

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOHAMED BOUDIAF – M'SILA

FACULTÉ : Sciences

DÉPARTEMENT : Chimie

N° :



DOMAINE : Science de la matière

FILIÈRE : Chimie

OPTION : Chimie Pharmaceutique

Mémoire présenté pour l'obtention
du diplôme Master Académique

Présenté par:

ZERDAOUI Sara

BOUNASLA Sara

Intitulé

*Docking moléculaire de deux flavones
naturels contre l'acétylcholinestérase et le
butylcholinestérase*

Sous la direction de

Dr. CHERIET Thamere

Soutenu devant le jury composé de :

Présidente K. Bouchelouche

MCB

Univ. M'sila

Examinatrice O. Belhaddad

MCB

Univ. M'sila

Année universitaire : 2019/2020

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes parents

Qu'ils trouvent ici ma plus profonde gratitude et tout mon amour pour leur soutien tout au long de mes études et leurs Sacrifices sans limites.

A mon oncle Hamid

Mon cher oncle qu'est le deuxième père, pour votre assistance, vos conseils et vos encouragements.

A mes chers frères

AYMEN, IMAD ET MESOUDE

Pour ses soutiens moraux, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A ma grande mère et ma famille

A mes amies

*CHAHRA ZED, CHAIMA, YUCEF, AMINA, SARA, KHAWLA,
NIHALTE, AMEL.*

Pour leurs encouragements permanents.

SARA ZERDAOUI

Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes très chers parents

*Qui m'ont soutenu et encouragé durant toute la période de
mes études et à qui je souhaite une longue vie,*

À mes chers sœurs

"Baya, Noura, Ahlem"

Et mes frères

« Karim, Samir, Nadji, Mourad »

À toute ma famille "M "

À tous mes amis Et mes collègues

" Sabrina, Batoul, Amina 2, Sara,

Khadjja 2, Soumia, Taib"

SARA BOUNASLA

Remerciements

*Avant tout, nous remercions **ALLAH**, tout puissant, de nous avoir donné la force, la volonté et la patience pour achever ce travail.*

*Nous remercions notre encadreur Dr. **Thamere CHÉRIET** pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger pour la confiance qu'il nous a accordée en réalisant ce travail.*

Nous remercions toute notre gratitude aux membres de jurys d'avoir acceptés de présider le jury de ce mémoire

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Liste des tableaux
Liste des figures
Liste des abréviations

Introduction générale

Introduction.....	1
Références bibliographiques	3

Chapitre I : les flavonoïdes de genre *Centaurea*

I.1. La famille des astéracées.....	4
I.1.1. Caractéristique de la famille des astéracées.....	4
I.2. Description du genre <i>Centaurea</i>	5
I.3. Propriétés biologiques et pharmacologiques du genre <i>Centaurea</i>	6
I.3.1. Utilisation en médecine traditionnelle	6
I.3.2. Les activités biologiques du genre <i>Centaurea</i>	7
I.4. Les propriétés phytochimique du genre <i>Centaurea</i>	7
I.5. les flavonoïdes	8
I.5.1. La structure chimique	8
I.5.2. Classification	8
I.5.3. Biosynthèse	10
I.5.4. Propriétés biologique des flavonoïdes.....	12
I.6. les flavonoïdes du genre <i>centaurea</i>	13
Références bibliographiques	16

Chapitre II : Le Docking moléculaire

II.1. Maladie d'Alzheimer	19
II.2. cholinestérase	19
II.3. Le Docking moléculaire.....	21
II.3.1. Principe.....	21
II.3.2. Les étapes de Docking moléculaire :	22
II.3.2.1. Détermination des structures :	22
II.3.2.2. Préparation des structures	23

II.3.2.3. Docking moléculaire	23
II.3.2.4. Prédiction et évaluation	24
II.3.3. Les logiciels de Docking	26
Références bibliographiques.....	27

Chapitre III : Matériel et méthode

III.1. Description botanique de <i>Centaurea Nicanensis</i>	29
III.2. Position systématique de <i>Centaurea Nicanensis</i>	29
III.3. Matériels et méthodes utilisés pour l'étude de docking moléculaire	30
III.3.1. Logiciels de simulation moléculaire.....	30
III.3.2. Préparation des structures.....	31
III.3.3. Docking.....	33
Références bibliographiques	35

Chapitre VI : Résultats et discussion

VI.1. Résultats de Docking moléculaire.....	36
VI.1.1. Étude des interactions Ligands-AChE	36
VI.1.2. Étude des interactions Ligands-BChE	36
VI.2. L'analyse visuelle des interactions.....	35
VI.2.1. Visuel des interactions Jaciosidin-l'AChE.....	37
VI.2.2. Visuel des interactions Circiliniol-l'AChE.....	38
VI.2.3. Visuel des interactions Jaciosidine-BChE.....	39
VI.2.4. Visuel des interactions Circiliniol-BChE.....	41

Conclusion générale

Conclusion.....	42
-----------------	----

Liste des tableaux

Tableau I.1. Quelques flavonoïdes isolés de <i>C.marocana</i>	14
Tableau I.2. Quelques flavonoïdes isolés de <i>C. africana</i>	14
Tableau I.3. Quelques flavonoïdes isolés de <i>C.furfurace</i>	15
Tableau III.1. Position systématique de l'espèce étudiée.	29
Tableau VI.2. Résultats de Docking des deux inhibiteurs avec le BChE.....	36
Tableau VI.2. Résultats de Docking des deux inhibiteurs avec le BChE.....	36

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1. Différents types des fleurs des Astéracées.....	4
Figure I.2. Quelques espèces du genre <i>Centaurea</i> (Asteraceae).....	5
Figure I.3. Squelette de base des flavonoïdes	8
Figure I.4. Différentes classes de flavonoïdes.....	9
Figure I.5. Premières étapes de la formation du précurseur des flavonoïdes.	10
Figure I.6. Schéma partiel de la biosynthèse des flavonoïdes.....	11
Figure I.7. Les flavonoïdes isolés à partir de <i>C.marocana</i>	14
Figure I.8. Les flavonoïdes isolés à partir de <i>C.africana</i>	14
Figure I.9. Les flavonoïdes isolés à partir de <i>C.furfurace</i>	15

Chapitre II

Figure II.1. Hydrolyse de l'acétylcholine	19
Figure II.2. principe général de Docking	21
Figure II.3. Les étapes typiques de Docking.....	22
Figure II.4. Les deux ligands de l'espèce <i>Centaurea Nicanensis</i>	23

Chapitre III

Figure III.1. Espèce <i>Centaurea nicanensis</i>	29
Figure III.2. Structure des ligands utilisés	31
Figure III.3. L'enzyme de l'acétylcholinestérase.	32
Figure III.4. L'enzyme de butyrylcholinestérase.....	33

Chapitre VI

Figure VI.1. Interactions entre le ligand jaciosidine et les acides aminés de l'AChE.....	38
Figure VI.2. Interactions entre le ligand Circiliniol et les acides aminés de l'AChE.....	39
Figure VI.3. Interactions entre le ligand jaciosidine et les acides aminés de BChE.	40
Figure VI.4. Interactions entre le ligand Circiliniol et les acides aminés de BChE.	41

Liste des abréviations

2D	Deux dimensions
3D	Trois dimensions
Aβ	Peptide β -amyloïde
Ach	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
ADT	Autodock Tools
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement
ATPase	Enzyme adénosine Triphosphate
BChE	Buturylcholinestérase
BFGS	Broyden-FletcherGoldfarb-Shanno
Ca	Calicium
CHI	Chalcone isomérase.
CHS	Chalcone synthase.
COA	CoenzymeA
COX	Cyclooxygénase
FHT	Flavanone-3-hydroxylase.
FLS	Flavonol synthase.
FSI	Flavone synthase.
Glc	Glucose
Glc	Glucorone
IC₅₀	Concentration Inhibitrice à 50%.
MA	Maladie d'Alzheimer
Me	Méthyle.
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduite
PAL	Phénylalanine Ammonia-Lyase
PDB	Protéine Data Banque.
PMF	Potential of Mean Force : potentiel de force moyenne
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
VDN	Van Der Waals

Les unités couramment utilisées :

Å	Angstrom
Kcal	Kilo caloré
ml	Millilitre
Nm	Nanomètre
µg	microgramme
%	Pourcentage

Codes des Acides Aminés cités dans ce travail

Asn (N)	Asparagine
Asp (D)	Acide aspartique (Aspartate)
Cys (C)	Cystéine
Gln (Q)	Glutamine
Glu (E)	Acide glutamique (Glutamate)
Gly (G)	Glycine
His (H)	Histidine
Ile (I)	Isoleucine
Leu (L)	Leucine
Met (M)	Méthionine
Phe (F)	Phénylalanine
Ser (S)	Serine
Thr(T)	Thréonine.
Trp (W)	Tryptophane
Tyr (Y)	Tyrosine



Introduction générale

Introduction

L'homme s'intéresse la nature qui pleine de ressources aux vertus bénéfiques et en particulier les plantes qui possèdent des propriétés médicinales. Ces dernières utilise des remèdes à base de plantes mais aussi de produits naturelles qui occupent une place importante dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques [1,2], pour se soignent diverses maladies par exemple les malades d'Alzheimer, comme la galantamine (Reminyl®) est un produit naturel isolé à partir de *Galanthus woronowii* L. (Amaryllidaceae) en Russie, utilisé aujourd'hui dans le traitement de l'Alzheimer [3]. En plus, 60 % des produits anticancéreux et 75 % des produits anti-infectieux [3].

La flore Algérienne est composée d'une grande variété d'espèces, environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes [4]. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à une famille de plantes des astéracées (composées), la *Centaurea nicanensis* pour lesquelles aucun travail scientifique sur les activités biologiques.

La recherche dans l'industrie pharmaceutique est un processus qui prend du temps avec un risque élevé d'échec. Pour cela, le processus de développement des médicaments a été amélioré grâce à l'utilisation des techniques dites "haut-débit", qui sont efficaces lorsqu'elles sont combinées à des outils informatiques [1]. Le Docking est un des méthodes de la modélisation moléculaire, devenu un outil indispensable dans le domaine de la conception de molécules médicamenteuses pour but à prédire les détails de l'interaction moléculaire entre une molécule et une protéine cible ayant un intérêt thérapeutique [5].

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'usage de la modélisation moléculaire, en utilisant le « Docking moléculaire » pour étudier l'inhibition de l'enzyme cholinestérase (acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase) avec deux flavonoïdes et la prédiction des modes d'interactions possibles entre « enzyme-flavonoïdes ».

Les principaux chapitres de ce travail sont traités comme suit :

Dans le premier chapitre, nous avons effectué une recherche bibliographique représente un aperçu général sur les flavonoïdes de genre *Centaurea*, commençant avec une description botanique de la famille Astéracée, le genre *Centaurea*, ainsi que les propriétés biologiques et pharmacologiques. Ensuite, nous avons présenté un aperçu

général sur les flavonoïdes de leurs différentes structures chimiques, leur biosynthèse et les activités biologiques des flavonoïdes de ce genre.

Le second chapitre est réservé pour la recherche bibliographique sur la maladie d'Alzheimer et l'enzyme cholinestérase ainsi que la technique de Docking moléculaire.

Dans le troisième chapitre, nous avons décrit la méthodologie du Docking pour analyser l'affinité « cholinestérase–flavonoïdes ».

Le dernier chapitre de ce mémoire est consacré pour les résultats que nous avons obtenus avec une discussion.

Enfin une conclusion générale résume l'ensemble du travail réalisé.

Références

- [1] Pousset, J.-L. (1989). *Plantes médicinales africaines*, Ellipses Paris.
- [2] McChesney, J. D., S. K. Venkataraman, et al. (2007). "Plant natural products: back to the future or into extinction?" *Phytochemistry***68**(14): 2015-2022.
- [3] Heinrich, M. and H. L. Teoh (2004). "Galanthamine from snowdrop the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge." *Journal of ethnopharmacology***92**(2-3): 147-162.
- [4] Hamel, T., S. Sadou, et al. (2018). "Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'edough (nord-est algérien)." *Ethnopharmacologia***59**: 75-81.
- [5] Duhovny, D., R. Nussinov, et al. (2002). *Efficient unbound docking of rigid molecules. International workshop on algorithms in bioinformatics*, Springer.



Chapitre I :
Les flavonoïdes du genre
Centaurea

I.1. La famille des Astéracées

Les Astéracées (Asteraceae) sont une grande famille de plantes dicotylédones [1], appelées aussi Composées (Compositae) [2]. Une famille importante qui comprend environ 23.000 espèces réparties en 1500 genres, ce qui en fait la famille la plus vaste du monde [3]. C'est connu que tous les types biologiques se retrouvent chez la famille des composées, tels que les plantes aquatiques, les herbes et les arbres arbustifs dans les environnements tempérés, tropicaux et arides, ainsi que les arbres dans les forêts tropicales humides...etc. [4]

La plupart des espèces qui font partie de cette famille sont surtout des plantes herbacées vivaces ou annuelles [4]. Les genres les plus représentés par le nombre d'espèces et leur fréquence sont : *Artemisia*, *Aster*, *Centaurea*, *Cremanthodium*, *Doronicum*, *Lactuca*, *Leontopodium*, *Senecio*, *Saussurea*, *Tanacetum* et *Waldheimia* [5]. D'après Quezel et Santa, la famille Asteraceae en Algérie est la plus importante dont elle comprend 408 espèces réparties en 109 genres [6].

