



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Recherche *in silico* de composés naturels inhibiteurs de la BACE1 pour la thérapie de la maladie d'Alzheimer

Présenté par : BOURABAA Lina

Le : 13/06/2024

GHANEMI Sami

Jury d'évaluation :

Présidente : M^{me} TENIOU S. (MCB- U. Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : M^{me} GUENDOUZE A. (MCB- U. Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Mr MOKRANI E.H. (MCA- U. Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2023 - 2024**

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre gratitude envers Dieu le tout-puissant pour nous avoir accordé le privilège et la chance d'étudier, ainsi que pour nous avoir donné la force, le courage et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

Il nous est agréable d'exprimer notre plus profonde gratitude et remerciement les plus sincères à notre encadrante M^{me} GUENDOUZE A. pour son aide, ses orientations judicieuses, patience et surtout sa confiance.

Nous remercions sincèrement les membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tous particulièrement :

M^{me}TENIOU S. pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Mr MOKRANI E.H. pour nous avoir fait l'honneur d'examiner et évaluer ce mémoire. Nous vous remercions également pour vos conseils avisés qui ont grandement contribué à l'enrichissement de notre mémoire.

A tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université des frères Mentouri qui nous ont aidés de près ou de loin à notre formation.

Nos remerciements vont également à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect, ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, mon cher père Tayeb.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non âmes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon adorable mère Amel.

A ma chère sœur Hazar et mes frères Karim et Anes que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes grands-parents, mes oncles et mes tantes que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A tous les cousins et les amis que j'ai connus jusqu'à maintenant.

Merci pour leurs amours et leur encouragement.

Sans oublier mon binôme Sami pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Merci énormément

Lina

Dédicaces

A mon très cher père GHANEMI MOHAMED TAYEB

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail, de patience et de responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité et ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Repose en paix mon père dans ton paradis mérité.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.

Que Dieu te garde en bonne santé ma belle mère.

A mon bras droit et mon seul frère Fahd qui m'encourage et toujours disponible pour moi.

A ma Sœur, ma petite princesse et l'ange de la famille, Faten. Merci pour le rayonnement et l'ambiance que tu nous apportes.

A mes oncles et leurs femmes, mes tantes et leurs époux, mes cousins et cousines et toute la famille.

A tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université des frères Mentouri qui ont contribué de près ou de loin à ma formation.

A mon agréable binôme Lina.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études, tous mes aimables collègues d'études.

Merci énormément

Sami

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux programmes du docking moléculaire.....	18
Tableau 2 : Caractéristiques des Micro-ordinateurs.....	19
Tableau 3 : Caractéristiques de la 6BFE.....	26
Tableau 4 : Caractéristiques d'inhibiteur DJV.....	27
Tableau 5 : Analyse visuelle de la superposition des ligands théoriques et expérimentaux des complexes 1YW8 et 1YKR.....	31
Tableau 6 : Les deux meilleurs inhibiteurs de la BACE1 issus de criblage virtuel.....	36
Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques de Verubecestat et des meilleurs composés choisis.....	37
Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques de Verubecestat et de S1122 et S945.....	38

Liste des figures

Figure 1 : Comparaison d'un cerveau normal et d'un autre d'un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer.....	2
Figure 2 : Caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.....	4
Figure 3 : Schéma des événements protéolytiques et des produits de clivage générés lors du traitement de l'APP.....	5
Figure 4 : Schéma d'un neurone montrant une plaque amyloïde extracellulaire dans le champ cible avec un noyau central de fibrilles A β	5
Figure 5 : Représentation de la structure tridimensionnelle du BACE1.....	10
Figure 6 : Représentation du site actif du BACE1 d'après la structure aux rayons X.....	11
Figure 7 : Représentation schématique du traitement de la β APP et de la génération des peptides A β	12
Figure 8 : Principe général d'un programme de docking.....	16
Figure 9 : Représentation de l'interface du PDBaser.....	20
Figure 10 : Représentation de l'interface d'Open Babel.....	21
Figure 11 : Représentation de l'interface du Biovia Discovery Studio.....	22
Figure 12 : Représentation de l'interface du PDB.....	23
Figure 13 : Représentation de l'interface du PubChem.....	23
Figure 14 : Représentation de l'interface du SuisseADME.....	24
Figure 15 : Représentation du BACE1 en 3D.....	26
Figure 16 : Résultats du test RMSD présentés en pourcentage à deux intervalles.....	30
Figure 17 : Structure chimique de Verubecestat en 2D.....	32
Figure 18 : Mode d'interaction 2D du Verubecestat au sein du site actif de la BACE1.....	33
Figure 19 : Mode d'interaction 2D du composé S1122 avec le site actif de la BACE1.....	34
Figure 20 : Mode d'interaction 2D du composé S945 avec le site actif de la BACE1.....	35

Liste des abréviations

2D : deux dimensions.

3D : trois dimensions.

A β : Amyloid β .

A β 40 : Amyloid β 40 (Fragment constitué de 40 acides aminés).

A β 42 : Amyloid β 42 (Fragment constitué de 42 acides aminés).

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

ANPDB : African Natural ProductsDatabase.

APP : Amyloid Precursor Protein (Protéine Précurseur de l'Amyloïde).

BBB : Blood-brainBarrier.

BACE1 : Beta-site APP cleaving enzyme 1.

CNP520 : Code d'inhibiteur Umibecestat.

C99 : Protéine C99.

CYP : Cytochromes P450.

FDA : Food and Drug Administration.

GI absorption : Absorption gastro-intestinale.

HBACE1 : Human beta-site APP cleaving enzyme 1.

IC50 : Concentration inhibitrice à 50%.

K670N : Lysine 670 Asparagine.

Ki : Constante d'inhibition.

LCR : Liquide céphalorachidien.

Log P : Coefficient de partage.

M671L : Méthionine 671 Leucine.

NANPDB : Northern Natural ProductsDatabase.

PH : Potentiel hydrogène.

PM : poids moléculaire.

PN : Produit Naturel.

PSA : polar surface area.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

RMSD : RootMean Square Deviation (écart quadratique moyen).

TEP : Tomographie par émission de positons.

THA : Tacrine Hydrochloride.

Å : Angströms.

Coct/Ceau : Concentration d'octanol/Concentration d'eau.

Tables des matières

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

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Maladie d'Alzheimer

1. Définition	2
2. Épidémiologie descriptive des démences et de la maladie d'Alzheimer	2
3. Physiopathologie.....	3
3.1. Dégénérescences neurofibrillaires	3
3.2. Plaques Séniles.....	3
3.2.1. Production du peptide A β	4
3.2.2. Cascade amyloïde	6
4. Facteurs de risque	6
5. Traitement	7
5.1. Thérapies actuelles.....	7
5.2. Thérapies futures.....	7

Chapitre 2 : β -Sécrétase

1. Définition	9
2. Structure.....	9
3. Site Actif.....	10
4. Rôle de BACE1.....	11
5. Inhibition de BACE1	12
5.1. Verubecestat.....	12
5.2. Lanabecestat.....	12
5.3. Atabecestat	13
5.4. Elenbecestat.....	13
5.5. CNP520.....	13
6. Inhibiteurs naturels.....	14

Chapitre 3 : Docking moléculaire

1. Docking moléculaire	15
2. Principe du docking	15
3. Docking rigide, semi-flexible et flexible	16
4. Outils du docking.....	16
4.1. Récepteur.....	17
4.2. Ligand	17
4.3. Logiciels.....	17

Partie pratique

Chapitre 4 : Matériel et méthodes

1. Matériel	19
1.1. Micro-ordinateurs.....	19
1.2. Logiciels	19
1.2.1. Surflex.....	19
1.2.2. PDBaser	20
1.2.3. Open Babel.....	21
1.2.4. Biovia Discovery studio visualizer.....	21
1.3. Banques de données et sites internet	22
1.3.1. Protein Data Bank (PDB).....	22
1.3.2. Pubchem.....	23
1.3.3. Base de données 'EANPDB'	24
1.3.4. SwissADME	24
2. Méthodes.....	25
2.1. Tests d'évaluation de la fiabilité du programme Surflex	25
2.1.1. Test RMSD	25
2.1.2. Analyse visuelle	25
2.2. Préparation des molécules pour le docking moléculaire	25
2.2.1. Choix de la protéine	25
2.2.2. Choix et préparation du complexe 6BFE.....	26
2.2.3. Préparation du ligand	26

2.3. Protocole du docking moléculaire par Surflex.....	27
2.4. Prédiction des propriétés ADME	28
2.4.1. Propriétés physicochimiques.....	28
2.4.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	29

Chapitre 5 : Résultats et discussions

1. Évaluation de la fiabilité du programme Surflex	30
1.1. Test RMSD.....	30
1.2. Analyse visuelle.....	31
2. Etude des interactions impliquées dans l'inhibition de BACE1 par le standard	32
3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la BACE1	33
3.1. Etude des interactions des meilleurs inhibiteurs.....	34
3.1.1. Etude des interactions du complexe BACE1- S1122.....	34
3.1.2. Etude des interactions du complexe BACE1-S945.....	35
3.1.3. Comparaison de l'effet inhibiteur des meilleurs composés vis-à-vis de la BACE1	35
4. Propriétés ADME.....	36
4.1. Propriétés physico-chimiques.....	36
4.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	38
Conclusion.....	40

Références bibliographique

Annexes

Résumés



INTRODUCTION GÉNÉRALE

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive et mortelle, marquée par une dégradation progressive des cellules nerveuses, entraînant une perte croissante de la mémoire, des capacités cognitives et des fonctions de la vie quotidienne (Abdallah, 2024). Parmi les divers phénomènes pathologiques associés à cette maladie, on note l'accumulation de protéines anormales dans le cerveau, notamment les protéines bêta-amyloïde et tau. Ces accumulations entraînent la formation de deux types de lésions cérébrales distinctes : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (Krolak-Salmon, 2020).

L'accumulation de protéines bêta-amyloïdes, en particulier, est considérée comme un facteur clé dans le développement de la maladie. La BACE1 (β -sécrétase 1) joue un rôle crucial dans ce processus, en initiant le clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde, produisant ainsi des peptides bêta-amyloïdes. En inhibant l'activité de la BACE1, il serait possible de bloquer l'un des premiers processus pathologiques associés à la maladie d'Alzheimer (Koelsch, 2017).

Malgré l'absence actuelle de médicaments capables d'arrêter ou de renverser la progression de la maladie d'Alzheimer (Chen et al., 2017), BACE1 représente une cible prometteuse pour le traitement de cette maladie (Moussa-Pacha et al., 2020). Notre principal objectif est donc d'identifier de nouveaux inhibiteurs de la BACE1 en utilisant le docking moléculaire.

Le présent travail est structuré en trois parties distinctes. La première partie comporte un aperçu bibliographique divisé en trois chapitres : le premier chapitre est consacré à la maladie d'Alzheimer, le deuxième traite de la BACE1 et de ses inhibiteurs, et le troisième chapitre aborde les différentes approches du criblage virtuel.

La deuxième partie de ce mémoire se concentre sur la description du matériel et des méthodes utilisés pour réaliser notre objectif de recherche.

La troisième partie est dédiée à la présentation des différents résultats obtenus au cours de cette étude, ainsi qu'à leur interprétation.

Enfin, la conclusion générale synthétise l'ensemble des résultats obtenus dans cette étude et met en évidence les perspectives de recherche qui émergent de ces travaux.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE





CHAPITRE 1 : MALADIE
D'ALZHEIMER

1. Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente du déclin cognitif chez les personnes âgées. C'est une maladie neurodégénérative irréversible et progressive qui entraîne la défaillance des neurones cérébraux, rendant la personne affectée incapable de réaliser les activités quotidiennes normales (Figure 1) (Abdallah, 2024). Caractérisée principalement par une perte progressive de la mémoire et d'autres déficits cognitifs, la maladie d'Alzheimer est également l'une des principales causes de décès dans le monde (Pan et al., 2024).

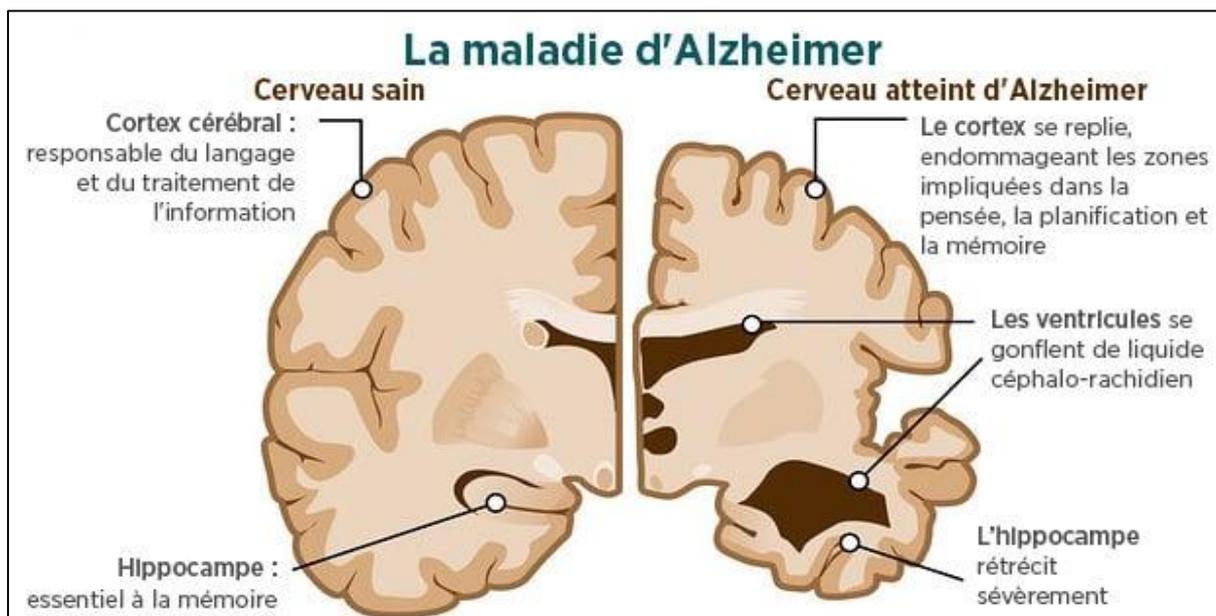


Figure 1 : Comparaison d'un cerveau normal et d'un autre d'un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer¹.

2. Épidémiologie descriptive des démences et de la maladie d'Alzheimer

La prévalence mondiale de la maladie d'Alzheimer en tant que principale cause de démence chez les personnes âgées est bien documentée. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2023, plus de 55 millions de personnes sont touchées par la démence à travers le monde, avec plus de 60 % des cas résidant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Chaque année, près de 10 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués (WHO, 2023).

Le nombre global de personnes affectées par la démence Alzheimer, la phase prodromique et la phase préclinique ont été évalué à 32 millions, 69 millions et 315 millions respectivement. Ces chiffres représentent un total de 416 millions de personnes, soit 22 % de tous les individus âgés de 50 ans et plus (Gustavsson et al., 2023)..

¹<https://blog.doctoranytime.be/wp-content/uploads/2018/07/maladie-alzheimer-1.jpg>.

En Afrique, la prévalence de la démence varie de 2,3 % à 20,0 %, avec des taux d'incidence de 13,3 pour 1000 personnes-années. Une augmentation de la mortalité est observée dans certaines régions en pleine mutation (Akinyemi et al., 2022). En Afrique subsaharienne, la prévalence de la démence est très variable, entre 2,29 % et 21,60 %, la maladie d'Alzheimer étant le type de démence le plus courant. En Égypte, entre 5 % et 9 % des personnes âgées de 65 ans et plus sont atteintes de démence (Abdel-Naseer, 2019).

En Algérie, plus de 200 000 cas de démence ont été comptabilisés à l'échelle nationale entre 2017 et 2018².

3. Physiopathologie

Depuis de nombreuses décennies, la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer suscite des débats. Cette maladie chronique est causée par l'apparition de diverses formes de lésions cérébrales. Le chercheur allemand Aloïs Alzheimer a identifié deux manifestations principales de cette maladie: les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles (Figure 2) (Krolak-Salmon, 2020):

3.1. Dégénérescences neurofibrillaires

Cette lésion cérébrale se distingue par la présence d'appariements anormaux des microtubules neuronaux dans les neurones du cortex cérébral. Normalement, ces microtubules sont stabilisés par la protéine Tau. Chez les individus atteints de la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau est hyperphosphorylée, ce qui provoque la décomposition des microtubules en neurofibrilles. Ces neurofibrilles inutilisables entraînent la dégénérescence et la mort des neurone (Glasman, 2020).

3.2. Plaques Séniles

Egalement connues sous le nom de plaques amyloïdes, sont des amas fibrillaires constitués de dépôts extracellulaires de peptides β amyloïdes ($A\beta$) (Denis et al., 2017).

²<https://www.sante-dz.com/blocnotes/2018/9/21/21-septembre-journee-mondiale-de-la-maladie-dalzheimer>

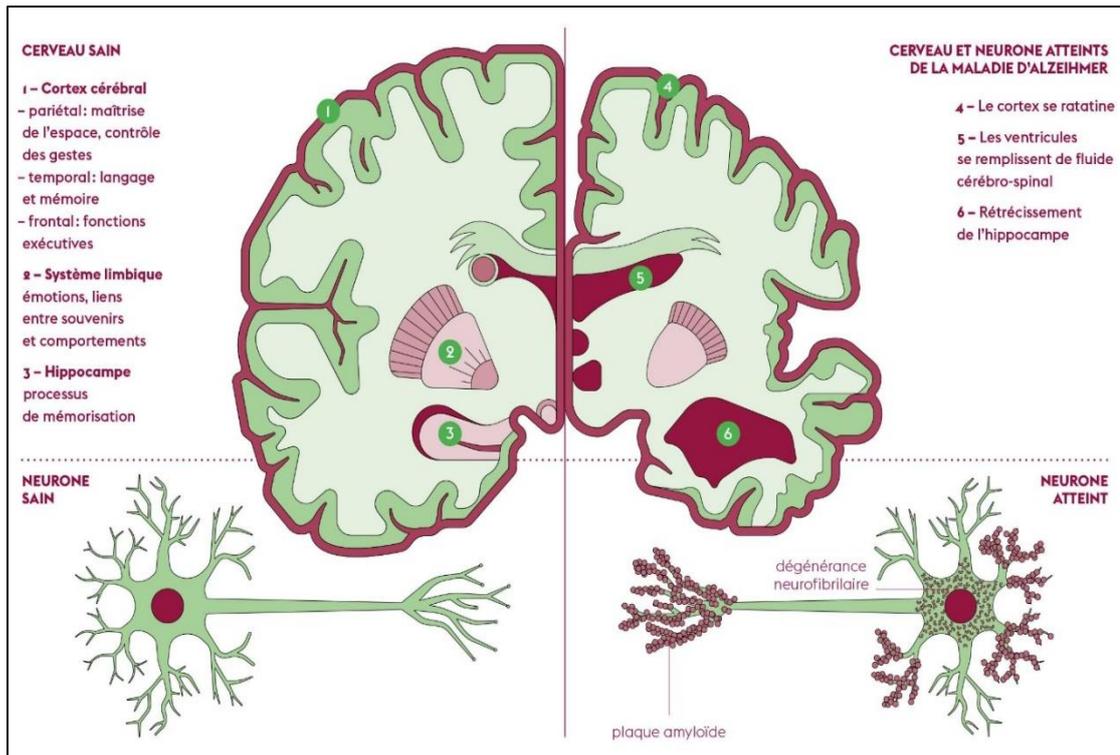


Figure 2 : Caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer³.

3.2.1. Production du peptide A β

L'A β est un petit peptide produit par le traitement protéolytique de l'APP, une protéine transmembranaire de type I possédant un large domaine extracellulaire. La majorité de l'APP est traitée par la voie non amyloïdogène à la membrane plasmique (Zhao et al., 2020).

Dans un cerveau non-malade, c'est l' α -sécrétase qui clive l'APP, produisant un peptide A β soluble qui ne forme pas de plaques amyloïdes. En revanche, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l' α -sécrétase est remplacée par les β - et γ -sécrétases, qui clivent l'APP pour produire le polypeptide amyloïde β (principalement les peptides A β 40 et A β 42) (Figure 3). Ce polypeptide, insoluble en raison de sa structure en feuillets β , se regroupe pour former les plaques séniles (Glasman, 2020).

Le gène de l'APP étant situé sur le chromosome 21, cela explique la prédisposition précoce à la maladie d'Alzheimer chez les sujets atteints de trisomie 21 (Glasman, 2020).

