragments facilement dégradables. En revanche, lors de la voie amyloïdogène, l'APP est clivé par la β -sécrétase (BACE-1), générant un fragment associé à la membrane qui est par la suite libéré sous forme d'amyloïde β ($A\beta$) sous l'action des γ -sécrétases (Llorens-MarÃ-tin *et al.* 2014). Ce peptide s'accumule en dépôts dans le cerveau des patients atteints et forment ainsi les plaques d' $A\beta$, (Lauretti *et al.* 2020), conduisant au déclenchement des réponses inflammatoires, perturbant la communication cellulaire et enfin participant à l'apparition de la MA (Sharma *et al.* 2019).

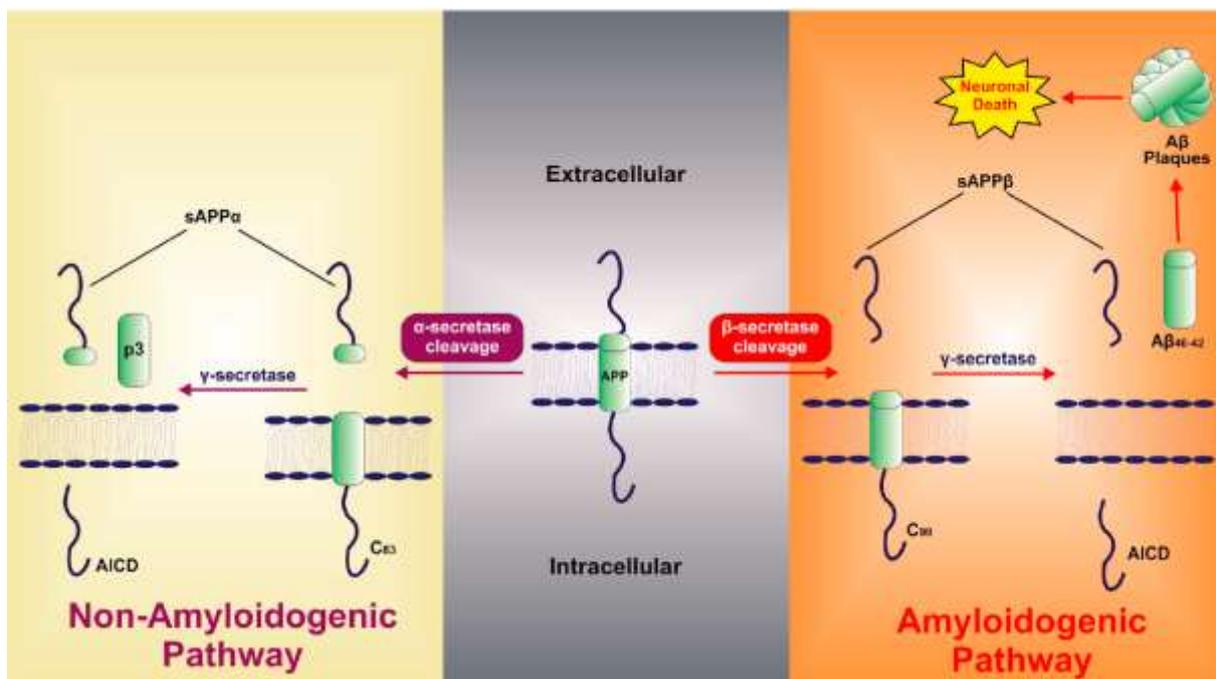


Figure 6: Représentation schématique du métabolisme de l'APP par les voies amyloïdogènes et non amyloïdogènes (Sharma *et al.* 2019).

Plusieurs études montrent que la GSK3- β soit capable de moduler la production et la réponse à l' $A\beta$, (Avila *et al.* 2010) par le biais de trois mécanismes différents :

1. Elle favorise l'expression du gène de la β -sécrétase via une régulation positive du facteur de transcription NFK- β . Des observations *in vitro* et *in vivo* ont révélé que l'activation de la GSK3- β est impliquée dans la translocation nucléaire de NFK- β et la liaison aux sites promoteurs de la β -sécrétase, ce qui entraîne ensuite une augmentation des taux de cette dernière et la production d'A β .
2. La sur-activation de GSK3- β module l'activité de la γ -sécrétase par la régulation de l'activité et de la localisation cellulaire de la PS1 (cofacteur de la γ -sécrétase). La phosphorylation de cette protéine par GSK3- β affecte la spécificité du substrat du complexe PS1/ γ -sécrétase. ce qui favorise la génération de l'A β (Lauretti *et al.* 2020).
3. La GSK3- β inhibe les composants du complexe α -sécrétase, et interférant ainsi avec les voie non amyloïdogène

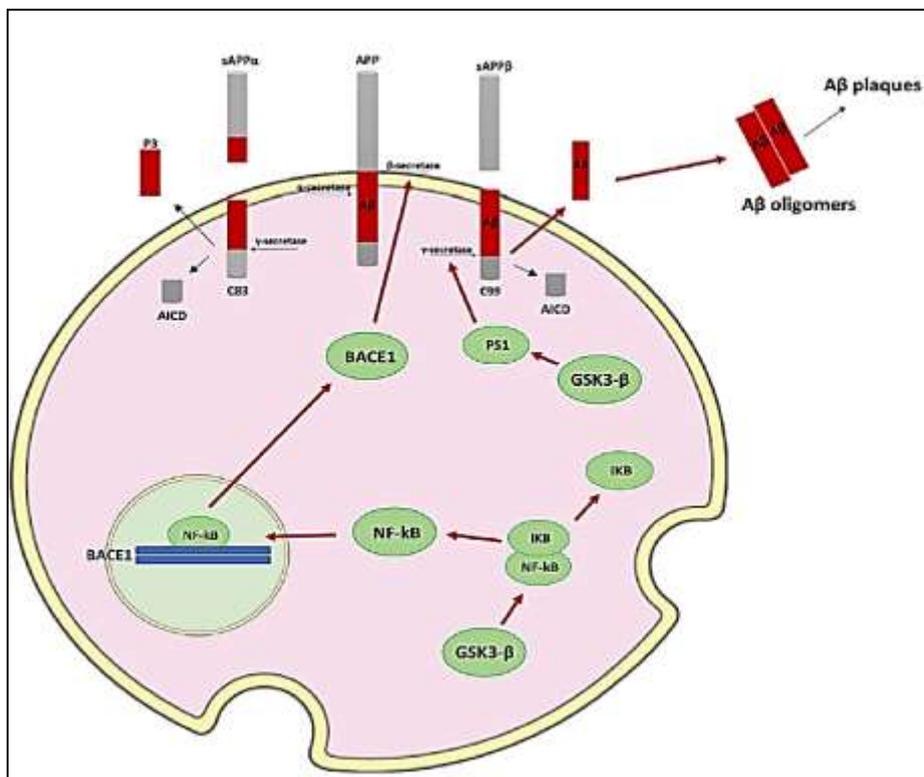


Figure 7: perturbation du métabolisme de l'A β par la GSK3- β (Lauretti *et al.* 2020).

En concordance avec cela, il a été constaté que l'inhibition de GSK-3 β réduit la production d'A β et diminue la neurotoxicité induite par A β dans les neurones en culture (Llorens-MarA-tin *et al.* 2014).

5.2. La GSK3 β et la phosphorylation de la protéine Tau

Au niveau des neurones, le réseau de microtubules présente une importance particulière dans le soutien de la fonction des axones. La formation et la stabilité de ces microtubules est assistée par des protéines dites protéine associées aux microtubules (MAP) (Llorens-MarA-tin *et al.* 2014) dont la plus importante est protéine tau, qui est un acteur fondamental (Sharma *et al.* 2019) assurant l'assemblage de la tubuline. L'affinité de la protéine Tau pour les microtubules, ainsi que sa fonction, dépendent principalement de son état de phosphorylation.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau est hyper-phosphorylée et s'accumule dans le cytoplasme, provoquant ainsi le désassemblage des microtubules, la perte de l'intégrité neuronale et la formation des enchevêtrements neurofibrillaires (Lauretti *et al.* 2020).

La protéine Tau possède 84 sites de phosphorylation comprenant 45 résidus sérines, 35 résidus thréonines, et 4 résidus tyrosines, (Sharma *et al.* 2019) .substrats de plusieurs kinases et phosphatases.

De nombreuses études sur l'hyper-phosphorylation de la protéine tau ont montré le déséquilibre kinase-phosphatase dans le cerveau, identifiant la GSK3- β comme une kinase majeure de la protéine tau qui pourrait être associée au développement de la MA (Lauretti *et al.* 2020).

La phosphorylation de la protéine tau médiée par la GSK3- β est observée dans les zones qui sont à proximité des domaines de liaison des microtubules et de leurs résidus d'acides aminés (Lauretti *et al.* 2020). Bien que la GSK-3 β phosphoryle au moins 36 résidus dans la protéine tau, les principaux sites de phosphorylation identifiés pour cette kinase sont la Ser199, Thr231, Ser396, et Ser413. Ainsi qu'une phosphorylation modérée de la Ser46, Thr50, et Ser202/ Thr205 a également été rapportée.

La forme hyper-phosphorylée de cette protéine acquiert la configuration de filaments hélicoïdaux appariés, cette forme constitue un dépôt agrégé, insoluble et très résistant à l'action

de phosphatases et des protéases. Ainsi, la suractivité de la GSK-3 β empêche l'acidification des lysosomes, un processus qui mène à une clairance inadéquate des protéines non fonctionnelles.

Par ailleurs, tous ces mécanismes ont été confirmés par le fait que le rétablissement des niveaux normaux d'activité de la GSK-3 β réduit l'hyper-phosphorylation de la protéine tau, limite la mort neuronale et supprime les déficits de mémoire, (Llorens-MarÃ-tin *et al.* 2014).

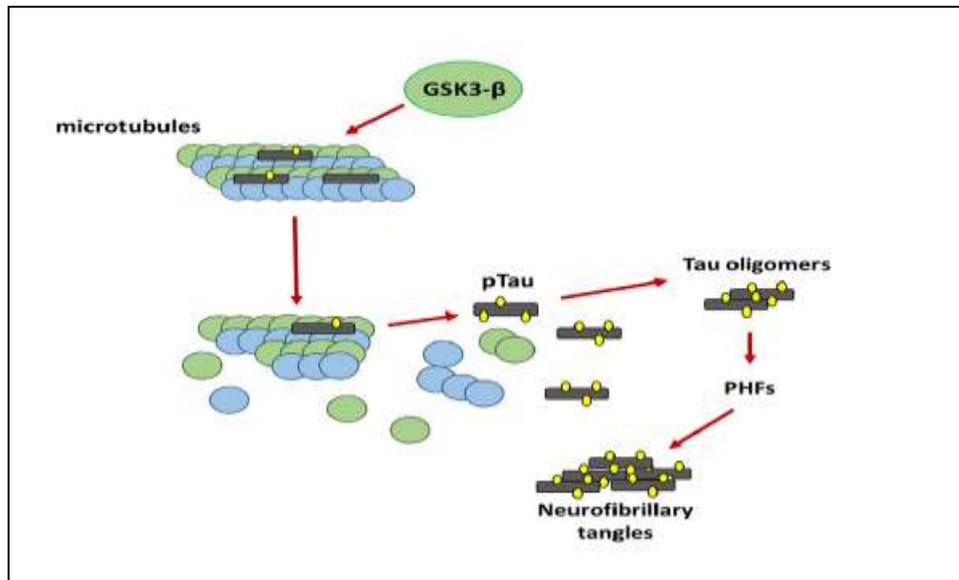


Figure 8: La GSK3- β perturbe le métabolisme de la protéine tau (Lauretti *et al.* 2020).

5.3. La GSK3- β et la neuro-inflammation

Le mécanisme physiopathologique de la MA n'est pas entièrement établi, mais l'inflammation semble être impliquée tout comme l'agrégation de l'A β et de la protéine tau. Selon des études épidémiologiques, l'utilisation à long terme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens supprime la progression de la MA et retarde son apparition, ce qui suggère qu'il existe une corrélation étroite entre la neuro-inflammation et la pathogenèse de la MA.

La neuro-inflammation joue un rôle essentiel dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives chroniques en général, et de la MA en particulier, expliquée par la présence d'un certain nombre de marqueurs de l'inflammation dans le cerveau tels que : l'augmentation des cytokines et des chimiokines inflammatoires, et l'accumulation de microglies activées dans les régions endommagées (Lee *et al.* 2010). Les protéines mal repliées et agrégées se lient à des

récepteurs de reconnaissance de formes sur les microglies et les astroglies, et déclenchent une réponse immunitaire innée caractérisée par la libération de médiateurs inflammatoires, qui contribuent à la progression et à la gravité de la maladie (Heneka *et al.* 2015).