I.1.1. Caractéristiques botaniques de la famille Asteraceae

Les Astéracées ont une caractéristique commune d'avoir des fleurs réunies en capitules, c'est-à-dire serrées les unes à côté des autres, sans pédoncules, placées sur l'extrémité d'un rameau ou d'une tige et entourées d'une structure formée par des bractées florales. Cette structure en forme de coupe ou de collerette est appelée un involucre [7].

Les fleurs des astéracées, appelées aussi fleurons, se présentent sous formes : fleurs tubulées (tubuliflores: chardon, cirse, centaurée etc.) et fleurs ligulées (liguliflores: chicorée, pissenlit, laitue etc.), fleurons périphériques ligulés entourant un disque de fleurons tubulés (marguerite, aster, etc....) [7].



Fleurons tous ligulés



Fleurons ligulés et tubulés



Fleurons tous tubulés

Figure I.1. Différents types des fleurs des Astéracées

Les fruits sont des akènes généralement surmontées d'une aigrette de poils (Pappus) apparaissant sous la forme d'écailles, de soies, d'arêtes ou d'une couronne qui participe à la dissémination [7,8].

I.2. Description botanique du genre *Centaurea*

Le genre *Centaurea* est l'un des genres les plus largement distribués dans le monde [9]. Il est représenté par 900 espèces en Europe centrale, l'ouest de l'Asie selon Kurian et Sankar (2007) [9]. Dans la nouvelle flore d'Algérie, Quezel et Santa ont reportés et décrit 46 espèces du genre *Centaurea* sur le territoire Algérien [6].

Les plantes du genre *Centaurea* sont herbacées annuelles ou vivaces à feuilles alternes polymorphes non épineuses. Comme pour toutes les composées, les fleurs ou fleurons, les fleurs sont toutes tubulées, disposées en capitule multiflores homomorphes ou dimorphes. Leur couleur varie le plus souvent entre le rose, le pourpre et le violet, mais il existe aussi quelques espèces à fleurs jaunes [9,10]. La figure I.2 représente quelques espèces de ce genre.



Centaurea nicaeensis



Centaurea urvillei



Centaurea africana



Centaurea marocana

Figure I.2. Quelques espèces du genre *Centaurea* (Asteraceae)

I.3. propriétés pharmacologiques et biologiques du genre *Centaurea*

I.3.1. Utilisation en médecine traditionnelle :

Le genre *Centaurea* est connu depuis longtemps dans la médecine populaire par sa richesse en métabolites secondaires curatives utilisées contre plusieurs maladies tels que le diabète [9]. Différentes espèces de ce genre sont utilisées comme remèdes pour traiter plusieurs maladies dont on peut citer :

- ✓ *C.calcitrapa* connu aussi sous le nom *Calcitrapa stella*, est une plante vivace utilisée dans la médecine traditionnelle Turquie pour le traitement de la fièvre. Les fleurs sont fébrifuges, alors que les racines et les fruits ont le pouvoir diurétiques [11].
- ✓ *C.jacea* est une plante herbacée vivace répandue dans toute la France et presque toute l'Europe. Cette espèce a été utilisée en médecine traditionnelle contre la fièvre et les maux de gorge [12].
- ✓ *C.cyanus* également connue aussi sous le nom du bleuet des champs, est une plante annuelle ou bisannuelle distribuée dans tout le monde, utilisée comme plante médicinale. Des rapports on mentionnés l'utilisation de cette plante en cosmétologie. Elle a montrée également des propriétés anti-inflammatoires et apaisantes, en particulier L'eau de bleuet, qu'est réputée pour apaiser l'inflammation au niveau des yeux. Les fleurs sont comestibles, utilisées dans les gâteaux ou autres préparations culinaires. La décoction des feuilles permet de réduire les inflammations cutanées [13,14].
- ✓ *C.pullata* a un effet analgésique contre les douleurs abdominales [15].
- ✓ *C.iberica* et *C. virgata* sont utilisées pour le traitement du paludisme, du rhume, maux d'estomac, douleurs abdominales et infections herpétiques [9].
- ✓ *C.aspera* est une plante vivace endémique au l'Espagne utilisée pour traiter l'hypoglycémie [9].

I.3.2. Les activités biologiques du genre *Centaurea*

Le genre *Centaurea* présente un grand intérêt thérapeutique, notamment comme source naturelle de sesquiterpènes lactones et flavonoïdes qui sont les constituants majoritaires de ce genre.

- ✓ Une étude réalisée sur les extraits de la plante *C.jacea* montre que ces dernières possèdent des propriétés anti-tumorales et ont exercé une activité inhibitrice de la croissance des cellules tumorales [12].
- ✓ L'extrait chloroforme de *C.musimomum* testé sur *Plasmodium falciparum* a présenté une activité antiparasitaire intéressante ($IC_{50} = 3.16 \mu\text{g/ml}$). Alors pour l'activité cytotoxique, des tests réalisés sur des cellules (KB), ont montré un taux d'inhibition de l'ordre 89% à $10 \mu\text{g/ml}$ jusqu'à 26% à $1 \mu\text{g/ml}$ [16].
- ✓ L'étude de l'activité anticancéreuse de l'extrait hydrométhanolique des feuilles de *C. alexanderina* a montré une action contre la ligne cellulaire de cancer du poumon (A-495), une activité analgésique significative, une activité anti-inflammatoire ainsi qu'une activité hypoglycémique, antidiabétique significative et activité antimicrobienne [17].
- ✓ Le flavonoïde algérien isolé de *C.africana* a montré une activité cytotoxique remarquable sur les cellules humaines myéloïde de leucémie (HL-60) avec un IC_{50} de $26.1 \mu\text{M}$ [18].
- ✓ La molécule $8\alpha\text{-O-(4-hydroxy-2-méthylbutanoyl-oxy)}$ melitensine, ainsi que quatre lactones sesquiterpéniques isolées de *C.pullata* possèdent des activités antimicrobiennes et antifongiques [19].

I.4. Propriété phytochimique

Les investigations phytochimiques réalisées sur le genre *Centaurea* ont montrées la richesse de ce dernier en métabolites secondaires [20] notamment les composés phénoliques [21], les alcaloïdes [22] et les lactones sesquiterpéniques [23-25] ainsi que les flavonoïdes qui sont les principaux métabolites secondaires de ce genre [26,27].

I.5. les flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires, appartiennent à la famille des polyphénols. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux [28]. À nos jours, plus de 10000 flavonoïdes naturels ont été décrits [29,30].

Ils ont été isolés par le scientifique **Eugène Chervreul** en 1814, mais n'ont été réellement découverts qu'en 1937, par **Albert Szent-Györgyi** [31].

I.5.1. La structure chimique

La classe des flavonoïdes est depuis bien des années définies par la nature de son squelette de carbone qui comprend 15 atomes répartis selon la séquence C₆-C₃-C₆ commune à tous les flavonoïdes et dans laquelle deux cycles benzéniques A et B sont reliés par un élément à 3 atomes de carbone (voir figure II.1) [32].

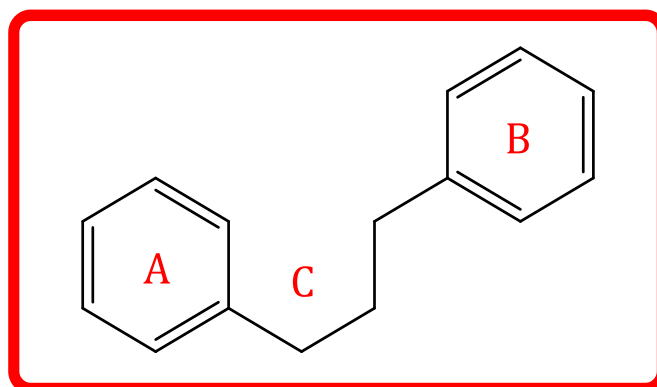
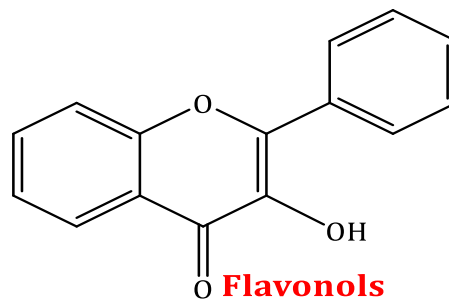
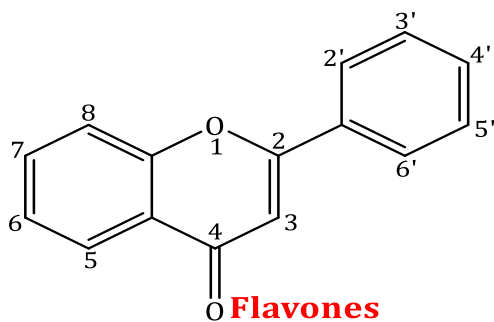


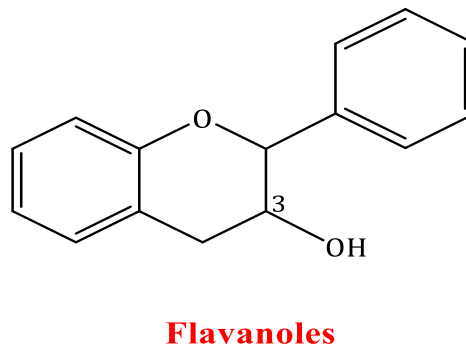
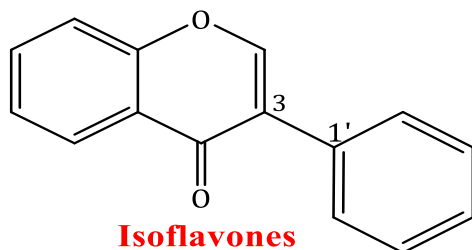
Figure I.3. Squelette de base des flavonoïdes

I.5.2. Classification

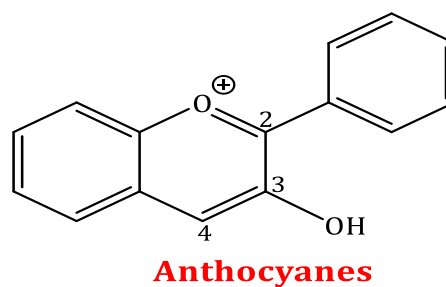
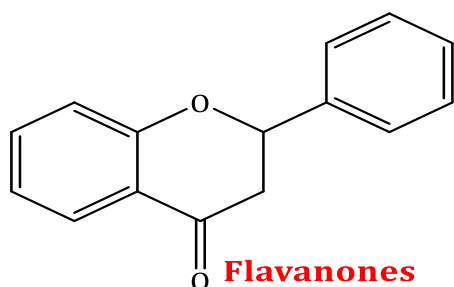
Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C, quatorze groupes différents ont été identifiés dont six sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés: flavones, flavonols, isoflavones, flavanones, flavanols et anthocyanidines [33,34].



Substituent							Substituent						
Flavonoïdes	5	6	7	3'	4'	5'	Flavonoïdes	5	6	7	3'	4'	5'
Apigénine	OH	H	OH	H	OH	H	Kaempférol	OH	H	OH	H	OH	H
Chyr sine	H	H	OH	H	H	H	Myricétine	OH	H	OH	OH	OH	OH
Lutéoline	OH	H	OH	OH	OH	H	Quercétine	OH	H	OH	OH	OH	H



Substituent							Substituent						
Flavonoïdes	5	6	7	3'	4'	5'	Flavonoïdes	5	6	7	3'	4'	5'
Daidzeine	H	H	OH	H	OH	H	Catéchine	OH	H	OH	OH	OH	H
Génisteine	OH	H	OH	H	OH	H	Gallocatéchine	OH	H	OH	OH	OH	OH



Substituent							Substituent						
Flavonoïdes	5	6	7	3'	4'	5'	Flavonoïdes	5	6	7	3'	4'	5'
Eriodictyol	OH	H	OH	OH	OH	H	Pelargonidine	OH	H	OH	H	OH	H
Naringénine	OH	H	OH	H	OH	H	Cyanidine	OH	H	OH	OH	OH	H

Figure I.4. Différentes classes de flavonoïdes.

I.5.3. Biosynthèse :

Selon la Figure I.6, les précurseurs de cette biosynthèse des flavonoïdes sont la *p*-coumaryl-CoA, obtenu par la voie shikimate et le malonyl-CoA. Le processus de transformation menant de la phénylalanine, précurseur de la voie shikimate au *p*-coumaryl-CoA présenté dans la figure I.5 [35].