³https://www.universite-paris-saclay.fr/sites/default/files/styles/2400xauto/public/2023-07/illus-princ-alzheimer-edition21-fr.jpg?itok=Yq_Z7RyP

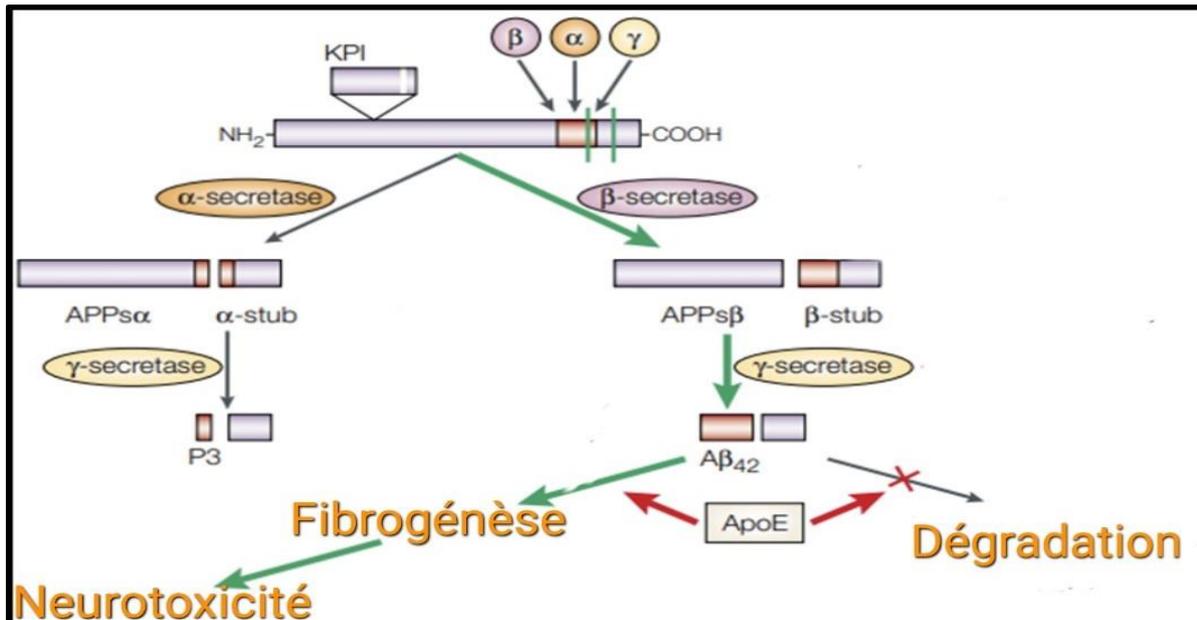


Figure 3 : Schéma des événements protéolytiques et des produits de clivage générés lors du traitement de l'APP (Sisodia & St George-Hyslop, 2002).

Les plaques séniles se forment lorsque des agrégats extracellulaires apparaissent, principalement composés d'un noyau protéique constitué majoritairement de peptide bêta-amyloïde (Figure 4). Ces agrégats sont entourés de prolongements axonaux et dendritiques dégénérés. Le noyau protéique résulte de l'agrégation d'un peptide amyloïde comprenant entre 40 et 42 acides aminés (Semah et al., 2016).

La présence du peptide Aβ dans l'environnement extracellulaire provoquerait des modifications des membranes cellulaires, entraînant une entrée importante de calcium dans la cellule et une réaction inflammatoire. Ces dommages provoqueraient la disparition des neurones (Glasman, 2020).

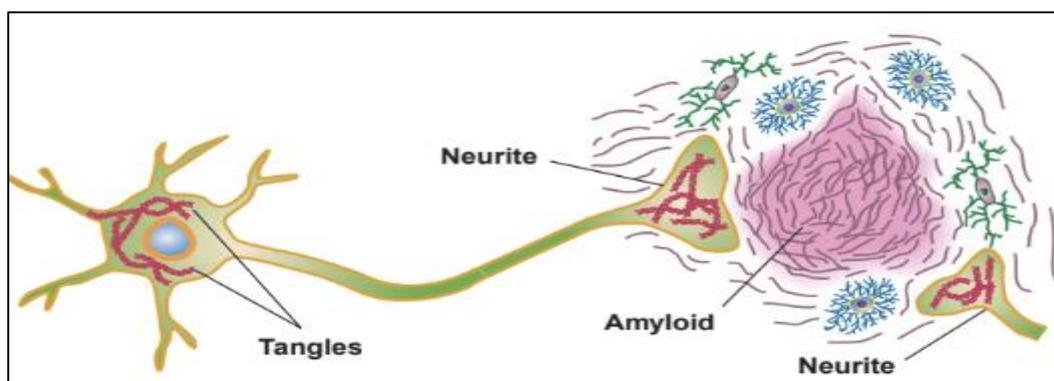


Figure 4 : Schéma d'un neurone montrant une plaque amyloïde extracellulaire dans le champ cible avec un noyau central de fibrilles Aβ (Wong et al., 2008).

3.2.2. Cascade amyloïde

L'identification des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires par Aloïs Alzheimer a conduit à l'hypothèse de la cascade amyloïde. Cette hypothèse est soutenue par les formes génétiques de la maladie et, plus récemment, par les essais thérapeutiques utilisant des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes (Krolak-Salmon, 2020).

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) sont encore limitées. Les signes et symptômes de la MA sont associés à la taupathie, mais toutes les mutations génétiques responsables des formes génétiques de la MA concernent la voie métabolique du peptide A β . Ainsi, il semble que les plaques séniles précèdent les dégénérescences neurofibrillaires, bien qu'il ne soit pas encore possible d'établir une corrélation directe entre les deux types de lésions. Cette séquence d'événements est désignée sous le terme de cascade amyloïde (Glasman, 2020).

4. Facteurs de risque

La majorité des personnes qui développent la démence d'Alzheimer ont 65 ans ou plus, une condition connue sous le nom de maladie d'Alzheimer à début tardif. Bien que les rares exceptions incluent des cas liés à des mutations génétiques spécifiques, les experts pensent que cette maladie, comme beaucoup d'autres maladies chroniques courantes, résulte de multiples facteurs plutôt que d'une cause unique. Depuis vingt ans, la multiplication des études épidémiologiques a permis de mieux comprendre sa prévalence et les facteurs de risque augmentant la probabilité de son apparition (Alashkar&Fok, 2009).

- **Facteurs de risque non modifiables**

- ✚ **Âge** : Prévalence croissante avec l'âge, en effet, 5 % des individus âgés de 65 à 74 ans, 13,1 % des individus âgés de 75 à 84 ans et 33,3 % des individus âgés de 85 ans ou plus sont atteints de démence d'Alzheimer (“2023 Alzheimer’s Disease Facts and Figures,” 2023).
- ✚ **Génétique et antécédents familiaux** : Environ 70 % du risque de développement est lié à des facteurs génétique (Vinicius et al, 2019).s. Découverte de 31 nouveaux gènes impliqués, avec l'APOE-e4 ayant un impact majeur.
- ✚ **Forme familiale de la maladie** : Héritée selon un modèle mendélien à transmission dominante, représentant moins de 5 % de tous les cas (Benhalla et al., 2019).

- **Facteurs de risque modifiables** (Crous-Bou et al., 2017)
 - ✚ **Aspects cardiovasculaires** : Diabète, hypertension, obésité.
 - ✚ **Comportements de vie** : Tabagisme, activité physique, alimentation, engagement dans des activités mentales et sociales.

La constatation selon laquelle environ un tiers des cas de maladie d'Alzheimer peuvent être potentiellement associés à des facteurs de risque modifiables souligne l'importance de réduire ces facteurs pour prévenir l'apparition de la maladie. Néanmoins, il est urgent de développer des stratégies thérapeutiques pour les deux tiers restants des cas (Crous-Bou et al, 2017).

5. Traitement

5.1. Thérapies actuelles

Le traitement actuel de la maladie d'Alzheimer se concentre sur le soulagement des symptômes. En France, les médicaments disponibles sont les anticholinestérasiques (tacrine, donépézil, rivastigmine, galantamine), qui jouent un rôle symptomatique en évitant la dégradation de l'acétylcholine et en améliorant la transmission cholinergique, système impliqué dans les troubles amnésiques (Rigaud & Forette, 2002).

- **Tacrine (THA)** : Premier inhibiteur approuvé par la FDA, retiré du marché en raison de sa toxicité hépatique élevée (Bubley et al., 2023).
- **Donépézil** : Inhibiteur puissant, sélectif, non compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase, améliore les capacités cognitives et la fonction globale chez les patients aux stades légers à modérés (Jelic & Darreh-Shori, 2010).
- **Rivastigmine** : Approuvé dans 60 pays avec une spécificité d'action accrue et un risque moindre d'effets indésirables (Js et al., 2015).
- **Galantamine** : Inhibiteur réversible des cholinestérasés, utilisé pour traiter la maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère (Kalola UK, Nguyen H, 2023).

Il est crucial de souligner l'importance de la prise en charge non pharmacologique, notamment la stimulation cognitive, dont l'effet sur les fonctions cognitives pourrait être comparable à celui des médicaments anticholinestérasiques (Rigaud & Forette, 2002).

5.2. Thérapies futures

Face à l'efficacité limitée des traitements actuels pour modifier la progression de la maladie d'Alzheimer, des efforts considérables sont déployés pour identifier de nouveaux

composés capables de changer la trajectoire de la maladie, connus sous le nom de thérapies modifiant la maladie.

Ces thérapies visent principalement à cibler les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires. Ainsi, dans le domaine des futures thérapies, deux approches prédominantes sont la thérapie anti-amyloïde et la thérapie anti-tau (Vaz& Silvestre, 2020).



CHAPITRE 2 : B-SÉCRÉTASE

L'exploration de l'hypothèse amyloïde a conduit à l'identification de plusieurs cibles médicamenteuses prometteuses pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Trois protéases, à savoir l' α -sécrétase, la β -sécrétase et la γ -sécrétase, se révèlent particulièrement intéressantes car elles occupent une position centrale dans la génération et la régulation du peptide amyloïde- β , issu de la protéine précurseur amyloïde (De Strooper et al., 2010).

1. Définition

La β -sécrétase (BACE1) également appelée « Asp 2 », « memapsin 2 » ou « protéinase aspartique liée à la membrane », est une protéase aspartique de type 1 transmembranaire, codée par un gène situé sur le chromosome 11 chez l'homme (Sevalle, 2009), et constituée de 501 acides aminés. Une activité enzymatique significative de la BACE1 a été détectée dans les tissus nerveux ainsi que dans les cellules neuronales (Haghighijoo et al., 2017).

BACE1 clive la protéine précurseur de l'amyloïde du site bêta 1, ce qui est nécessaire à la génération de toutes les formes monomériques du β -amyloïde, y compris l'A β 42, qui s'agrège en espèces conformationnelles bioactives et déclenche probablement la toxicité dans la maladie d'Alzheimer. Les concentrations et les taux d'activité de la BACE1 augmentent dans les cerveaux et les fluides corporels des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, étayant l'hypothèse selon laquelle la BACE1 joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Hampel et al., 2020).

La β -sécrétase libère l'extrémité N-terminale du peptide amyloïde. On la retrouve dans tous les tissus et elle joue un rôle crucial dans les neurones et les cellules de la lignée neuronale (Sevalle, 2009).

2. Structure

La BACE1, comprend trois domaines distincts : un ectodomaine au N-terminal, un domaine transmembranaire unique et un cytosolique au C-terminal (Figure 5). L'ectodomaine, est parfaitement orienté topologiquement pour le clivage de l'APP sur les sites sensibles à la BACE1. Le pli protéase aspartique est conservé dans le domaine protéase, la fente de liaison au substrat se trouvant entre les lobes N- et C-terminaux (Xu et al., 2012).

Il convient de souligner que la BACE1 présente un unique domaine transmembranaire (résidus 455-480) situé près de son extrémité C-terminale et une queue cytoplasmique palmitoylée (Cole & Vassar, 2008).

Comme d'autres protéases aspartiques, la BACE1 possède une séquence signal N-terminale (résidus 1-21) et un domaine pro-peptidique (résidus 22-45), qui sont excisés post-traductionnellement, permettant ainsi à l'enzyme mature de débiter au résidu Glu46 (Cole & Vassar, 2008).

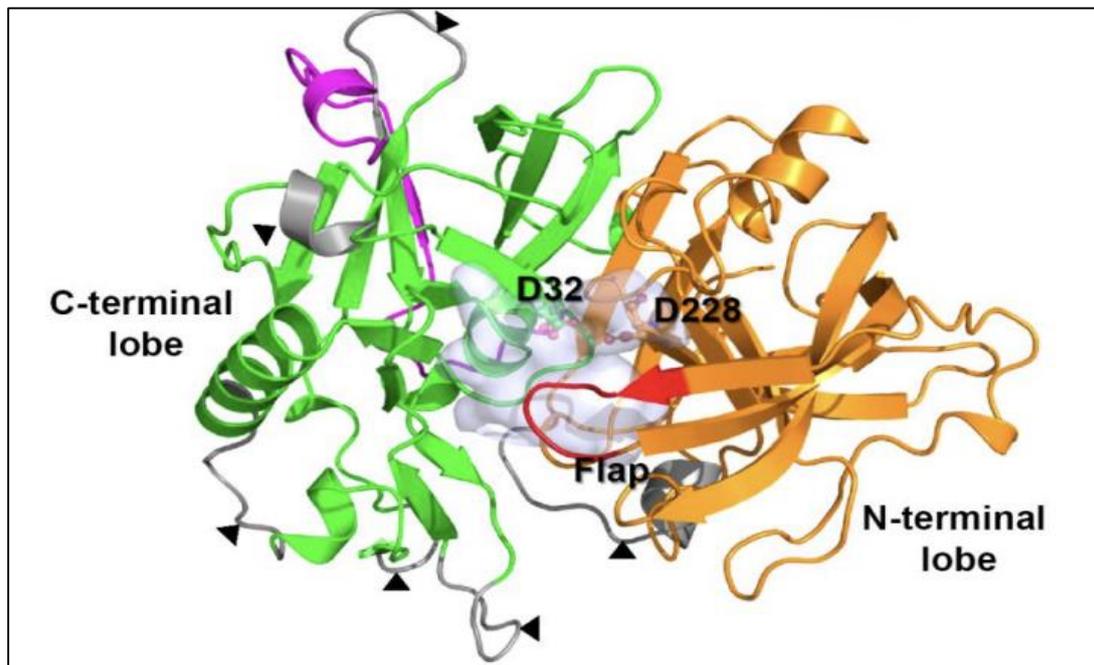


Figure 5 : Représentation de la structure tridimensionnelle du BACE1 (Hu et al., 2019).

3. Site Actif

Les analyses des structures cristallines de la β -sécrétase confirment la présence d'une longue fente au niveau du site actif, favorisant la reconnaissance du substrat, et comprenant deux résidus aspartiques catalytiques (Haghighijoo et al., 2017).

La BACE1 a un site actif orienté vers la lumière. Elle contient deux motifs de site actif de protéase aspartique, DTGS (résidus 93-96) et DSGT (résidus 289-292), et toute mutation de l'un des acides aspartiques rend l'enzyme inactive (Cole & Vassar, 2008).

L'interface des deux lobes est occupée par la dyade Asp catalytique conservée, qui comprend Asp32 et Asp228 (Figure 6). Le « flap » (résidus 67-75), une boucle en épingle à cheveux du lobe N-terminal, couvre partiellement la fente et lui est perpendiculaire, comme c'est le cas habituellement dans la famille des protéases aspartiques. Les modifications de conformation dans le domaine contrôlent l'accès du substrat au site actif, régulent sa position pour permettre la catalyse et éventuellement l'élimination des produits de l'hydrolyse (Xu et al., 2012).

La localisation du site actif de la BACE1 dans le lumen des compartiments intracellulaires assure une orientation topologique adéquate pour le clivage de l'APP au niveau du site de la β -sécrétase. Tout comme d'autres protéases aspartiques, la BACE1 présente plusieurs sites de glycosylation liés à l'azote et six résidus de cystéine luminaux qui forment trois liaisons disulfure intramoléculaires (Cole & Vassar, 2008).

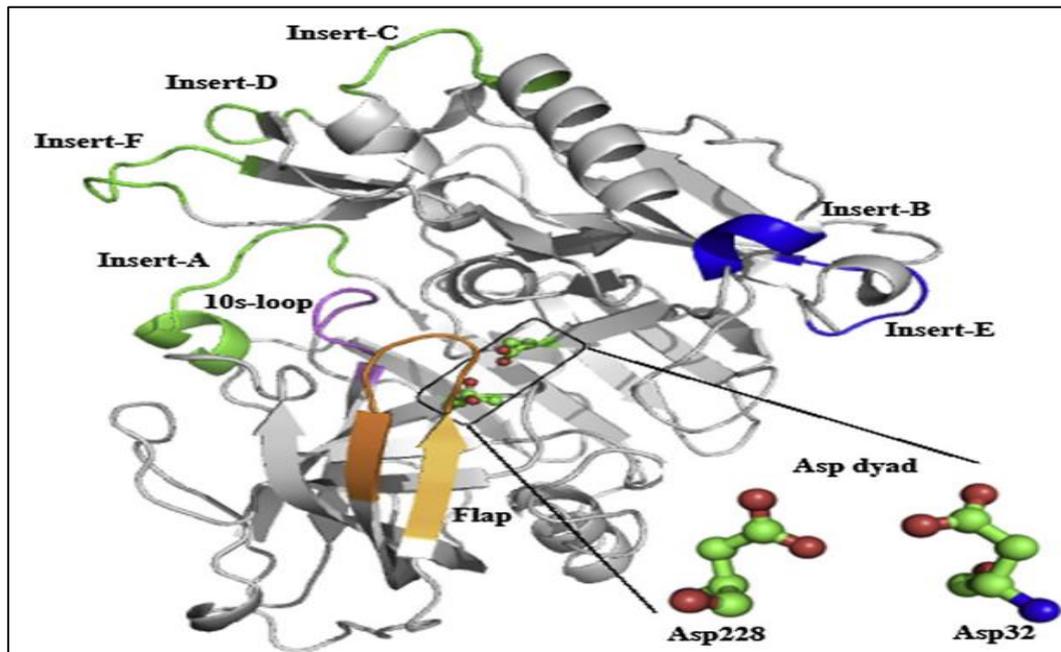


Figure 6 : Représentation du site actif du BACE1 d'après la structure aux rayons X (Barman & Prabhakar, 2013).

4. Rôle de BACE1

Le processus de clivage de l'APP pour générer A β , ainsi que les mutations qui influencent ce processus, sont médiés par la β -sécrétase. L'APP, une protéine membranaire de type I, subit une série de clivages par deux protéases aspartiques pour produire A β . Initialement, l'enzyme β -sécrétase découpe l'APP pour former l'extrémité N-terminale de l'A β . Ce processus génère deux fragments d'APP : le C99, ancré dans la membrane, et le sAPP β , un ectodomaine sécrété. Ensuite, le C99 est clivé par l'enzyme γ -sécrétase pour produire l'extrémité C-terminale de l'A β (Figure 7). L'A β est alors libéré dans le lumen de l'endosome et excrété dans le milieu extracellulaire, tandis qu'un domaine intracellulaire, le C59, est également généré dans le domaine A β de l'APP et ses environs.

Les mutations K670N/M671L et A673V favorisent la maladie d'Alzheimer familiale en augmentant le clivage par la β -sécrétase et la production d'A β , tandis que la mutation A673T protège contre la maladie d'Alzheimer en agissant de manière opposée. Ces trois

mutations se produisent à l'intérieur ou à proximité immédiate du site de clivage de la β -sécrétase (Stockley & O'Neill, 2008).