La GSK3- β étant une enzyme clé dans la progression de la MA de part son lien direct avec l'agrégation de l'A β et de la protéine tau. Cette dernière a été récemment identifiée comme un régulateur important de la réponse inflammatoire des microglies par le biais de multiples voies (Lauretti *et al.* 2020). Elle favorise la production de diverses cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6), l'IL-1 β , interleukine-8 (IL-8), et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et diminue la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Llorens-MarÃ-tin *et al.* 2014), ce qui peut provoquer la neurotoxicité et contribuer à la mort neuronale (Lauretti *et al.* 2020).

Étant donné les preuves non négligeables d'une action pro-inflammatoire de la GSK-3 β , son inhibition pourrait non seulement réduire la production de l'A β et la phosphorylation de la protéine tau, mais aussi exercer des effets anti-inflammatoires au niveau des cerveaux des patients atteints de la MA. Ceci explique notre intérêt pour cette enzyme dans le cadre de notre mémoire de Master (Lauretti *et al.* 2020) (Llorens-MarÃ-tin *et al.* 2014).

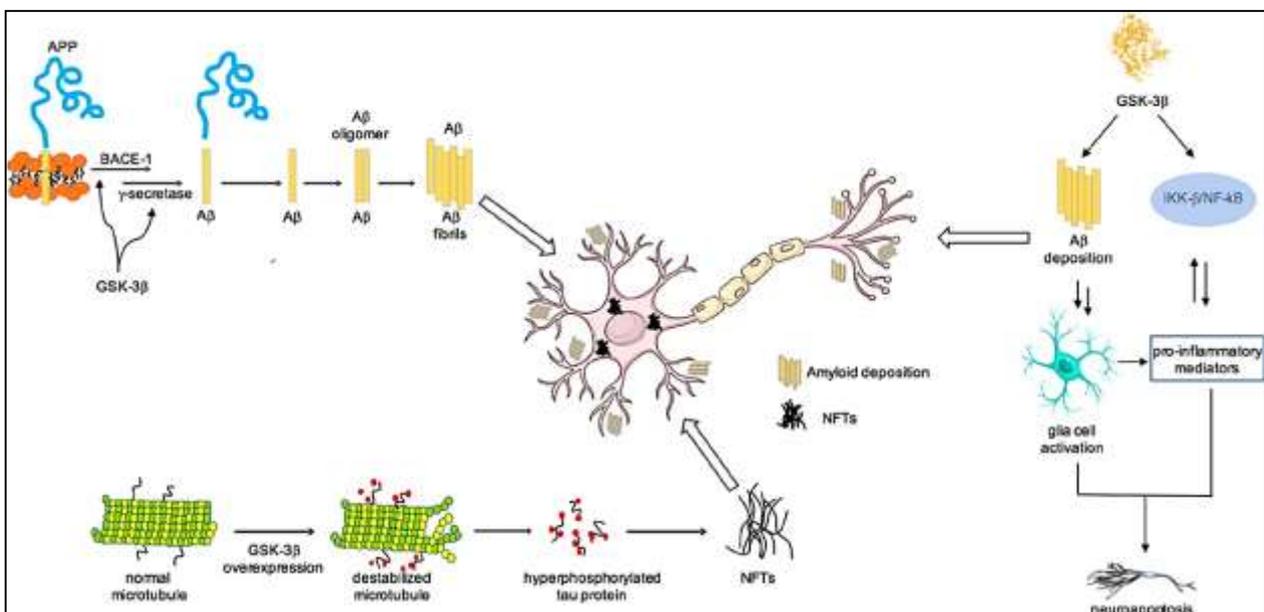


Figure 9 : Implication de GSK-3 β dans la MA (De Simone *et al.* 2020).

Chapitre III : La conception de médicaments assistée par ordinateur

1. Introduction

La mise sur le marché d'un nouveau médicament est un processus complexe qui demande beaucoup de ressources financières, de compétences et de temps. Il dure en moyenne entre 10 à 15 ans pour un coût approximatif de 800 millions à 1,8 milliard de dollars. Afin de réduire les coûts de ce processus et de minimiser les risques d'échec, l'utilisation des techniques de conception de médicaments assistée par ordinateur « *computer aided drug design* » est devenue essentielle pour les grandes entreprises pharmaceutiques et divers organismes de recherche. Etant considérées comme multidisciplinaire, ces techniques jouent un rôle crucial dans la découverte et le développement de plusieurs médicaments faisant l'objet des essais clinique en ce moment (Aminpour *et al.* 2019).

2. Les types de la conception de médicaments assistée par ordinateur

Il existe deux grandes familles de techniques de conception de médicaments assistée par ordinateur : les méthodes basées sur la structure (ou « *structure-based* ») et les méthodes basées sur les ligands (ou « *ligand-based* ») (**Figure 10**), dont le choix de leur utilisation dépend en grande partie de la disponibilité des données nécessaire pour le démarrage du projet (Daina *et al.* 2017).

2.1 Les méthodes basées sur la structure

Les informations issues de la structure tridimensionnelle d'une protéine donnée sont utilisées pour but de concevoir et identifier des ligands en fonction de leurs interactions prédites avec le site de liaison de la protéine (Daina *et al.* 2017).

Les approches basées sur la structure peuvent être divisées en plusieurs catégories, on site :

- La conception *de novo* qui exploite les informations fournies par la protéine cible en 3D afin d'identifier les petits fragments qui correspondent le plus au site actif de cette dernière.
- Le criblage virtuel sur des chimiothèques pour identifier des composés ayant une affinité à l'égard de la cible (Macalino *et al.* 2015).

2.2 Les méthodes basées sur les ligands

Considérées comme un protocole alternatif, ces approches jouent un rôle considérable lorsque la structure de la protéine cible est inconnue ou ne peut être prédite par les méthodes de

modélisation disponibles. Elles se basent principalement sur des méthodes statistiques pour corrélérer l'activité des ligands aux informations structurales. Parmi les techniques les plus connues et les plus utilisées faisant partie de ce groupe d'approches, on trouve (**Figure 10**) : les relations quantitatives structure-activité (QSAR) et les techniques basées sur les pharmacophores (Huang *et al.* 2010).

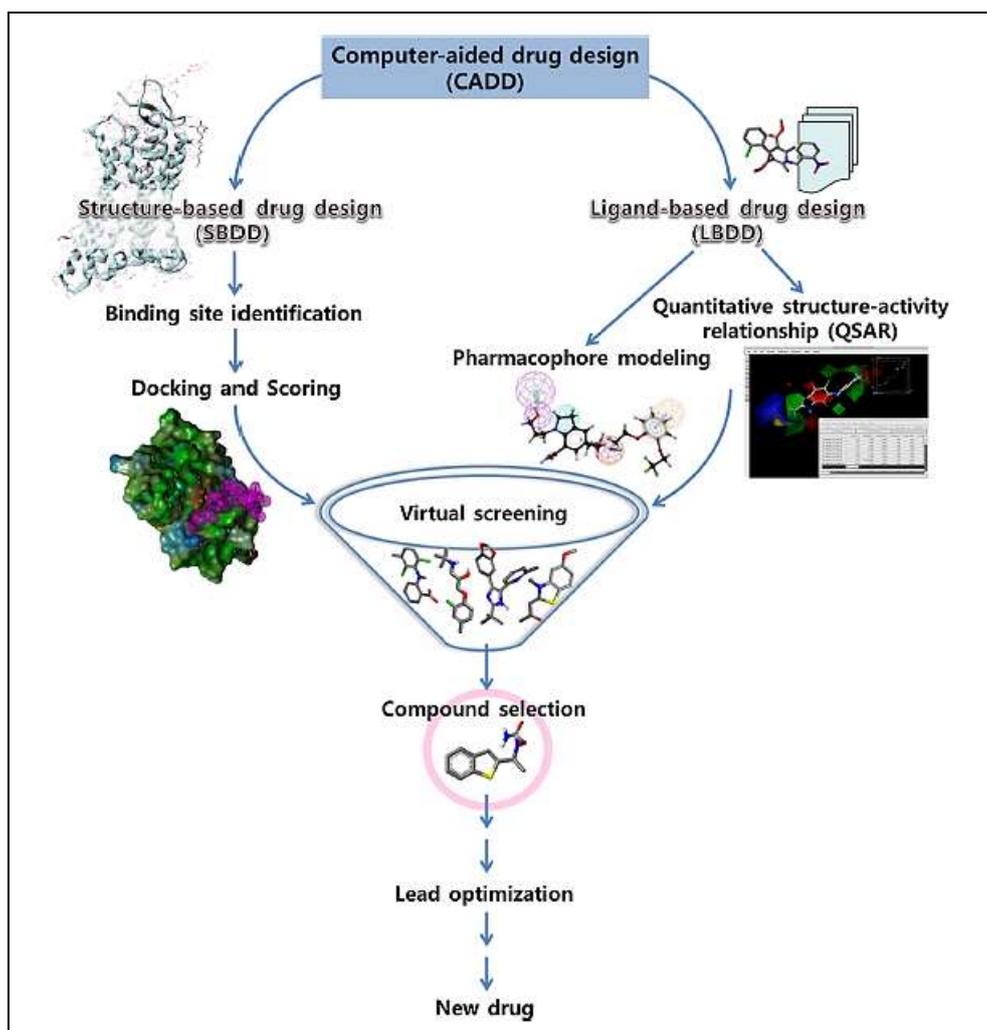


Figure 10 : Schéma représentatif des deux types de conception de médicaments assistée par ordinateur (Macalino *et al.* 2015).

3. Docking moléculaire

La liaison de petites molécules à leur cible protéique est au cœur de nombreux processus biologiques. La prédiction précise de ces modes de liaison est d'une importance fondamentale dans la conception moderne de médicaments (Taylor *et al.* 2002).

Le docking moléculaire est une approche théorique permettant la simulation du mode de positionnement et de liaison d'un ligand au sein de son récepteur. Ce dernier est généralement une protéine ou une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) et le ligand peut être une petite molécule ou une autre protéine (Dias *et al.* 2008) (Ramírez and Caballero 2018).

Les méthodes du docking moléculaire combinent l'utilisation de deux algorithmes en deux étapes successives (**Figure 11**). La première étape est celle du docking proprement dit. Elle est considérée comme une étape de sélection dans laquelle un algorithme de recherche est utilisé permettant de générer des modes de liaison (ou « **poses** ») du ligand au sein du site actif du récepteur. La deuxième étape est dite du « **scoring** ». C'est une étape de classement pendant laquelle une fonction de score est employée pour classer les différentes poses selon un score prédit d'affinité. Ce score permettra de ne retenir que la meilleure pose parmi toutes celles proposées (Boucherit 2012) (Lagarde 2014).

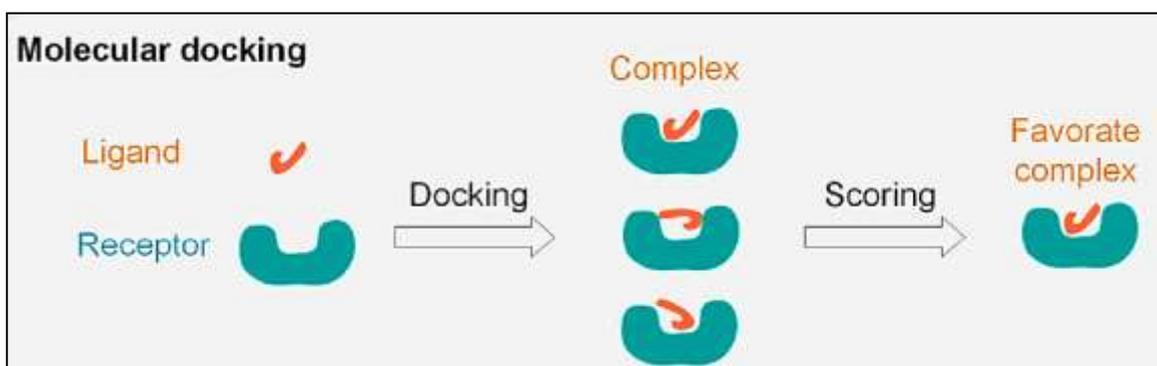


Figure 11 : Principe général d'un programme de docking (Li *et al.* 2019).