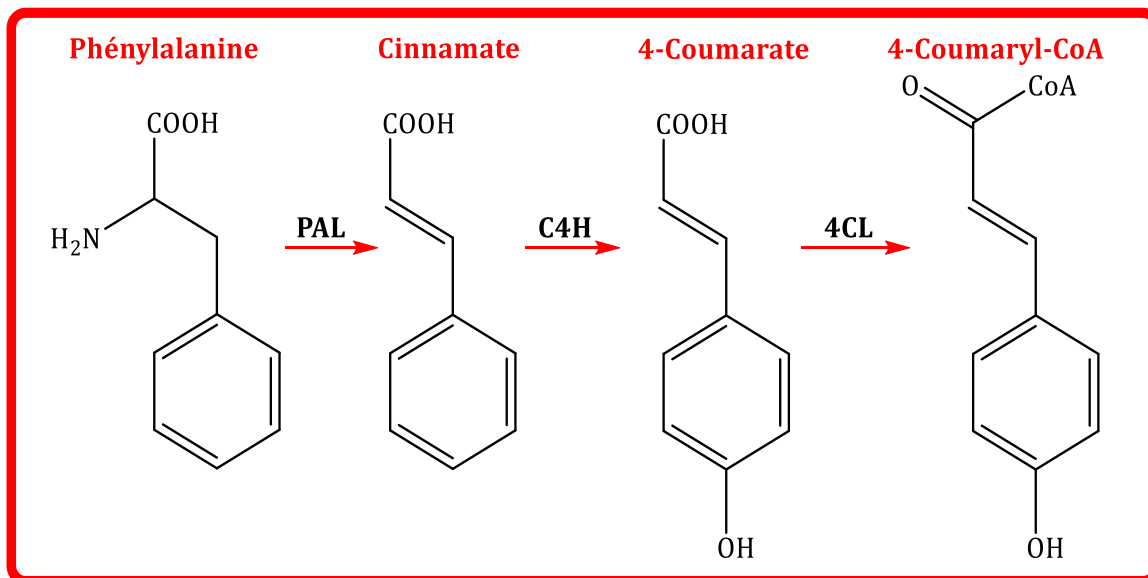


Figure I.5. Premières étapes de la formation du précurseur des flavonoïdes.

La phénylalanine subit une déamination par la phénylalanine ammonia-lyase (PAL) pour former le cinnamate. Ce dernier subit par la cinnamate 4-hydroxylase (C4H) une hydroxylation en position 4 du cycle aromatique pour donner le 4-coumarate. Enfin, le 4-coumaryl-CoA est obtenu par action de la 4-coumarate CoA ligase (4CL) [35].

Tous les flavonoïdes tirent leurs squelettes à 15 atomes de carbone de deux métabolites de base, le malonyl-CoA et le *p*-coumaroyl-CoA. Fondamentalement, le biosynthétique crucial de réaction est la condensation de trois molécules de malonyl-CoA avec une molécule *p*-coumaroyl-CoA, permettant la synthèse des chalcones [36,37]. Etant l'entité qui catalyse la première transformation de la biosynthèse des flavonoïdes. La réaction catalysée par la CHS (chalcone synthase), permet la formation des cycles A et B du squelette flavonique. L'enzyme suivant (CHI) catalyse la fermeture du cycle C et la finalisation du squelette carboné des flavonoïdes. L'isomérisation permet de créer à partir des chalcones, les flavanones, le chemin biosynthétique se sépare en deux embranchements.

D'une part, les flavanones peuvent réagir avec l'enzyme 2-hydroxyisoflavone synthase (IFS) pour être transformées en isoflavone. Les dihydroflavonols sont les précurseurs d'une famille apparentée aux flavonoïdes qui sont les flavonols. La réaction, catalysée par l'enzyme flavonol synthase (FLS) consiste en la création d'une double liaison entre les atomes de carbone C-2 et C-3.

D'autre part, dans la voie de biosynthèse des flavonoïdes, les flavanones sont les précurseurs des dihydroflavonols par l'action de l'enzyme F3H (flavonoid-3-hydroxylase). La F3'H (flavonoïde-3'-hydroxylase) induit le changement de degré d'oxydation du cycle B de la molécule considérée en oxydant la position 3'. Les dihydroflavonols sont ses principaux substrats (transformation du dihydrokaempferol en dihydroquercétine [38-40]). Les diverses étapes de la biosynthèse des flavonoïdes sont élucidées dans la figure suivante.

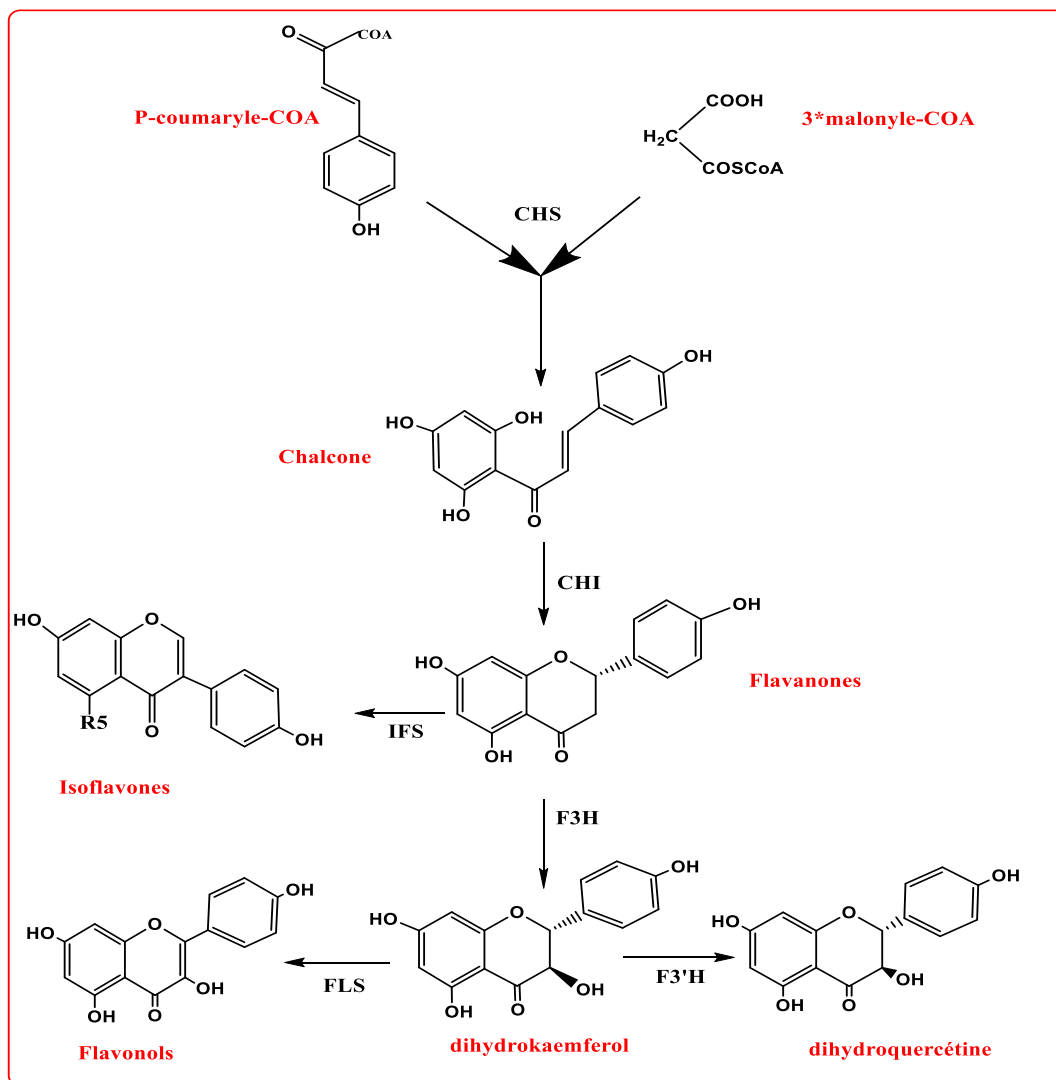


Figure I.6. Schéma partiel de la biosynthèse des flavonoïdes

I.5.4. Propriétés biologiques des flavonoïdes

a) Propriété antioxydants

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydant et leur capacité à piéger les radicaux libres, comme radicaux hydroxyles (OH[•]), anions superoxydes (O₂^{•-}) et radicaux peroxylipidiques, selon la réaction suivante :



Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (Largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles (OH[•]) [41].

En tant qu'antioxydants, les flavonoïdes sont capables d'inhiber la cancérogenèse. Ils inhibent en plus l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et affectent le potentiel invasif et métastatique des cellules tumorales [41].

b) Propriété antiallergique

Les flavonoïdes sont également connus pour leurs effets antiallergiques. Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles: l'AMPC phosphodiesterase et la Ca²⁺ATPase [42,43].

En outre, la quercétine exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des mastocytes [42,43].

c) Propriété anti-inflammatoire

Quelques études *in vitro* montrent que plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire. C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase à des concentrations relativement élevées. À faibles concentrations, c'est la lipo-oxygénase qui est inhibée préférentiellement [44,45].

Les flavones et les flavonols glycosylés comme la quercétine, kaempférol, myricétine ont une activité inhibitrice de COX (Cyclooxygénase) [46].

d) Propriété antibactérienne

Les flavonoïdes sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes. Le mécanisme de toxicité peut être lié à l'inhibition des enzymes hydrolytiques (les protéases et les carbohydrases) ou d'autres interactions pour inactiver les adhésines microbiens, les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire [47].

e) Propriété anti-ulcérogène

Les flavonoïdes sont capables de protéger la muqueuse gastrique contre divers agents ulcérogènes. L'hypolaétine-8-glucos, une flavone présente dans diverses espèces du genre *Sideritis*, a une activité anti-ulcérogène significative [41].

La naringine et la quercétine exercent également une activité anti-ulcérogène mise en évidence chez les rats dont l'ulcère gastrique a été induit par l'éthanol. Il a été suggéré que la quercétine exerce ses effets cytoprotecteurs grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriènes via la production de mucus et ses propriétés antioxydantes [41].

I.6. Les flavonoïdes du genre *Centaurea*

Les flavonoïdes font partie de la classe des polyphénols. Plus de 10000 flavonoïdes structurellement uniques ont été identifiés dans le règne végétal, ces derniers occupent un rôle central dans la recherche chimique durant des années et jusqu'à présent [48].

Des études phytochimiques effectuées sur des espèces du genre *Centaurea* ont montrées leurs richesses en flavonoïdes, la majorité de ces derniers sont de type flavone et flavonols.

D'après les recherches bibliographiques, nous constatons des prédominances de l'apigénine(1) et l'hispiduline(2) comme flavones présentes dans ce genre.

Concernant les flavonols, la Centaureidine(6) et le 3-méthyl kaempférol (9) sont les plus isolés du genre *Centaurea*. Les tableaux suivants présentent les flavonoïdes isolés de quelques espèces du genre *Centaurea* [26].

✓ *C.marocana*

Les études bibliographiques que nous avons réalisées ont montré que cette plante sont comprend cinq Flavones [49,50].

Tableau I.1. Quelques flavonoïdes isolés de *C.marocana*

Nom de composé	Réf
apigénine(1)	[49]
hispiduline(2)	
cirsimaritine(3)	[50]
4', 5,7-trihydroxy-3'methoxyflavone (4)	
4', 5,7-trihydroxy-3,6-dimethoxyflavone (5)	

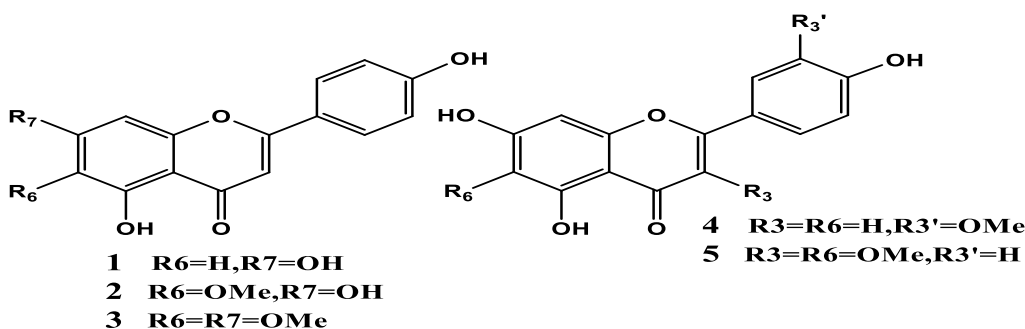


Figure I.7. Les flavonoïdes isolés à partir de *C.marocana*

✓ *C. africana*

Les investigations réalisées ont montrées que cette plante sont comprend deux flavones et deux flavanols [50,51].