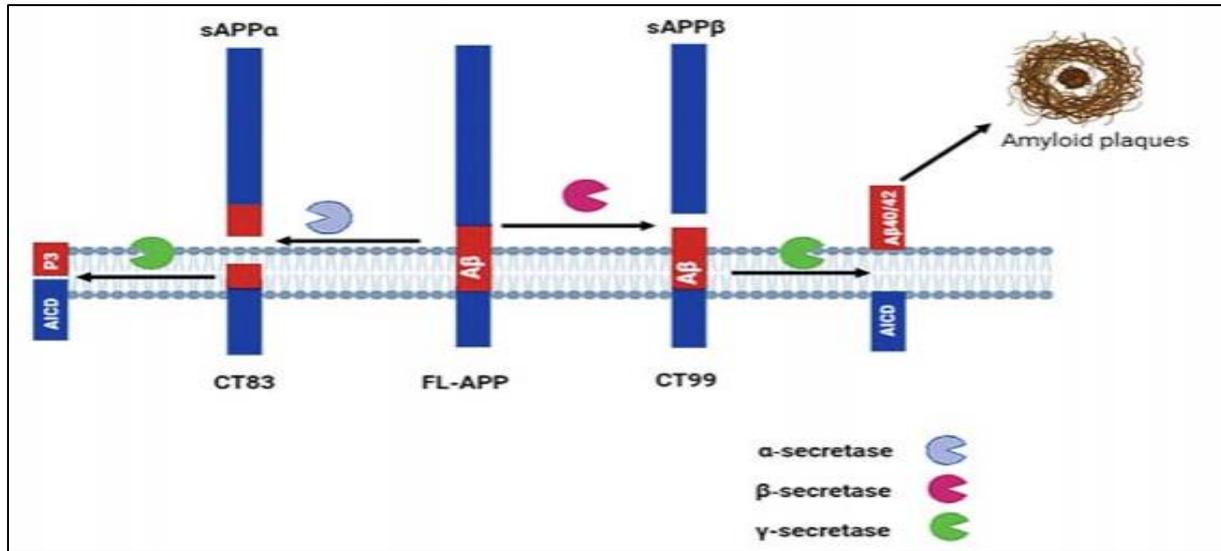


Figure 7 : Représentation schématique du traitement de la β APP et de la génération des peptides A β (Naushad et al., 2019).

5. Inhibition de BACE1

La maladie d'Alzheimer, n'a actuellement aucun traitement approuvé par la FDA. La recherche de thérapies efficaces est urgente, et les études indiquent que la production anormale de peptides A β est un facteur clé de la maladie. Malgré des obstacles, de nouveaux inhibiteurs sélectifs de BACE1, perméables aux cellules et pénétrants dans le cerveau, ont été développés et sont en cours de test chez l'animal et en essais cliniques humains. Cinq de ces médicaments nécessitent une attention particulière.

5.1. Verubecestat

Un inhibiteur de BACE1 en phase clinique 3 pour la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Il abaisse significativement les niveaux d'A β dans le liquide céphalorachidien et le cerveau (Scott et al., 2016). Cependant, des effets indésirables ont été observés lors des essais cliniques, tels que des troubles gastro-intestinaux et des anomalies hépatiques

5.2. Lanabecestat

Une petite molécule inhibitrice de la BACE1, administrable par voie orale, a été soumise à une série de tests précliniques impliquant des neurones corticaux primaires, des souris, des cobayes et des chiens avant de passer aux essais cliniques. Ce médicament présente une caractéristique intéressante avec un taux d'élimination prolongé, indiqué par une demi-vie

estimée de 9 heures pour hBACE1, ce qui pourrait conduire à une diminution prolongée de l'A β (Das & Yan, 2019).

5.3. Atabecestat

Un inhibiteur oral de la BACE1 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer chez les populations caucasiennes et japonaises à un stade précoce sans symptômes de démence, a montré une bonne tolérance et une pharmacocinétique linéaire. Les simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques ont confirmé une réduction significative de l'A β 1-40, suggérant un potentiel thérapeutique pour cette classe d'inhibiteurs de la BACE1 (Timmers et al., 2018).

5.4. Elenbecestat

L'Elenbecestat, développé par Eisai en tant qu'inhibiteur de la BACE1, montre une réduction significative des niveaux d'A β dans le liquide céphalorachidien et le plasma lors d'études précliniques. Malgré des résultats prometteurs lors d'un essai clinique de phase II, avec une réduction des niveaux d'A β et un déclin cognitif moins marqué, des effets indésirables tels que des infections des voies respiratoires, des rêves anormaux, des céphalées et des diarrhées ont été observés. Cependant, aucune toxicité hépatique n'a été signalée, offrant un espoir pour le développement futur de cette classe d'inhibiteurs de la BACE1 (Das & Yan, 2019).

5.5. CNP520

L'inhibiteur de la BACE-1 CNP520 démontre une sélectivité, une pharmacodynamie et un profil de distribution adaptés aux études de prévention de la maladie d'Alzheimer (Neumann et al., 2018). CNP520 est un inhibiteur administré par voie orale à longue durée d'action, en cours de développement pour le traitement des sujets asymptomatiques à risque de développer la maladie d'Alzheimer. L'effet de CNP520 sur les porteurs d'APOE-4 a été évalué dans les études GENERATION 1 et 2. Malheureusement, le programme GENERATION a été interrompu en juillet 2019, car une analyse intérimaire prévue a révélé une détérioration de certaines mesures cognitives chez les sujets recevant le traitement à l'étude (Delrieu & Vellas, 2020).

6. Inhibiteurs naturels

La majorité des inhibiteurs de la BACE1 sont compétitifs, tandis que d'autres montrent des inhibitions non compétitives, mixtes ou inconnues. Les inhibiteurs naturels, souvent non compétitifs, ont été moins étudiés (Kamran et al, 2020).

En 2003, les catéchines ont été les premiers inhibiteurs naturels de la BACE1 rapportés. Depuis, divers inhibiteurs structuraux comme les coumarines, les tanins (Naushad et al., 2019), les stilbènes (Jeon et al., 2007), les acides phénoliques (Eom et al., 2013) et les chromones ont été signalés. La chromone 8 s'est révélée particulièrement efficace avec une IC50 de 20,5 μ M (Lv et al., 2008).

La quercétine, présente dans l'*Allium cepa* L. et *Malus pumila* Mill., réduit l'activité de la BACE1 dans des systèmes sans cellules (IC50 de $5,4 \pm 0,5$ μ M) et cellulaires (IC50 de 50 μ M). Elle reste stable environ 24 heures *in vivo* et pourrait réduire l'expression de la BACE1 (Lu et al., 2010).

Le myricétine, similaire à la quercétine, possède des propriétés neuroprotectrices et traverse la barrière hémato-encéphalique (BBB). Elle inhibe directement la BACE1 (IC50 de 2,8 μ M) et stimule l' α -sécrétase. Sa liaison à la BACE1 est stabilisée par trois liaisons hydrogène (Rodrigues & Ballesteros, 2007).

Les flavonoïdes de *Boesenbergiarotunda*, comme la cardamomine, la pinocembrine et la pinostrobine, montrent également une inhibition de la BACE1. La cardamomine a la plus grande capacité d'inhibition (IC50 de $4,35 \pm 0,38$ μ M), suivie de la pinocembrine et de la pinostrobine ($27,01 \pm 2,12$ et $28,44 \pm 1,96$ μ M respectivement). Les constantes d'inhibition (Ki) respectives sont de 5,1, 29,3 et 30,9 μ M. Les études de docking moléculaire confirment une inhibition non compétitive pour ces composés (Youn & Jun, 2019).



CHAPITRE 3 : DOCKING
MOLÉCULAIRE



La recherche et le développement de nouveaux médicaments non toxiques, depuis l'identification de la cible jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, représentent un processus coûteux et chronophage, avec un coût moyen atteignant jusqu'à 2,6 milliards de dollars et une durée moyenne dépassant généralement les 12 ans (Mohs & Greig, 2017).

Et pour cela, les techniques de criblage *in silico* ont été élaborées pour réduire à la fois les coûts et les délais considérables associés au développement de nouveaux médicaments. Désormais, ces méthodes de criblage virtuel sont largement reconnues comme faisant partie intégrante du processus, permettant de réduire considérablement le nombre de molécules nécessitant une évaluation expérimentale (Aminpour et al., 2019).

1. Docking moléculaire

Le docking moléculaire est un outil clé en biologie moléculaire structurale et en conception de médicaments assistée par ordinateur. L'objectif du docking ligand-protéine est de prédire les modes de liaison prédominants d'un ligand avec une protéine dont la structure tridimensionnelle est connue.

Les méthodes de docking réussies explorent efficacement des espaces multidimensionnels et utilisent une fonction de scoring qui classe correctement les docking candidats. Le docking peut être utilisé pour effectuer un criblage virtuel sur de grandes bibliothèques de composés, classer les résultats et proposer des hypothèses structurales sur la manière dont les ligands inhibent la cible, ce qui est précieux dans l'optimisation des candidats médicaments (Morris & Lim-Wilby, 2008).

2. Principe du docking

Le processus du docking moléculaire comporte deux étapes principales (Figure 8) :

- a. **Docking** : consiste à explorer et générer toutes les conformations possibles, créant ainsi les modes d'interaction potentiels entre la protéine et le ligand. Cette phase vise à parcourir de manière exhaustive l'espace conformationnel pour trouver l'énergie minimale globale.
- b. **Scoring** : implique l'utilisation d'une donnée numérique appelée fonction de score, capable de déterminer la conformation représentant le mode d'interaction le plus approprié pour chaque ligand par rapport à son récepteur. Cette étape calcule

rapidement l'énergie libre totale du complexe protéine-ligand formé (Halperin et al., 2002).

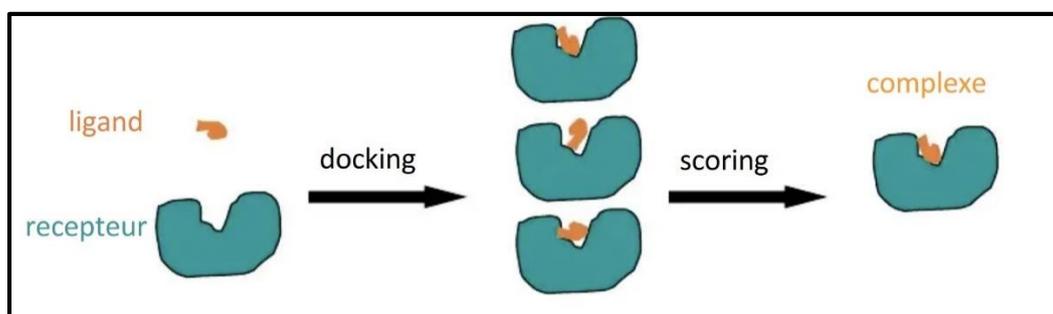


Figure 8 : Principe général d'un programme de docking¹.

3. Docking rigide, semi-flexible et flexible

Les premiers logiciels de docking développés au début des années 80 considéraient le récepteur et le ligand rigides en se basant sur le modèle « clé-serrure ». C'est sans aucun doute la catégorie la plus simple et rapide de docking. Depuis ces premiers pas, une idée s'est peu à peu imposée : les molécules ne sont pas figées, mais peuvent subir des modifications conformationnelles lors d'une interaction. Les procédures ont donc évolué vers une introduction de la flexibilité. Mis en marche plus tard, le docking semi-flexible a permis d'obtenir des résultats plus précis. Le récepteur est considéré comme corps rigide mais tient compte de la flexibilité du ligand. Ce type de docking reste le plus employé jusqu'à présent. Aujourd'hui, la puissance de calcul des ordinateurs permet, pour certains logiciels de docking, de traiter la flexibilité du ligand et de façon partielle le récepteur; c'est le docking flexible (Mokrani, 2020).

4. Outils du docking

Les éléments essentiels pour effectuer un docking moléculaire comprennent généralement un récepteur macromoléculaire, le plus souvent une protéine appelé cible, un ligand, et un programme de docking capable de prédire la conformation la plus favorable du ligand à l'intérieur du récepteur sélectionné (Oliveira, 2018).

4.1. Récepteur

La première grande voie d'étude et de conception de molécules bioactives par modélisation moléculaire est celle qui se fonde sur la structure des récepteurs. Cette approche

¹<https://www.scribd.com/document/669680141/Docking-Rouen-Part2>

est basée sur l'exploitation de la structure moléculaire tridimensionnelle de la protéine cible. Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des protéines: la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X (Grosdidier, 2015). Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures appelée la Protéine Data Bank (PDB) (Marrakchi, 2006).

4.2.Ligand

Pour effectuer un docking moléculaire, le ligand doit également être disponible sous forme tridimensionnelle. Il existe deux méthodes pour obtenir cette forme :

- La première consiste à utiliser des logiciels de modélisation moléculaire 3D tels que ChemDraw, Arguslab, Titan, Marvin, Sybyl, etc., qui permettent de dessiner le ligand tout en minimisant son énergie pour optimiser sa géométrie.
- La seconde méthode, implique la consultation de banques de données de ligands, appelées chimiothèques. Ces chimiothèques virtuelles contiennent des informations organisées et hiérarchisées regroupant des données sur différents ligands (structure, activité, propriétés physico-chimiques, etc.). Dans ce type de chimiothèques, la structure 3D de chaque composé est enregistrée dans des fichiers aux formats SMILES, SDF, MOL2 et PDB. Parmi les chimiothèques virtuelles, on peut citer la chimiothèque Nationale Française, la chimiothèque ZINC, PubChem (Judith elkaïm, 2011) et African Natural Products Database (ANPDB).

4.3.Logiciels

Il existe plusieurs outils et algorithmes informatiques disponibles pour les techniques de docking moléculaire, à la fois commerciaux et gratuits. Ces programmes et outils ont été développés et sont actuellement utilisés dans la recherche médicamenteuse et les domaines académiques. Certains des programmes de docking les plus couramment utilisés comprennent AutoDock Vina, Discovery Studio, Surflex, AutoDock GOLD, Glide, FlexX, DOCK (Agu et al., 2023) (Tableau 1).

Tableau 1: Principaux programmes du docking moléculaire.

Nom	Editeur	SiteInternet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	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/cerius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html

- **Surflex**

C'est un logiciel qui réalise rapidement un docking moléculaire pour positionner les ligands dans un environnement d'acides aminés avec une grande précision.

Le logiciel Surflex se divise en deux parties : la similarité tridimensionnelle des molécules et le docking. Dans cette étude, seule la partie docking est examinée. Elle repose sur la création d'une pseudo-molécule cible pour aligner le ligand, en utilisant des fragments moléculaires positionnés dans le site actif selon des critères morphologiques. Cette pseudo-molécule peut être construite à partir du ligand ou du récepteur sans ligand, en utilisant des fragments CH₄, C=O et N-H.

Le docking est réalisé selon deux approches : Hammerhead et molécule entière.

- ✓ Hammerhead fragmente le ligand et recherche le meilleur appariement pour chaque fragment, sans rechercher systématiquement les angles de torsion, mais en effectuant une étape de minimisation entre chaque ajout de fragment.
- ✓ La méthode de la molécule entière conserve tous les fragments pour rechercher la configuration optimale du ligand (Chikhi, 2007).



PARTIE PRATIQUE





CHAPITRE 4 : MATÉRIEL ET
MÉTHODES

1. Matériel

1.1. Micro-ordinateurs

Nous avons utilisé deux ordinateurs de marques Samsung et ACER (Tableau 2). Les spécifications matérielles comprenaient :

Tableau 2 : Caractéristiques des Micro-ordinateurs.

	Micro-ordinateur 1	Micro-ordinateur 2
Type du Micro-ordinateur	Samsung	Acer
Processeur	13th Gen Intel(R) Core(TM) i5-1340P 1.90 GHz	AMD A4-9120e RADEON R3, 4 COMPUTE CORES 2C+2G 1.50GHz
Mémoire RAM installée	8,00 Go	4,00 Go
Type du système	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64	Système d'exploitation 64 bits, processeur x64
Système d'exploitation	Windows 11	Windows 10

1.2. Logiciels

La partie pratique de l'étude a été réalisée en utilisant les logiciels Surfex, PDBaser, Open Babelet Biovia Discovery studio visualizer. Surfex a été employé pour effectuer le docking moléculaire, PDBaser permet de séparer l'inhibiteur du complexe téléchargé depuis le PDB, tandis qu'Open Babel est un programme libre, visant à faciliter l'inter conversion des données chimiques d'un format à un autre de fichiers. Biovia Discovery studio visualizer a été utilisé pour la visualisation et l'analyse des complexes composé-BACE1. Les détails sur l'utilisation de ces programmes sont décrits comme suit :

1.2.1. Surfex

Surfex est un algorithme de docking moléculaire flexible entièrement automatique qui fusionne la fonction de notation du système de docking Hammerhead avec un moteur de recherche exploitant une méthode de similarité moléculaire basée sur la surface pour produire rapidement des poses potentielles adaptées aux fragments moléculaires (Jain, 2003). En d'autres termes, Surfex est utilisé pour positionner les ligands avec une grande précision dans un environnement d'acides aminés.

1.2.2. PDBaser

C'est un logiciel de bioinformatique (Figure 10) conçu pour la préparation et le traitement rapide et facile des structures 3D des protéines, particulièrement pour le docking moléculaire. Il offre diverses fonctionnalités, notamment la représentation 2D des ligands, l'extraction des chaînes protéiques séparément sous différents formats, et l'identification du site actif d'une protéine à partir d'un ligand de référence. Grâce à son interface conviviale et ses outils puissants, PDBaser facilite le travail des chercheurs en simplifiant les étapes complexes de la modélisation et de l'analyse des interactions protéine-ligand (Mokrani et al., 2022).

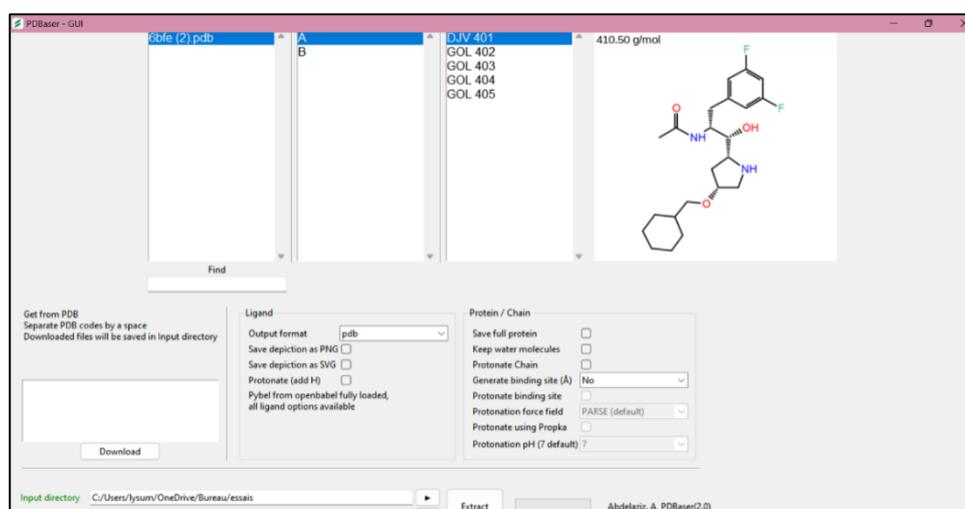


Figure 9 : Représentation de l'interface du PDBaser.

1.2.3. Open Babel

Open Babel est une bibliothèque logicielle qui offre des fonctionnalités avancées pour la conversion et la manipulation de structures chimiques dans différents formats (Figure 11). Il permet notamment la conversion de données biologiques d'un format à un autre en prenant en compte la protonation adaptée au pH physiologique, ainsi que la modification des structures.

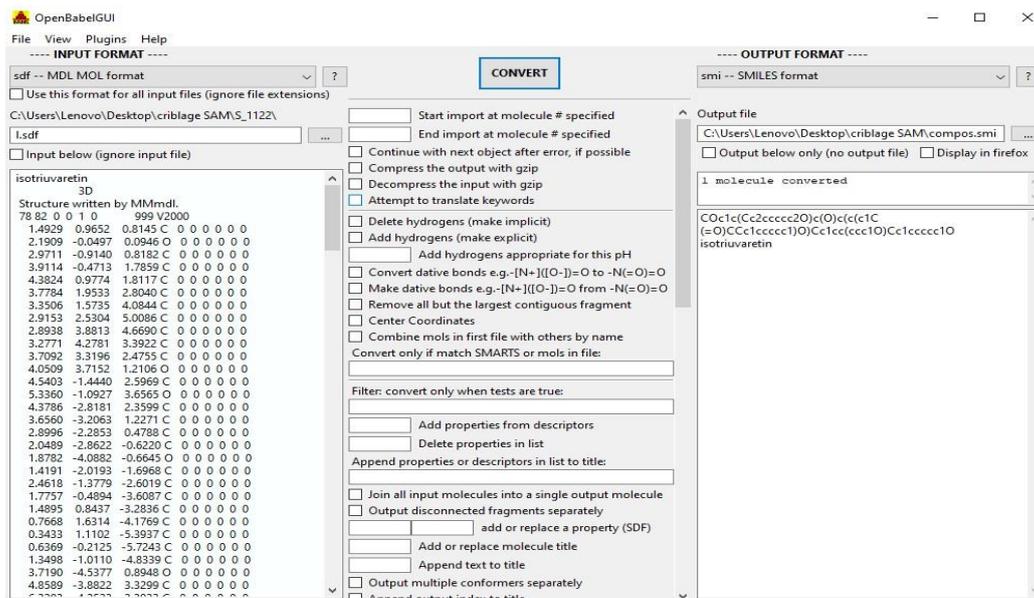


Figure 10 : Représentation de l'interface d'Open Babel.