4. Evolution des méthodes du docking moléculaire

L'utilisation des méthodes du docking moléculaire dans le processus de conception des médicaments a débuté il y a plus de 30 ans. Les premiers logiciels de docking utilisés considèrent le ligand et le site de liaison du récepteur comme deux entités rigides, c'est ce qu'on appelle le **docking rigide**. Ce type, basé sur le concept « Clé-serrure » est le docking le plus simple et rapide.

Cependant, lors des interactions protéine-ligand, la flexibilité est un facteur de grande importance. Elle permet la représentation du processus de sélection de conformations qui se termine par l'étape d'adaptation du ligand et du récepteur l'un à l'autre (Lagarde 2014). Dans

la quasi-totalité des programmes de docking utilisés actuellement, la flexibilité du ligand est prise en compte tout en considérant la cible comme corps rigide. C'est ce qu'on appelle **docking semi-flexible**. L'utilisation de tels programmes mène à de bons résultats, principalement dans le cas d'une protéine avec une flexibilité limitée (Bahita and Hourri 2019).

Ainsi, la prise en compte de la flexibilité du récepteur et du ligand simultanément (**docking flexible**), proposée par de plus en plus de logiciels de docking est encore trop gourmande en temps de calcul pour être systématiquement envisagée dans les protocoles de docking (Lagarde 2014).

5. Outils du docking moléculaire

5.1 Récepteur

La disponibilité de la structure 3D des protéines est l'un des éléments essentiels à considérer avant de réaliser un docking (Spyrakis *et al.* 2003). Ces structures sont disponibles via la banque de données *Protein Data Bank* (PDB) (<http://www.rcsb.org/>) (Berman *et al.* 2000) (Sussman *et al.* 1998). Cette dernière est accessible gratuitement en ligne et (Burley *et al.* 2021) contient des structures tridimensionnelles de protéines, d'acides nucléiques et d'autres macromolécules biologiques (Sussman *et al.* 1998) déterminées expérimentalement par cristallographie aux rayons X, par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou par la microscopie électronique. (Tong and Ranganathan 2013) En juin 2021, plus de 157 000 structures protéiques ont été résolues et ajoutées dans la PDB grâce à la cristallographie aux rayons X. La RMN fournit, quant à elle, environ 13400 structures, contre seulement 7806 dans le cas de la microscopie (<https://www.rcsb.org/stats/summary>).

Il est important de signaler que certaines protéines ne sont pas encore disponibles dans cette banque de donnée. Cependant, si cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, il devient alors possible de construire la structure tridimensionnelle la de la cible souhaitée, en faisant appel à la modélisation par homologie (Mokrani 2012).

5.2 Ligands

La structure 3D des ligands nécessaires pour le docking est obtenue par deux moyens, le premier consiste à utiliser des ligands obtenus à travers la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer sous différents formats (pdb, mol, mol2...etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que ChemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl. Le deuxième moyen

consiste à consulter des banques de données de ligands (chimiothèques), qui répertorient un nombre considérable de structures 3D de molécules prêtes pour le docking. Parmi les chimiothèques les plus utilisés, nous pouvons citer : PubChem, Zinc, la Chimiothèque Nationale Française....etc. (Chaudhary and Mishra 2016) (Rudnitskaya *et al.* 2010) (Stefaniu 2019).

5.3 Les programmes

Au cours des deux dernières décennies, plus de 60 outils et programmes différents de docking moléculaire ont été développés à des fins académiques et commerciales (Pagadala *et al.* 2017), 1 dont les trois les plus fréquemment cités avec un pourcentage de 53% du total de citations trouvées dans la littérature sont : Auto Dock (27 %), GOLD (15 %) Flex X (11 %) (Ghenam and Gasmi 2018) Ainsi, ces programmes utilisent des stratégies de placement de ligands différentes les unes des autres (Hamena and Necib 2020) et possèdent des algorithmes de recherche et des fonctions de score variées (tableau 1) (Zemouri and Dehamchi 2019)

Tableau 1 : Principaux programmes de docking moléculaire (Zemouri and Dehamchi 2019).

Nom	Éditeur	Site internet
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
Fred Open	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/ceius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

5.3.1 FlexX

FlexX est un programme utilisé pour prédire l'affinité et le mode d'interaction protéine-ligand. Il estime la géométrie du complexe formé et la force de l'interaction entre le ligand et les acides aminés formant le site de liaison de la protéine (Schellhammer and Rarey 2004), d'où l'intérêt de son utilisation dans le présent travail.

Ce programme repose sur l'algorithme de fragmentation/reconstruction qui consiste à fragmenter le ligand en parties rigides et parties flexibles. Pour choisir par la suite un fragment de base capable d'établir suffisamment de liaisons avec la protéine et le placer à l'intérieur du site d'intérêt. Il finit ce processus par la reconstruction du ligand en ajoutant progressivement ses fragments flexible (Merzoug and Chikhi 2018). Les poses d'un ligand générées par FlexX sont évaluées par une fonction de score exprimée en une variation de l'énergie d'interaction (Kj/mol).

Chapter IV : Materials and methods |

Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder that represent the most common form of age-related dementia (Llorens-MarÃ-tin *et al.* 2014) and one of the fastest rising diseases among the leading causes of death (Calabrò *et al.* 2021). It has been reported that the intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau; which is a microtubule associated protein, plays a crucial role in AD pathogenesis. This particular protein is mainly phosphorylated by Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3 β ; EC 2.7.1.37),(Kettunen *et al.* 2015)(Aoki *et al.* 2004). Remarkably, the activity of this enzyme increase in AD making it an important target for anti-Alzheimer drug research. (Lauretti *et al.* 2020). Structural studies of the GSK3 β showed that it contains two identical chains, having ligand binding site, ATP binding site, activation loop and Glycine rich loop. It should be noted that the residues Lys85, Glu97, Asp181 and Asp200 play an important role in the catalytic function of this enzyme.(Aoki *et al.* 2004)

Until now, the only GSK3 β inhibitor in phase II clinical trial for the treatment of is Tideglusib (TD) (Lauretti *et al.* 2020). It's a selective and brain-permeable small molecule that acts as a non ATP-competitive GSK3 β inhibitor (Fuchs *et al.* 2018).

This study aims to identify new Tideglusib derivatives as potent GSK3 β inhibitors using molecular docking approach followed by a computational ADME prediction.

1. Validation of docking protocol

1.1. RMSD

The Root Mean Square Deviation (RMSD) test represents the ability of a docking program to reproduce the experimental binding modes of a ligand (Belhoula *et al.* 2019). It is a metric that measures average distances between the docking binding mode and the experimental position of a ligand. The prediction is acceptable when the RMSD is less than or equal to 2 Å beyond which the prediction is considered irrelevant (Kellenberger *et al.* 2004).In our work, the performance of the docking program FlexX was evaluated by calculating RMSD values of 100 protein-ligand crystal structures from the Protein Data Bank (PDB).

1.1. Correlation test

The correlation between the binding energy estimated by molecular docking using FlexX and the biological activity (IC₅₀) determined in vitro was studied. This test was undertaken on 46 known GSK3 β inhibitors drawn by ChemDrow program (version 16.0.0.82)

and docked into the GSK3 β binding site. Correlation curve between experimental IC₅₀ values and docking scores of was traced. To confirm the reliability of the software, a linear relationship between this tow values was needed.

2. Protein structure preparation

The crystal structure of GSK3 β was retrieved from the PDB (PDB ID: **1Q5K**, resolution: 1.94 Å) (Bhat *et al.* 2003). This enzyme has two identical chains (A, B). In the protein structure preparation, the chain B and all heteroatoms except water molecules, were removed using VMD version 1.9.3. The co-crystal inhibitor (**TMU**) was used to identify the active site of GSK3 β .

3. Tideglusib analogues generation

The thiadiazolidinone scaffold in TD has been demonstrated as an efficient pharmacophore in drug discovery for Alzheimer's disease (Yang *et al.* 2020). The aim of this study was to enhance TD inhibition activity and therefore generate novel and more effective analogues. To do this, several substitutions on three random positions (R1, R2 and R3) were performed in TD structure (**Figure 12, Table 2**). The generated TD derivatives were drown and exported as SDF files for docking calculation.

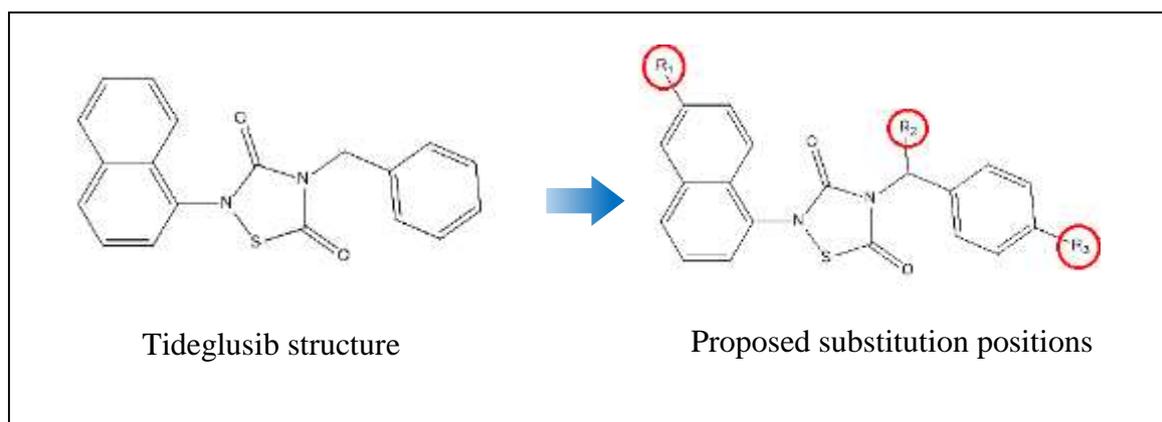


Figure 12 : Proposed substitution sites within Tideglusib

Table 2. Chemical groups added to TD.

N°	Radical	N°	Radical
1	O	11	F
2	OH	12	Benzene
3	COOH	13	Cyclopentane
4	NH ₂	14	Pyridine
5	NO	15	Pyrimidine
6	SH	16	Thiazole
7	CHO	17	Imidazole
8	Cl	18	NO ₂
9	CNO	19	Br
10	H ₃ PO ₄	20	I

4. Molecular docking study

Molecular docking calculations of 100 TD derivatives were undertaken on GSK3 β binding site using FlexX which was based on an incremental construction of ligands. Docking calculations were done with the default parameters. FlexX scoring function, which gave scores as binding energy in KJ/mol, was used for molecule ranking. FlexX requested to retain 10 poses per molecule although the ranking of a molecule was solely based on its top-ranked pose.

5. ADME filtering

The top ranked hits were further filtered by the prediction of their physic-chemical and pharmacokinetics properties using ADMETlab version 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com>) and PreADMET (<https://preadmet.bmdrc.kr/>). These properties consist of Lipinski and Veber's Rule, blood-brain barrier permeability (BBB), gastrointestinal absorption (GI), Cytochrome P450 (CYP) inhibition and cell permeability (COCA-2). The same parameters of TD were also predicted for comparisons.

Chapter V : Results and discussion

1. Validation of docking protocol

1.1 RMSD test

Before starting molecular docking study on GSK3 β binding site, The performance of FlexX was evaluated by calculating RMSD values of 100 protein-ligand complexes from the PDB. As shown in **Figure 13**, 72% of the RMSD values are less than or equal to 2 Å and only 28% of the results are greater than 2 Å. Our results are in accordance with the work of Merzoug *et al* 2021, showing that any docking program is successful when the RMSD values are less than or equal 2 Å.

