

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Boubnider Constantine 3



Faculté de médecine
Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme
De Docteur en Pharmacie

Thème :

Recherche de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
impliqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Etude in silico

Réalisé par :

- KRADA Imene
- KOUTCHOUKALI Mouhdja Zhor
- GHALEB Maria

Encadré par :

Dr. KERRADA Amina
Maître assistante
en pharmacologie

Membres du jury :

Président : Dr. DEROUICHE M.T.T Maître assistant en pharmacologie.

Examinatrice : Dr. TITEL F Maître assistant en chimie analytique.

Année Universitaire :

2022/2023

Table des matières

Liste des figures	xiii
Liste des tableaux	xv
Liste des abréviations.....	xvii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : LA MALADIE D'ALZHEIMER	3
I. Définition de la maladie d'Alzheimer (MA)	4
II. Physiopathologie.....	4
II.1 L'hypothèse de la cascade amyloïde	4
II.2 L'hypothèse cholinergique.....	5
II.3 L'hypothèse excito-toxique.....	6
III. Troubles cognitifs et comportementaux avec les manifestations neurologiques.....	7
IV. Diagnostic et Pronostic de la MA.....	9
IV.1 Diagnostic.....	9
IV.2 Pronostic	11
V. L'imagerie Cérébrale.....	12
VI. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer	13
VI.1 Les facteurs de risque	13
VI.1.1 L'âge	13
VI.1.2 Le sexe.....	14
VI.1.3 Les facteurs de susceptibilité génétique.....	14
VI.1.4 Les facteurs cardiovasculaires et métaboliques.....	15
VI.1.4.1 L'hypertension artérielle	15
VI.1.4.2 Troubles lipidiques	16
VI.1.4.3 Diabète	16
VI.1.5 Autres facteurs	16
VI.1.6 Certains facteurs protecteurs.....	16
VII. Traitement.....	17
VII.1 La mémantine.....	17
VII.1.1 Les effets indésirables.....	17
VII.1.2 Les contre-indications	17
VII.1.3 Les interactions médicamenteuses.....	18

VII.2	Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	18
VII.2.1	Les effets indésirables.....	18
VII.2.2	Les contre-indications	19
VII.2.3	Les interactions médicamenteuses.....	19
VII.3	Les associations médicamenteuses.....	20
CHAPITRE 2 : L'ACETYLCHOLINESTERASE.....		22
I.	Les Isoformes de l'acétylcholinestérase.....	23
II.	Structure de l'acétylcholinestérase	24
II.1	Structure moléculaire	24
II.2	Le site actif	24
III.	Rôle de l'acétylcholinestérase	25
IV.	Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	27
IV.1	Les inhibiteurs classiques.....	27
IV.1.1	Tacrine.....	27
IV.1.2	Donépézil.....	27
IV.1.3	Rivastigmine	27
IV.1.4	Galantamine	27
IV.1.5	Métrifonate	28
IV.2	Les inhibiteurs en développement.....	28
IV.2.1	Phensérine.....	28
IV.2.2	Tolsérine.....	28
IV.2.3	Eséroline.....	28
IV.3	Les inhibiteurs d'origine naturelle.....	28
IV.3.1	Huperzine	28
IV.3.2	Flavonoïdes.....	29
IV.3.3	Cardanol	29
IV.4	Les analogues synthétiques	29
IV.4.1	Les analogues de la Tacrine.....	29
IV.4.2	Ladostigil	29
IV.5	Les molécules multi-cibles	29
CHAPITRE 3 : SCREENING VIRTUEL ET DOCKING MOLECULAIRE		31
I.	Principe.....	32
II.	Etapas du docking	33
II.1	L'échantillonnage (le docking)	33

II.1.1	Les algorithmes de docking	34
II.1.1.1	Recherche systématique	35
II.1.1.2	Recherche stochastique	35
II.1.1.3	Approches de simulation.....	35
II.2	Scoring énergétique.....	36
III.	Evaluation des résultats	36
IV.	Les logiciels du docking	37
V.	Applications.....	38
VI.	Limites de l'amarrage moléculaire	39
	MATERIEL ET METHODES	40
I.	Matériels	41
I.1	Micro-ordinateurs :	41
I.2	Programmes.....	41
I.2.1	Pyrx.....	41
I.2.2	AutoDockTools	43
I.2.3	Avogadro.....	44
I.2.4	OpenBabel.....	44
I.3	Banques de données	45
I.3.1	PDB	45
I.3.2	PubChem.....	45
I.4	Serveurs en ligne	46
I.4.1	SwissADME.....	46
I.4.2	PreADMET	46
II.	Méthodes	46
II.1	Docking moléculaire	46
II.1.1	Préparation de récepteur.....	46
II.1.2	Préparation des ligands.....	49
II.1.3	Criblage virtuel à l'Autodock Vina.....	49
II.2	Analyse des résultats	51
II.3	Filtrage ADME/TOX.....	51
II.3.1	La règle de Lipinski.....	52
II.3.2	Les propriétés pharmacocinétiques.....	52
II.3.3	Tests de toxicité	56
	RESULTATS ET DISCUSSION	58