1.2.4. Biovia Discovery studio visualizer

C'est un logiciel de visualisation moléculaire qui offre des fonctionnalités avancées pour l'analyse et la représentation des structures 2D des molécules (Figure 12). Nous avons utilisé ce logiciel pour visualiser les complexes BACE1-composé résultants du docking. Cela nous a permis de mieux comprendre les interactions entre la BACE1 cible et les ligands étudiés, et d'analyser les résultats obtenus. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>.

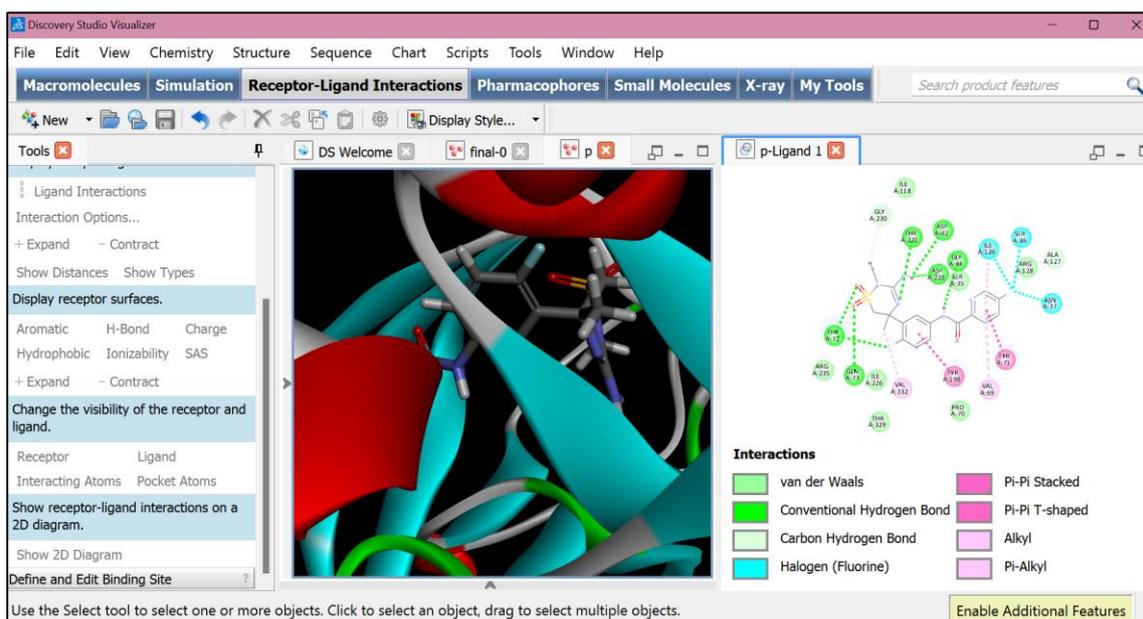


Figure 11 : Représentation de l'interface du Biovia Discovery Studio.

1.3. Banques de données et sites internet

1.3.1. Protein Data Bank (PDB)

La PDB est le principal référentiel mondial de structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques et de leurs complexes, déterminées expérimentalement (Figure 13). Lancée en 1971, elle a été la première ressource numérique accessible dans le domaine des sciences biologiques. Cette base de données est administrée par l'organisation World wide Protein Data Bank (Burley et al., 2017). En ce moment-là, le nombre de structures de protéines, d'acides nucléiques et de leurs complexes entre eux, ainsi qu'avec des ligands de petites molécules est 221,716 dans les archives.

La PDB a été consulté afin d'obtenir la structure de la BACE1 cible sélectionnée pour le docking moléculaire. Cette structure a servi de modèle de référence pour évaluer l'interaction avec les composés sélectionnés.

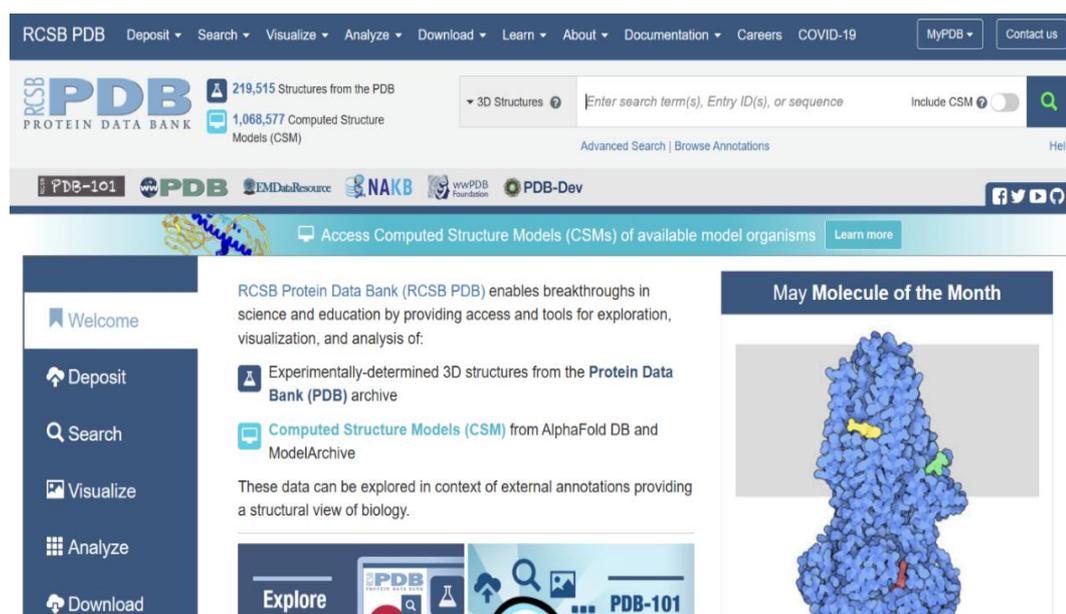


Figure 12 : Représentation de l'interface du PDB.

1.3.2. Pubchem

Accessible à l'adresse <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, est une base de données chimique publique gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine (NLM), une division des National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis (Figure 14). En tant qu'agrégateur de données, PubChem rassemble des informations chimiques issues de centaines de sources différentes (872 sources au 6 septembre 2022).

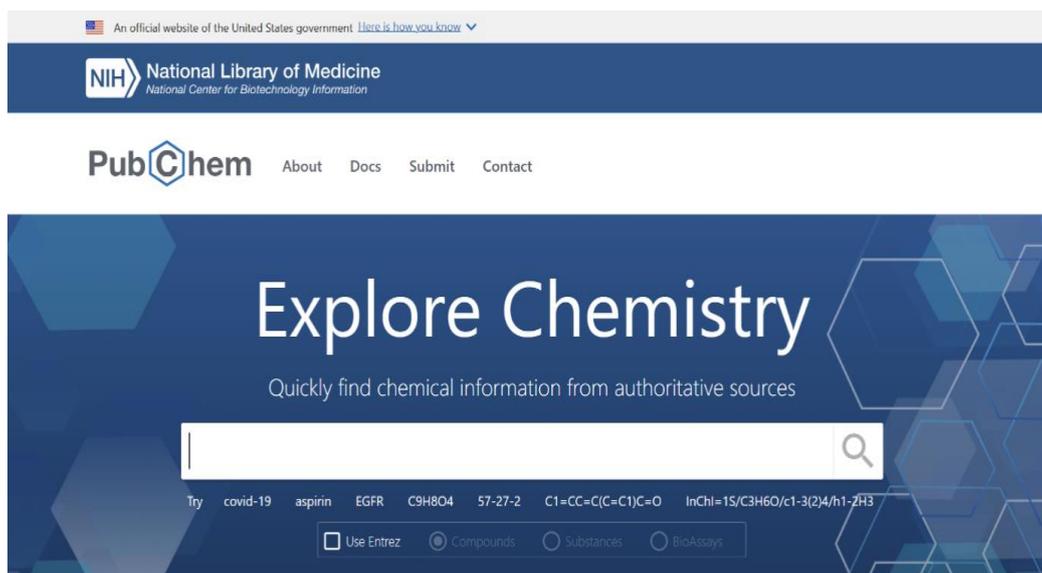


Figure 13 : Représentation de l'interface du PubChem.

1.3.3. Base de données 'Eastern African Natural Products Database'

La base de données des produits naturels africains (ANPDB) est une fusion de plusieurs bases de données régionales de produits naturels (PN) provenant de différentes régions d'Afrique. Actuellement, elle comprend les bases de données des produits naturels d'Afrique du Nord (NANPDB) et d'Afrique de l'Est (EANPDB). L'accès à cette base de données est gratuit via. <https://african-compounds.org/anpdb/>.

L'EANPDB, est une ressource contenant des informations sur une variété de produits naturels de la région de l'Afrique de l'Est. Elle englobe les caractéristiques structurales et les propriétés bioactives de 1 870 molécules distinctes isolées de près de 300 espèces végétales de cette région (Simoben et al., 2020), ainsi que des produits d'origine animale, minérale et d'autres substances biologiques. Toutes les structures chimiques de l'EANPDB peuvent être téléchargées depuis le site web et sont couramment utilisées dans les recherches scientifiques, notamment pour des expériences de criblage virtuel visant à identifier de nouveaux composés bioactifs issus de la nature.

1.3.4. SwissADME

Il offre un accès gratuit à une gamme de modèles prédictifs rapides et fiables pour les propriétés physico-chimiques, ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion), la pharmacocinétique, la compatibilité avec les médicaments et la conception de médicaments (Figure 15). Une interface conviviale sur le site web <http://www.swissadme.ch> garantit une

saisie et une interprétation efficaces et simples. Les chercheurs peuvent rapidement prédire les paramètres clés d'une série de molécules pour appuyer leurs initiatives de découverte de médicaments (Daina et al., 2017).

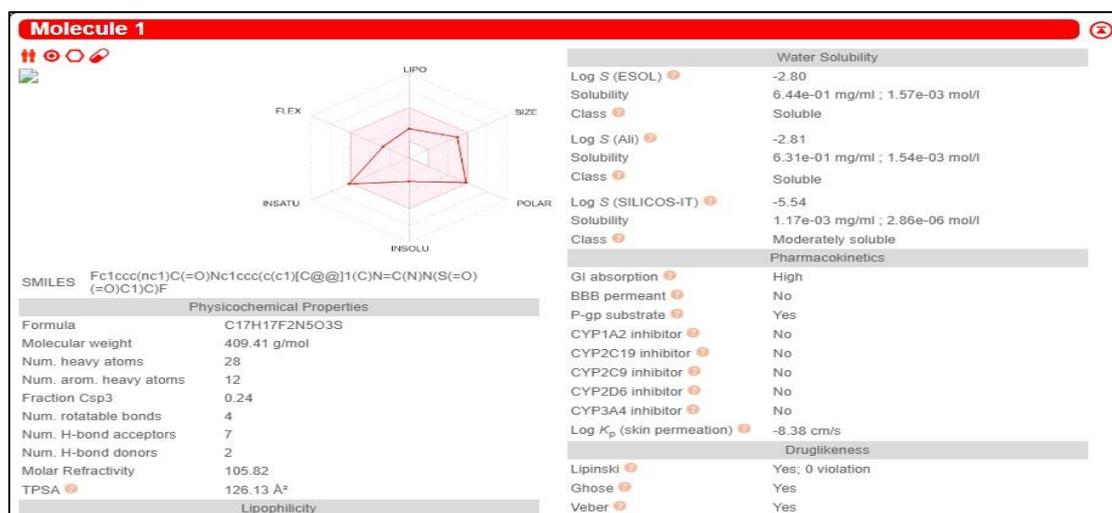


Figure 14 : Représentation de l'interface du SuisseADME.

2. Méthodes

2.1. Tests d'évaluation de la fiabilité du programme SurfleX

2.1.1. Test RMSD

Il est nécessaire d'étudier la fiabilité du logiciel de docking moléculaire afin de valoriser les résultats obtenus tout au long de notre travail. Pour ce faire, nous avons réalisé un test qui nous a permis d'affirmer la fiabilité du logiciel utilisé « SurfleX ». Ce test repose sur la mesure de la déviation quadratique moyenne (RMSD).

Le RMSD est une mesure géométrique utilisée pour comparer les positions atomiques entre une structure expérimentale et une structure prédite. Un RMSD inférieur à 2 Å entre un ligand arrimé et le ligand cristallographique est considéré comme une bonne performance dans le docking (Hawkins et al., 2008). Un RMSD proche de zéro indique que la différence entre la valeur calculée et la valeur modélisée tend vers zéro (Baudouin, 2016), donc la conformation prédite par le logiciel se superpose de manière plus précise avec celle de référence.

Nous avons évalué les performances du logiciel en utilisant 100 complexes protéine-ligand choisis aléatoirement de la PDB.

2.1.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle consiste à examiner la superposition des ligands de référence avec ceux obtenus par docking moléculaire, permettant ainsi d'évaluer la précision de l'ajustement entre les molécules cibles et les sites de liaison prédits. Cette méthode permet de repérer visuellement les interactions clés entre les ligands et la cible et d'évaluer la fiabilité des prédictions de liaison. En résumé, l'analyse visuelle assure la validation des résultats du docking moléculaire en se basant sur des critères qualitatifs observés directement à l'écran.

2.2. Préparation des molécules pour le docking moléculaire

2.2.1. Choix de la protéine

La protéine d'intérêt de notre étude est la BACE1. Plusieurs structures tridimensionnelles de BACE1 existent, et environ la moitié d'entre elles sont des complexes BACE1-inhibiteurs. Ces structures se distinguent par :

- ✓ La source de BACE1 : E. coli, S. aureus, Homo sapiens, etc.
- ✓ La présence ou non de mutations dans la protéine.
- ✓ Le degré de résolution des complexes.

2.2.2. Choix et préparation du complexe 6BFE

La structure 3D de BACE1, l'objet de notre étude, a été téléchargée sous format pdb à partir de la PDB sous le code **6BFE** (Figure 16). Elle est disponible sous forme de complexe lié à un inhibiteur avec une résolution de 1.51 Å (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques de la 6BFE.

Code BDB	Organisme	Mutations	Résolution Å	Nombre de chaînes	Nombre d'AA
6BFE	Homo sapiens	Non	1.51 Å	2 (A, B) (utilisation d'une seule chaîne)	442

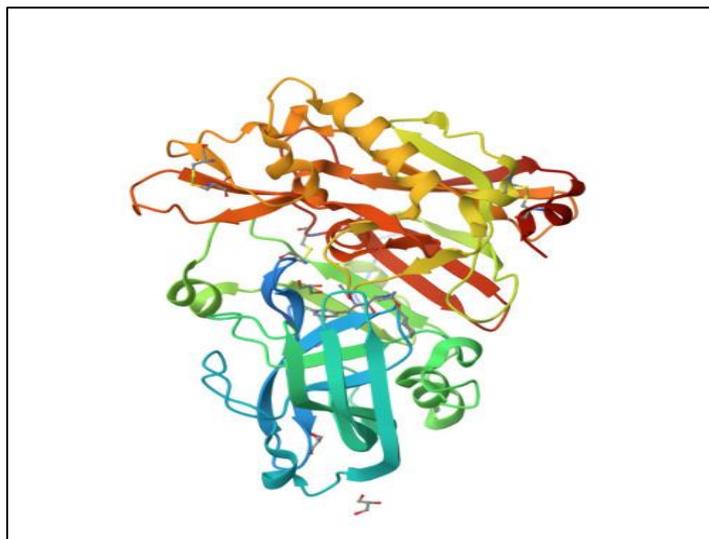


Figure 15 : Structure 3D du complexe **6BFE**.

Les molécules d'eau et l'inhibiteur liés au récepteur ont été éliminés pour ne conserver que la structure de l'enzyme et l'enregistrer ensuite sous format pdb.

2.2.3. Préparation du ligand

Avant d'utiliser le programme Surflex, il est important de préparer un fichier pdb comportant la structure 3D de l'inhibiteur de référence DJV (Tableau 4) du complexe 6BFE utilisé. Ce ligand nous servira pour la génération du protomol par Surflex.

Tableau 4 : Caractéristiques d'inhibiteur DJV.

ID	Nom	Chaîne	Formule	IC50	Structure en 2D
DJV	N-[(1R,2S)-1-[(2R,4R)-4-(cyclohexylmethoxy)pyrrolidin-2-yl]-3-(3,5-difluorophenyl)-1-hydroxypropan-2-yl]acetamide	2(C,H)	C ₂₂ H ₃₂ F ₂ N ₂ O ₃	1400 (nM)	

2.3. Protocole du docking moléculaire par Surflex

Différentes étapes sont nécessaires pour le docking moléculaire avec Surflex :

- **Génération du protomol**

Identification du site actif par construction d'une pseudo-molécule appelée "protomol". Cette étape est réalisée grâce à la commande suivante :

Surflex-dock proto ligand.sdf protein.pdb pl

- **Docking du ligand**

L'étape de docking débute par une fragmentation préalable du ligand. L'assemblage des fragments obtenus permet de rechercher les meilleures conformations du ligand dans le site actif de l'enzyme. La réalisation de cette étape nécessite la commande suivante :

Surflex-dock dock ligand.sdf pl-protomol.mol2 protein.pdb

- **Calcul du RMSD**

Le RMSD pris en compte les atomes lourds et ses calculs ont été effectués à l'aide de la commande suivante dans le logiciel Surflex :

Surflex-dock rms final-0.mol2 ligand.sdf

Si le RMSD obtenu dépasse 2, la commande suivante peut être utilisée pour optimiser la position d'une molécule simulée :

Surflex-dock oprms l.sdf final-0.mol2

2.4. Prédiction des propriétés ADME

2.4.1. Propriétés physicochimiques

a. Règle de Lipinski

En 1997, Lipinski et al ont établi la "règle des 5", également connue sous le nom de "règle de Lipinski", pour évaluer si un composé chimique présente des propriétés médicamenteuses appropriées (Mokrani et al., 2012). Selon cette règle, un composé possède toutes les chances d'être disponible oralement s'il respecte au moins 3 des 5 critères suivants :

- Possède une masse moléculaire inférieure à 500 daltons.
- Un coefficient de partition (log P) ou une lipophilie entre -2 et 5.
- Ne possède pas plus de 5 donneurs de ponts hydrogène (OH et NH).

- Ne possède pas plus de 10 accepteurs de ponts hydrogène (O et N).
- Le nombre de fonctions rotatives (flexibles et linéaires) inférieur à 15.

Le log P est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. $\text{Log P} = \log (\text{Coct}/\text{Ceau})$. Cette mesure est utilisée pour évaluer la tendance hydrophile ou lipophile d'une molécule.

b. Règle de Veber

Proposée par J. Veber en 2002, cette extension de la règle de Lipinski offre des indications sur la biodisponibilité orale d'une substance. Elle énonce que pour qu'un composé ait une bonne biodisponibilité par voie orale, il doit remplir quatre critères spécifiques (Veber et al., 2002), qui sont :

- L'aire de surface polaire (PSA : Polar Surface Area) doit être inférieure ou égale à 140 Å².
- Le nombre de liaisons flexibles doit être inférieur ou égal à 10.
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes doit être inférieur ou égal à 10.
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur ou égal à 5.

c. Solubilité dans l'eau

La solubilité dans l'eau se définit comme la capacité d'une substance, appelée soluté, à se dissoudre dans l'eau ainsi que dans les milieux aqueux tels que le sang, formant ainsi un mélange homogène connu sous le nom de solution. Cette caractéristique est cruciale pour les médicaments, car elle détermine leur capacité à se diffuser dans la circulation sanguine et à atteindre l'organe cible pour produire une réponse thérapeutique.

d. Accessibilité à la synthèse

L'accessibilité à la synthèse évalue la facilité avec laquelle une substance peut être synthétisée ou fabriquée, que ce soit dans un cadre expérimental ou industriel. Dans le cadre de notre étude, nous avons évalué ce critère important selon une échelle de valeurs allant de 1 (très facile) à 10 (très difficile).