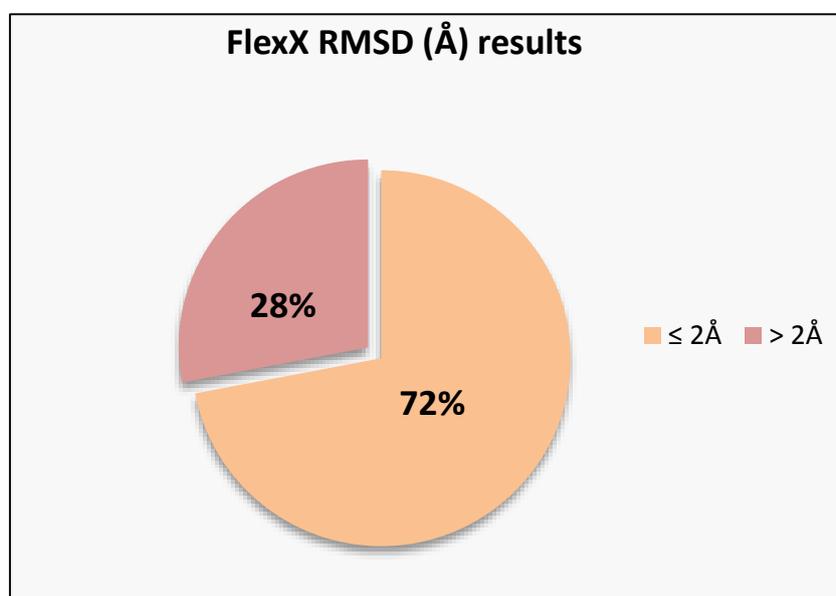


Figure 13 : Results of the RMSD test given in percent (%).

In the most cases, there was a negligible deviation between the experimental and the docked conformation as shown in **Figure 14** for GSK3 β -inhibitor (PDB ID: **1Q5K**). These results indicate the capacity of FlexX program to reproduce the interaction modes and orientations of the experimental ligands.

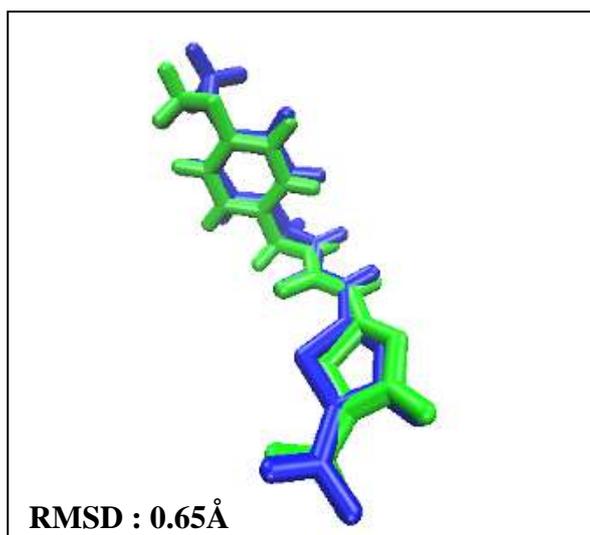


Figure 14 : Superposition of ligand TMU given by X-ray crystallography (colored in bleu) and by molecular docking using FlexX (colored in green).

1.2 Correlation test

To further confirm the performance of our docking protocol, the correlation curve between experimental IC_{50} values and docking score of 46 known GSK3 β inhibitors was drawn (**Figure 15**). Indeed, docking scores are in agreement with the experimental values and thus confirms the good reliability of the used docking protocol.

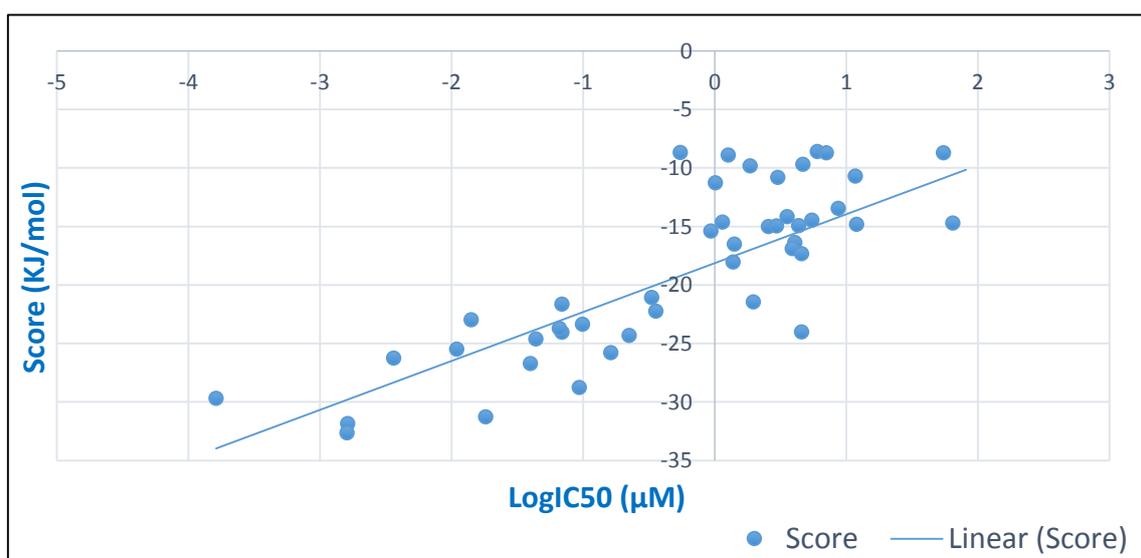


Figure 15 : Correlation curve between the experimental activities (Log IC_{50}) and binding energy values of 46 GSK3 β inhibitors.

2. Docking study of TD and its derivatives

Molecular docking study was performed in order to explore the binding interaction of TD and its derivatives into the active site of GSK3 β . The obtained results show that the docking score can be decreased in a significant way by a judicious choice of fragments to be substitutes in TD structure. Indeed, Among the 100 TD analogues, 68 showed better binding energy than of TD, which has a docking score equal to -16,72 KJ/mol.

Remarkably, compounds **B6** and **B39** were found to have the best docking scores which are -30.14 KJ/mol and -29.09 KJ/mol respectively (Table 3). These promising two compounds were selected for further investigation of their binding mode against GSK3 β active site. TD binding mode was studied for comparison.

Table 3. Structure and score of compounds obtained from mono-substitution.

Composé Monosubstitué	R1	R2	R3	Score (KJ/mol)
M1	OH			-20.74
M2		OH		-17.60
M3			OH	-13.73
M4	COOH			-17.82
M5		COOH		-16.68
M6			COOH	-17.95
M7	NH2			-18.25
M8		NH2		-22.02
M9			NH2	-15.11
M10	NO			-18.71
M11		NO		-16.07
M12			NO	-17.24
M13	SH			-15.15

M14		SH		-17.27
M15			SH	-15.64
M16	I			-15.61
M17		I		-15.01
M18			I	-15.38
M19	Cl			-15.47
M20		Cl		-16.48
M21			Cl	-15.69
M22	Benzène			-18.49
M23		Benzène		-17.98
M24			Benzène	-21.71
M25	Cyclopentane			-17.69
M26		Cyclopentane		-15.19
M27			Cyclopentane	-15.99
M28	Pyridine			-19.61
M29		Pyridine		-14.17
M30			Pyridine	-27.05
M31	Pyrimidine			-19.37
M32		Pyrimidine		-15.10
M33			Pyrimidine	-25.56
M34	1,3 thiazole			-18.85
M35		1,3 thiazole		-14.23
M36			1,3 thiazole	-19.93
M37	Imidazole			-20.33
M38		Imidazole		-18.45

M39			Imidazole	-21.22
M40	Br			-15.60
M41		Br		-15.28
M42			Br	-18.54
M43	CO			-14.41
M44		CO		-19.23
M45			CO	-14.99
M46	CHO			-17.76
M47		CHO		-16.15
M48			CHO	-15.80
M49	CNO			-19.65
M50		CNO		-18.40
M51			CNO	-16.89
M52	F			-15.96
M53		F		-17.26
M54			F	-16.53
M55	H3PO4			-14.94
M56		H3PO4		-10.97
-M57			H3PO4	-16.61
M58	NO2			-19.94
M59		NO2		-15.56
M60			NO2	-18.77

Table 04 : Structure and score of compounds obtained from bi-substitution.

Composé Monosubstitué	R1	R2	R3	Score (KJ/mol)
B1	OH		Pyridine	-25.64
B2		OH	Pyridine	-26.52
B3	COOH		Pyridine	-28.63
B4		COOH	Pyridine	-18.22
B5	NH2		Pyridine	-24.20
B6		NH2	Pyridine	-30.14
B7	NO		Pyridine	-28.01
B8		NO	Pyridine	-22.10
B9	SH		Pyridine	-24.80
B10		SH	Pyridine	-23.00
B11	I		Pyridine	-23.42
B12		I	Pyridine	-15.75
B13	Cl		Pyridine	-23.85
B14		Cl	Pyridine	-22.73
B15	Benzène		Pyridine	-20.95
B16		Benzène	Pyridine	-17.12
B17	Cyclopentane		Pyridine	-14.87
B18		Cyclopentane	Pyridine	-15.67
B19	Pyridine		Pyridine	-20.91
B20		Pyridine	Pyridine	-18.08
B21	Pyrimidine		Pyridine	-21.71
B22		Pyrimidine	Pyridine	-18.15

B23	1,3 thiazole		Pyridine	-18.82
B24		1,3 thiazole	Pyridine	-16.83
B25	Imidazole		Pyridine	-21.98
B26		Imidazole	Pyridine	-18.03
B27	Br		Pyridine	-23.64
B28		Br	Pyridine	-22.15
B29	CO		Pyridine	-25.11
B30		CO	Pyridine	-24.35
B31	CHO		Pyridine	-26.65
B32		CHO	Pyridine	-17.69
B33	CNO		Pyridine	-17.94
B34		CNO	Pyridine	-18.32
B35	F		Pyridine	-26.21
B36		F	Pyridine	-25.34
B37	H3PO4		Pyridine	-20.68
B38		H3PO4	Pyridine	-21.67
B39	NO2		Pyridine	-29.09
B40		NO2	Pyridine	-24.00

It appears from **Figure 16** that TD fits favorably the entire GSK3 β binding pocket forming several hydrophobic interactions with Val61, Lys60, Leu188, Ile62, Arg141, Gln72, Thr138 and Tyr134. In addition, a hydrogen bond was observed between the ketone group of TD scaffold and Trp134.

Compounds **B6** and **B39** establish, in addition to the hydrogen bond between the ketone group of TD scaffold and Trp134 observed in the case of TD, another hydrogen bond with water molecule. Furthermore, **B6** forms two hydrogen bonds with Val135 and Pro160 whereas **B39** forms two such bonds with Lys60 (**Figure 17**). It should be noted that the difference of the

inhibitory potency between these two compounds and TD may be explained by the different number of hydrogen bonds between them and the GSK3 β binding site. Indeed, whereas **B39** and **B6** are involved in four such bonds, TD is involved in only one.

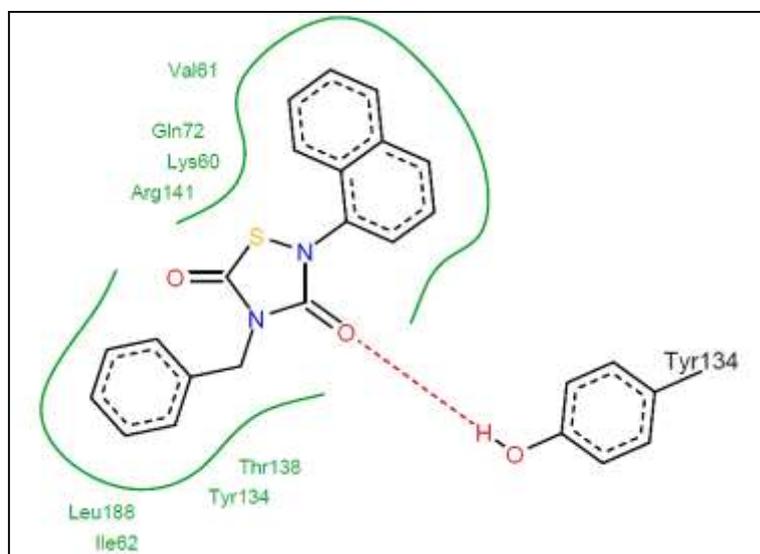


Figure 16 : The different interactions of TD within GSK3 β binding pocket (the hydrogen bond is shown in dotted line and the hydrophobic interactions are shown in green lines)

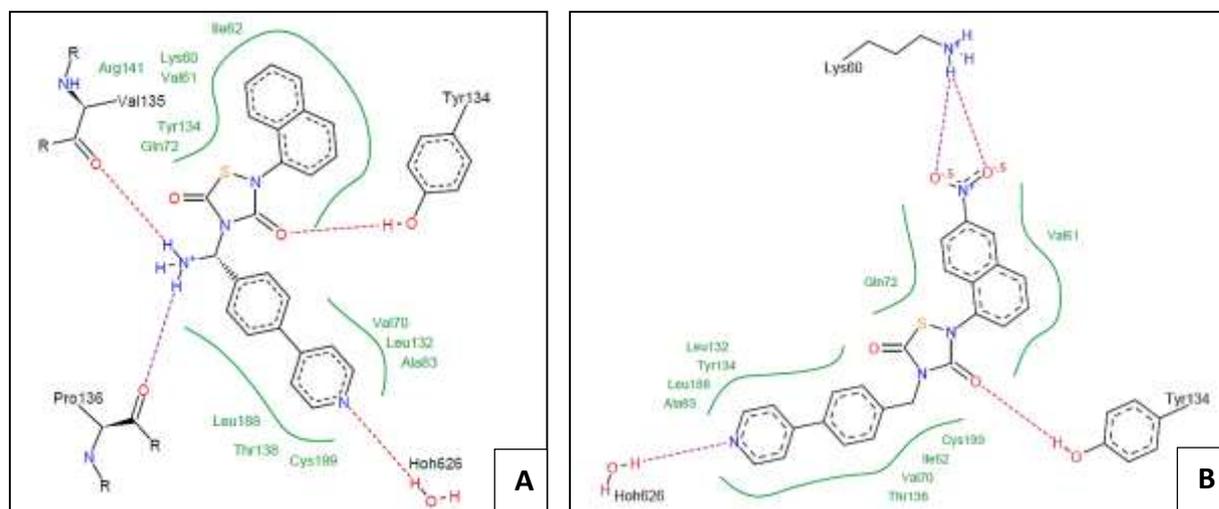


Figure 17 : The different interactions of compound B6 (A) and compound B39 (B) within GSK3 β binding pocket, hydrogen bonds are shown in dotted lines and hydrophobic interactions are shown in green lines.