Tableau I.2: quelques flavonoïdes isolés de *C. africana*

Nom de composé	Référence
5, 7,4'-dihydroxy-6-méthoxyflavone ou Hispiduline(3)	[50]
5, 7,3'-trihydroxy 6, 3,4'triméthoxyflavone ou Centaureidine(6)	
3',4', 5,7-tetrahydroxy-6méthoxyflavone ou népétine(7)	[51]
4'-méthyl gossypetine(8)	

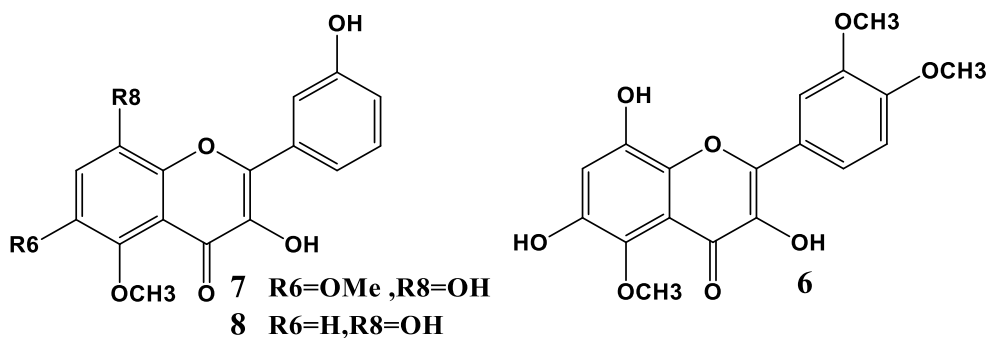


Figure I.8. Les flavonoïdes isolés à partir de *C.africana*

✓ *C. furfurace*

Les études sur *C.furfurace*. Cette étude a permis d'isoler 9 flavonoïdes, parmi lesquels sept de type flavone et deux de type flavonol [52].

Tableau I.3: quelques flavonoïdes isolés de *C.furfurace*

Nom de composé	Réf
Apigénine (1)	[52]
Hispiduline(2)	
Cirsimaritine(3)	
3-méthyl kaempférol (9)	
7-O-glucosyl apigénine (10)	
7-O-glucosyl hispiduline (11)	
7-O-glucosyl patulétine (12)	
7-O-méthyl-glucoronyl hispiduline(13)	
7-O-méthyl-glucoronyl apigénine (14)	

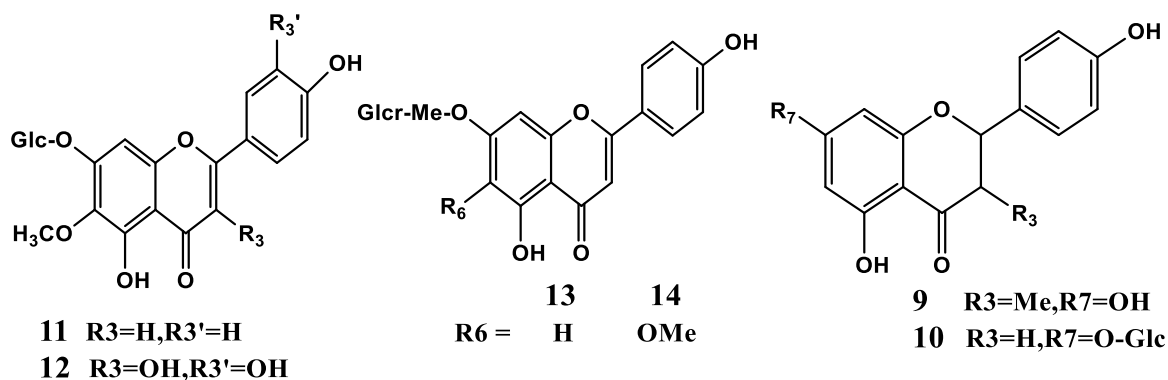


Figure I.9. Les flavonoïdes isolés à partir de *C.furfurace*.

Références

- [1] www.afleurdepau.com > Flore > asteraceae > fiche-famille
- [2] www.agrobioperigord.fr > upload > biodiv > fiche-asteracees.
- [3] Funk, V. A., A. Susanna, et al. (2009). "Classification of compositae." Systematics, evolution, and biogeography of Compositae
- [4] Jansen, R. K. and J. D. Palmer (1987). "A chloroplast DNA inversion marks an ancient evolutionary split in the sunflower family (Asteraceae)." Proceedings of the National Academy of Sciences **84**(16): 5818-5822.
- [5] Grimaud, F. (2009). "Les Astéracées du Ladakh dans la médecine tibétaine." Phytothérapie **7**(5): 255.
- [6] Zater, H., K. Rebbas, et al. (2019). "Découverte de *Centaurea hyalolepis* Boiss.(Asteraceae) dans la région de Djelfa (Algérie)."
- [7] Daniel Petit, U. (2010). "Stratégies de reproduction et de dissémination des Astéracées dans les zones arides au Maroc."
- [8] Cronquist, A. (2001). Vascular flora of the southeastern United States: Asteraceae, UNC Press Books.
- [9] Khammar, A. and S. Djeddi (2012). "Pharmacological and biological properties of some *Centaurea* species." European Journal of Scientific Research **84**(3): 398-416.
- [10] www.bonneplante.com > centaurea
- [11] Beloued, A. (2009). plantes médicinales d'algérie. 5^{ème} édition : office des publications universitaires, 70p
- [12] Forgo, P., I. Zupkó, et al. (2012). "Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea jacea* L." Fitoterapia **83**(5): 921-925.
- [13] Iserin, P. (2001). Larousse encyclopédie des plantes médicinales : Identification, Préparations, Soins .2. London : Larousse, 335 p.
- [14] <https://www.aujardin.info/plantes/centaurea-cyanus.php> consulté à 11/03/20.
- [15] Djeddi, S., A. Karioti, et al. (2007). "Minor sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata* and their antimicrobial activity." Journal of natural products **70**(11): 1796-1799
- [16] Medjroubi, K., F. Benayache, et al. (2005). "Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities." Fitoterapia **76**(7-8): 744-746
- [17] Biological activity and flavonoids from *Centaurea alexanderina* leaf extract.
- [18] Seghiri, R., O. Boumaza, et al. (2009). "A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*." Phytochemistry Letters **2**(3): 114-111
- [19] Djeddi, S., A. Karioti, et al. (2008). "A novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata*: Structure elucidation, antimicrobial activity, and prediction of pharmacokinetic properties." Bioorganic & medicinal chemistry **16**(7): 3725-3731.
- [20] Easa, A. and A. Rizk (1992). "Constituents of *Centaurea* species."
- [21] Bakr, R. O., S. A. E. H. Mohamed, et al. (2016). "Phenolic profile of *Centaurea aegyptiaca* L. growing in Egypt and its cytotoxic and antiviral activities." African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines **13**(6): 135-143.
- [22] Sarker, S. D., T. Savchenko, et al. (1997). "Moschamine, cis-moschamine, moschamindole and moschamindolol: four novel indole alkaloids from *Centaurea moschata*." Natural Product Letters **9**(3): 189-199.
- [23] Djeddi, S., A. Karioti, et al. (2007). "Minor sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata* and their antimicrobial activity." Journal of natural products **70**(11): 1796-1799.

- [24] Saroglou, V., A. Karioti, et al. (2005). "Sesquiterpene Lactones from *Centaurea spinosa* and their antibacterial and cytotoxic activities." *Journal of natural products* **68**(9): 1404-1407.
- [25] Bentamene, A., S. Benayache, et al. (2007). "Sesquiterpene lactones and phenolic compounds from *Centaurea maroccana*." *Chemistry of Natural Compounds* **43**(6): 749-750.
- [26] Louaar, S., A. Achouri, et al. (2011). "Flavonoids from Algerian endemic *Centaurea microcarpa* and their chemotaxonomical significance." *Natural product communications* **6**(11): 1934578X1100601113.
- [27] Forgo, P., I. Zupkó, et al. (2012). "Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea jacea* L." *Fitoterapia* **83**(5): 921-925.
- [28] Stoclet, J.C., Schini-Kerth V. (2011). *Flavonoïdes alimentaires et santé humaine*. Annales pharmaceutiques françaises, Elsevier.
- [29] Agati, G., E. Azzarello, et al. (2012). "Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance." *Plant science* **196**: 67-76.
- [30] Dixon, R. A. and G. M. Pasinetti (2010). "Flavonoids and isoflavonoids: from plant biology to agriculture and neuroscience." *Plant Physiology* **154**(2): 453-457.
- [31] Nijveldt, R. J., E. Van Nood, et al. (2001). "Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications." *The American journal of clinical nutrition* **74**(4): 418-425.
- [32] Emerenciano, V. P., K. O. Barbosa, et al. (2007). "Self-organizing maps in chemotaxonomic studies of Asteraceae: a classification of tribes using flavonoid data." *Journal of the Brazilian Chemical Society* **18**(5): 891-899.
- [33] Pietta, P.-G. (2000). "Flavonoids as antioxidants." *Journal of natural products* **63**(7): 1035-1042.
- [34] Narayana, K. R., M. S. Reddy, et al. (2001). "Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential." *Indian journal of pharmacology* **33**(1): 2-16.
- [35] Winkel-Shirley, B. (2001). "Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology." *Plant physiology* **126**(2): 485-493.
- [36] Martens, S. and A. Mithöfer (2005). Flavones and flavone synthases. *Phytochemistry* **66**(20): 2399-2407.
- [37] Weston, L. A. and U. Mathesius (2013). "Flavonoids: their structure, biosynthesis and role in the rhizosphere, including allelopathy." *Journal of chemical ecology* **39**(2): 283-297.
- [38] Diharce, J. (2014). Étude par modélisation moléculaire de systèmes multienzymatiques impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes.
- [39] Dao, T., H. Linthorst, et al. (2011). "Chalcone synthase and its functions in plant resistance." *Phytochemistry Reviews* **10**(3): 397.
- [40] Dixon, R. A. and C. L. Steele (1999). "Flavonoids and isoflavonoids—a gold mine for metabolic engineering." *Trends in plant science* **4**(10): 394-400.
- [41] Ghedira, K. (2005). "Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique." *Phytothérapie* **3**(4): 162-169.
- [42] Formica, J. and W. Regelson (1995). "Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids." *Food and chemical toxicology* **33**(12): 1061-1080.
- [43] Di Carlo, G., N. Mascolo, et al. (1999). "Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs." *Life sciences* **65**(4): 337-353.

- [44] Sharma, B., G. Viswanath, et al. (2008). "Effects of flavonoid-rich extract from seeds of *Eugenia jambolana* (L.) on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic mice." *Food chemistry***110**(3): 697-705.
- [45] Landolfi, R., R. L. Mower, et al. (1984). "Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: structure-activity relations." *Biochemical pharmacology***33**(9): 1525-1530.
- [46] Tapas, A. R., D. Sakarkar, et al. (2008). "Flavonoids as nutraceuticals: a review." *Tropical journal of Pharmaceutical research***7**(3): 1089-1099.
- [47] Cowan, M. M. (1999). "Plant products as antimicrobial agents." *Clinical microbiology reviews***12**(4): 564-582.
- [48] Mierziak, J., K. Kostyn, et al. (2014). "Flavonoids as important molecules of plant interactions with the environment." *Molecules***19**(10): 16240-16265.
- [49] Bentamene, A., S. Benayache, et al. (2007). "Sesquiterpene lactones and phenolic compounds from *Centaurea maroccana*." *Chemistry of Natural Compounds***43**(6): 749-750
- [50] Seghiri, R., R. Mekkiou, et al. (2006). "Phenolic compounds from *Centaurea africana*." *Chemistry of Natural Compounds***42**(5): 610-611
- [51] Seghiri, R., O. Boumaza, et al. (2009). "A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea africana*." *Phytochemistry Letters***2**(3): 114-118.
- [52] Akkal, S., F. Benayache, et al. (2003). "Flavonoids from *Centaurea furfuracea* (Asteraceae)." *Biochemical Systematics and Ecology***31**(6): 641-643.



Chapitre II :
**Technique de Docking
moléculaire**

II.1. Maladie d'Alzheimer :

Avec le vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer (MA) est devenue un problème majeur de santé publique, est la maladie neurodégénérative la plus fréquente affectant 13 millions de la population générale âgée de plus de 65 ans. Cette pathologie dont l'étiologie n'est toujours pas connue, est caractérisé par des lésions histopathologiques bien précises qui sont les plaques séniles (dus à l'accumulation du $A\beta$: peptide β -amyloïde) et les dégénérescences neurofibrillaires (dus à l'hyperphosphorylation de la protéine tau) [1,2].

Les personnes atteintes de cette maladie présentent un niveau faible en acétylcholine (ACh) le neuromédiateur qui permet notamment le stockage des informations, en particulier au niveau des neurones de l'hippocampe. Il est désormais définitivement établi que les deux cholinestérases (l'acétylcholinestérase: AChE et butyrylcholinestérase : BChE) des substances caractéristiques de la MA [2].

II.2. L'enzyme cholinestérase:

Le terme de cholinestérase a été proposé en 1932 pour décrire une enzyme capable d'hydrolyser à une vitesse moindre de l'acétylcholine et d'autres esters de la choline. Il existe chez l'homme deux cholinestérases différant par leur origine, leur lieu de synthèse, leur structure, leur spécificité d'action, leur fonction physiologique et l'indication de la mesure de leur activité [3].