2.4.2. Propriétés pharmacocinétiques

a. Absorption gastro-intestinale

Les médicaments pris par voie orale doivent franchir la barrière gastro-intestinale afin d'atteindre leur cible en passant par la circulation sanguine.

b. Perméabilité BBB

La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BBB : *Blood-Brain Barrier*) est la capacité d'une molécule à traverser cette barrière. C'est une caractéristique cruciale pour les composés qui agissent thérapeutiquement sur le système nerveux central, comme c'est le cas des inhibiteurs de la BACE1 (Bodor & Buchwald, 1999).

c. Inhibition des cytochromes P450

Les cytochromes P450 sont des enzymes essentielles dans le processus de métabolisme hépatique des composés, endogènes ou exogènes, tels que les médicaments. Parmi les cytochromes P450 prédominants impliqués dans la dégradation des médicaments, on trouve : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Certains médicaments peuvent inhiber l'activité de ces enzymes, entraînant ainsi des interactions médicamenteuses.



CHAPITRE 5 : RÉSULTATS ET
DISCUSSIONS



1. Évaluation de la fiabilité du programme Surfex

Avant de proposer de nouveaux inhibiteurs de la BACE1, il est essentiel d'évaluer la fiabilité du programme utilisé 'Surflex'. Pour ce faire, nous avons utilisé le test RMSD suivi d'une analyse visuelle des complexes formés. Cette évaluation vise à vérifier la capacité du programme à reproduire avec précision les complexes moléculaires comparativement aux résultats expérimentaux.

1.1. Test RMSD

La prédiction du mode d'interaction vise à positionner correctement le ligand par rapport à son récepteur. Une prédiction est considérée adéquate lorsque la déviation quadratique moyenne (RMSD) entre la pose du ligand calculée par le logiciel et celle du ligand de référence est inférieure à 2 angströms. Au-delà de cette valeur, la prédiction est jugée non adéquate.

Ce test a été réalisé sur une série de 100 complexes sélectionnés de manière arbitraire dans la PDB, dont les résultats sont présentés dans l'annexe 1. Parmi ces complexes, 85 % ont affiché un $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ (voir Figure 17), ce qui indique une prédiction adéquate. Seuls 15 % des résultats ont dépassé cette valeur. En comparaison avec d'autres études, telles que celles menées par Chikhi. A. et Bensegueni. A., en 2008, et Teniou. S., en 2012, qui ont montré respectivement des taux de réussite de 63 % et 85,8 %, nous pouvons conclure que le programme Surfex est un outil performant qui simule efficacement les interactions protéine-ligand.

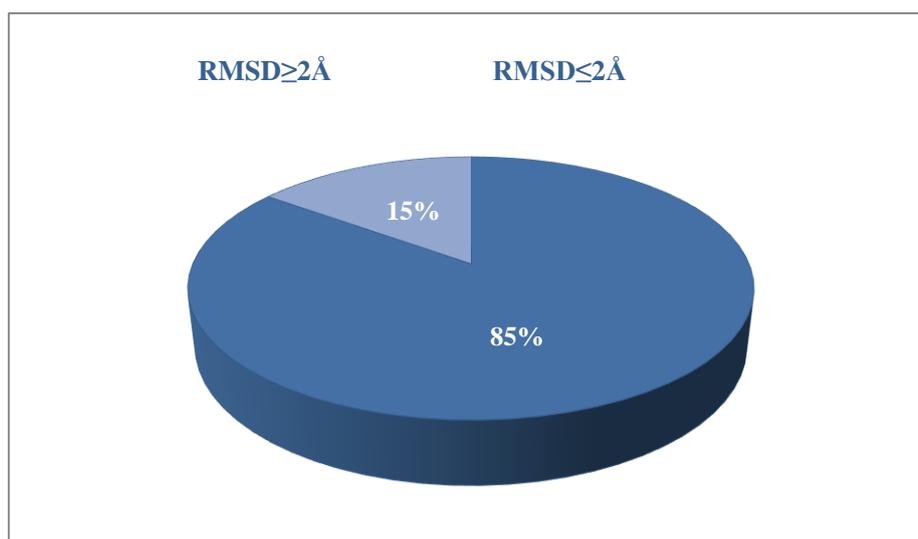


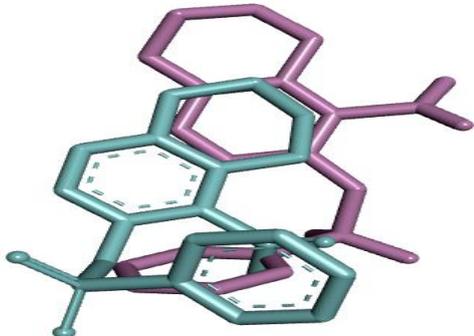
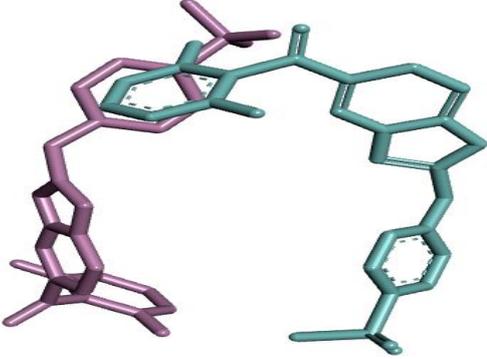
Figure 16 : Résultats du test RMSD présentés en pourcentage à deux intervalles.

1.2. Analyse visuelle

L'analyse visuelle suivant le test RMSD, est une étape essentielle et complémentaire pour évaluer les résultats numériques issus par le RMSD et également pour évaluer l'efficacité du Surflex en comparant la superposition des ligands expérimentaux avec ceux prédits par docking. Ainsi, nous avons choisi deux complexes : le premier ayant une valeur RMSD inférieure à 2Å, et le second avec une valeur RMSD supérieure à 2Å.

Le tableau 5 présente les résultats de cette visualisation, illustrant une superposition idéale entre le ligand de référence, coloré en bleu, du complexe 1YW8 et le ligand prédit par le logiciel, coloré en rose. Cela est cohérent avec la faible valeur RMSD de 0,056 Å. Cependant, l'absence de superposition et le grand décalage entre le ligand expérimental, coloré en bleu, et le ligand théorique rose dans le complexe 1YKR illustrent le score RMSD élevé, à savoir 3,988 Å.

Tableau 5 : Analyse visuelle de la superposition des ligands théoriques et expérimentaux des complexes 1YW8 et 1YKR.

N°	Complexe	Ligand	RMSD (Å)	Figure
1	1YW8	A75	0,056	
2	1YKR	628	3,988	

En tenant compte des résultats du test RMSD, renforcés par une analyse visuelle, nous pouvons affirmer que le programme Surfex est suffisamment fiable et performant pour mener une étude *in silico* de l'inhibition de la BACE1 par divers autres inhibiteurs.

2. Etude des interactions impliquées dans l'inhibition de la BACE1 par le standard

La BACE1 est une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, ce qui explique le nombre limité d'études disponibles sur cette cible dans la littérature. Le Verubecestat est l'un des inhibiteurs les plus puissants de cette enzyme et qui a un K_i de 7,8 nM et un IC_{50} de 13 nM (Yan, 2016).

La structure 2D de ce composé est disponible dans la base de données Pubchem (CID : 51352361) (Figure 18). Le docking moléculaire du complexe BACE1-Verubecestat via le programme Surfex a donné un score de $2,93 M^{-1}$.

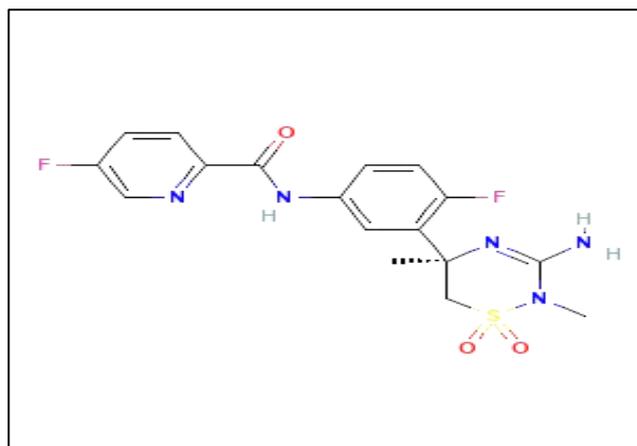


Figure 17 : Structure chimique de Verubecestat en 2D.

Grâce au programme Biovia Discovery Studio, nous avons pu visualiser le nombre et le type de liaisons impliquées dans l'interaction entre ce composé au sein du site actif de la BACE1 (Figure 19).

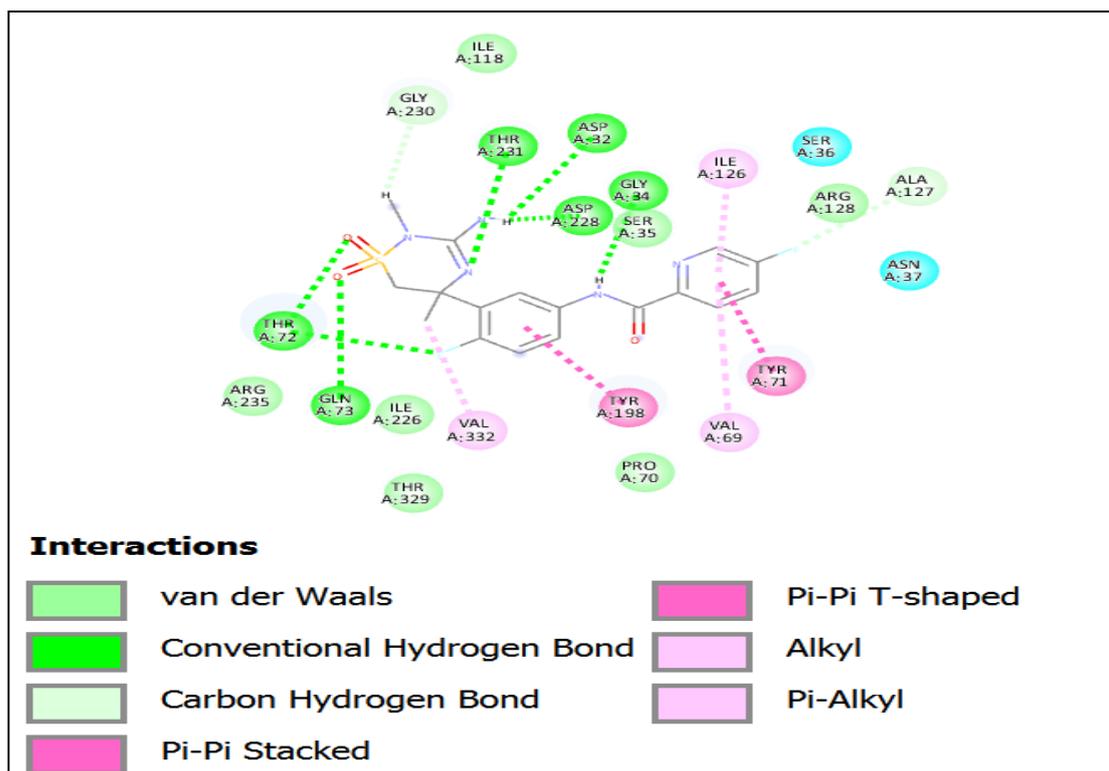


Figure 18 : Mode d'interaction 2D du Verubecestat au sein du site actif de la BACE1.

Le score de docking $2,93 \text{ M}^{-1}$ indique la formation de 7 liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus Thr72, Gln73, Thr231, Gly34, Asp228 et Asp32. Il est important de noter que ces 2 derniers résidus sont indispensables pour l'activité catalytique de la BACE1. Nous avons constaté également la présence de 2 liaisons Carbone-Hydrogène entre le standard et les résidus Gly230 et Ala127. En plus de ces deux liaisons, notre complexe est stabilisé grâce à la formation de 5 interactions hydrophobiques avec les résidus Tyr198, Tyr71, Val332, Val69 et Ile126.

3. Proposition de nouveaux inhibiteurs de la BACE1

Dans l'espoir de découvrir de nouveaux inhibiteurs plus puissants et sélectifs de la BACE1, surpassant l'affinité du standard Verubecestat, nous avons consulté la banque de données 'Eastern African Natural Products Database'. Cette base de données nous a proposé une collection de 1820 molécules naturelles. La modélisation de leurs interactions avec le site actif de l'enzyme BACE1, effectuée par docking moléculaire avec Surflex, a permis d'évaluer leurs affinités respectives (voir annexe 2).

Le criblage virtuel de cette collection de molécules sur le site actif de BACE1 a révélé que 493 composés présentent des affinités nettement supérieures à celle de Verubecestat,

estimée à $2,93 \text{ M}^{-1}$. Les composés S1122 et S945 se présentent comme meilleurs inhibiteurs de la BACE1 avec des scores respectifs de $7,84 \text{ M}^{-1}$ et $6,29 \text{ M}^{-1}$.

L'analyse visuelle des modes d'interactions de ces composés avec le site actif étudié nous aidera à élucider les mécanismes de l'inhibition de cette enzyme.

3.1. Etude des interactions des meilleurs inhibiteurs

3.1.1. Etude des interactions du complexe BACE1- S1122

Le composé S1122 s'est révélé être un meilleur inhibiteur de la BACE1 avec un score de 7.84 M^{-1} . L'analyse visuelle montre que ce score élevé s'explique par la liaison sélective du composé à la BACE1, grâce à la formation de 5 liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus Thr231, Asp228, Asp32 et Gly34, ainsi que 3 liaisons Carbone-Hydrogène avec les résidus Gly230, Thr232 et Gln73 de l'enzyme. En plus de ces liaisons, le composé S1122 forme 4 interactions hydrophobiques avec les résidus Tyr71, Leu30, Val69 et Ile126 (Figure 20).

Il est important de noter que les liaisons hydrogène conventionnelles sont courantes dans les interactions protéine-ligand, et leur présence suggère que l'inhibiteur peut former un complexe stable avec la protéine cible. De plus, les interactions hydrophobiques peuvent également renforcer la stabilité de l'interaction entre l'inhibiteur et la protéine.

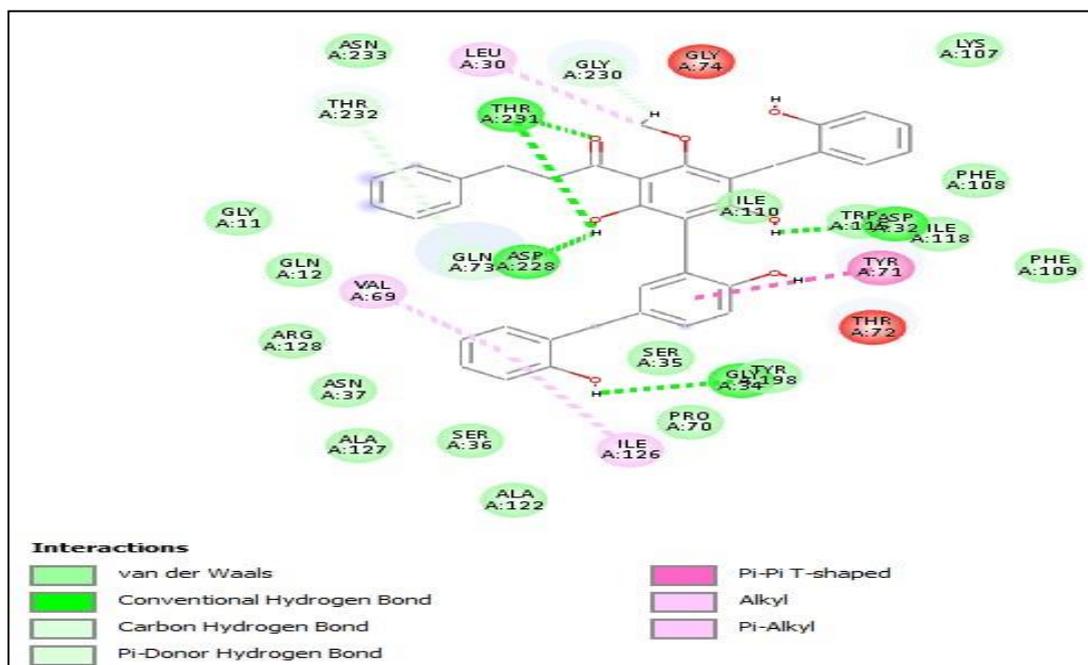


Figure 19 : Mode d'interaction 2D du composé S1122 avec le site actif de la BACE1.

3.1.2. Etude des interactions du complexe BACE1-S945

Le composé S945, à l'instar du composé S1122, révèle la présence de 5 liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus Asp228, Thr231 et Arg235 du site actif de notre enzyme. De plus, ce composé établit une seule liaison Carbone-Hydrogène avec le résidu Gly230. Trois interactions hydrophobiques contribuent à la stabilité du complexe BACE1-S945. Ces interactions impliquent les résidus Ile110, Trp115 et Tyr71 (Figure 21).

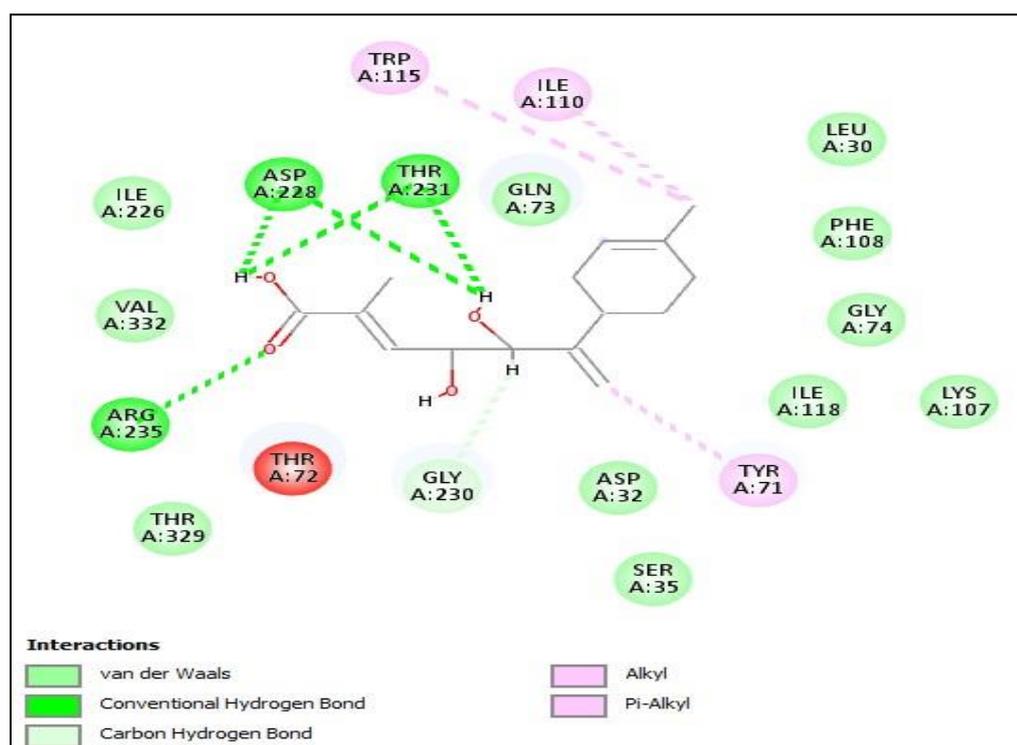


Figure 20 : Mode d'interaction 2D du composé S945 avec le site actif de la BACE1.

3.1.3. Comparaison de l'effet inhibiteur des meilleurs composés vis-à-vis de la BACE1

Afin de comprendre les éléments pouvant expliquer l'effet inhibiteur supérieur des composés S1122 et S945 par rapport à Verubecestat qui a servi comme molécule de référence, nous avons jugé pertinent de mener une étude comparative des interactions de chaque composé avec le site actif de la BACE1. Le tableau 6 présente un récapitulatif des interactions établies par ces quatre composés avec le site actif.

Tableau 6 : Score de docking, résumé des interactions impliquées dans le site actif de la BACE1 par Verubecestat, S1122 et S945 ont été évalués.

Composés	Standard Verubecestat	S1122 (Isotriuvaretin)	S945 (Elgonene C)
Score d'affinité (M^{-1})	2,93	7,84	6,29
Nombres des liaisons hydrogène	7	5	5
Nombre de liaisons Carbone-Hydrogène	2	3	1
Nombres des interactions Hydrophobes (Alkyl)	5	4	3
Interactions avec les résidus clés de l'enzyme (Asp 32, Asp 228)	2	2	2
Nombres des interactions totales	14	12	9

Bien que S1122 et S945 présentent des affinités supérieures au standard, Verubecestat affiche le plus grand nombre d'interactions avec le site actif de la BACE1, notamment avec 7 liaisons hydrogène, suivies de S1122 et S945 avec respectivement 5 chacun. En termes de liaisons Carbone-Hydrogène, S1122 en compte 3, suivi par Verubecestat avec 2 et S945 avec 1. Verubecestat présente également le plus grand nombre total d'interactions hydrophobes (alkyl) avec 5, suivi par S1122 (4) et S945 (3). Concernant les interactions avec les résidus clés de l'enzyme (Asp 32, Asp 228), chaque composé montre une interaction avec les 2.