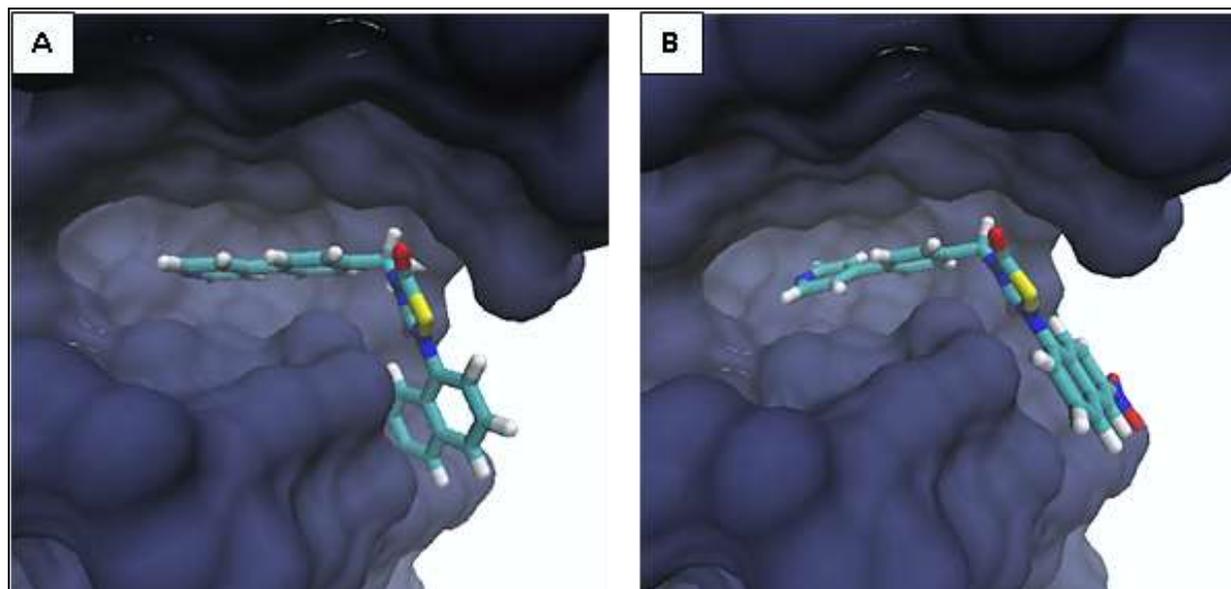


Figure 18 : Illustration of the positioning of compounds B6 (A) and compound B39 (B) within the binding pocket of GSK3 β

3. ADME prediction

The most potent TD analogues were further investigated for their Physicochemical properties (**Table.5**) and pharmacokinetics properties (**Table.6**) using ADMETlab 2.0 and PreADMET. Compared to TD, **B6** and **B39** are predicted to have a high gastro-intestinal absorption (GI absorption) and moderate cell permeability (Coca 2) which insures their in vivo usage. Furthermore, they have an acceptable blood-brain barrier (BBB) penetration which is one of the most important properties regarding AD drug design. However, CYP_{2C9} inhibition was reported for both **B6** and **B39**. This problem can be resolved during their optimization. With no Lipinski and Veber's rule violation, both **B6** and **B39** follow the criteria for orally available drugs indicating that they might be promising lead compounds for further anti-Alzheimer drug discovery.

Table 5. Physicochemical properties

Properties	TD	B6	B39
Formula	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S
MW (g/mol)	334.08	426.12	456.09
nLF	3	4	5
nON	4	6	8
nOHNH	0	2	0
Log P	4.429	4.488	4.958
TPSA A ²	44.0	82.91	100.03
Lipinski's rule	Perfectly conforms	Perfectly conforms	Perfectly conforms
Veber's rule	Perfectly conforms	Perfectly conforms	Perfectly conforms
Water solubility	-5.68	-5.58	-6.56
Synthetic accessibility score	2.279	2.619	2.659

Table 6. Pharmacokinetic properties

Properties	TD	B6	B39
GI absorption	High	High	High
BBB permeability	High	Moderate	Moderate
Coca-2 cell permeability	Moderate	Moderate	Moderate
CYP2C9 inhibition	No	Yes	Yes
CYP2C19 inhibition	No	No	No
CYP2D6 inhibition	No	No	No
CYP3A4 inhibition	No	No	No

In summary, molecular docking approach was used for prediction of binding mode interaction of TD and its derivatives as potent GSK3 β inhibitors. In our work, the binding energy of TD against GSK3 β was decreased in a significant way by a judicious choice of fragments to be substitutes. Remarkably, compounds **B6** and **B39** were found to have the best binding energy of -30.14 kJ/mol and -29.09 kJ/mol respectively, which are better than that of Tideglusib (-16,72 KJ/mol). Binding mode analysis of these promising compounds showed that their high inhibitory potency is reported to the high number of hydrogen bonds formed with GSK3 β binding site. With a satisfying pharmacokinetic and drug-likeness properties, compounds **B6** and **B39** might be a promising leads for further Ant-Alzheimer drug research.

Conclusion |

Conclusion Général

L'objectif principal de notre travail était de proposer de nouveaux inhibiteurs potentiels de la cible thérapeutique GSK3 β pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et ce en faisant appel au docking moléculaire par FlexX.

Au préalable, nous avons testé la fiabilité du programme FlexX grâce à deux tests différents. Le premier test consiste à calculer le RMSD permettant d'évaluer la déviation de la pose du ligand simulée par FlexX avec celle déterminée expérimentalement. Sur les 100 complexes pris arbitrairement de la PDB, 73% ont présentés un RMSD parfaitement dans les normes (inférieur à 2 Å). L'analyse visuelle faisant suite à ce test, confirme davantage la fiabilité du programme FlexX en montrant de bonnes superpositions des modèles des ligands simulés et expérimentaux. Le deuxième test consiste à évaluer le coefficient de corrélation linéaire existant entre les scores de 46 inhibiteurs de la GSK3 β issus de la littérature et leur valeur d'IC₅₀ déterminées expérimentalement. Ce test a également confirmé la fiabilité du logiciel utilisé après l'obtention d'un coefficient de corrélation égal à 0.66. Ainsi, nous pouvons conclure que le programme FlexX est suffisamment performant pour simuler les interactions GSK3 β -inhibiteurs.

Dans la perspective de développer de nouveaux inhibiteurs plus affins et plus sélectifs de la GSK3 β , nous avons utilisé la Tideglusib (TD) comme structure de départ, sur laquelle nous avons muni des substitutions structurales en introduisant plusieurs groupements fonctionnels présentant la capacité d'engager des liaisons non covalentes avec le site actif de l'enzyme.

Au total, 100 composés dérivés de la TD (dont 60 issus de la mono-substitution et 40 de la bi-substitution) ont fait l'objet des calculs de docking moléculaire à l'égard de la cible. Les composés **B39** et **B6** ont présenté les meilleur scores de docking soit -24.20 KJmol et -29.09 KJ/mol respectivement.

Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques montre que ces deux composés prometteurs présentent un bon profil ADME. Avec une absorption hématocéphalique élevée, nos composés peuvent atteindre le système nerveux central pour arriver jusqu'à leur cible.

Le présent travail ouvre une large piste de développement et les résultats obtenus au cours de ce travail ne sont que préliminaires. Une étude expérimentale complémentaire *in vitro* et/ou *in vivo* devra permettre de vérifier les résultats théoriques obtenus *in silico*.

Références bibliographiques |

Références bibliographiques :

- Amalou, S., and M. Arezki. 2018. Données épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer dans la région de Blida difficultés diagnostiques et propositions pour améliorer la qualité de la prise en charge. Thèse de doctorat Spécialité : Neurologie. Université Saad Dahlab de Blida. 79 P.
- Aminpour, M., C. Montemagno, and J. A. Tuszynski. 2019. An Overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications. *Molecules* 24 (9):1693.
- An, W. F., A. R. Germain, J. A. Bishop, P. P. Nag, S. Metkar, J. Ketterman, M. Walk, M. Weiwer, X. Liu, D. Patnaik, Y. L. Zhang, J. Gale, W. Zhao, T. Kaya, D. Brker, F.F. Wagner *et al.* 2014. Discovery of potent and highly selective inhibitors of GSK3 β . *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries*.
- Aoki, M., T. Yokota, I. Sugiura, C. Sasaki, T. Hasegawa, C. Okumura, K. Ishiguro, T. Kohno, S. Sugio, and T. Matsuzaki. 2004. Structural insight into nucleotide recognition in tau-protein kinase I/glycogen synthase kinase 3 β . *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* 60 (3):439-446.
- Atri, A. 2019. Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Seminars in Neurology* 39(02):227-240.
- Avila, J., F. Wadosell, and F. Hernández. 2010. Role of glycogen synthase kinase-3 in Alzheimer's disease pathogenesis and glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Expert Review of Neurotherapeutics* 10 (5):703-710.
- Bahita, S. S., and I. Hourri. 2019. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'Aldose réductase par docking moléculaire. Mémoire de master Spécialité : Biochimie Appliquée. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie. 25 p.
- Baranowska-Wójcik, E., and D. Szwajgier. 2020. Alzheimer's disease: review of current nanotechnological therapeutic strategies. *Expert Review of Neurotherapeutics* 20 (3):271-279.
- Belhoula, H., E. H. Mokrani, A. Bensegueni, and D. Bioud. 2019. Highlight of new phosphodiesterase 10A inhibitors using molecular docking. *Current Research in Bioinformatics* 8 (1):34-37.
- Berman, H. M., J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, and P. E. Bourne. 2000. The protein data bank. *Nucleic Acids Research* 28 (1):235-242.
- Bertrand, J. A., S. Thieffine, A. Vulpetti, C. Cristiani, B. Valsasina, S. Knapp, H. M. Kalisz, and M. Flocco. 2003. Structural characterization of the GSK-3 β active site using selective and non-selective ATP-mimetic inhibitors. *Journal of Molecular Biology* 333 (2):393-407.
- Bhat, R., Y. Xue, S. Berg, S. Hellberg, M. Ormö, Y. Nilsson, A.-C. Radesäter, E. Jerning, P.-O. Markgren, T. Borgegård, M. Nylöf, A. Giménez-Cassina, F. Hernández, J. J. Lucas, J. Díaz-Nido, and J. Avila. 2003. Structural insights and biological effects of glycogen synthase kinase 3-specific inhibitor AR-A014418. *Journal of Biological Chemistry* 278 (46):45937-45945.