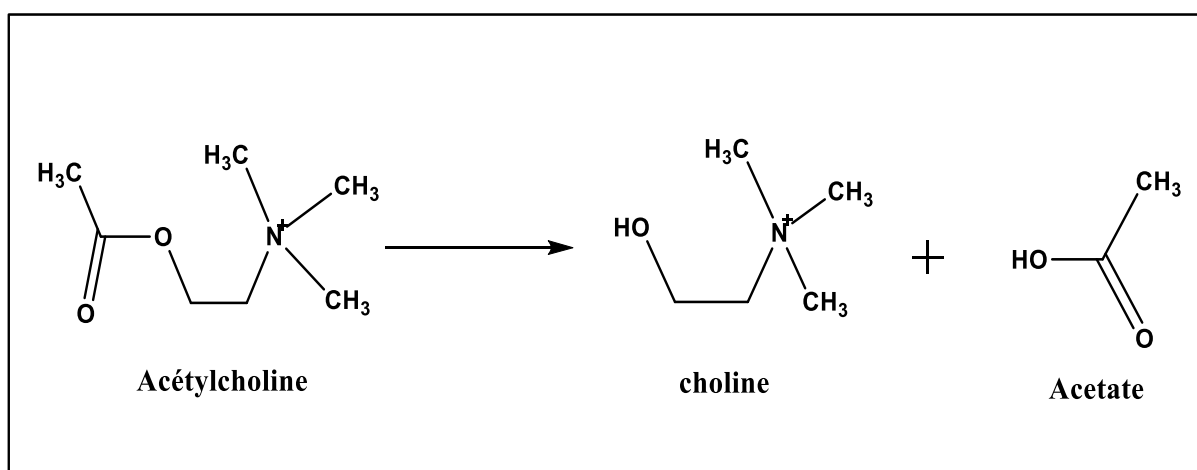


Figure II.1: Hydrolyse de l'acétylcholine

➤ **Acétylcholinestérase ou encore cholinestérase vraie**

L'acétylcholinestérase est une enzyme naturellement présente chez l'homme qui entraîne la destruction de l'acétylcholine. Elle est synthétisée dans le globule rouge (où son rôle n'est pas connu) et le tissu nerveux. Elle est présente essentiellement au niveau des synapses dans le tissu nerveux et à la jonction neuromusculaire, dans la substance grise, les poumons et la rate [3].

Une synapse cholinergique fonctionne schématiquement en quatre temps. Le neurotransmetteur, l'Acétylcholine (ACh), est d'abord libéré, diffuse à travers la fente synaptique, se lie réversiblement au récepteur nicotinique et est finalement hydrolysé. C'est lors de cette dernière étape qu'intervient l'AChE. Elle remplit sa fonction cholinergique en assurant la terminaison de la transmission de l'influx nerveux au sein des jonctions neuromusculaires et des synapses cholinergiques. Cette action est réalisée par l'hydrolyse de son substrat, l'acétylcholine (ACh), en acétate et choline, elle libère la fente synaptique en vue d'une éventuelle nouvelle transmission, permettant ainsi le passage des informations [3, 4].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont une classe de substances qui empêchent la rupture de l'acétylcholine. Ils agissent en inhibant l'enzyme acétylcholinestérase qui est présente dans les régions autour des neurones pour contrôler les niveaux d'acétylcholine dans le cerveau [4].

➤ **Butyrylcholinestérase ou pseudocholinestérase :**

Elle a une affinité beaucoup plus large ; elle peut hydrolyser un grand nombre d'esters synthétiques et naturels, y compris l'acétylcholine et la succinylcholine. Elle est retrouvée dans le plasma ou le sérum, dans le foie (siège de sa synthèse), le pancréas, l'intestin et d'autres tissus. Son rôle physiologique n'est actuellement pas connu. Bien qu'il soit généralement envisagé en association avec l'acétylcholinestérase (AChE) [3].

II.3. Le Docking moléculaire :

II.3.1.Principe

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le Docking moléculaire connu aussi sous le nom « amarrage moléculaire ». Le docking reste une étape importante dans la compréhension des réactions biologiques et par suite la conception de médicaments, est un processus de simulation qui prédit de la structure et la conformation d'un complexe moléculaire récepteur-ligand. Le récepteur macromoléculaire étant généralement une protéine et le ligand est soit une petite molécule soit une autre protéine [5,6]. Le Docking moléculaire est également un outil important dans la conception de médicaments où on utilise une simulation assistée par ordinateur [7].

Le Docking moléculaire a pour but de prédire la conformation et l'orientation d'un ligand dans le site actif de la protéine, ainsi que la détermination de mode d'interaction des liaisons probables, et énergétiquement, en prédisant l'affinité de liaison [8].

Le processus de Docking moléculaire implique deux étapes fondamentales qui sont le Docking et le scoring.

- Le Docking est l'étape des algorithmes utilisés pour la prédiction de la conformation du ligand ainsi que sa position et son orientation dans le site actif de la protéine (généralement appelés pose).
- Le scoring est l'étape de l'évaluation de l'affinité de liaison entre le ligand et la récepteur et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Deux étapes sont respectivement liées aux méthodes d'échantillonnage [9].

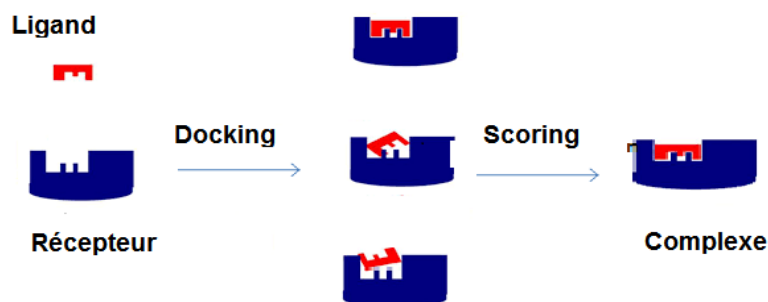


Figure II.2 : principe général de Docking

II.3.2. Les étapes de Docking moléculaire :

Quatre étapes sont principalement employées pour la modélisation du système protéine - ligand.

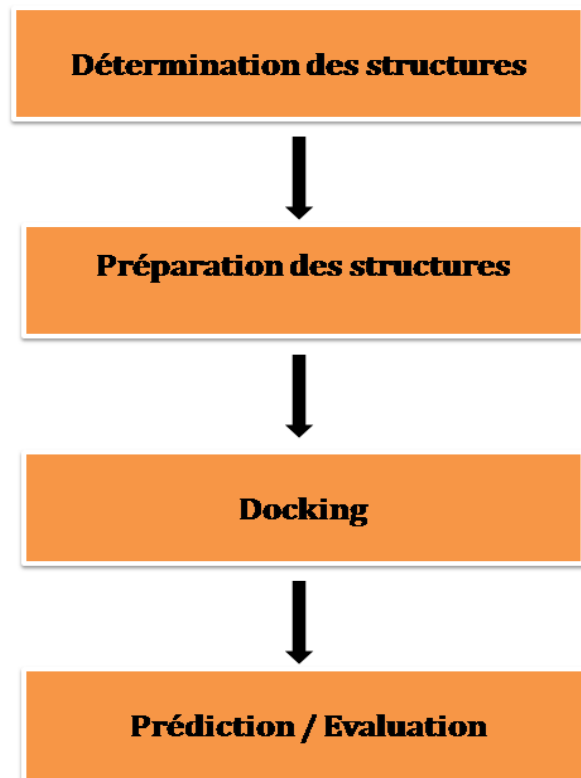


Figure II.3 : Les étapes typiques de Docking

II.3.2.1. Détermination des structures

∞ Les récepteurs :

Cette étape préliminaire du docking moléculaire est consistée au téléchargement des structures chimiques (Enzyme dans notre cas). La plupart des structures sont disponibles via la «Protein Data Bank » (<http://www.pdb.org>) et téléchargés sous forme PDB. Protein Data Bank ou PDB est une collection mondiale de données sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) de macromolécules biologiques : protéines essentiellement et acides nucléiques. Ces structures sont essentiellement déterminées Par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN [10].

Dans notre cas nous avons téléchargées deux protéines l'acétylcholinestérase et le butyrylcholinestérase.

∞ Les ligands étudiés :

Les molécules utilisés dans ce travail sont des dérivés des flavonoïdes, sont des substances présentes dans les plantes. Une base, deux molécules dérivées des flavonoïdes sont des produits naturels isolés à partir de la plante de *Centaurea nicanensis* utilisés comme des ligands [11]. Il s'agit :

- 5,7,4'-trihydroxy 6,3'-diméthoxyflavone (Jacéosidine)
- 5,4'-dihydroxy 6,7,3'-triméthoxyflavone (cirsilinéol)

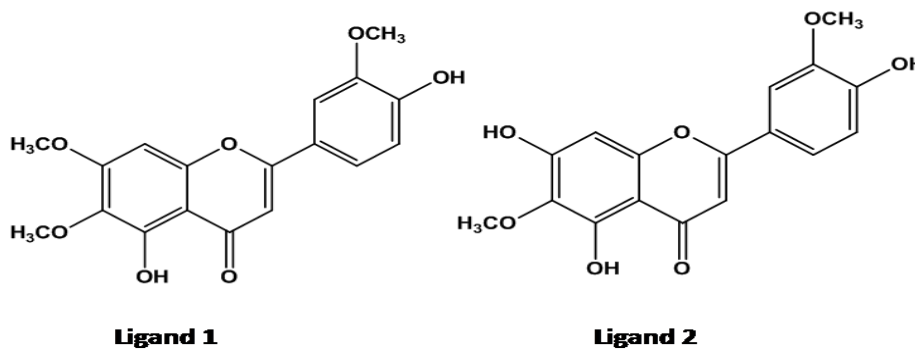


Figure II.4. Les deux ligands de l'espèce *Centaurea nicanensis*

II.3.2.2. Préparation des structures

La préparation du récepteur en vue du Docking ne peut être réalisée qu'une fois les structures mises en jeu sont identifiés. Après le téléchargement de la cible (PDB), nous utilisons un logiciel de visualisation pour voir avec quels ligands l'enzyme est Co-cristallisé (eau, ligands, ion,...), Suppression de toutes molécule ligands et Co-cristallisé situées à la surface de la protéine dans le cas de la simulation [12].

II.3.2.3. Docking moléculaire:

Dans le domaine de la modélisation moléculaire, le Docking est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable. Les paramètres du calcul de Docking sont :

- ✓ L'état initial du ligand (position, orientation et conformation aléatoire ou précise)
- ✓ Dimensions de la grille à utiliser
- ✓ Enfin lancer le processus de Docking

A la fin de chaque cycle d'exploration, logiciel de Docking va enregistrer la meilleure interaction avec le ligand [12].

II.3.2.4. Prédiction et évaluation

Une fois les paramètres du Docking moléculaire sont établis, le programme passe à l'étape de prédiction et d'évaluation. Celle-ci permet la mise au point des modes d'interactions potentiels [13]. Cette étape est réalisée comme suit:

A. Algorithme de Docking

En principe, un algorithme de Docking doit être capable de générer les modes de liaison attendus pour des ligands. Pour cela, il est nécessaire que l'algorithme d'une recherche conformationnelle puisse explorer l'espace conformationnel possible, de façon efficace et exhaustive [14].

B. Les fonctions de scoring

Les méthodes de "scoring" sont utilisées pour estimer mathématiquement l'affinité de liaison entre un récepteur et chacune des poses générées pendant le Docking [15]. L'association entre protéines et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques :

- ∞ Les interactions hydrophobes.
- ∞ Les interactions électrostatiques.
- ∞ Les liaisons hydrogène.
- ∞ Les interactions de Van Der Waals.

L'utilisation des fonctions de scoring est double. Tout d'abord, elles permettent de déterminer la conformation qui représentera au mieux le ligand concerné. Cette conformation est appelée première pose [15].

a) Fonctions de score basées sur un champ de force :

Les fonctions de score basées sur un champ de force calculent, par mécanique moléculaire, l'énergie d'interaction du complexe et l'énergie interne du ligand. G-Score par exemple, fait appel au champ de force de Tripos, et AutoDock à celui d'AMBER.

Les interactions entre récepteur et ligand comprennent souvent des termes de Van der Waals et électrostatiques. L'énergie interne du ligand est généralement écrite de manière similaire. Des extensions incluant un terme d'entropie pour le ligand (dans G-Score) et les liaisons hydrogène protéine-ligand (dans Gold et Autodock) ont été ajoutées récemment [16].

b) Fonctions de score empirique

Ce type de fonction de score approxime l'énergie libre de liaison en sommant de façon pondérée différents termes d'interaction dérivés de paramètres structuraux. Les différents poids de la fonction de score sont ajustés pour reproduire en priorité des données expérimentales, telles que les constantes de liaison tirées d'un jeu d'entraînement de complexes protéine-ligand. La plupart des programmes de Docking implémentent ce type de fonction de score témoignant de leur efficacité (en termes de rapport précision/rapidité). Cependant, le principal inconvénient de ces fonctions empiriques est leur forte dépendance aux données utilisées pour les calibrer [17].

c) Les fonctions de type knowledge-based

Ces fonctions proviennent de l'analyse des structures tridimensionnelles de complexe ligand protéine déterminés de manière expérimentale. Des règles définissant la géométrie préférentielle, des interactions sont déduites de ces structures grâce à des moyens statistiques. Cette alternative aux fonctions empiriques est plus tolérante quant aux interactions présentes au sein du complexe. Leurs expressions sont moins strictes que dans le cas des fonctions empiriques. La fonction PMF fait partie de cette classe de fonction [17].