Cependant, Verubecestat n'est pas commercialisé en raison de préoccupations concernant ses effets secondaires indésirables, tels que les effets sur le foie et le cerveau, ce qui remet en question sa sécurité clinique. Par conséquent, bien que S1122 et S945 aient un potentiel inhibiteur élevé, ils pourraient également offrir l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires indésirables. Il convient de noter qu'ils sont des composés naturels, ce qui en ferait des alternatives plus sûres pour le traitement de la maladie.

4. Propriétés ADME

4.1. Propriétés physico-chimiques

Pour qu'un composé soit considéré comme inhibiteur puissant de la BACE1, il doit satisfaire certaines conditions, telles que la solubilité dans l'eau et l'accessibilité à la synthèse. Les règles de Lipinski et de Veber doivent être respectées aussi, car elles offrent un moyen fiable de déterminer si un composé peut être considéré comme ayant un potentiel

médicamenteux. Plusieurs serveurs en ligne accessibles gratuitement tels que SwissADME, permettent d'évaluer ces paramètres. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques de Verubecestat et des meilleurs composés choisis.

Propriétés	Standard (Verubecestat)	S1122 (isotriuvaretin)	S945 (elgonene C)
Formule	C17H17F2N5O3S	C37H34O7	C15H22O4
PM (g/mol)	409.41 g/mol	590.66 g/mol	266.33 g/mol
Nombre de liaisons flexibles	4	11	5
Nombre d'accepteur d'hydrogène	7	7	4
Nombre de donneurs d'hydrogène	2	5	3
Log P	1.59	6.04	1.93
TPSA Å ²	126.13 Å ²	127.45 Å ²	77.76 Å
Règle de Lipinski	Parfaitement conforme	Conforme (1 violation)	Parfaitement conforme
Règle de Veber	Parfaitement conforme	Non conforme (1 violation)	Parfaitement conforme
Solubilité dans l'eau	Moyenne	Faible	Forte
Accessibilité à la synthèse	3.87	3.98	4.31

Les résultats du tableau 7 montrent que parmi les composés évalués, S945 et Verubecestat respectent pleinement les règles de Lipinski et de Veber, indiquant leur potentiel pour une administration orale efficace. En revanche, S1122, bien qu'il présente un bon effet inhibiteur contre la BACE1, ne respecte pas la règle de Veber et montre une faible solubilité dans l'eau. Cette faible solubilité pourrait limiter son efficacité *in vivo* comparé à S945 et

Verubecestat, qui se dissolvent plus facilement dans les milieux aqueux tels que le sang, facilitant ainsi leur action.

Pour ce qui est de la synthèse chimique, les scores montrent que tous les composés sont relativement faciles à synthétiser, avec des valeurs d'accessibilité à la synthèse proches les uns des autres. Le serveur SwissADME attribue des valeurs allant de 1 (facile à synthétiser) à 10 (très difficile à synthétiser), et les composés évalués ont des scores compris entre 3,87 et 4,31, indiquant qu'ils sont tous chimiquement accessibles.

Ainsi, bien que S1122 présente des défis en termes de solubilité et de respect des règles de Veber, ces problèmes pourraient être résolus lors de l'optimisation chimique, ce qui pourrait améliorer sa biodisponibilité et son potentiel thérapeutique..

4.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans le but d'obtenir une vision plus exhaustive que possible des propriétés ADME des deux composés S1122 et S945, il était nécessaire dans un deuxième temps, d'évaluer leurs propriétés pharmacocinétiques (Tableau 8).

Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques de Verubecestat et de S1122 et S945.

propriétés	Standard (Verubecestat)	Composé S1122	Composé S945
GI absorption	Elevée	Basse	Elevée
BBB perméabilité	Basse	Basse	Basse
CYP1A2 inhibition	Négative	Négative	Négative
CYP2C19 inhibition	Négative	Négative	Négative
CYP2C9 inhibition	Négative	Négative	Négative
CYP2D6 inhibition	Négative	Négative	Négative
CYP3A4 inhibition	Négative	Négative	Négative

Les résultats montrent que, contrairement au composé S1122, qui a une faible absorption, le composé S945, ainsi que le standard Verubecestat, présente une absorption gastro-intestinale élevée, leur permettant de traverser facilement le tractus gastro-intestinal

pour atteindre la circulation générale à partir de leurs sites d'administration. En revanche, les composés S1122 et S945, tout comme le standard, ne franchissent la barrière hémato-encéphalique qu'en faibles quantités pour atteindre leur lieu d'action au niveau du système nerveux central.

En ce qui concerne l'inhibition des cytochromes P450, nous avons constaté que les deux composés, à l'instar de notre standard, n'inhibent aucune des isoformes des cytochromes, qui sont indispensables pour le métabolisme des xénobiotiques au niveau du foie. Il est essentiel de souligner que les problèmes pharmacocinétiques rencontrés avec le composé S1122 (faible absorption gastro-intestinale et perméabilité à la barrière hémato-encéphalique) et le composé S945 (faible perméabilité à la barrière hémato-encéphalique) peuvent être résolus lors de l'optimisation de ces molécules.

Plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour proposer des inhibiteurs de la BACE1 capables de passer la barrière hémato-encéphalique (BBB) :

- **Optimisation des structures chimiques** : Modifier la structure des composés S1122 et S945 pour augmenter leur lipophilicité tout en maintenant une balance hydrophile/lipophile (logP) appropriée pour favoriser le passage à travers la BBB.
- **Prodrugs** : Développer des prodrugs de S1122 et S945. Les prodrugs sont des formes inactives ou moins actives des médicaments qui se convertissent en leur forme active une fois qu'ils ont traversé la BBB.
- **Nanoformulations** : Utiliser des nanotechnologies pour formuler les composés dans des nanoparticules ou des liposomes capables de traverser la BBB et libérer le médicament directement dans le cerveau.
- **Transporteurs spécifiques** : Identifier et exploiter des transporteurs endogènes présents à la BBB qui peuvent transporter les composés S1122 et S945. Par exemple, les transporteurs des acides aminés ou les transporteurs de glucose peuvent être ciblés pour faciliter l'entrée des inhibiteurs dans le cerveau.
- **Conjugués ligand-médicament** : Conjuguer les composés S1122 et S945 à des ligands qui ont une affinité pour les récepteurs présents à la BBB, comme les récepteurs de la transferrine, pour faciliter le transport des inhibiteurs à travers la barrière.



CONCLUSION ET PERSPECTIVES



Notre étude avait pour objectif principal d'acquérir des compétences en simulation informatique, plus spécifiquement en docking moléculaire par Surflex, afin de proposer de nouveaux inhibiteurs ciblant l'enzyme BACE1 pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

Dans cette perspective, nous avons d'abord évalué la fiabilité du logiciel Surflex à prédire l'emplacement d'un ligand au sein de son récepteur en utilisant le test RMSD. Ce test a été appliqué sur 100 complexes protéine-ligand tirés arbitrairement de la PDB, et les résultats montrent que la valeur du RMSD de la configuration simulée par Surflex vis-à-vis de celle du ligand de référence ne dépasse pas 2 Å dans 85% des complexes étudiés. De plus, une analyse visuelle de la superposition du ligand simulé par Surflex avec celui présent dans la PDB a confirmé la fiabilité du programme, renforçant notre confiance en la qualité et la précision des prédictions réalisées par Surflex. Ainsi, Surflex s'est révélé être hautement performant et peut être utilisé avec un faible risque d'erreurs dans le cadre de notre étude.

Ensuite, pour découvrir de nouveaux inhibiteurs puissants de la BACE1, nous avons obtenu 1820 composés à partir de la base de données 'Eastern African Natural Products Database'. Le criblage virtuel de cette collection *vis-à-vis* du site de la BACE1 a révélé que 493 composés présentent des affinités nettement supérieures à celle de Verubecestat, estimée à $2,93 \text{ M}^{-1}$. Parmi eux, les composés S1122 et S945 se sont distingués comme les deux meilleurs inhibiteurs potentiels de la BACE1, avec des scores respectifs de $7,84 \text{ M}^{-1}$ et $6,29 \text{ M}^{-1}$. L'analyse visuelle des interactions de ces composés avec l'enzyme permet de mieux comprendre leur effet inhibiteur. En effet, la formation de liaisons hydrogène avec l'Asp228 et l'Asp32, deux résidus de la diade catalytique de l'enzyme, confère aux composés S1122 et S945 une stabilité accrue dans le site actif, et par conséquent, une bonne activité inhibitrice.

Par la suite, une étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques des composés S1122 et S945 a été réalisée pour évaluer leurs profils ADME, et elle a fourni des informations encourageantes sur les propriétés de ces composés. Malgré les défis de perméabilité à la BBB et de solubilité, l'optimisation chimique et l'utilisation de stratégies innovantes pourraient améliorer le potentiel des composés S1122 et S945 en tant qu'inhibiteurs efficaces de la BACE1, ouvrant ainsi la voie à de nouveaux traitements pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Cependant, bien que ces découvertes soient prometteuses, il est crucial de noter qu'elles reposent sur des prédictions théoriques réalisées *in silico*. Par conséquent, il serait souhaitable de réaliser des expériences *in vitro* ou *in vivo* pour confirmer leur fiabilité et leur efficacité.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdallah, A. E. (2024). Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC Advances*, *14*(16), 11057–11088. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/d3ra08333k>
- Abdel-Naseer, M. (2019). Epidemiology of dementia in developing countries. *Journal of the Neurological Sciences*, *405*, 72–73. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.202>
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, *13*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Akinyemi, R. O., Yaria, J., Ojagbemi, A., Guerchet, M., Okubadejo, N., Njamnshi, A. K., Sarfo, F. S., Akpalu, A., Ogbole, G., Ayantayo, T., Adokonou, T., Paddick, S. M., Ndetei, D., Bosche, J., Ayele, B., Damas, A., Coker, M., Mbakile-Mahlanza, L., Ranchod, K., ... Ogunniyi, A. (2022). Dementia in Africa: Current evidence, knowledge gaps, and future directions. *Alzheimer's and Dementia*, *18*(4), 790–809. <https://doi.org/10.1002/alz.12432>
- Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's and Dementia*, *19*(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- Aminpour, M., Montemagno, C., & Tuszynski, J. A. (2019). An overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications. *Molecules*, *24*(9). <https://doi.org/10.3390/molecules24091693>
- Barman, A., & Prabhakar, R. (2013). Elucidating the catalytic mechanism of β -secretase (BACE1): A quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) approach. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, *40*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2012.12.010>
- Baudouin, J. (2016). *Modélisation du calcul du couple articulaire aux genoux à p artir d ' une instrumentalisation simplifiée: cas de la machine de leg extension. October.* <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26545.38247>
- Benhalla, S., El Moutawakil, B., El Kadmiri, N., & Nadifi, S. (2019). The genetics of Alzheimer's disease. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie*, *19*(110), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2018.11.006>
- Buble, A., Erofeev, Alexaner Tacrine-Based Hybrids: Past, Present, and F. I. research, Gorelkin, P., Beloglazkina, E., Majouga, A., & Krasnovskaya, O. (2023). *Tacrine-Based Hybrids: Past, Present, and Future Anna.*
- Burley, S. K., Berman, H. M., Kleywegt, G. J., Markley, J. L., Nakamura, H., & Velankar, S. (2017). Protein Data Bank (PDB): The single global macromolecular structure archive. *Methods in Molecular Biology*, *1607*, 627–641. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26
- CHIKHI, A. (2007). *Calculs et modelisations des interactions peptide deformylase – substances antibacteriennes a l'aide de techniques de docking'' (arrimage) moleculaire.* 9–126.
- Cole, S., & Vassar, R. (2008). BACE1 Structure and Function in Health and Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research*, *5*(2), 100–120. <https://doi.org/10.2174/156720508783954758>
- Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research and Therapy*, *9*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Das, B., & Yan, R. (2019). A Close Look at BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease Treatment. *CNS*

Drugs, 33(3), 251–263. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00613-7>

- De Strooper, B., Vassar, R., & Golde, T. (2010). The secretases: Enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 6(2), 99–107. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.218>
- Delrieu, J., & Vellas, B. (2020). New treatments for Alzheimer disease. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine*, 204(3), 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.01.018>
- Denis, A., Dietemann, S., Noirot, C., Andryszak, P., Trombella, S., Frisoni, G. B., Mainta, I., & Garibotto, V. (2017). A practical guide to amyloid PET reading and interpretation. *Medecine Nucleaire*, 41(4), 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2017.06.008>
- Eom, T. K., Ryu, B. M., Lee, J. K., Byun, H. G., Park, S. J., & Kim, S. K. (2013). B-Secretase Inhibitory Activity of Phenolic Acid Conjugated Chitoooligosaccharides. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28(1), 214–217. <https://doi.org/10.3109/14756366.2011.629197>
- Glasman, P. (2020). Anaesthesia and Alzheimer disease: News. *Praticien En Anesthesie Reanimation*, 24(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.02.008>
- Grosdidier, A. (2015). *Conception d ' un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives Aurélien Grosdidier To cite this version : HAL Id : dumas-01115990.*
- Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., Kirabali, T., Krolak-Salmon, P., Rossini, P. M., Ferretti, M. T., Lanman, L., Chadha, A. S., & van der Flier, W. M. (2023). Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's and Dementia*, 19(2), 658–670. <https://doi.org/10.1002/alz.12694>
- Haghighijoo, Z., Hemmateenejad, B., Edraki, N., Miri, R., & Emami, S. (2017). Multi-structure docking analysis of BACE1 crystal structures and non-peptidic ligands. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 76, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.06.023>
- Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 47(4), 409–443. <https://doi.org/10.1002/prot.10115>
- Hampel, H., Vassar, R., Strooper, B. De, Hardy, J., Willem, M., Singh, N., Zhou, J., et al. (2020). Review The b -Secretase BACE1 in Alzheimer ' s Disease. *Biological Psychiatry*, 11, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>
- Hawkins, P. C. D., Warren, G. L., Skillman, A. G., & Nicholls, A. (2008). How to do an evaluation: Pitfalls and traps. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22(3–4), 179–190. <https://doi.org/10.1007/s10822-007-9166-3>
- Hu, H., Chen, Z., Xu, X., & Xu, Y. (2019). Structure-based survey of the binding modes of BACE1 inhibitors. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(2), 880–889. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00420>
- Jain, A. N. (2003). Surflex: Fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(4), 499–511. <https://doi.org/10.1021/jm020406h>
- Jelic, V., & Darreh-Shori, T. (2010). Donepezil: A review of pharmacological characteristics and role in the management of Alzheimer disease. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 2, 771–788. <https://doi.org/10.4137/cmt.s5410>
- Jeon, S. Y., Kwon, S. H., Seong, Y. H., Bae, K., Hur, J. M., Lee, Y. Y., Suh, D. Y., & Song, K. S. (2007). β -secretase (BACE1)-inhibiting stilbenoids from *Smilax Rhizoma*. *Phytomedicine*, 14(6), 403–408. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.09.003>
- Js, B., J, G. E., Birks, J. S., & Evans, J. G. (2015). Rivastigmine for Alzheimer ' s disease (Review)

Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 4, 4–7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>. www.cochranelibrary.com

- Judith elkaim. (2011) Drug design in silico criblage virtuel de protéines à visée thérapeutique
- Krolak-Salmon, P. (2020). The physiopathology of Alzheimer's disease: the central role of amyloid plaques and the Tau protein. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie*, 20(120), 120S2-120S6. [https://doi.org/10.1016/S1627-4830\(20\)30195-1](https://doi.org/10.1016/S1627-4830(20)30195-1)
- Lu, J., Wu, D. M., Zheng, Y. L., Hu, B., Zhang, Z. F., Shan, Q., Zheng, Z. H., Liu, C. M., & Wang, Y. J. (2010). Quercetin activates AMP-activated protein kinase by reducing PP2C expression protecting old mouse brain against high cholesterol-induced neurotoxicity. *Journal of Pathology*, 222(2), 199–212. <https://doi.org/10.1002/path.2754>
- Lv, L., Yang, Q. Y., Zhao, Y., Yao, C. S., Sun, Y., Yang, E. J., Song, K. S., Inhee, M. J., & Fang, W. S. (2008). BACE1 (β -secretase) inhibitory chromone glycosides from Aloe vera and Aloe nobilis. *Planta Medica*, 74(5), 540–545. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1074496>
- Marrakchi, M. T. (2006). *Helix Explorer : Une nouvelle base de données de structures de protéines*.
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(4), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005>
- Mokrani, E. H., Abdelaziz, A., Akakba, N., Teniou, S., Demmak, R. G., & Bensegueni, A. (2022). Molecular Docking and Drug-likeness Prediction of New Potent Tubulin Colchicine Binding Site Inhibitors for Potential Antitumor Drug. *Cumhuriyet Science Journal*, 43(3), 398–403. <https://doi.org/10.17776/csj.1063966>
- Mokrani, E. H., Bensegueni, A., & Chikhi, A. (2012). *Mise en évidence par criblage virtuel d'un nouveau inhibiteur xanthinique de la DPP4 pour le traitement du diabète de type 2 Highlighting of a new xanthine derivatives DDP4 inhibitor for diabetes mellitus drugs using Virtual screening*. 7, 41–48.
- 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, Université Frères Mentouri Constantine 1.
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 443). https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
- Naushad, M., Durairajan, S. S. K., Bera, A. K., Senapati, S., & Li, M. (2019). Natural Compounds with Anti-BACE1 Activity as Promising Therapeutic Drugs for Treating Alzheimer's Disease. *Planta Medica*, 85(17), 1316–1325. <https://doi.org/10.1055/a-1019-9819>
- Neumann, U., Ufer, M., Jacobson, L. H., Rouzade-Dominguez, M., Huledal, G., Kolly, C., Lüönd, R. M., Machauer, R., Veenstra, S. J., Hurth, K., Rueeger, H., Tintelnot-Blomley, M., Staufienbiel, M., Shimshek, D. R., Perrot, L., Friauff, W., Dubost, V., Schiller, H., Vogg, B., ... Lopez Lopez, C. (2018). The BACE -1 inhibitor CNP 520 for prevention trials in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 10(11), 1–18. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809316>
- Oliveira, E. B. De. (2018). *Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases : influence des structures de la lipase et du flavonoïde et sur la régiosélectivité de la bioconversion To cite this version : HAL Id : tel-01748779 soutenance*.
- Pan, Y., Wallace, T. C., Karosas, T., Bennett, D. A., Agarwal, P., & Chung, M. (2024). Association of Egg Intake With Alzheimer's Dementia Risk in Older Adults: The Rush Memory and Aging Project. *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2024.05.012>
- Rigaud, A.-S., & Forette, F. (2002). Maladie d'Alzheimer : vision d'ensemble, aspects cliniques,

- facteurs de risque et prévention. *Médecine/Sciences*, 18(6–7), 689–696. <https://doi.org/10.1051/medsci/20021867689>
- Rodrigues, T. B., & Ballesteros, P. (2007). Journal of Neuroscience Research 85:3244–3253 (2007). *Journal of Neuroscience Research*, 3253(April), 3244–3253. <https://doi.org/10.1002/jnr>
- Scott, J. D., Li, S. W., Brunskill, A. P. J., Chen, X., Cox, K., Cumming, J. N., Forman, M., Gilbert, E. J., Hodgson, R. A., Hyde, L. A., Jiang, Q., Iserloh, U., Kazakevich, I., Kuvelkar, R., Mei, H., Meredith, J., Misiaszek, J., Orth, P., Rossiter, L. M., ... Stamford, A. W. (2016). Discovery of the 3-Imino-1,2,4-thiadiazinane 1,1-Dioxide Derivative Verubecestat (MK-8931)-A β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(23), 10435–10450. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00307>
- Semah, F., Deberdt, W., & Ceccaldi, M. (2016). Diagnostic de la maladie d'Alzheimer : apport de l'imagerie au florbétapir et autres radiopharmaceutiques de la plaque amyloïde. *Medecine Nucleaire*, 40(5), 364–381. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2016.08.001>
- Sevalle, J. (2009). *Etude de la production et de la dégradation du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer To cite this version : HAL Id : tel-00419365 Docteur en Sciences Etude de la production et de la dégradation du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer*.
- Simoben, C. V., Qaseem, A., Moumbock, A. F. A., Telukunta, K. K., Günther, S., Sippl, W., & Ntie-Kang, F. (2020). Pharmacoinformatic Investigation of Medicinal Plants from East Africa. *Molecular Informatics*, 39(11), 1–15. <https://doi.org/10.1002/minf.202000163>
- Sisodia, S. S., & St George-Hyslop, P. H. (2002). γ -Secretase, notch, A β and alzheimer's disease: Where do the presenilins fit in? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4), 281–290. <https://doi.org/10.1038/nrn785>
- Stockley, J. H., & O'Neill, C. (2008). Understanding BACE1: Essential protease for amyloid- β production in Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(20), 3265–3289. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8271-3>
- Timmers, M., Streffer, J. R., Russu, A., Tominaga, Y., Shimizu, H., Shiraishi, A., Tatikola, K., Smekens, P., Börjesson-Hanson, A., Andreasen, N., Matias-Guiu, J., Baquero, M., Boada, M., Tesseur, I., Tritsmans, L., Van Nueten, L., & Engelborghs, S. (2018). Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0415-6>
- Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology*, 887(May), 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
- WHO. Démence. (2023). Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=Actuellement%2C%20plus%20de%2055%20millions%20de%20personnes%20sont,diverses%20maladies%20et%201%20C3%A9sions%20qui%20affectent%20le%20cerveau>.
- Wong, P. C., Cai, H., Borchelt, D. R., & Price, D. L. (2008). *Westphalen, Olive - 2008 - Genetically engineered mouse models of cancer*. 633–639.
- Xu, Y., Li, M. J., Greenblatt, H., Chen, W., Paz, A., Dym, O., Peleg, Y., Chen, T., Shen, X., He, J., Jiang, H., Silman, I., & Sussman, J. L. (2012). Flexibility of the flap in the active site of BACE1 as revealed by crystal structures and molecular dynamics simulations. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 68(1), 13–25. <https://doi.org/10.1107/S0907444911047251>

- Youn, K., & Jun, M. (2019). Biological evaluation and docking analysis of potent BACE1 inhibitors from *boesenbergia rotunda*. *Nutrients*, *11*(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu11030662>
- Zhao, J., Liu, X., Xia, W., Zhang, Y., & Wang, C. (2020). Targeting Amyloidogenic Processing of APP in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*(August). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00137>



ANNEXES

ANNEXE 1 : Valeurs de RMSD des 100 complexes étudiés.