- Boucherit, H. 2012. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionineaminopeptidase de *Mycobacterium tuberculosis* par diverses molécules. Mémoire de magister Spécialité : Technologies des explorations biochimiques. Université des Frères Mentouri Constantine Algérie . 7,11 p
- Burley, S. K., C. Bhikadiya, C. Bi, S. Bittrich, L. Chen, G. V. Crichlow, C. H. Christie, K. Dalenberg, L. Di Costanzo, J. M. Duarte, S. Dutta, Z. Feng, S. Ganesan, D. S. Goodsell, S. Ghosh, R. K. Green, V. Guranović *et al.* 2021. RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Research* 49 :437-451.
- Calabrò, M., C. Rinaldi, G. Santoro, and C. Crisafulli. 2021. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neuroscience* 8 (1):86-132.
- Chaudhary, K. K., and N. Mishra. 2016. A review on molecular docking: novel tool for drug discovery. *Databases* 3 (4):1029.
- Chia, Y., and A. Manap. 2018. The overview of Alzheimer disease intricate mechanism: Amyloidopathy and its toxicity. *Journal of Biomedical Research and Reviews* 1:23-24.
- Dos Santos, P., C. Leide, P. F. Ozela, M. de Fatima de Brito Brito, A. A. Pinheiro, E. C. Padilha, F. S. Braga, d. S. de Paula, H. Carlos, and C. B. R. dos Santos. 2018. Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Current Medicinal Chemistry* 25 (26):3141-3159.
- Daina, A., M.-C. Blatter, V. Baillie Gerritsen, P. M. Palagi, D. Marek, I. Xenarios, T. Schwede, O. Michielin, and V. Zoete. 2017. Drug design workshop: A web-based educational tool to introduce computer-aided drug design to the general public. *Journal of Chemical Education* 94 (3):335-344.
- De Simone, A., V. Tumiatti, V. Andrisano, and A. Milelli. 2020. Glycogen synthase kinase 3 β : A new gold rush in Anti-Alzheimer's disease multitarget drug discovery? miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry* 64 (1):26-41.
- Dias, R., J. de Azevedo, and F. Walter. 2008. Molecular docking algorithms. *Current Drug Targets* 9 (12):1040-1047.
- Dou, X., L. Jiang, Y. Wang, H. Jin, Z. Liu, and L. Zhang. 2018. Discovery of new GSK3 β inhibitors through structure-based virtual screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 28(2):160-166.
- Edwards Iii, G. A., N. Gamez, G. Escobedo Jr, O. Calderon, and I. Moreno-Gonzalez. 2019. Modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11.
- El-Metwally, A., P. Toivola, M. Al-Rashidi, S. Nooruddin, M. Jawed, R. AlKanhal, H. A. Razzak, and N. Albawardi. 2019. Epidemiology of Alzheimer's disease and dementia in Arab countries: A systematic review. *Behavioural Neurology* 2019:1-14.
- Fuchs, C., N. Fustini, S. Trazzi, L. Gennaccaro, R. Rimondini, and E. Ciani. 2018.

- Treatment with the GSK3-beta inhibitor Tideglusib improves hippocampal development and memory performance in juvenile, but not adult, Cdk15 knockout mice. *European Journal of Neuroscience* 47 (9):1054-1066.
- Ghenam, A., and C. Gasmi. 2018. Inhibition *in Silico* du facteur XI impliqué dans la formation de thrombose veineuse. Mémoire de master Spécialité : Biochimie Appliquée. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie . 18 p.
- Hamena, K., and M. Necib. 2020. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la glutamate carboxypeptidase II pour le traitement des troubles neurologiques. Mémoire de master Spécialité : Biochimie Appliquée. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie . 14 p.
- Heider, F., T. Pantsar, M. Kudolo, F. Ansideri, A. De Simone, L. Pruccoli, T. Schneider, M. I. Goettert, A. Tarozzi, V. Andrisano, S. A. Laufer, and P. Koch. 2019. Pyridinylimidazoles as GSK3 β I inhibitors: The impact of tautomerism on compound activity via water networks. *ACS Medicinal Chemistry Letters* 10 (10):1407-1414.
- Heneka, M. T., M. J. Carson, J. El Khoury, G. E. Landreth, F. Brosseron, D. L. Feinstein, A. H. Jacobs, T. Wyss-Coray, J. Vitorica, and R. M. Ransohoff. 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 14 (4):388-405.
- Huang, H.-J., H. W. Yu, C.-Y. Chen, C.-H. Hsu, H.-Y. Chen, K.-J. Lee, F.-J. Tsai, and C. Y.-C. Chen. 2010. Current developments of computer-aided drug design. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* 41 (6):623-635.
- Kang, N. S., G. N. Lee, C. H. Kim, M. A. Bae, I. Kim, and Y. S. Cho. 2009. Identification of small molecules that inhibit GSK-3 β through virtual screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 19 (2):533-537.
- Kellenberger, E., J. Rodrigo, P. Muller, and D. Rognan. 2004. Comparative evaluation of eight docking tools for docking and virtual screening accuracy. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 57 (2):225-242.
- Kettunen, P., S. Larsson, S. Holmgren, S. Olsson, L. Minthon, H. Zetterberg, K. Blennow, S. Nilsson, and A. Sjölander. 2015. Genetic variants of GSK3B are associated with biomarkers for Alzheimer's disease and cognitive function. *Journal of Alzheimer's Disease* 44 (4):1313-1322.
- Khanfar, M. A., R. A. Hill, A. Kaddoumi, and K. A. El Sayed. 2010. Discovery of Novel GSK-3 β Inhibitors with Potent *in Vitro* and *in Vivo* Activities and excellent brain permeability using combined ligand- and structure-based virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry* 53 (24):8534- 8545.
- Kumar, A., A. Singh, and Ekavali. 2015. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports* 67 (2):195-203.
- Lagarde, N. 2014. Méthodes de criblage virtuel *in silico* : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6. Thèse de doctorat Spécialité : Bioinformatique. École doctorale Abbé Grégoire France .123 P.

- Laurettil, E., O. Dincer, and D. Praticò. 2020. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica and Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1867 (5):118664.
- Lee, Y.-J., S. B. Han, S.-Y. Nam, K.-W. Oh, and J. T. Hong. 2010. Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacal Research* 33 (10):1539-1556.
- Li, J., A. Fu, and L. Zhang. 2019. An overview of scoring functions used for protein–ligand interactions in molecular docking. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences* 11 (2):320-328.
- Llorens-Martin, M., J. Jurado, F. Hernandez, and J. Avila. 2014. GSK-3 β , a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 7(46):1-11
- Luchsinger, J. A., and R. Mayeux. 2004. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Current Atherosclerosis Reports* 6 (4):261-266.
- Macalino, S. J. Y., V. Gosu, S. Hong, and S. Choi. 2015. Role of computer-aided drug design in modern drug discovery. *Archives of Pharmacal Research* 38 (9):1686-1701.
- Menchaca, T. M., C. Juárez-Portilla, and R. C. Zepeda. 2020. Past, present, and future of molecular docking. In *Drug Discovery and Development-New Advances*.
- Merzoug, A., H. Boucherit, R. Khaled, A. Chefiri, A. Chikhi, and A. Bensegueni. 2021. Molecular docking study of the acetylcholinesterase inhibition. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences* 34 (1):20-27.
- Merzoug, A., and A. Chikhi. 2018. Recherche de nouvelles molécules bioactives par criblage virtuel et applications à l'inhibition de la peptide déformylase. Thèse de doctorat Spécialité : Biochimie. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie . 69 p.
- Mokrani E. H. 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. 2012. 75p.
- Mokrani E.H. 2020. Identification par criblage virtuel et analyses biologiques de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Thèse de doctorat Spécialité : Biochimie appliquée. Université Mentouri de Constantine. Algérie. 5p.
- Monteiro, A. F. M., J. D. O. Viana, A. Nayariseri, E. N. Zondegoumba, F. J. B. Mendonça Junior, M. T. Scotti, and L. Scotti. 2018. Computational studies applied to flavonoids against Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018:1-21.
- Muralidar, S., S. V. Ambi, S. Sekaran, D. Thirumalai, and B. Palaniappan. 2020. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International Journal of Biological Macromolecules* 163:1599-1617.
- Ogunleye, A. J., A. J. Olanrewaju, M. Arowosegbe, and O. I. Omotuyi. 2019. Molecular docking based screening analysis of GSK3B. *Bioinformation* 15 (3):201.
- Pagadala, N. S., K. Syed, and J. Tuszynski. 2017. Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews* 9 (2):91-102.

- Ramírez, D., and J. Caballero. 2018. Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data?. *Molecules* 23 (5):1038.
- RCSB PDB. RCSB PDB statistics. [En ligne] <https://www.rcsb.org/stats/summary>. Consulté le : [04-06-2021].
- Rudnitskaya, A., B. Török, and M. Török. 2010. Molecular docking of enzyme inhibitors. *Biochemistry and Molecular Biology Education* 38 (4):261-265.
- Salcedo-Tello, P., A. Ortiz-Matamoros, and C. Arias. 2011. GSK3 function in the brain during development, neuronal plasticity, and neurodegeneration. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011:1-12.
- Schellhammer, I., and M. Rarey. 2004. FlexX-Scan: Fast, structure-based virtual screening. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 57 (3):504-517.
- Sethi, A., K. Joshi, K. Sasikala, and M. Alvala. 2019. Molecular docking in modern drug discovery: principles and recent applications. *Drug Discovery and Development-New Advances*:1-21.
- Sharma, P., P. Srivastava, A. Seth, P. N. Tripathi, A. G. Banerjee, and S. K. Shrivastava. 2019. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology* 174:53-89.
- Silva, M. V. F., C. d. M. G. Loures, L. C. V. Alves, L. C. de Souza, K. B. G. Borges, and M. d. G. Carvalho. 2019. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science* 26 (1).
- Solfrizzi, V., F. Panza, V. Frisardi, D. Seripa, G. Logroscino, B. P. Imbimbo, and A. Pilotto. 2014. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics* 11 (5):677-708.
- Spyrakakis, F., P. Cozzini, and G. E. Kellogg. 2003. Docking and scoring in drug discovery. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*:601-684.
- Stefaniu, A. 2019. Introductory Chapter: Molecular docking and molecular dynamics techniques to achieve rational drug design. *Molecular Docking and Molecular Dynamics*: 1-3.
- Sussman, J. L., D. Lin, J. Jiang, N. O. Manning, J. Prilusky, O. Ritter, and E. E. Abola. 1998. Protein data bank (PDB): database of three-dimensional structural information of biological macromolecules. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* 54 (6):1078- 1084.
- Taylor, R. D., P. J. Jewsbury, and J. W. Essex. 2002. A review of protein-small molecule docking methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 16 (3):151-166.
- Ter Haar, E., J. T. Coll, D. A. Austen, H.-M. Hsiao, L. Swenson, and J. Jain. 2001. Structure of GSK3 β reveals a primed phosphorylation mechanism. *Nature structural biology* 8 (7):593-596.
- Thies, W., and L. Bleiler. 2013. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia* 9(2):208-245.
- Tong, J. C., and S. Ranganathan. 2013. Scientific publications and databases. 21-46.

- Tublin, J. M., J. M. Adelstein, F. del Monte, C. K. Combs, and L. E. Wold. 2019. Getting to the heart of Alzheimer disease. *Circulation Research* 124 (1):142-149.
- Vadivelan, S., B. N. Sinha, S. Tajne, and S. A. R. P. Jagarlapudi. 2009. Fragment and knowledge-based design of selective GSK-3 β inhibitors using virtual screening models. *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (6):2361-2371.
- Vaz, M., and S. Silvestre. 2020. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology* 887:173554.
- Wolters, F. J., L. B. Chibnik, R. Waziry, R. Anderson, C. Berr, A. Beiser, J. C. Bis, D. Blacker, D. Bos, C. Brayne, J.-F. Dartigues, S. K. L. Darweesh, K. L. Davis-Plourde, F. de Wolf, S. Debette *et al.* 2020. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States. *Neurology* 95 (5):519-531.
- Yang, T., T. Zhang, X.-N. Guan, Z. Dong, L. Lan, S. Yang, and C.-G. Yang. 2020. Tideglusib and its analogues as inhibitors of *Staphylococcus aureus* SrtA. *Journal of Medicinal Chemistry* 63(15):8442-8457.
- Zemouri, R., and A. Dehamchi. 2019. Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de l'ADAMTS-5 pour le traitement de l'arthrose. Mémoire de master Spécialité : Biochimie Appliquée. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie . 20 p.