II.3.3. Les logiciels de Docking

Dans le domaine de Docking moléculaire, plusieurs logiciels ont été utilisés pour étudier les différentes interactions et les conformations les plus favorables du ligand au sein de son récepteur. Actuellement, un grand nombre de logiciels de Docking moléculaire sont disponibles tels que: **GOLD, AUTODOCK, AUTODOCK VINA, FLEXX, SURFLEX, MOLEGRO VIRTUAL DOCKER, UCSF CHIMERA [18,19].**

L'AutoDock : est un programme utilisé pour le docking protéine-ligand. Il s'agit d'un ensemble de procédures, dont le but de prédire l'interaction de petites molécules, telles que des médicaments candidats « *ligand* » ou des substrats à un récepteur dont la structure 3D est connue. Les distributions actuelles d'**AutoDock** se composent de deux générations de logiciels: **AutoDock 4** et **AutoDock Vina [20].**

Dans notre étude de Docking, nous avons utilisé le logiciel **AUTODOCK VINA**. Ce dernier est un nouveau programme de Docking moléculaire et le criblage virtuel. Son principal objectif est l'augmentation de la vitesse d'exécution tout en conservant des résultats à la hauteur voire meilleurs qu'**AutoDock4 [21-23].** Il a été conçu et mis en œuvre par le **Dr Oleg Trott** dans le laboratoire de graphiques moléculaires du Scripps Research Institute [23].

AutoDock Vina ne nécessite pas de choisir les types d'atomes et de pré-calculer les cartes de grille pour eux. Au lieu de cela, il calcule les grilles en interne, pour les types d'atomes nécessaires, et il le fait pratiquement instantanément.

- ❖ L'algorithme de positionnement des ligands de Vina est un algorithme d'optimisation locale de Broyden-FletcherGoldfarb-Shanno (BFGS) [21].
- ❖ Pour l'estimation de l'affinité ligand-récepteur, Vina utilise une fonction de score empirique qui s'inspire de la fonction X-score [24] et comme cette dernière, elle a été calibrée sur "PDBbind" [21], une base de données qui regroupe les valeurs d'affinités expérimentales dont les structures des complexes sont connues dans la PDB [21].

Références

- [1] Remya, C., K. Dileep, et al. (2012). "Design of potent inhibitors of acetylcholinesterase using morin as the starting compound." *Frontiers in Life Science* **6**(3-4): 107-117.
- [2] Khan, M. T. H., I. Orhan, et al. (2009). "Cholinesterase inhibitory activities of some flavonoid derivatives and chosen xanthone and their molecular docking studies." *Chemico-Biological Interactions* **181**(3): 383-389.
- [3] Cardon, N., C. Vaillant, et al. (2005). Intoxication aiguë au pesticide organophosphoré et activités des cholinestérases. *Annales de Biologie Clinique*.
- [4] Khan, H., S. Amin, et al. (2018). "Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors: Current therapeutic standing and future prospects." *Biomedicine & Pharmacotherapy* **101**: 860-870.
- [5] Brooijmans, N. and I. D. Kuntz (2003). "Molecular recognition and docking algorithms." *Annual review of biophysics and biomolecular structure* **32**(1): 335-373.
- [6] Heberlé, G. and W. F de Azevedo (2011). "Bio-inspired algorithms applied to molecular docking simulations." *Current medicinal chemistry* **18**(9): 1339-1352.
- [7] Duhovny, D., R. Nussinov, et al. (2002). Efficient unbound docking of rigid molecules. *International workshop on algorithms in bioinformatics*, Springer.
- [8] Morris, G. M. and M. Lim-Wilby (2008). *Molecular docking. Molecular modeling of proteins*, Springer: 365-382.
- [9] Kitchen, D. B., H. Decornez, et al. (2004). "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications." *Nature reviews Drug discovery* **3**(11): 935-949.
- [10] https://fr.wikipedia.org/wiki/Protein_Data_Bank
- [11] Seghiri, R. (2007), Thèse de doctorat d'état, Université Mentouri de Constantine.
- [12] Morris, G. M. and M. Lim-Wilby (2008). *Molecular docking. Molecular modeling of proteins*, Springer: 365-382.
- [13] Feher, M. (2006). "Consensus scoring for protein-ligand interactions." *Drug discovery today* **11**(9-10): 421-428.
- [14] Heberlé, G. and W. F de Azevedo (2011). "Bio-inspired algorithms applied to molecular docking simulations." *Current medicinal chemistry* **18**(9): 1339-1352.
- [15] Morris, G. M. and M. Lim-Wilby (2008). *Molecular docking. Molecular modeling of proteins*, Springer: 365-382.
- [16] Meng, X.-Y., H.-X. Zhang, et al. (2011). "Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery." *Current computer-aided drug design* **7**(2): 146-157.
- [17] Sousa, S. F., P. A. Fernandes, et al. (2006). "Protein-ligand docking: current status and future challenges." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* **65**(1): 15-26
- [18] Corbeil, C. R. and N. Moitessier (2009). "Docking ligands into flexible and solvated macromolecules. 3. Impact of input ligand conformation, protein flexibility, and water molecules on the accuracy of docking programs." *Journal of chemical information and modeling* **49**(4): 997-1009.
- [19] Bitencourt-Ferreira, G. and W. F. de Azevedo (2019). *Docking with SwissDock. Docking Screens for Drug Discovery*, Springer: 189-202.

[20] <http://autodock.scripps.edu/>

[21] Trott, O. and A. J. Olson (2010). "AutoDockVina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading." *Journal of computational chemistry* **31**(2): 455-461.

[22] Sandeep, G., K. P. Nagasree, et al. (2011). "AUDocker LE: A GUI for virtual screening with AUTODOCK Vina." *BMC research notes* **4**(1): 445.

[23] <http://vina.scripps.edu/>

[24] Quiroga, R. and M. A. Villarreal (2016). "Vinardo: A scoring function based on autodockvina improves scoring, docking, and virtual screening." *PloS one* **11**(5).



Chapitre III :
Matériels et méthodes

III.1. Description botanique de *Centaurea nicanensis*

L'espèce *Centaurea nicaensis* a été récoltée dans l'est de l'Algérie durant le mois de juin 1998, la détermination botanique de cette espèce a été réalisée par le professeur Kaabache de l'Université Ferhat Abbas, Sétif [1].

C.nicanensis est une plante bisannuelle, dressées, ramifiées des tiges bien marquées environ 30 à 60 cm. Feuilles inférieures lyrées et pétiolées, les supérieures sont sessiles et amplexicaules. Les capitules sont de 1-1,5 cm de large sur 2,5-3 cm de long. Fleurons jaunes et les akènes sont pâles de 4.5mm de long [2].



Figure III.1: Espèce *Centaurea nicanensis* (a: fleurs, b: feuilles, c: tiges).

III.2.Position systématique de *Centaurea nicanensis*

Centaurea nicanensis est une plante de genre *Centaurea*, de classe Dicotylédones, qu'elle fait partie d'ordre Astérales, elle est approprier à la famille Asteraceae.

Tableau III.1. Position systématique de l'espèce étudiée.

Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Astérales
Famille	Asteraceae
Sous-famille	Tubiflores
Tribus	Cynarées
Genre	<i>Centaurea</i>
Espèces	nicaensis
Sous-espèce	williana

III.3. Matériels et méthodes utilisés pour l'étude de docking moléculaire :

Dans le but de développer de nouveaux inhibiteurs de la protéine cholinestérase impliquée dans la maladie d'Alzheimer, nous avons entrepris dans cette partie une étude de la modélisation par Docking des structures de cette enzyme.

À l'aide de la technique du Docking moléculaire, nous avons étudiée le mode d'interaction le plus probable de deux flavonoïdes dans le site actif des enzymes de cholinestérase.

III.3.1. Logiciels de simulation moléculaire

Notre étude portera sur l'interaction entre le site actif de l'enzyme cholinestérase et les inhibiteurs de deux flavonoïdes pour former un complexe stable sont réalisés à l'aide du programme **AutoDocktools 1.5.6** comme logiciel d'amarrage avec deux algorithmes évolutionnaires. Ces algorithmes sont: le **PyMOL** et le **Discovery studio visualizer**.

Ce programme est un outil bioinformatique utilisé pour effectuer le Docking et prédire le mode d'interaction ligand-récepteur, ainsi que pour calculer des surfaces moléculaires, afficher des rubans de structure secondaire, calculer des liaisons hydrogène [3].

L'interface utilisateur graphique de l'**AutoDockTools**, ou **ADT** en abrégé, a été développée qui permet entre autres, de définir quelles liaisons seront traitées comme relatives dans le ligand et d'analyser le Docking [4].

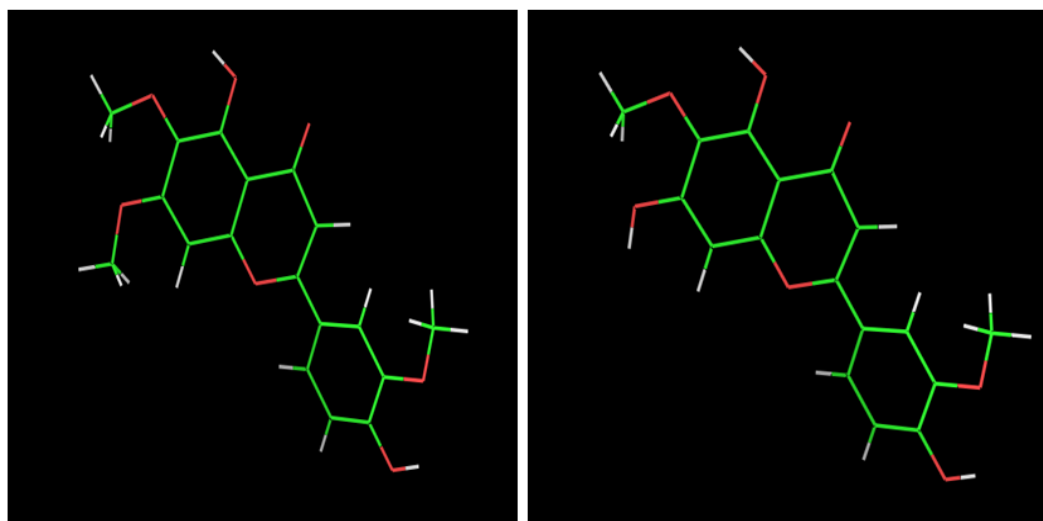
Le **PYMOL** et le **Discovery Studio Visualizer 4.0** sont des logiciels de solutions de conception moléculaire biologique pour les chimistes et les biologistes computationnels et facilite l'examen des propriétés des petites et grandes molécules. De plus, des meilleurs algorithmes de visualisation à trois dimensions (3D) des interactions qui résultent par des simulations de Docking [5,6].

III.3.2. Préparation des structures :

∞ Structure des ligands :

Nous avons modélisé les deux structures préliminaires des ligands à l'aide de la chaîne de programmes de ChemDraw. Les molécules ainsi obtenues sont enregistrées au format PDB.

Les structures des ligands utilisés sont présentées dans la figure suivant :



Ligand 1

Ligand2

- **Ligand 1** : 5, 4'-dihydroxy 6, 7, 3'-trimethoxyflavone (cirsilinéol).
- **Ligand2** : 5, 7, 4'-trihydroxy 6, ,3'-dimethoxyflavone (Jacéosidine).

Figure III.2.Structure des ligands utilisés

∞ Structure des récepteurs :

Les deux structures tridimensionnelles des enzymes utilisés dans cette étude sont disponibles dans la base de données Protein Data Bank (<http://www.pdb.org>).

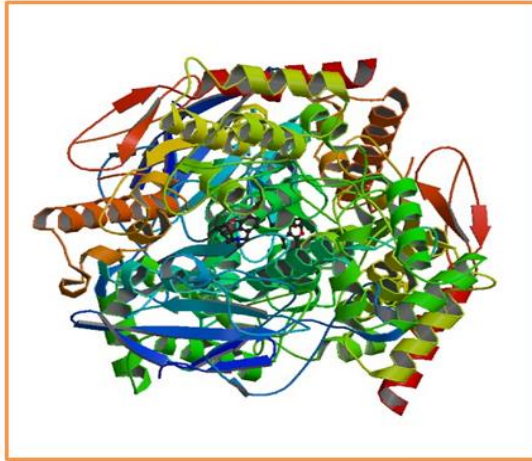
Les enzymes utilisés dans cette étude sont : l'acétylcholinestérase et le butyrylcholinestérase sous les codes suivant : 1QTI et 5DYW respectivement.