N°	CODE PDB DES COMPLEXES	CODE PDB DES LIGANDS	RMSD
1	2BPZ	3IN	1.930
2	2C8W	C7M	0.850
3	4LVD	1EB	1,424
4	3DM2	GWE	0.975
5	4JP9	1M5	0.056
6	4O1B	DGB	1.677
7	1 KE5	LS1	2,632
8	1 ROP	KSA	1,845
9	1 SO2	666	1,448
10	1 V97	FYX	1,092
11	1 X8B	824	1,771
12	1 YKR	628	3,988
13	2 AN5	TTL	0,084
14	2 BAN	357	1,504
15	2 EW6	Y13	1,246
16	2 FS9	C4A	1,77
17	2 HA4	ACH	0,636
18	2 HBU	UN9	1,737
19	2 KI5	AC2	0,36
20	2 NTF	OHM	1,641
21	2 OAH	QIN	1,968
22	2 RJP	886	3,245
23	2 UZO	C62	1,594
24	2 WON	ZZE	1,352
25	2 XEY	YVQ	1,597
26	2 XFP	ISN	0,059
27	2 Z5X	HRM	1,068
28	2 ZE2	T27	1,906
29	3 B50	SLB	1,866
30	3 C6T	M14	0,37
31	3 IRX	UDR	2,641
32	3 IX4	TX1	1,355
33	3 L4T	BJ1	1,611
34	3 L4X	NR3	1,883
35	3 M8P	65B	1,816
36	3 QTQ	X35	2,095

37	3 VF3	0GS	2,401
38	3 ZM5	IGM	1,39
39	4 BTJ	ATP	1,803
40	4 BTK	DTQ	1,763
41	4 BTM	F8E	1,765
42	4 FNY	I3K	2,755
43	4 MKC	4MK	1,574
44	4 MP7	PFT	1,785
45	4 MPC	PV2	1,684
46	5 AAA	VGH	0,688
47	5 OS1	A7H	2,697
48	5 VDK	8X7	2,38
49	5 W8H	9Y1	0,093
50	5 Z9K	99X	2,012
51	3 KOO	24D	2,161
52	3 N9S	TD4	2,091
53	3 OF8	IO4	1,665
54	4PNC	7NP	0.039
55	3 RZ3	494	1,768
56	3 TPP	5HA	0,958
57	4 EY7	E20	1,58
58	4 G9C	ONP	1,851
59	4 I46	FZ1	0,121
60	4 KZO	NAP	1,335
61	3K47	D09	1,309
62	4 MO8	2VQ	0,999
63	4 NCM	704	1,614
64	1 C84	761	1,681
65	1 EB2	BPO	1,787
66	1 CKO	I84	1,857
67	1 H39	R03	0,534
68	1 K1M	FD4	2,089
69	1 KIM	THM	1,855
70	1 OI9	N20	2,045
71	3DLG	GWE	0.844
72	1 YKR	628	3,988
73	1 YWB	A75	0,056
74	1 ZVX	FIN	0,451
75	6ATB	Q24	1,643

76	2 BU5	TF1	0,89
77	4KD7	9DR	0,703
78	2 G5P	ADF	1,016
79	2 GZ8	F3F	0,414
80	2 JBJ	G88	0,165
81	2 OGZ	U1N	0,82
82	2 QIR	PZF	1,513
83	2 R3N	SCZ	1,935
84	2 R4B	GW7	3,219
85	2 RIP	34Q	1,316
86	2 V11	C80	1,601
87	2 VJB	HA2	1,879
88	3 CCC	7AC	1,712
89	3 I28	34N	1,944
90	3 K5F	AYH	1,786
100	5KIT	Q12	0,971

ANNEXE 2 : les 1820 composés naturels étudiés par ordre d'affinités.

Composé	Affinité
1122	7,84
809	6,62
1670	6,56
1447	6,53
945	6,29
1502	6,2
697	6,17
572	6,12
1329	6,03
1080	5,98
1094	5,92
1073	5,73
1295	5,73
1467	5,7
239	5,68
1321	5,66
758	5,64
1154	5,6
1496	5,55
1761	5,53
587	5,49
1762	5,46
384	5,45
555	5,42
84	5,4
350	5,38
778	5,31
1473	5,3
1560	5,29
892	5,28
1169	5,26
1175	5,25
173	5,23
1117	5,22
1148	5,22
1515	5,21
159	5,2
808	5,17
1326	5,13
438	5,13
897	5,13
1482	5,1

164	5,09
510	5,08
1237	5,01
947	5
1031	4,93
1222	4,93
1704	4,92
1012	4,91
1451	4,9
1672	4,9
1479	4,87
990	4,86
634	4,86
345	4,85
1531	4,84
1440	4,82
1638	4,82
179	4,82
169	4,81
631	4,81
666	4,81
1437	4,8
442	4,8
1658	4,79
337	4,79
349	4,76
1723	4,75
1521	4,75
1647	4,75
1235	4,73
1354	4,73
362	4,72
1481	4,71
112	4,7
1220	4,68
1713	4,67
434	4,67
537	4,67
423	4,66
862	4,66
554	4,65
1145	4,63
446	4,63
714	4,63
918	4,61
283	4,61

1332	4,59
426	4,59
123	4,58
1241	4,55
1679	4,55
557	4,54
1642	4,53
1090	4,52
1803	4,52
246	4,52
732	4,51
282	4,5
314	4,5
1007	4,48
1149	4,48
436	4,48
454	4,48
588	4,46
1705	4,44
136	4,43
621	4,43
800	4,43
284	4,42
313	4,42
440	4,42
1323	4,41
1033	4,4
1546	4,38
1820	4,37
386	4,37
1110	4,36
896	4,35
181	4,34
202	4,33
669	4,33
1477	4,31
424	4,31
946	4,29
1089	4,29
319	4,29
1006	4,28
191	4,28
731	4,28
1487	4,27
1236	4,24
613	4,23

725	4,23
940	4,22
611	4,22
989	4,21
551	4,21
1123	4,2
1071	4,19
733	4,19
937	4,17
1787	4,16
472	4,16
580	4,16
1118	4,15
779	4,15
1234	4,14
300	4,14
316	4,14
705	4,13
22	4,12
301	4,12
383	4,12
757	4,12
749	4,11
1438	4,09
1707	4,05
521	4,05
1488	4,04
188	4,04
1695	4,02
186	4,02
948	4,01
1345	4,01
1675	4,01
1800	4,01
185	4,01
837	4,01
168	4
161	3,99
347	3,99
964	3,98
549	3,98
963	3,97
1369	3,96
802	3,96
1719	3,95
1529	3,93

888	3,93
1518	3,92
583	3,92
1495	3,91
1504	3,91
1633	3,91
1685	3,91
721	3,91
899	3,91
1317	3,9
1349	3,9
784	3,9
978	3,88
1098	3,88
1143	3,88
184	3,88
759	3,88
516	3,87
1011	3,86
1327	3,85
1475	3,85
183	3,85
377	3,85
505	3,85
1010	3,84
1250	3,83
405	3,82
1657	3,81
425	3,81
1783	3,8
1247	3,79
98	3,79
456	3,79
178	3,78
124	3,77
1491	3,76
165	3,76
298	3,76
649	3,76
767	3,76
1352	3,75
245	3,75
570	3,75
1466	3,74
1706	3,74
1156	3,73

1664	3,72
639	3,72
1460	3,71
1508	3,71
137	3,71
696	3,71
1505	3,7
717	3,7
954	3,69
1112	3,69
1221	3,69
1597	3,69
422	3,69
1086	3,68
1431	3,68
221	3,68
302	3,68
489	3,68
244	3,67
299	3,67
450	3,67
1634	3,66
113	3,66
1637	3,65
225	3,65
219	3,64
1038	3,63
45	3,63
138	3,63
1231	3,62
1368	3,62
1543	3,62
310	3,62
815	3,62
1324	3,61
818	3,59
1429	3,58
28	3,58
607	3,58
638	3,58
832	3,57
1085	3,56
1756	3,56
1773	3,56
134	3,56
187	3,56

351	3,56
670	3,56
871	3,56
201	3,55
632	3,55
1483	3,54
166	3,54
403	3,54
1791	3,53
1384	3,53
1676	3,53
641	3,53
774	3,53
943	3,52
1501	3,52
979	3,51
1015	3,51
18	3,51
569	3,51
1325	3,5
958	3,49
1555	3,49
573	3,49
953	3,48
539	3,48
1775	3,47
1005	3,46
1498	3,46
1760	3,46
132	3,46
610	3,45
942	3,43
1021	3,43
1465	3,43
1002	3,42
1124	3,41
1298	3,4
1303	3,4
1530	3,4
497	3,4
519	3,4
817	3,39
1336	3,38
1610	3,38
1059	3,37
1314	3,37

1470	3,37
1790	3,37
612	3,37
890	3,37
1037	3,36
1294	3,36
567	3,36
1150	3,34
1203	3,34
1550	3,34
428	3,34
1344	3,33
1372	3,33
1510	3,33
1586	3,33
534	3,33
949	3,32
1525	3,32
1740	3,32
1819	3,31
1099	3,3
16	3,3
334	3,3
474	3,3
561	3,3
1130	3,29
1380	3,29
1564	3,29
175	3,29
182	3,29
1246	3,28
1339	3,28
100	3,28
160	3,28
635	3,28
734	3,28
1106	3,27
1813	3,27
970	3,26
1189	3,26
420	3,26
443	3,26
1093	3,25
1330	3,25
1427	3,25
1548	3,25

322	3,25
824	3,25
1257	3,24
798	3,24
538	3,23
673	3,23
727	3,23
1547	3,22
906	3,21
944	3,21
1249	3,21
1277	3,21
432	3,21
473	3,21
675	3,21
1304	3,2
882	3,2
988	3,19
1091	3,19
1699	3,19
305	3,19
389	3,19
801	3,19
811	3,19
966	3,18
1464	3,18
1688	3,18
1055	3,17
1069	3,17
1452	3,17
1807	3,17
288	3,17
553	3,17
960	3,16
1309	3,16
445	3,16
1108	3,15
1393	3,15
1751	3,15
338	3,15
506	3,15
668	3,15
766	3,15
846	3,15
348	3,14
1721	3,13

1772	3,13
715	3,13
995	3,12
1111	3,12
1789	3,12
229	3,12
996	3,11
1160	3,11
1044	3,1
429	3,1
447	3,1
1095	3,09
1507	3,09
444	3,09
1351	3,08
536	3,08
1078	3,07
293	3,07
312	3,07
517	3,07
307	3,06
457	3,06
488	3,06
589	3,06
1619	3,05
43	3,05
402	3,05
618	3,05
647	3,05
709	3,05
1248	3,04
128	3,04
357	3,04
529	3,04
643	3,04
1004	3,03
1520	3,03
1784	3,03
1186	3,02
1322	3,02
1362	3,02
1592	3,02
359	3,02
1063	3,01
1432	3,01
1506	3,01

1663	3,01
441	3,01
464	3,01
532	3,01
571	3,01
876	3,01
1333	3
500	3
582	3
1364	2,99
1411	2,99
7	2,99
97	2,99
373	2,99
1113	2,98
1401	2,98
1403	2,98
1753	2,98
106	2,98
591	2,98
107	2,97
387	2,97
435	2,97
1400	2,96
214	2,96
487	2,96
1331	2,95
1551	2,95
75	2,95
174	2,95
625	2,95
1299	2,94
1640	2,94
50	2,94
215	2,94
644	2,94
792	2,94
1088	2,93
1138	2,93
1353	2,93
1478	2,93
1786	2,93
813	2,93
1209	2,92
1210	2,92
831	2,92

1771	2,91
131	2,91
590	2,91
1722	2,9
346	2,9
416	2,9
848	2,9
1179	2,89
1416	2,89
1516	2,89
419	2,89
471	2,89
636	2,89
1335	2,88
1389	2,88
1409	2,88
1535	2,88
629	2,88
1399	2,87
427	2,87
513	2,87
667	2,87
834	2,87
1157	2,86
1566	2,86
1780	2,86
523	2,86
1301	2,85
1643	2,85
1810	2,85
352	2,85
836	2,85
925	2,84
1385	2,84
1404	2,84
1414	2,84
189	2,84
1195	2,83
1583	2,83
366	2,83
550	2,83
825	2,83
917	2,82
1146	2,82
1188	2,82
121	2,82

417	2,82
437	2,82
776	2,82
1042	2,81
1412	2,81
1785	2,81
475	2,81
1196	2,8
1585	2,8
661	2,8
674	2,8
847	2,8
952	2,79
962	2,79
1702	2,79
228	2,79
242	2,79
910	2,78
1455	2,78
335	2,78
378	2,78
404	2,78
633	2,78
728	2,78
788	2,78
933	2,77
1019	2,77
823	2,77
371	2,76
930	2,75
938	2,75
1696	2,75
177	2,75
640	2,75
1171	2,74
292	2,74
781	2,74
1697	2,73
170	2,73
477	2,73
1139	2,72
1170	2,72
1376	2,72
327	2,72
548	2,72
951	2,71

1534	2,71
1584	2,71
37	2,71
803	2,71
470	2,7
208	2,69
375	2,69
814	2,69
845	2,69
1217	2,68
6	2,68
108	2,68
254	2,68
257	2,68
1190	2,67
1212	2,67
1517	2,67
485	2,66
698	2,66
752	2,66
893	2,66
1571	2,65
672	2,65
691	2,65
736	2,65
786	2,65
1356	2,64
1708	2,64
1818	2,63
317	2,63
1001	2,62
1032	2,61
657	2,61
827	2,61
833	2,61
1553	2,6
1788	2,6
135	2,6
1135	2,59
238	2,59
332	2,59
1087	2,58
1662	2,58
206	2,58
210	2,58
1462	2,57

735	2,57
1070	2,56
1387	2,56
207	2,56
240	2,56
718	2,56
761	2,56
1096	2,55
1262	2,55
372	2,55
1049	2,54
1587	2,54
1674	2,54
227	2,54
344	2,54
627	2,54
651	2,54
765	2,54
1493	2,53
1749	2,53
74	2,53
92	2,53
171	2,53
1725	2,52
1176	2,52
8	2,52
197	2,52
413	2,52
1396	2,51
1629	2,51
1817	2,51
412	2,51
662	2,51
1009	2,5
1064	2,5
1714	2,5
409	2,5
439	2,5
535	2,5
1750	2,49
1062	2,49
1142	2,49
1292	2,49
1635	2,49
285	2,49
688	2,49

719	2,49
1013	2,48
133	2,48
543	2,48
563	2,48
751	2,48
782	2,48
1194	2,47
1232	2,47
380	2,47
622	2,47
1014	2,46
1046	2,46
1168	2,46
109	2,46
468	2,46
504	2,46
556	2,46
1383	2,45
1552	2,45
1805	2,45
515	2,45
1461	2,44
1777	2,44
60	2,44
430	2,44
449	2,44
597	2,44
841	2,44
1274	2,43
1480	2,43
1618	2,43
96	2,43
566	2,43
1673	2,42
1709	2,42
992	2,41
1422	2,41
1792	2,41
99	2,41
520	2,41
1343	2,4
308	2,4
867	2,4
956	2,39
1180	2,39

1315	2,39
1346	2,39
1631	2,39
9	2,39
205	2,39
768	2,39
840	2,39
872	2,39
1119	2,38
1285	2,38
1307	2,38
1310	2,38
1453	2,38
1568	2,38
1700	2,38
176	2,38
972	2,37
1430	2,37
1671	2,37
226	2,37
874	2,37
1051	2,36
1187	2,36
1225	2,36
122	2,36
306	2,36
315	2,36
858	2,36
528	2,35
581	2,35
886	2,35
1359	2,34
1703	2,34
309	2,34
652	2,34
921	2,33
1211	2,33
1233	2,33
34	2,33
180	2,33
678	2,33
707	2,33
1068	2,32
1259	2,32
1424	2,32
1598	2,32

367	2,32
501	2,32
907	2,31
1027	2,31
47	2,31
693	2,31
793	2,31
1114	2,3
1204	2,3
1276	2,3
1630	2,3
12	2,3
14	2,3
663	2,3
1727	2,29
1183	2,29
1191	2,29
1296	2,29
325	2,29
531	2,29
950	2,28
1570	2,28
1798	2,28
110	2,28
574	2,28
881	2,28
1116	2,27
1128	2,27
1579	2,27
318	2,27
421	2,27
614	2,27
994	2,26
1199	2,26
1367	2,26
1615	2,26
1755	2,26
1782	2,26
35	2,26
493	2,26
850	2,26
999	2,25
1153	2,25
1366	2,25
1379	2,25
609	2,25

866	2,25
911	2,24
1616	2,24
235	2,24
704	2,24
1720	2,23
448	2,23
514	2,23
10	2,22
101	2,22
320	2,22
382	2,22
483	2,22
544	2,22
653	2,22
750	2,22
1030	2,21
655	2,21
1084	2,2
1374	2,2
1729	2,2
64	2,2
1126	2,19
48	2,19
150	2,19
398	2,19
1413	2,18
117	2,18
381	2,18
499	2,18
924	2,17
789	2,17
829	2,17
1065	2,16
1639	2,16
38	2,16
102	2,16
451	2,16
875	2,16
1690	2,15
1811	2,15
111	2,15
126	2,15
358	2,15
748	2,15
775	2,15

1036	2,14
1219	2,14
29	2,14
232	2,14
664	2,14
695	2,14
743	2,14
1623	2,13
658	2,13
1348	2,12
129	2,12
204	2,12
656	2,12
1008	2,11
530	2,11
1039	2,1
1041	2,1
1043	2,1
1449	2,1
1625	2,1
455	2,1
579	2,1
916	2,09
1020	2,09
1022	2,09
1544	2,09
200	2,09
671	2,09
1101	2,08
1293	2,08
1407	2,08
203	2,08
860	2,08
1797	2,07
118	2,07
370	2,07
713	2,07
1371	2,06
1522	2,06
1563	2,06
1769	2,06
286	2,06
998	2,05
1185	2,05
1490	2,05
1627	2,05