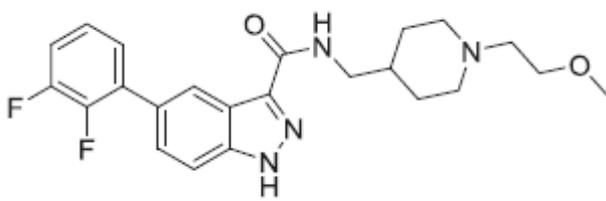
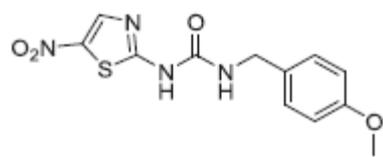
Annexes |

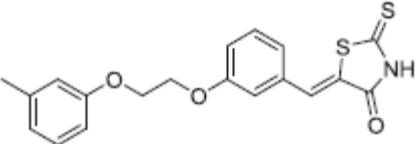
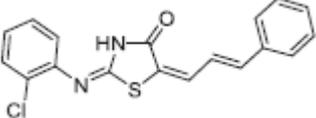
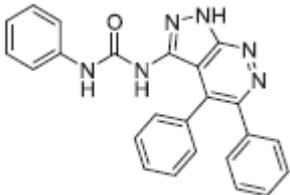
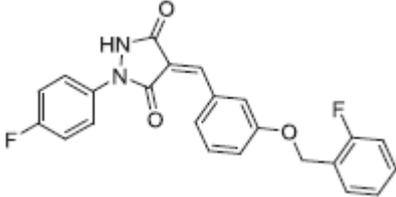
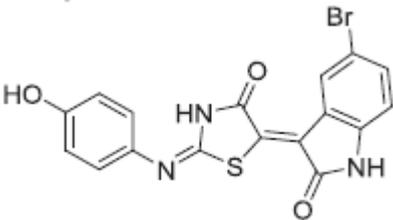
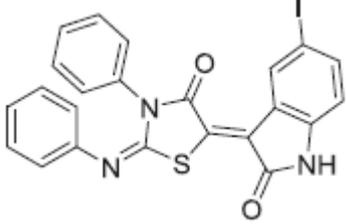
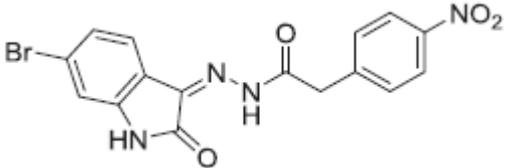
Annexe 1: Tableau RMSD de 100 complexes.

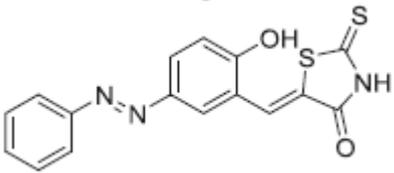
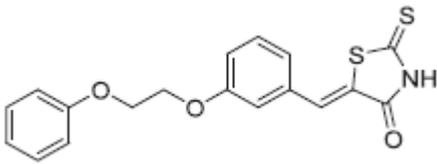
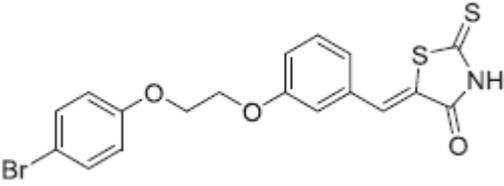
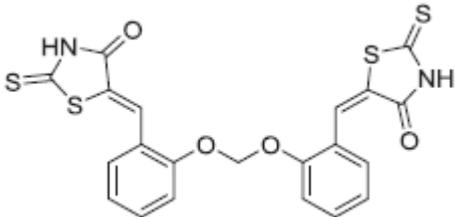
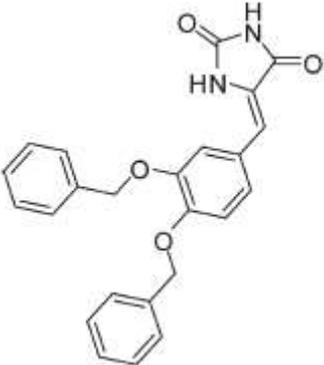
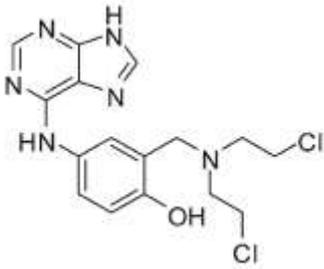
Protéine	Ligand	RMSD (Å)	Protéine	Ligand	RMSD (Å)	Protéine	Ligand	RMSD (Å)
1BNQ	AL4	2.5071	1ZXC	IH6	1.2350	4EBV	007	1.4032
1BNU	AL3	3.1895	1PMN	984	0.9449	4EQC	XR1	0.5793
1DY9	2ZF	5.9106	1UOU	CMU	0.2933	1N7I	SAH	0.6716
1FS4	CRA	1.9098	1Z3N	3NA	0.6755	1AIM	ZYA	1.0857
5HLP	65A	4.9344	1Z89	62P	1.0311	4EY7	E20	0.8352
1H3A	R04	1.4992	1ZS0	EIN	1.4318	4NCM	704	0.8757
1H3C	R79	1.4248	1ZVX	IH6	1.3400	4PES	2PJ	1.8942
1H35	R01	1.4019	2BU5	TF1	7.1173	4PNC	7NP	2.4036
1H36	R88	1.5838	2F6V	SK2	1.4546	4WK7	3PQ	0.8149
1H37	R02	1.4364	2FDU	D1G	1.3961	4WKE	3PU	1.6572
1H39	R03	1.3222	2FDV	D2G	1.1722	4NGN	J96	1.6928
1HDC	CBO	1.2739	2FDW	D3G	1.0592	5FI2	5XX	4.3640
1IL4	9DG	2.5320	2FZD	TOL	0.4898	5FI6	5XY	4.4820
5QCN	BVM	3.0838	1ZPC	716	2.1643	3CCC	7AC	0.8808
2IKH	NAP	1.1926	2QCG	5BU	0.5440	2RIP	34Q	0.5784
3G5E	NDP	1.0892	2QCD	U5P	0.6676	1XOE	ABX	1.4834
3DRP	R8E	0.6606	2QCF	5FU	0.9816	1HGG	NAG	2.1507
2PEV	LDT	1.3152	2QCN	U5P	0.7644	1RWQ	5AP	2.5037
1EP4	S11	0.6222	2QCH	5IU	0.6601	2OGZ	U1N	1.8900
3OFF	ACT	0.5680	2QCM	JW5	0.8016	2OPH	277	3.9787
1ZHM	GSH	1.4187	3K37	BCZ	2.7210	4J1R	I5R	0.6236
1ZOM	339	2.8716	3QWJ	X6A	3.2856	6GN1	F4N	1.9833

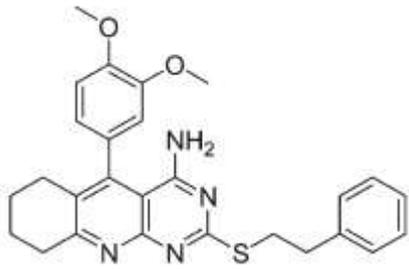
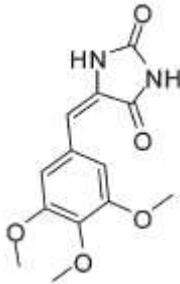
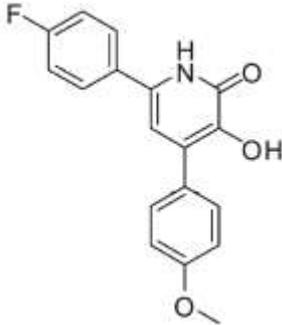
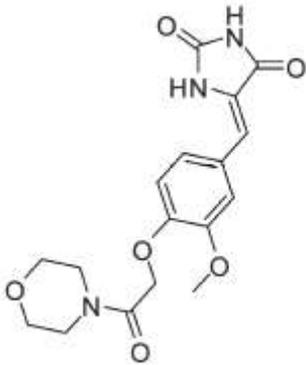
1IL9	MOG	0.5986	3V35	NTI	4.2395	5FI7	5XZ	8.3134
1K1I	FD1	4.2967	3VEU	0GO	1.0166	5I38	KOJ	2.3467
1K1J	FD2	4.6393	3WI2	P98	0.5063	5I3A	HQE	0.3642
3SAY	OFT	1.0617	3WK4	S0A	0.8206	4NGM	JB7	2.4730
5F95	3UP	0.7267	3WK5	S0C	1.4352	5LO1	70L	0.7919
1NMS	161	0.8993	3WK6	S0B	1.3865	5TFT	P6U	1.2780
1O6Q	R17	1.6339	3WK7	S0D	1.6092	1Q5K	TMU	0.8011
1O6R	R19	1.4317	3WS8	X4C	0.4759	3QTQ	X35	0.4701
1O79	R23	1.2552	4D08	Q2T	1.5635	2JBJ	G88	4.2455
1QPL	587	0.8619	4DPF	0LG	0.5911	1AH3	TOL	0.7304
5F94	3UO	0.8895	4E73	0NR	1.5472	1EKO	I84	3.9233
6SUK	FT8	0.8351						

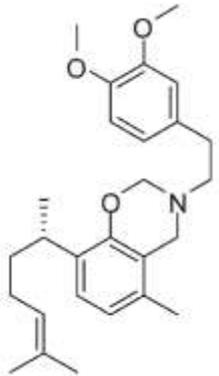
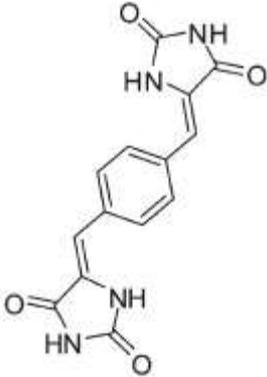
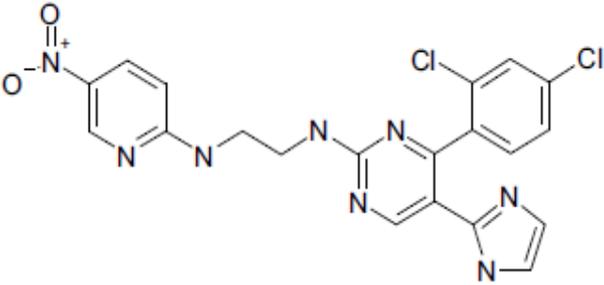
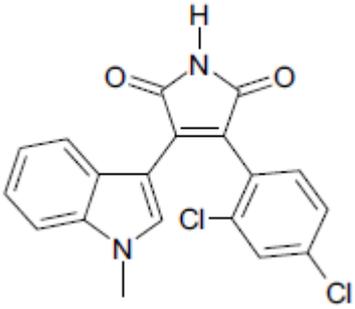
Annexe 2: Structure, IC₅₀ ainsi que l'énergie d'interaction des 46 inhibiteurs de la GSK3 β étudiés.