I. Analyse des résultats.....	59
I.1 Validation du protocole	59
• L'analyse visuelle	59
I.2 Etude des interactions acétylcholineestérase-galantamine :	60
I.3 Criblage virtuel d'une collection de molécules	62
I.3.1 Visualisation de l'interaction des meilleurs composés.....	71
I.4 Résultats du filtrage ADME / TOX.....	111
I.4.1 Propriétés physicochimiques	111
I.4.2 Pharmacocinétique.....	112
I.4.3 L'accessibilité à la synthèse.....	114
I.4.4 Toxicité.....	115
II. Discussion	117
Conclusion	124
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	126
ANNEXE	134

Résumé français

Thème : Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une affection dégénérative du cerveau, elle est associée à des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients. Dans notre travail, nous nous sommes focalisés sur le traitement d'Alzheimer basé sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase humaine. Une enzyme qui sert à la régulation de la transmission de l'influx nerveux en assurant l'hydrolyse rapide de l'acétylcholine. Pour réaliser ce travail, en faisant appel à la méthode d'amarrage moléculaire par le programme Autodock. Ce programme a été utilisé pour étudier l'inhibition de l'AchE humaine par divers composés afin d'identifier les meilleurs. Le criblage virtuel d'une collection de 250 composés issus de la PubChem, similaires de la galanthamine fait ressortir les composés 16, 31, 51, 58, 121, 125, 126, 130, 143, 150, 158, 161, 175, 183, 193, 211, 225, 238, 245 et 248 comme de nouveaux inhibiteurs théoriquement plus affins envers l'AchE humaine avec une énergie d'interaction inférieure à celle du composé de départ qui était -10.4 kcal/mole. L'étude des propriétés pharmacocinétiques de ces composés proposés montre qu'ils s'inscrivent parfaitement dans la marge des critères imposés par la règle de Lipinski et Veber ainsi qu'un bon profil toxicologique à l'exception du ligand 58 qui est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique et le ligand 248 qui éprouve un risque cancérigène.

Mots clés: acétylcholinestérase humaine, docking, Autodock Vina, maladie d'Alzheimer

Abstract

Theme: In silico design of new acetylcholinesterase inhibitors

Summary

Alzheimer's disease is a degenerative disorder of the brain, it is associated with predominant memory disorders, cognitive and / or behavior disorders having an impact on the daily life of patients. In our work, we focused on the treatment of Alzheimer's based on the inhibition of human acetylcholinesterase. An enzyme used to regulate the transmission of nerve impulses by ensuring the rapid hydrolysis of acetylcholine. To carry out this work, we used the method of molecular docking by the Autodock program. This program was used to study the inhibition of human AChE by various compounds in order to identify the best ones. Virtual screening of a collection of 250 compounds from PubChem, similar to galanthamine brings out compounds 16, 31, 51, 58, 121, 125, 126, 130, 143, 150, 158, 161, 175, 183, 193, 211, 225, 238, 245 and 248 as new inhibitors theoretically more affine towards human AChE with an interaction energy lower than that of the starting compound which was -10.4 kcal/mole. The study of the pharmacokinetic properties of these proposed compounds shows that they fall perfectly within the margin of the criteria imposed by the rule of Lipinski and Veber as well as a good toxicological profile with the exception of ligand 58 which is incapable of passing through the brain blood barrier and the ligand 248 which shows a carcinogenic risk.

Keywords: human acetylcholinesterase, docking, Autodock Vina, Alzheimer's disease.

ملخص

الموضوع: التصميم الحاسوبي لمثبطات جديدة للأستيل كولين استيراز

مرض الزهايمر هو حالة تدهورية في الدماغ، وهو مرتبط بمشاكل أساسية في الذاكرة والتفكير و/أو السلوك تؤثر على حياة المرضى اليومية. في بحثنا، ركزنا على علاج الزهايمر القائم على تثبيط الأستيل كولين استيراز البشري. إن هذا الأنزيم يلعب دورًا في تنظيم انتقال الإشارات العصبية من خلال تفكيك الأستيل كولين بشكل سريع. في هذا البحث استخدمنا تقنية الاندماج الجزيئي باستخدام برنامج Autodock تم استخدام هذا البرنامج لدراسة تثبيط الأستيل كولين استيراز البشري بواسطة مركبات مختلفة لتحديد الأفضل منها. أظهر التحليل الافتراضي لمجموعة من 250 مركبًا من PubChem، مشابهة للغالانثامين، أن المركبات 16 و31 و51 و58 و121 و125 و126 و130 و143 و150 و158 و161 و175 و183 و193 و211 و225 و238 و245 و248 تعتبر مثبطات جديدة بشكل نظري تظهر تفاعلًا أكثر توافقًا مع الأستيل كولين استيراز البشري مع طاقة تفاعل أقل من تلك الخاصة بمركب البداية والتي كانت -10.4 كيلو كالوري/مول. أظهرت دراسة الخصائص الدوائية لهذه المركبات المقترحة أنها تتوافق تمامًا مع معايير ليبينسكي وفيير، بالإضافة إلى ملف سمية جيد باستثناء المركب 58 الغير قادر على تجاوز حاجز الدم الدماغي و المركب 248 الذي يشتبه بأنه له خطر سرطاني.

الكلمات المفتاحية: أستيل كولين استيراز البشري، الالتحام الجزيئي، Autodock Vina، مرض الزهايمر