791	2,05
991	2,04
1275	2,04
295	2,04
982	2,03
1181	2,03
1492	2,03
1278	2,02
1469	2,02
1770	2,02
33	2,02
1745	2,01
1205	2
1418	2
103	2
593	2
620	2
1092	1,99
1365	1,99
363	1,99
648	1,99
822	1,99
1289	1,98
297	1,98
873	1,98
912	1,97
1261	1,97
1300	1,97
1417	1,97
141	1,97
274	1,97
1034	1,96
1441	1,96
1549	1,96
1692	1,96
1744	1,96
26	1,96
558	1,96
1029	1,95
1252	1,95
1338	1,95
1443	1,95
1614	1,95
91	1,95
364	1,95
594	1,95

162	1,94
737	1,94
410	1,93
495	1,93
1717	1,92
190	1,92
220	1,92
744	1,92
1415	1,91
127	1,91
329	1,91
379	1,91
753	1,91
1105	1,9
1134	1,9
1446	1,9
73	1,9
431	1,9
1120	1,89
1646	1,89
1748	1,89
23	1,89
1260	1,88
1471	1,88
1776	1,88
104	1,88
522	1,88
1375	1,87
1735	1,87
1768	1,87
870	1,87
1801	1,86
654	1,86
769	1,86
1016	1,85
479	1,85
1621	1,83
1795	1,83
418	1,83
604	1,83
650	1,83
49	1,82
794	1,82
1405	1,81
1519	1,81
926	1,8

1040	1,8
17	1,8
139	1,8
237	1,8
304	1,8
630	1,8
1028	1,79
77	1,79
481	1,79
1035	1,78
1445	1,78
1611	1,78
1752	1,78
1793	1,78
88	1,78
502	1,78
608	1,78
785	1,78
1127	1,77
1282	1,77
1444	1,77
1596	1,77
1746	1,77
626	1,77
826	1,77
1689	1,76
21	1,76
342	1,76
746	1,76
1238	1,75
1620	1,75
1656	1,75
114	1,75
462	1,75
1050	1,74
1613	1,74
623	1,74
637	1,74
865	1,74
1271	1,73
1589	1,73
1594	1,73
1603	1,73
1711	1,73
281	1,73
842	1,73

864	1,73
1132	1,72
1240	1,72
1632	1,72
1716	1,72
3	1,72
157	1,72
492	1,72
799	1,72
1133	1,71
1402	1,71
1474	1,71
213	1,71
1218	1,7
1388	1,7
458	1,7
730	1,7
869	1,7
1174	1,69
1436	1,69
415	1,69
1390	1,68
408	1,68
546	1,68
692	1,68
1076	1,67
1370	1,67
1524	1,67
1816	1,67
1421	1,66
1423	1,66
1595	1,66
1677	1,66
76	1,66
484	1,66
562	1,66
763	1,66
920	1,65
399	1,65
615	1,65
1018	1,64
343	1,64
853	1,64
1468	1,63
1588	1,63
1622	1,63

209	1,63
212	1,63
256	1,63
518	1,63
1097	1,62
1136	1,62
1758	1,62
414	1,62
617	1,62
1239	1,61
1378	1,61
1382	1,61
1728	1,61
2	1,61
1804	1,6
115	1,6
296	1,6
365	1,6
805	1,6
852	1,6
878	1,6
1435	1,59
311	1,59
1578	1,58
726	1,58
394	1,57
677	1,57
806	1,57
1308	1,56
1565	1,56
1600	1,56
396	1,56
616	1,56
790	1,56
797	1,56
1715	1,55
369	1,55
1809	1,54
407	1,54
1251	1,53
1514	1,53
1608	1,53
1730	1,53
863	1,53
1509	1,52
1526	1,52

1536	1,52
93	1,52
167	1,52
568	1,5
1054	1,49
1115	1,49
1159	1,49
1426	1,49
249	1,49
509	1,49
1288	1,48
1350	1,48
321	1,48
804	1,47
821	1,47
1102	1,46
1306	1,46
1408	1,46
685	1,46
773	1,46
1472	1,45
503	1,45
660	1,45
703	1,45
1341	1,44
1779	1,44
63	1,44
1061	1,43
1357	1,43
116	1,43
861	1,43
985	1,42
1226	1,42
1513	1,42
388	1,42
1358	1,41
1532	1,41
1554	1,41
1609	1,41
452	1,41
659	1,41
1559	1,4
1747	1,4
1394	1,39
1131	1,38
1694	1,38

172	1,38
828	1,38
898	1,38
974	1,37
1806	1,37
252	1,37
742	1,37
1290	1,36
271	1,36
390	1,36
997	1,35
1000	1,35
1668	1,35
1794	1,35
290	1,35
533	1,35
119	1,34
807	1,34
1223	1,33
1778	1,33
326	1,33
1017	1,32
1434	1,32
1497	1,32
1661	1,32
986	1,31
1107	1,31
1167	1,31
1182	1,31
1287	1,31
868	1,31
968	1,3
163	1,3
1538	1,29
1319	1,28
1347	1,28
130	1,28
883	1,28
1601	1,27
1617	1,27
1060	1,26
1334	1,26
1602	1,26
1140	1,25
258	1,25
682	1,25

1386	1,24
1500	1,24
1567	1,24
1669	1,24
466	1,24
584	1,24
1213	1,23
877	1,23
908	1,22
333	1,22
376	1,22
459	1,22
694	1,21
706	1,21
939	1,2
1201	1,2
1799	1,2
525	1,2
1141	1,19
1284	1,19
1511	1,19
1812	1,19
95	1,19
592	1,19
684	1,19
1757	1,18
1433	1,17
1626	1,17
1104	1,16
1177	1,16
1254	1,16
158	1,16
1067	1,15
1244	1,15
1624	1,15
57	1,15
787	1,15
1184	1,14
1684	1,14
1767	1,14
340	1,13
469	1,13
603	1,13
392	1,12
729	1,12
353	1,11

859	1,11
1512	1,1
58	1,1
745	1,1
941	1,09
1593	1,09
701	1,08
1523	1,07
1079	1,06
1636	1,06
762	1,06
903	1,05
560	1,05
931	1,04
241	1,04
1406	1,03
289	1,03
1420	1,02
94	1,02
1155	1,01
1580	1,01
980	1
243	0,99
1448	0,98
294	0,98
391	0,98
716	0,98
1077	0,97
1781	0,97
211	0,97
330	0,97
1808	0,96
250	0,96
854	0,96
1072	0,95
1485	0,95
1606	0,95
708	0,95
467	0,93
741	0,93
973	0,92
552	0,92
1450	0,91
125	0,91
576	0,91
1724	0,9

1224	0,9
1458	0,9
55	0,9
665	0,9
1648	0,89
291	0,89
46	0,88
764	0,88
977	0,87
1045	0,87
1074	0,87
1573	0,87
1574	0,87
1710	0,87
1763	0,87
336	0,87
575	0,87
1103	0,86
1691	0,86
478	0,86
120	0,85
354	0,85
1590	0,84
1731	0,84
476	0,84
1052	0,83
1410	0,83
465	0,81
645	0,81
1165	0,8
1363	0,8
1373	0,8
272	0,8
524	0,8
1342	0,79
1558	0,78
1533	0,77
1048	0,76
105	0,76
393	0,76
771	0,76
909	0,75
13	0,75
234	0,75
969	0,74
1814	0,74

1305	0,74
1741	0,73
78	0,73
545	0,73
900	0,73
923	0,72
1612	0,72
835	0,72
1047	0,71
1286	0,71
368	0,71
195	0,7
961	0,69
1125	0,69
1242	0,69
1258	0,69
1023	0,68
1158	0,68
679	0,68
740	0,68
901	0,67
1666	0,67
20	0,66
830	0,66
927	0,65
1419	0,65
915	0,64
932	0,64
1737	0,64
683	0,64
981	0,63
1650	0,63
1759	0,63
987	0,62
1681	0,62
1718	0,62
480	0,61
278	0,6
971	0,58
1082	0,58
52	0,56
1607	0,54
251	0,54
772	0,54
812	0,54
1395	0,53

1645	0,53
720	0,53
1313	0,52
323	0,52
676	0,52
1056	0,51
1667	0,51
540	0,51
1316	0,5
248	0,48
1398	0,47
1312	0,46
1545	0,46
79	0,46
400	0,46
820	0,46
1255	0,45
81	0,45
681	0,45
839	0,45
975	0,44
1540	0,44
27	0,44
838	0,44
577	0,42
1726	0,4
356	0,4
689	0,4
1599	0,39
1659	0,39
1766	0,38
56	0,38
738	0,38
1318	0,37
816	0,36
1291	0,35
1214	0,34
453	0,34
1147	0,33
193	0,33
328	0,33
1340	0,32
1604	0,32
236	0,32
646	0,32
819	0,32

1243	0,31
1337	0,31
397	0,31
82	0,3
1081	0,28
1569	0,28
1682	0,28
51	0,28
147	0,27
1100	0,25
277	0,24
783	0,24
913	0,23
224	0,23
460	0,22
199	0,21
1701	0,2
279	0,2
687	0,2
264	0,19
1484	0,18
262	0,18
755	0,18
61	0,16
482	0,16
59	0,15
491	0,15
754	0,15
1660	0,14
1489	0,13
1680	0,13
1577	0,12
1686	0,12
756	0,12
65	0,11
1503	0,1
261	0,1
1193	0,09
1693	0,08
983	0,07
1264	0,06
1655	0,04
1499	0,03
702	0,01
1083	-0,01
595	-0,01

1537	-0,02
565	-0,03
1575	-0,04
851	-0,04
198	-0,06
1439	-0,08
1311	-0,08
508	-0,08
1245	-0,1
222	-0,11
511	-0,11
433	-0,12
339	-0,13
984	-0,14
1459	-0,14
856	-0,14
1541	-0,16
739	-0,16
1425	-0,18
406	-0,2
928	-0,21
1263	-0,21
1192	-0,23
891	-0,23
1208	-0,24
1057	-0,24
1265	-0,24
1355	-0,27
1764	-0,27
1320	-0,29
266	-0,29
1644	-0,3
62	-0,3
255	-0,31
1162	-0,32
1253	-0,34
628	-0,34
1109	-0,36
44	-0,36
1280	-0,38
1561	-0,39
90	-0,39
324	-0,4
547	-0,4
1743	-0,41
1227	-0,41

1678	-0,41
686	-0,41
1173	-0,44
275	-0,44
1053	-0,46
624	-0,46
374	-0,47
230	-0,49
690	-0,49
1377	-0,5
25	-0,5
1161	-0,51
1754	-0,51
490	-0,51
760	-0,51
1328	-0,52
699	-0,52
1256	-0,53
40	-0,54
4	-0,56
905	-0,57
1651	-0,58
642	-0,58
303	-0,59
619	-0,6
280	-0,61
965	-0,62
723	-0,62
1197	-0,63
507	-0,63
1665	-0,64
1556	-0,64
887	-0,64
1144	-0,65
1397	-0,67
1281	-0,68
36	-0,68
585	-0,69
935	-0,7
496	-0,7
42	-0,71
1591	-0,74
287	-0,74
843	-0,74
486	-0,75
1494	-0,76

270	-0,77
385	-0,82
1302	-0,84
1121	-0,85
86	-0,85
929	-0,88
267	-0,9
914	-0,92
1652	-0,92
15	-0,94
955	-0,95
355	-0,97
512	-0,97
1024	-1
724	-1,01
559	-1,03
24	-1,04
542	-1,04
1297	-1,06
1202	-1,07
53	-1,08
605	-1,09
1654	-1,1
599	-1,1
360	-1,16
156	-1,19
1576	-1,23
1279	-1,24
857	-1,27
1581	-1,29
1273	-1,29
140	-1,29
463	-1,31
1802	-1,33
87	-1,33
269	-1,33
1641	-1,34
1527	-1,35
1454	-1,35
1687	-1,37
1796	-1,41
1539	-1,42
934	-1,44
1582	-1,44
361	-1,45
19	-1,46

777	-1,48
1742	-1,49
598	-1,49
1272	-1,51
1392	-1,51
89	-1,51
1025	-1,52
196	-1,53
922	-1,54
1230	-1,54
273	-1,55
1172	-1,56
849	-1,62
263	-1,67
1528	-1,69
66	-1,69
1283	-1,7
904	-1,72
526	-1,72
1733	-1,73
1270	-1,75
1712	-1,79
1198	-1,88
936	-1,89
1734	-1,91
1163	-1,93
1360	-1,94
1215	-1,96
194	-1,97
144	-1,98
1269	-1,99
217	-2,03
494	-2,03
1476	-2,08
259	-2,08
1026	-2,11
85	-2,12
1207	-2,17
1266	-2,17
276	-2,2
1628	-2,22
1178	-2,27
331	-2,32
1129	-2,33
461	-2,37
578	-2,37

395	-2,38
1765	-2,39
1268	-2,42
795	-2,42
700	-2,46
233	-2,49
889	-2,51
596	-2,53
1151	-2,56
148	-2,59
41	-2,61
885	-2,63
564	-2,69
712	-2,69
879	-2,69
527	-2,72
541	-2,75
967	-2,76
54	-2,81
601	-2,81
586	-2,84
1736	-2,85
1361	-2,93
341	-2,97
796	-2,98
1456	-3
1066	-3,02
1166	-3,04
260	-3,08
32	-3,1
844	-3,1
216	-3,12
253	-3,14
884	-3,16
1058	-3,27
151	-3,4
192	-3,4
1557	-3,48
142	-3,52
1683	-3,58
265	-3,62
268	-3,63
143	-3,67
1267	-3,68
976	-3,68
1605	-3,86

1075	-3,86
1229	-4,02
1137	-4,03
1732	-4,03
31	-4,16
1442	-4,18
959	-4,24
1572	-4,31
247	-4,41
902	-4,52
231	-4,53
1738	-4,59
154	-4,59
1653	-4,61
149	-4,93
1228	-5
1486	-5,2
498	-5,42
1	-5,45
1152	-5,53
780	-5,59
1428	-5,61
1206	-5,81
80	-5,86
957	-6
223	-6,41
1815	-6,52
1698	-6,63
600	-6,63
711	-6,8
1200	-6,91
993	-7
810	-7,13
401	-7,63
880	-7,72
1164	-8,26
1542	-8,32
894	-8,53
1003	-8,57
70	-8,62
895	-8,62
710	-8,95
153	-9,41
83	-9,71
722	-9,89
606	-10,2

1562	-10,28
770	-10,81
1457	-10,92
411	-11,33
218	-11,6
919	-11,83
30	-12,15
146	-12,21
1216	-12,26
602	-12,28
1774	-13,71
72	-15,04
155	-15,49
1381	-16,02
71	-16,31
1463	-17,13
152	-17,7
1739	-18,45
39	-18,47
67	-18,57
145	-19,57
1391	-19,82
69	-20,25
680	-26,05
68	-29,38
747	-30,73
1649	-57,86
11	-15125,91
5	-15135,21
855	



RÉSUMÉS

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique qui affecte principalement les personnes âgées, entraînant une détérioration progressive de la mémoire et des capacités cognitives en raison de la destruction des cellules cérébrales.

Avec un taux de 85% de RMSD inférieur ou égal à 2 Å et une analyse visuelle concluante de la superposition des ligands obtenus par docking moléculaire par rapport aux ligands de référence, les performances du programme Surflex sont confirmées, le rendant ainsi utilisable avec peu de risques d'erreurs pour l'optimisation des composés à visée thérapeutique. Dans ce cadre, un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 1820 composés naturels issus de la base de données (EANPDB), permettant d'évaluer leur affinité envers la BACE1, notre cible thérapeutique. Cette analyse a identifié les composés S1122 et S945 comme de potentiellement meilleurs inhibiteurs de la BACE1, pour lesquels une analyse détaillée des interactions a été menée.

Enfin, une étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous a fourni des informations encourageantes sur les propriétés de ces composés. L'optimisation chimique et l'utilisation de stratégies innovantes pourraient améliorer le potentiel des composés S1122 et S945 en tant qu'inhibiteurs efficaces de la BACE1, ouvrant ainsi la voie à de nouveaux traitements pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, docking moléculaire, BACE1, inhibiteurs, ADME.

Abstract

Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative condition primarily affecting the elderly, leading to progressive deterioration of memory and cognitive abilities due to brain cell destruction.

With an 85% rate of RMSD equal to or less than 2 Å and a conclusive visual analysis of ligand superposition obtained through molecular docking compared to reference ligands, the Surflex program's performance is confirmed, making it usable with low risk of errors for therapeutic compound optimization. In this context, virtual screening was conducted on a collection of 1820 natural compounds from EANPDB database to evaluate their affinity towards BACE1, our therapeutic target. This analysis identified compounds S1122 and S945 as potentially superior BACE1 inhibitors, for which a detailed interaction analysis was conducted.

Finally, a predictive study of physicochemical and pharmacokinetic properties provided encouraging information on these compounds' properties. Chemical optimization and the use of innovative strategies could enhance the potential of compounds S1122 and S945 as effective BACE1 inhibitors, paving the way for new treatments for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, molecular docking, BACE1, inhibitors, ADME.

ملخص

مرض الزهايمر هو مرض عصبي تنكسي مزمن يصيب بشكل رئيسي كبار السن، مما يؤدي إلى تدهور تدريجي للذاكرة والقدرات الإدراكية بسبب تدمير الخلايا العصبية في الدماغ.

مع معدل يبلغ 85% من RMSD يساوي أو يقل عن 2 Å وتحليل بصري ناجح لتطابق المثبطات المحصلة من التشبيك الجزيئي مقارنة بالمثبطات المرجعية، تم تأكيد أداء برنامج Surflex، مما يجعله قابلاً للاستخدام بدون مخاطر محتملة من الأخطاء لتحسين المركبات العلاجية المستهدفة. في هذا السياق، تم إجراء فحص افتراضي على مجموعة من 1820 مركباً من قاعدة البيانات، لتقييم توافقها مع BACE1، هدفنا العلاجي. أظهر هذا التحليل أن المركبات S1122 و S945 قد تكون مثبطات فعالة لـ BACE1، لذا تم إجراء تحليل مفصل للتفاعلات.

وأخيراً، قدمت دراسة تنبؤية للخصائص الفيزيائية والكيميائية والحركية الدوائية معلومات واعدة حول خصائص هذه المركبات. يمكن أن يسهم التحسين الكيميائي واستخدام استراتيجيات مبتكرة في تعزيز إمكانات المركبات S1122 و S945 كمثبطات فعالة لـ BACE1، مما يفتح الباب أمام علاجات جديدة لأمراض الاضمحلال العصبي مثل مرض الزهايمر.

الكلمات الرئيسية: مرض الزهايمر، التشبيك الجزيئي، BACE1، مثبطات، ADME.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : BOURABAA Lina
GHANEMI Sami

Recherche *in silico* de composés naturels inhibiteurs de la BACE1 pour la thérapie de la maladie d'Alzheimer

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique qui affecte principalement les personnes âgées, entraînant une détérioration progressive de la mémoire et des capacités cognitives en raison de la destruction des cellules cérébrales.

Avec un taux de 85% de RMSD inférieur ou égal à 2 Å et une analyse visuelle concluante de la superposition des ligands obtenus par docking moléculaire par rapport aux ligands de référence, les performances du programme Surflex sont confirmées, le rendant ainsi utilisable avec peu de risques d'erreurs pour l'optimisation des composés à visée thérapeutique. Dans ce cadre, un criblage virtuel a été réalisé sur une collection de 1820 composés issus d'une base de données, permettant d'évaluer leur affinité envers la BACE1, notre cible thérapeutique. Cette analyse a identifié les composés S1122 et S945 comme de potentiellement meilleurs inhibiteurs de la BACE1, pour lesquels une analyse détaillée des interactions a été menée.

Enfin, une étude prédictive des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques nous a fourni des informations encourageantes sur les propriétés de ces composés. L'optimisation chimique et l'utilisation de stratégies innovantes pourraient améliorer le potentiel des composés S1122 et S945 en tant qu'inhibiteurs efficaces de la BACE1, ouvrant ainsi la voie à de nouveaux traitements pour les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, docking moléculaire, BACE1, inhibiteurs, ADME.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biochimie appliquée (U, Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : M^{me} TENIOU S. Maître de Conférences B - U. Constantine 1 Frères Mentouri.

Encadrant : M^{me} GUENDOUZE A. Maître de Conférences B - U. Constantine 1 Frères Mentouri.

Examinateur : Mr MOKRANI E.H. Maître de Conférences A - U. Constantine 1 Frères Mentouri.