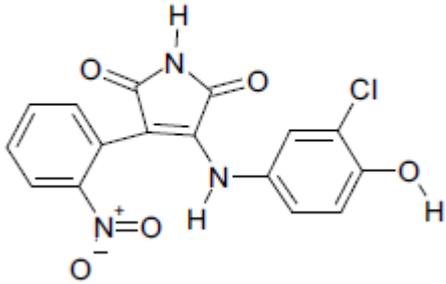
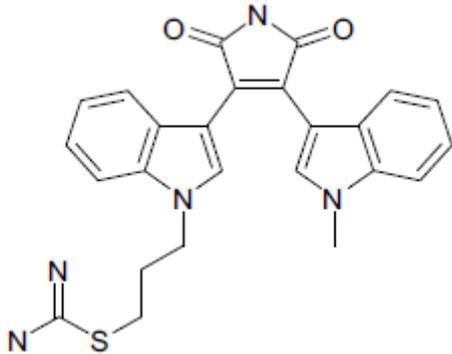
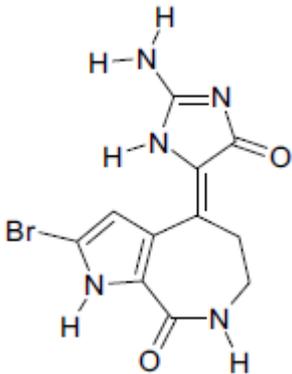
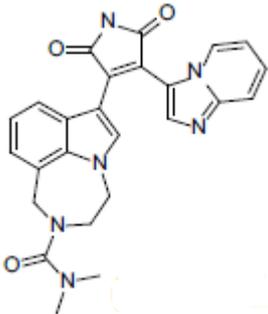
N	Structure	IC ₅₀	Score(μ M)	Référence
1		0.018	-31,27	(Dou <i>et al.</i> 2018)
2		0.22	-24,3	(Dou <i>et al.</i> 2018)

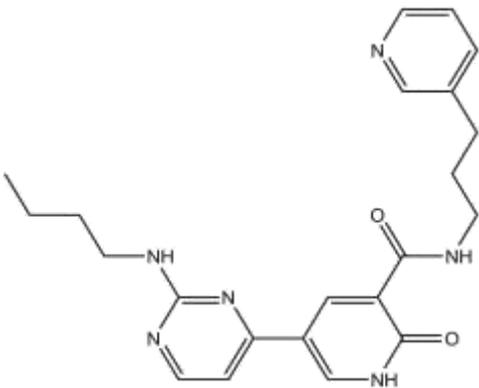
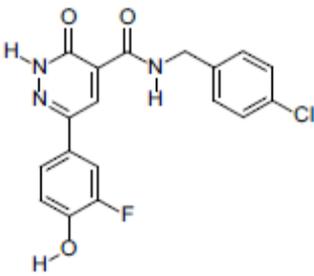
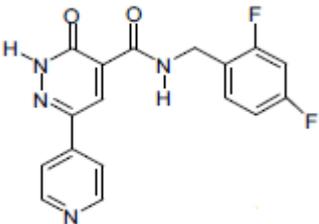
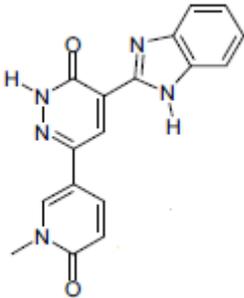
3		2.60	-15	(Dou <i>et al.</i> 2018)
4		6.08	-8,61	(Dou <i>et al.</i> 2018)
5		7.36	-42,94	(Dou <i>et al.</i> 2018)
6		11.80	-10,7	(Dou <i>et al.</i> 2018)
7		1.44	-16,51	(Dou <i>et al.</i> 2018)
8		1.15	-14,64	(Dou <i>et al.</i> 2018)
9		4.16	-16,38	(Dou <i>et al.</i> 2018)

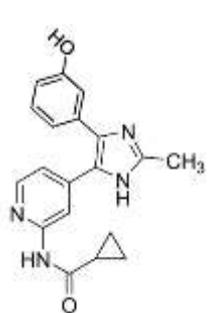
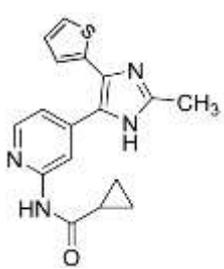
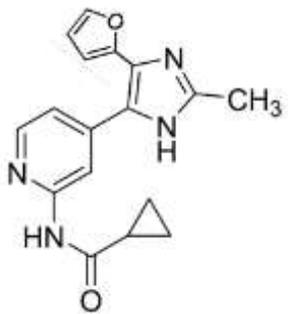
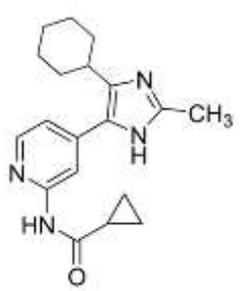
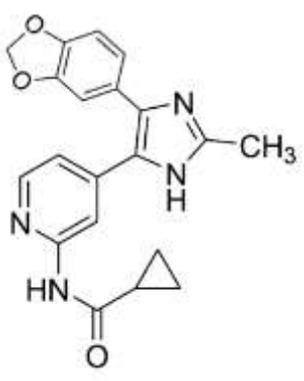
10		3.96	-16,89	(Dou <i>et al.</i> 2018)
11		5.54	-14,47	(Dou <i>et al.</i> 2018)
12		3.57	-14,16	(Dou <i>et al.</i> 2018)
13		8.75	-13,46	(Dou <i>et al.</i> 2018)
14		1.387	-18,05	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)
15		0.0108	-25,48	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)

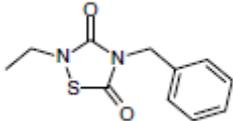
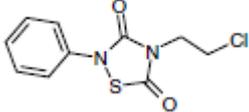
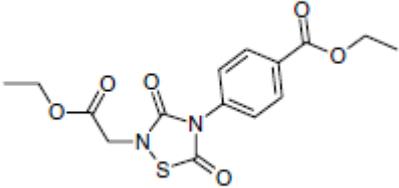
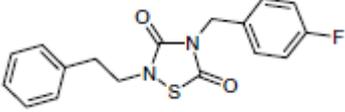
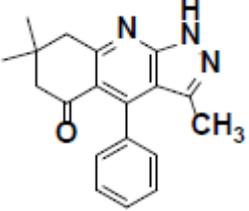
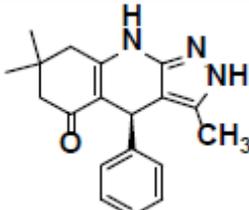
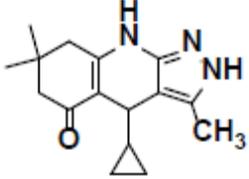
16	 <chem>COC1=CC=C(OC)C=C1N2C(=N3C(=N2)C4=CC=CC=C4S3)C5=CC=CC=C5</chem>	4.7	-9,69	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)
17	 <chem>COC1=CC=C(OC)C=C1C(=O)NC(=O)N</chem>	0.214	-17,33	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)
18	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=C(C=C2)N(C(=O)O)C(=O)N)C3=CC=C(F)C=C3</chem>	0.325	-21,07	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)
19	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)NC(=O)N=C2C=CC(OC)=C2C(=O)N3CCOCC3</chem>	1.975	-21,45	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)

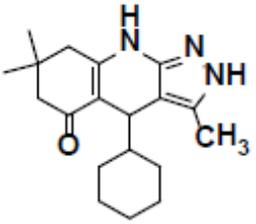
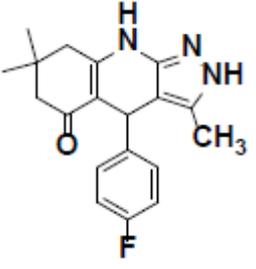
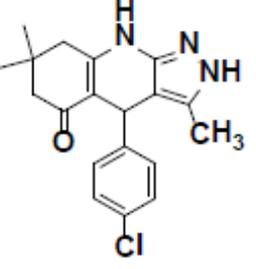
20		1.270	-8,91	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)
21		2.810	-22,25	(Khanfar <i>et al.</i> 2010)
22		0.00016	-29,69	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
23		0.068	-24,04	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)

24		0.092	-28,75	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
25		0.0016	-31,85	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
26		0.014	-22.98	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
27		0.0016	-32,6414	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)

28		0.0036	-26,257	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
29		0.039	-26,7154	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
30		0.065	-23,709	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)
31		0.16	-25,7932	(Vadivelan <i>et al.</i> 2009)

32		0.043	-24,6179	(Heider <i>et al.</i> 2019)
33		0.069	-21,6359	(Heider <i>et al.</i> 2019)
34		0.099	-23,3633	(Heider <i>et al.</i> 2019)
35		4.64	-24,0068	(Heider <i>et al.</i> 2019)
36		0.467	-8,71	(Heider <i>et al.</i> 2019)

37		7.149	-8,67	(Kang <i>et al.</i> 2009)
38		0.548	-11,27	(Kang <i>et al.</i> 2009)
39		1.012	-9,84	(Kang <i>et al.</i> 2009)
40		1.863	-14,7	(Kang <i>et al.</i> 2009)
41		65.5	-14,81	(An <i>et al.</i> 2014)
42		12.2	-10,82	(An <i>et al.</i> 2014)
43		3.05	-8,71	(An <i>et al.</i> 2014)

44	 <p>The structure shows a 6-membered ring with a carbonyl group at position 2, a methyl group at position 3, and a methylidene group at position 4. The ring is fused to a 6-membered ring containing a nitrogen atom at position 1 and a methylidene group at position 2. A cyclohexane ring is attached to the 4-position of the pyridinone ring.</p>	56.1	-14,96	(An <i>et al.</i> 2014)
45	 <p>The structure is similar to the one in row 44, but the cyclohexane ring is replaced by a 4-fluorophenyl ring.</p>	2.96	-15,4	(An <i>et al.</i> 2014)
46	 <p>The structure is similar to the one in row 44, but the cyclohexane ring is replaced by a 4-chlorophenyl ring.</p>	4.44	-14,94	(An <i>et al.</i> 2014)

Résumés |

Résumé :

L'objectif de notre travail est de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme GSK3 β , cible thérapeutique pertinente pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans cette optique, nous avons fait appel aux approches par docking moléculaire pour simuler l'affinité de 100 composés dérivés de la Tideglusib ; puissant inhibiteur de la GSK3 β . Les composés **B39** et **B6** ont présenté les meilleur scores de docking soit -24.20 KJ/mol et -29.09 KJ/mol respectivement. Ces scores sont nettement meilleurs que celui du composé de départ soit (-16.72 KJ/mol). Enfin, la prédiction des paramètres pharmacocinétiques et des propriétés physico-chimiques montre que ces composés prometteurs possèdent de bons profils ADME et peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs potentiels de la GSK3 β .

Mots clés : Alzheimer, docking moléculaire, FlexX, GSK3 β , Tideglusib.

Abstract :

The objective of our work is to propose new inhibitors of the GSK3 β enzyme, a relevant therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease. To this end, we used molecular docking approaches to simulate the affinity of 100 compounds derived from Tideglusib; a potent GSK3 β inhibitor. Compounds B39 and B6 showed the best docking scores of -24.20 KJ/mol and -29.09 KJ/mol respectively. These scores are significantly better than that of the starting compound (-16.72 KJ/mol). Finally, the prediction of pharmacokinetic parameters and physicochemical properties shows that these promising compounds possess good ADME profiles and can be proposed as potential new GSK3 β inhibitors.

Keywords: Alzheimer's, molecular docking, FlexX, GSK3 β , Tideglusib.

ملخص :

الهدف من عملنا هو إقتراح مثبطات جديدة لإنزيم $GSK3\beta$ ، وهو هدف علاجي ذو صلة بعلاج مرض الزهايمر. ولتحقيق هذه الغاية، إستخدمنا أساليب الإرساء الجزيئي لمحاكاة الإنجذاب بين 100 مركب مشتق من Tideglusib ; مثبط قوي ل $GSK3\beta$. أظهر المركبان B39 و B6 أفضل درجات لإرساء التي تبلغ- 24.20 كيلوجول/مول و -29.09 كيلوجول/مول على التوالي. هذه النتائج أفضل بكثير من تلك التي تحصلنا عليها في المركب الأولي (-16.72 كيلوجول/مول). وأخيراً، التنبؤ بالخصائص الصيدلانية الحركية و الكيميائية الفيزيائية، تظهر أن هذه المركبات الواعدة لها خصائص ADME جيدة و يمكن اقتراحها كمثبطات محتملة لإنزيم $GSK3\beta$.

الكلمات المفتاحية: ألزهايمر ، الالتحام الجزيئي ، FlexX ، $GSK3\beta$ ، Tideglusib.

Présente et soutenu par :

- **LARABA Ali**
- **CHELLALI Ramzi**

date de soutenance : 14/07/2021

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
Spécialité : Biochimie Appliquée**

Conception *in silico* de nouveaux inhibiteurs de la Glycogen synthase kinase 3 β pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Résumé :

L'objectif de notre travail est de proposer de nouveaux inhibiteurs de l'enzyme GSK3 β , cible thérapeutique pertinente pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Dans cette optique, nous avons fait appel aux approches part docking moléculaire pour simuler l'affinité de 100 composés dérivés de la Tideglusib ; puissant inhibiteur de la GSK3 β . Les composés **B39** et **B6** ont présenté les meilleurs scores de docking soit -24.20 KJ/mol et -29.09 KJ/mol respectivement. Ces scores sont nettement meilleurs que celui du composé de départ soit (-16.72 KJ/mol). Enfin, la prédiction des paramètres pharmacocinétiques et des propriétés physico-chimiques montre que ces composés prometteurs possèdent de bons profils ADME et peuvent être proposés comme nouveaux inhibiteurs potentiels de la GSK3 β .

Mots clés : Alzheimer, docking moléculaire, FlexX, GSK3 β , Tideglusib.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée

Jury d'évaluation :

Président du jury : *CHIKHI A* (Professeur à UFM Constantine 1).

Rapporteur : *MOKRANI E.H.* (Maitre de Conférences B à UFM Constantine 1).

Examinatrice : *TENIOU S.* (Maitre assistante A à UFM Constantine 1).

Année universitaire : 2020/2021