1. L'actéylcholinestérase :

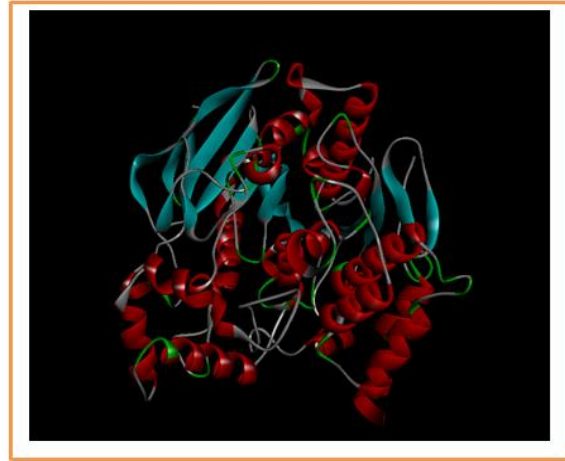
La structure tridimensionnelle de l'acteylcholinestérase est disponible dans PDB sous le code 1QTI. Cette structure est composée d'acides aminés, un inhibiteur de galanthamine et les molécules d'eau.

La structure (1QTI) a été modifiée comme suit pour obtenir un modèle simplifié :

- ✚ Les molécules d'eau ont été effacées
- ✚ L'inhibiteur a été supprimé.



L'acétylcholinestérase



L'acétylcholinestérase simplifiée

Figure III.3. L'enzyme de l'acétylcholinestérase.

2. Le butyrylcholinestérase :

La structure tridimensionnelle au format pdb de butyrylcholinestérase est disponible dans la banque des données des protéines sous le code 5dyw. Cette structure est composée d'acide aminés, molécules d'eau, un inhibiteur de N-(1-benzylpiperidin-3-yl)méthyl)-N-(2-méthoxyéthyl) naphthalene-2-sulfonamide.

Pour obtenir un modèle simplifié pour la simulation, la structure 5dyw a été modifiée comme suit :

- ✚ Les molécules d'eau ont été supprimées.
- ✚ L'inhibiteur et les molécules Co-cristallisées ont été supprimés.

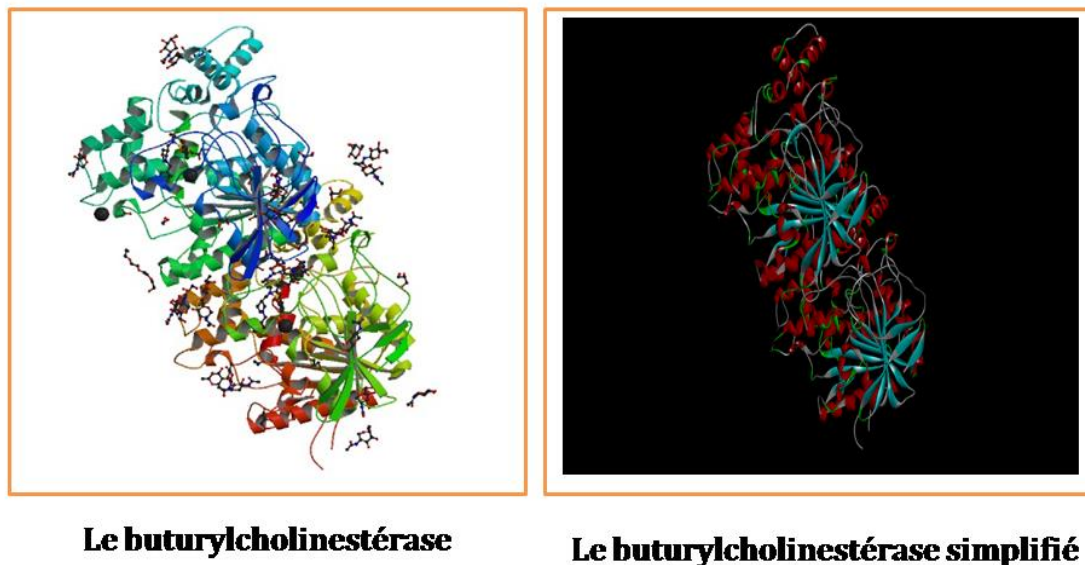


Figure III.4.L'enzyme de buturylcholinestérase.

III.3.3. Docking :

Les études d'amarrage ont été effectuées par le logiciel **Autodock VinaA** l'aide de l'interface graphique **AutodockTools 1.5.6(ADT)** pour recherche la meilleure conformation du complexe d'enzymes - ligands. Nous avons analysé les énergies de la conformation des composés dérivés Flavonoïdes et deux enzymes acétylcholinestérase (1QTI) et le buturylcholinestérase (5DYW).

Tout d'abord, nous avons cherchée dans la base de donnée PDB les fichiers pdb pour les protéines dans le site ([http:// www. pdb. org](http://www.pdb.org), [http:// www. rcsb. org](http://www.rcsb.org)). Ensuite, le ligand et les molécules d'eau ont été retirés des structures protéiques et les atomes d'hydrogène ont été ajoutés à toutes les protéines cibles. Afin de pouvoir effectuer la procédure de docking.

La procédure de docking avec **AutoDock vina** se décompose en plusieurs étapes :

1. Préparer le fichier d'entrée de protéine. Dans cette étape un fichier PDBQT (*Protein Data Bank, Partial Charge (Q), & Atom Type (T)*) sera créé comme suit :

- ∞ Input protein.pdb
- ∞ Output protein.pdbqt

2. Préparer le fichier d'entrée de ligand. Cette étape est très semblable à la préparation de la protéine. Nous créons un fichier dont l'extension est PDBQT du ligand. La préparation s'effectue comme suit :
 - ∞ Input ligand.pdb
 - ∞ Output ligand.pdbqt
3. Génération d'un fichier de paramètre de la grille. Maintenant, nous devons définir l'espace en 3D, qu'AutoDock vina considèrera pour le Docking. Cette grille, ayant pour centre (x, y, z), présente un volume égal à (40, 40,40) Å. L'espacement entre chaque point de la grille est de 0.575 Å.
4. Génération du fichier de paramètre de Docking. Cette étape consiste à préparer le fichier de configuration de Docking.
5. La dernière étape sera consacrée à l'analyse des résultats de Docking. **l'AutoDock Vina** va enregistrer le meilleur résultat pour le Docking, sont les conformations qui possèdent une basse énergie.

Références

- [1] Medjroubi, K., N. Bouderdara, et al. (2003). "Sesquiterpene lactones of *Centaurea nicaensis*." *Chemistry of natural compounds***39**(5): 506-507.
- [2] Mifsud, S. (2002). "*Centaurea nicaensis* (Mediterranean Star-Thistle): MaltaWildPlants.com-the online Flora of the Maltese Islands.
- [3] <http://autodock.scripps.edu/resources/adt>
- [3] <http://autodock.scripps.edu/>
- [5] Seeliger, D. and B. L. de Groot (2010). "Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina." *Journal of computer-aided molecular design***24**(5): 417-422.
- [6] Jamal, Q. M. S., M. Lohani, et al. (2012). "Molecular interaction analysis of cigarette smoke carcinogens NNK and NNAL with enzymes involved in DNA repair pathways: An in silico approach." *Bioinformation***8**(17): 795.



Chapitre VI :
Résultats et Discussion

VI.1. Résultats de Docking moléculaire :

L'étude de l'interaction entre les acides aminés du site actif des enzymes de cholinestérase avec les inhibiteurs de deux produits flavoniques pour former un complexe stable à l'aide du logiciel **AutoDock Vina** et dans un box de paramètres connus pour préciser la surface des calculs.

La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct de ligand par rapport à son récepteur.

VI.1.1 Étude des interactions Ligands-AChE :

Les interactions entre les sites actifs de l'enzyme AChE et les deux flavones sont calculées lors de Docking moléculaire, les valeurs sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau VI.1. Résultats de Docking moléculaire des deux inhibiteurs avec l'AChE.

Ligands	Ligand 1	Ligand2
Affinité Kcal/mol	-8.9	-9.1

Les résultats de cette étude montrent que les énergies des complexes Enzyme-Ligand 1 et Enzyme-Ligand 2 sont respectivement -8.9 Kcal/mol et -9.1 Kcal/mol. Donc le ligand 2 (Jaciosidine) est le meilleur inhibiteur que le ligand 1 (Circiliniol). Le ligand 2 (Jaciosidine) possède un groupement hydroxyle en position 7 du flavone, ce qui lui permet d'interagir avec l'inhibiteur, contrairement au ligand 1 (Circiliniol). Des liaisons hydrogènes, fortes, avec les deux acides aminés Arg289, Ser286 du site actif de l'acétylcholinestérase.

VI.1.2. Étude des interactions Ligands-BChE :

Le tableau suivant présente les valeurs d'énergies de liaison, ligand-récepteur obtenues lors de Docking moléculaire pour les deux ligands étudiés et l'enzyme BChE.

Tableau VI.2. Résultats de Docking moléculaire des deux inhibiteurs avec le BChE.

Ligands	Ligand 1	Ligand2
Affinité Kcal/mol	-7.7	-7.9

Parmi les deux inhibiteurs étudiés, le ligand 2 (jaciosidine) avec le meilleur résultat d'énergie qui s'évalue à -7.9Kcal/mol que le ligand 1 (circiliniol) qui s'évalue à -7.7Kcal/mol . Le ligand 2 se présente comme l'inhibiteur le plus compatible qui possède un groupement hydroxyle en position 5 et 7 du squelette flavonique, et donc interagit facilement avec le ligand 2 par rapport au ligand 1, des liaisons hydrogène, liaisons fortes, avec les acides aminés Asn68, Gln71 du site actif de BChE.

VI.2. L'analyse visuelle des interactions :

Les figures 1, 2, 3 et 4 montrent le mode de liaison pour les enzymes de cholinestérase, ligand 1 (circiliniol) et ligand 2 (jaciosidine), en utilisant la poche enzymatique d'interaction du ligand 2D avec des acides aminés spécifiques.

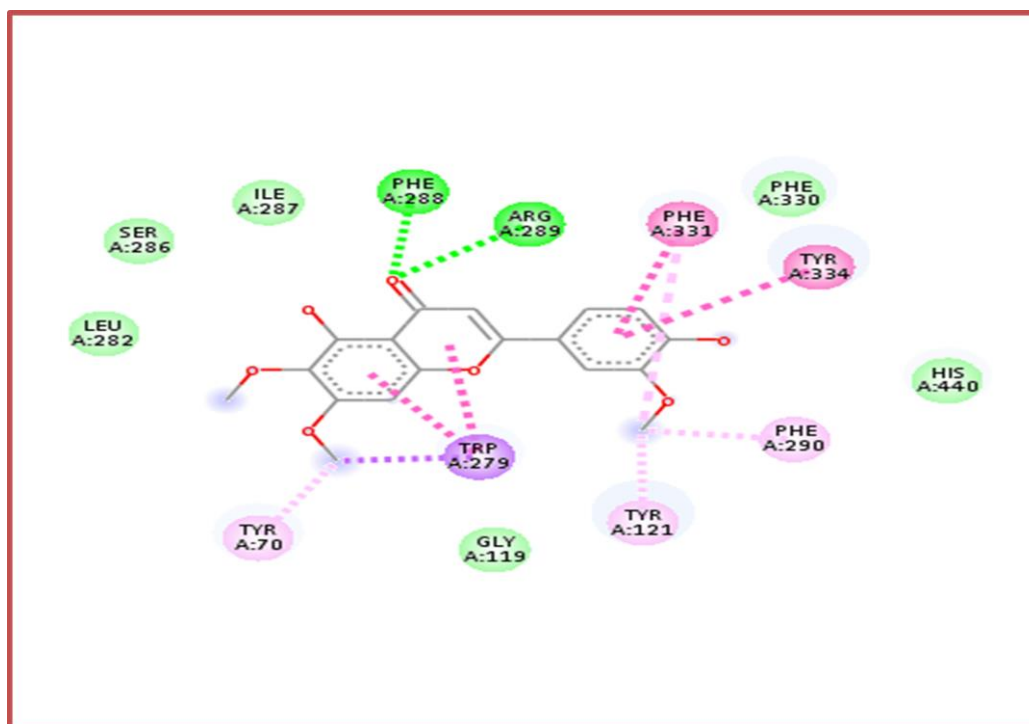
VI.2.1. Visuel des interactions Jaciosidin-l'AcHé :

La visualisation de résultat du Docking moléculaire réalisée avec le jaciosidine (ligand 2) montre la bonne pénétration de cet inhibiteur dans le site actif de l'AcHé.

Ce complexe formé est stabilisé au sein de l'AcHé par des interactions Van der Waals (VDW) entre l'inhibiteur et les acides aminés : Gly334, Leu282, Trp279, Phe288, Trp121, Gly119, Gly118, His440.

Jaciosidine (ligand 2) établit également des interactions hydrophobiques de type π - π entre les deux cycles benzéniques de ce composé et les deux acides aminés Phe330 et Ile287. Deux interactions stériques ont été observées entre le groupement alkyle de cycle benzénique et les acides aminés : Phe331, Phe290.

L'interaction du meilleur inhibiteur (ligand 2) avec les acides aminés du site actif est représentée dans la figure **VI.1**.



- : Interaction de type Van der waals
- : Interaction de type hydrogène
- : Interaction hydrophobique
- : Interaction stérique

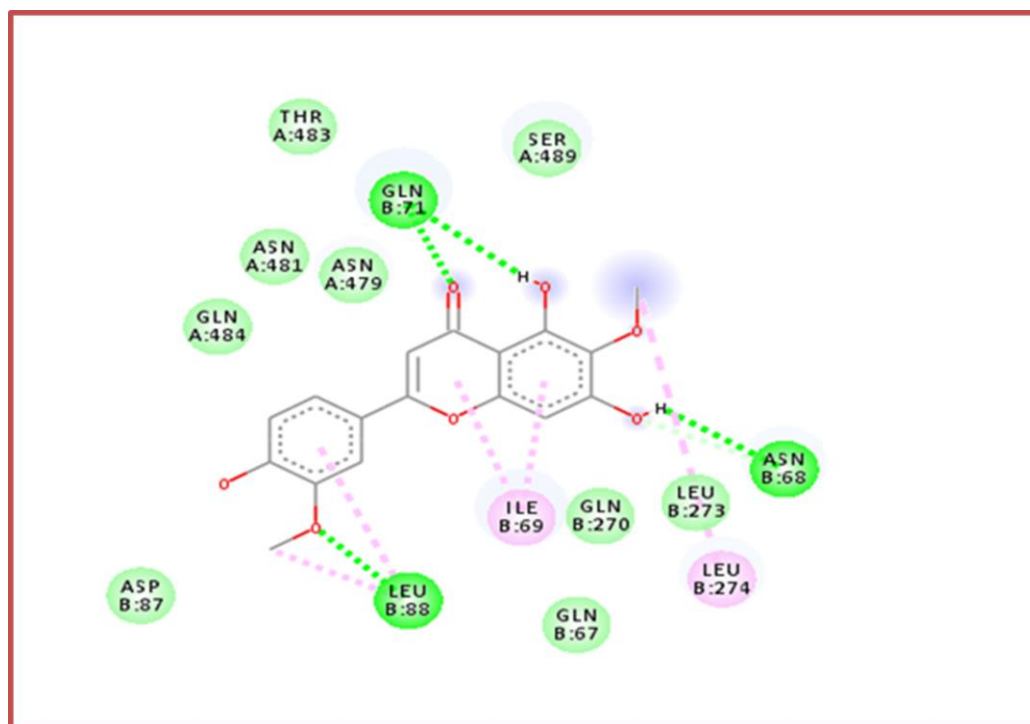
Figure VI.1. Interactions entre le ligand jaciosidine et les acides aminés de l'AChE.

VI.2.2. Visuel des interactions Circiliniol-l'AChE :

Le résultat révèle que le circiliniol (ligand1) se lie dans le site actif de l'AChE avec une énergie de liaison libre supérieure à celle trouvée pour la jaciosidine. Le mode de fixation de Circiliniol est situé dans le site actif de l'AChE est fourni dans la Figure 15

À la lumière de ces résultats, il apparaît deux interactions de type liaison hydrogène avec Phe288 et Arg289 et le carbonyle de cet inhibiteur et deux interactions hydrophobiques de type π - π entre les cycles benzéniques de ligand et les acides aminés: Phe331 et Tyr334 du site actif de l'AChE.

Circiliniol (ligand 2) établit également une interaction hydrophobique remarquable de type π - σ entre les deux cycles benzéniques de cet inhibiteur et l'acide aminé Trp279



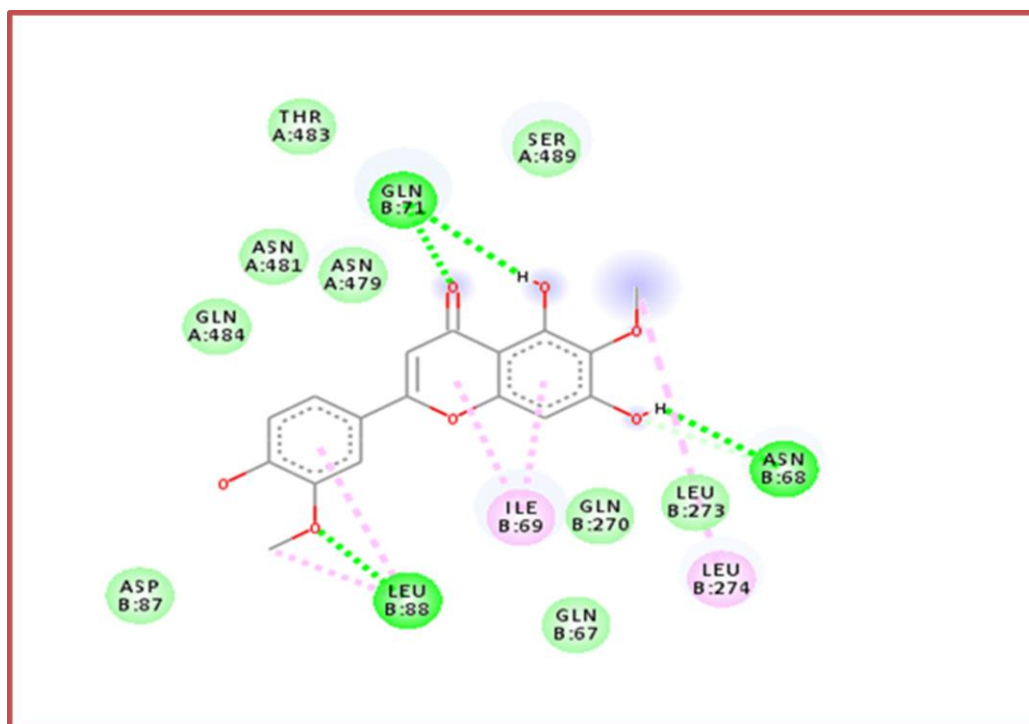
- : Interaction de type Van der waals
- : Interaction de type hydrogène
- : Interaction hydrophobique
- : Interaction stérique

Figure VI.2. Interactions entre le ligand Circiliniol et les acides aminés de l'AChE.

VI.2.3. Visuel des interactions Jaciosidine-BChE :

La visualisation des résultats du docking montre que le ligand jaciosidine (ligand 2) forme avec le site actif de BChE plusieurs interactions de type VDW avec les acides aminés : Asp87, Gln67, Gln270, Leu273, Ser489, Thr483, Asn479, Asn481, Gln484.

Le complexe formé est stabilisé aussi via plusieurs interactions hydrophobiques de type π - π entre les cycles benzéniques de ligand et les acides aminés: Ile69 et Leu274 du site actif de BChE.



..... : Interaction de type Van der waals

..... : Interaction de type hydrogène

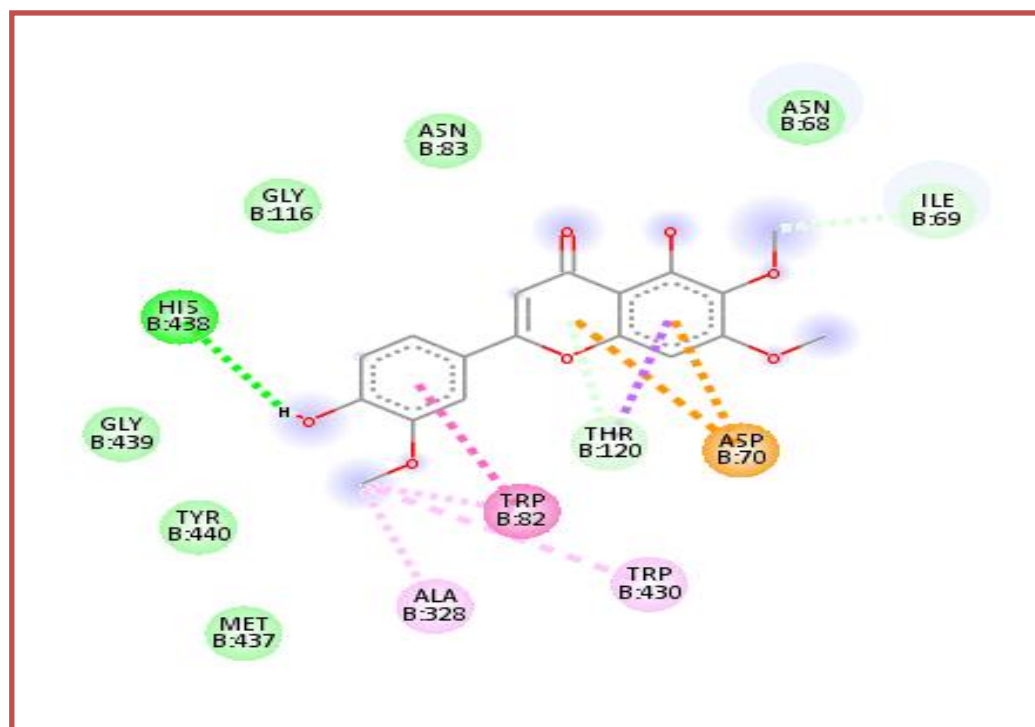
..... : Interaction hydrophobique

Figure VI.3. Interactions entre le ligand jaciosidine et les acides aminés de BChE.

VI.2.4. Visuel des interactions Circiliniol-BChE :

La visualisation de résultat du Docking moléculaire réalisée avec le circiliniol (ligand 1) montre la présence d'une nouvelle interaction de type π -Anion entre l'hétérocycle de cet inhibiteur et l'acide aminé Asp70 ainsi qu'une seule interaction de type hydrogène entre l'hydroxyle de cycle benzénique et l'acide aminé His438.

Circiliniol (ligand 1) établit également une interaction hydrophobique remarquable de type π - σ entre le cycle benzénique et l'acide aminé Thr120 ainsi qu'une interaction de type π - π entre le groupement benzyle et l'acide aminé Trp82. En plus, des interactions de type Van der Waals (VDW) avec les acides aminés : Asn68, Asn83, Gly116, Gly439, Tyr440, Met437.



..... : Interaction de type Van der waals

..... : Interaction de type hydrogène

..... : Interaction hydrophobique

..... : Interaction hydrophobique de type π -Anion

Figure VI.4. Interactions entre le ligand Circiliniol et les acides aminés de BChE.

Pour conclure, compte tenu des résultats obtenus dans ce travail, qui consiste à l'inhibition des enzymes de cholinestérase l'AChE et BChE par la méthode de Docking moléculaire, il apparaît que le Jacisidine présente une meilleure contribution à l'inhibition ces enzymes et en particulier l'enzyme AchE avec un énergie -9.1 Kcal/mol et pourra ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer.



Conclusion générale

Conclusion

Le but principal de notre travail est la recherche d'une nouvelle molécule thérapeutique dans le domaine de la pathologie de maladie d'Alzheimer, en utilisant le moyen de simulations bioinformatiques.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressés à l'inhibition de deux enzymes de cholinestérase nommée acétylcholinestérase (AChE) et buturylcholinestérase (BChE) qui sont impliquées dans la maladie d'Alzheimer, et pour cela on a utilisé deux flavonoïdes naturelles de type flavone isolés à partir de *Centaurea Nicanensis*. Pour étudier la capacité de ces deux produits, nous avons utilisés le Docking moléculaire pour expliquer les interactions et le type d'inhibition.

Les résultats du docking montrent que le ligand 2 (Jaciosidine) avec des énergies d'interaction de $-9.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ et $-7.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, présentent une meilleure activité inhibitrice avec l'AChE et avec le BChE. En particulier, Le ligand 2 (Jaciosidine) s'avère être le meilleur inhibiteur car il forme le complexe le plus stable avec l'acétylcholinestérase que le buturylcholinestérase.

Les interactions qui gouvernent la stabilité de complexe Jaciosidin-Cholinestérase sont de type hydrophobiques et liaisons hydrogènes.

Résumé

Ce travail fait partie de l'étude de modélisation moléculaire par Docking de deux produits naturels de type flavonique d'une plante nommée *Centaurea nicanesssis*.

Le Docking nous a permis de comprendre l'inhibition des enzymes AChE et BChE par les deux produits jaciosidine et circiliniolainsi que sélectionner le mode d'interaction. Des bons résultats ont été observés pour jaciosidine.

Abstract

This work is part of the study of molecular modeling by Docking of two natural flavon type products from the plant *Centaurea nicanesssis*.

Docking allowed us to understand the inhibition of the cholinesterase enzymes AChE and BChE by the two products jaciosidin and circiliniol as well as to select the mode of interaction. Good results have been observed for jaciosidin.

ملخص

هذا العمل جزء من دراسة النمذجة الجزيئية عن طريق الالتحام لمنتجات طبيعيين من نوع الفلافون من نبتة اسمها *Centaurea nicanesssis*.

سمح لنا الالتحام بفهم تثبيط إنزيمات الكولينستراز AChE و BChE بواسطة المنتجين jaciosidin و circiliniol وكذلك تحديد طريقة التفاعل. وقد لوحظت نتائج جيدة لـ jaciosidin.

