



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Tissemsilt



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme
de Master académique en

Filière : **Biologie**

Spécialité : **Biochimie appliquée**

Présentée par : **SENOUCI Fatima Zahra**

SAAD Soumia

Thème

**L'utilisation de la modélisation moléculaire pour la valorisation
des plantes médicinales à des fins thérapeutiques : cas de la
maladie d'Alzheimer**

Soutenu le, 23/06/2022

Devant le Jury :

BENSSADI Nawal	Président	M.A.A.	Univ-Tissemsilt
HALLAL Nouria	Encadreur	M.C.B.	Univ-Tissemsilt
MOUSSAOUI Badreddine	Examineur	M.C.A.	Univ-Tissemsilt

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour voir réaliser ce travail. Nous tenons à remercier vivement nos parents pour leur soutien et encouragement dans notre parcours scolaire.

En guise de reconnaissance, Nous vous remercions beaucoup, très sincèrement, Dr **HALLAL Nouria**, nous avons eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, de ses précieux conseils et de son suivi tout au long de notre mémoire.

Nous remercions s'adressent à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie à

L'université de Tissemsilt.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr **MOUSSAOUI Badreddine** et Mme **BENSSADI Nawal** pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire, ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance afin d'améliorer notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Tout d'abord, Je suis très fière de moi et de cet humble travail qui, Je souhaite également plus de réussite et de succès pour moi dans tous les domaines dans de ma vie

Je dédie ce travail à mes parent qui m'ont soutenu avec tout qu'ils ont possèdent.

À mes chers frères, et sœurs.

À mes chers amis Nessrin, Nabila, karima et Fatima.

SOUMIA

Dédicaces

*Avec toutes les expressions de gratitude, Je dédie
ce travail*

À ma très chère mère source de tendresse

*À mon très cher père, qui m'encourage dans les
instants délicats*

À mes chères sœurs, et mes chers frères

À toute ma famille

À mon cher binôme Soumia

Fatima Zahra

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative progressive et irréversible.

Caractérisé par de trouble qui a lentement affecté la perte de mémoire et la capacité d'effectuer des activités cognitives. Le peptide bêta-amyloïde ($A\beta$) catalysé par les β et λ sécrétases est la principale hypothèse de la progression de la MA associée à une défaillance synaptique dans le cerveau. L' $A\beta_{1-42}$ est la forme la plus répandue des peptides $A\beta$ qui ont été suggérés comme clé primaire dans la MA. Comme les médicaments qui se présente actuellement ne procurent qu'un soulagement symptomatique et sont fréquemment associés à des effets indésirables, il reste un besoin urgent de développer des approches alternatives à la thérapeutique de la MA. Avec des effets secondaires minimaux, récemment les chercheurs se sont tournés vers la médecine traditionnelle. Notre travail se concentre principalement sur les plante traditionnelles qui ont été suggérées pour contenir des activités antidotes liées à la maladie et peuvent être utilisées pour le traitement efficace des patients atteints de MA.

À cet égard, l'inhibition de l'agrégation de l' $A\beta_{42}$ à l'aide des produits naturels issu de plante, qui ont déjà été qualifiée comme neuroprotecteur, apparaît comme une approche efficace contre la MA. Le criblage des plantes médicinales est considéré comme l'une des principales approches. Le but de cette étude était d'étudier l'activité biologique des extraits de plantes médicinales traditionnellement utilisés contre la maladie d'Alzheimer par un criblage *in silico* de ces extraits afin de déterminer leur potentiel à diminuer les taux de la protéine $A\beta_{42}$.

Des études d'amarrage moléculaire ont été réalisées pour étudier l'interaction de l' $A\beta$ avec dix-neuf molécules naturels, qui se sont avérées présenter un effet inhibiteur de $A\beta_{42}$.

Nous avons constaté que carbenoxolone (Cbx) présentait une affinité de liaison élevée avec le peptide $A\beta_{42}$, par rapport aux autres ligands. Ces résultats projettent Cbx comme un candidat approprié pour l'inhibition de l'agrégation $A\beta_{1-42}$ et le potentiel thérapeutique de Cbx contre la MA peut être étudié plus avant à l'aide d'expériences *in vivo*.

Mots clés : Docking moléculaire, peptide $A\beta_{1-42}$, liaison hydrogène, maladie d'Alzheimer, plantes médicinales.

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible, progressive neurodegenerative disorder that slowly affected to the loss of memory and the ability to perform simple cognitive activities. Amyloid Beta ($A\beta$) peptide catalysed by β - and γ -secretases is the main hypothesis of AD progression that is associated with synaptic failure in brain. The $A\beta_{1-42}$ is the most prevalent form of $A\beta$ peptides that have been suggested as a primary key in AD. As these drugs provide symptomatic relief only and are frequently associated with adverse effects, there remains an urgent need for developing alternative approaches to AD therapeutics.

Minimum side effects, recently the researchers turned towards the traditional medicines. This review is mainly focusing on the traditional herbs which have been suggested to contain disease related antidote activities and may be utilized for the effective treatment of AD patients.

In this regard, Inhibition of $A\beta_{42}$ aggregation using a drug such natural products, which has already been stated as neuroprotective, appears to be an effective approach against AD. Screening of medicinal plants is considered one of the major approaches.

The goal of this study was to investigate the biological activity of the traditionally used medicinal plant extracts against Alzheimer's disease by in silico screening of the extracts to determine their potential to decrease levels of $A\beta_{42}$ protein.

Molecular docking studies have been performed to investigate the interaction of $A\beta$ with nineteen molecules, which were found to exhibit amyloid inhibitory effect. We found that carboxolone (Cbx) compound showed high binding affinity in $A\beta_{42}$ peptide, in comparison to the other ligands. These results project Cbx as a suitable candidate for the inhibition of $A\beta_{1-42}$ aggregation and the therapeutic potential of Cbx against AD can further be studied using in-vivo experiments.

Key words: molecular docking, $A\beta_{1-42}$ peptide, hydrogen bonding, Alzheimer's disease (AD), medicinal plants.

مرض الزهايمر (AD) هو مرض تنكسي عصبي تقدمي ولا رجعة فيه يتميز باضطراب يؤثر ببطء على فقدان الذاكرة والقدرة على أداء الأنشطة المعرفية.

بيتا أميلويد ($A\beta$) الببتيد المحفز لمرض الزهايمر هو الفرضية الرئيسية لتطور هذا المرض المرتبط بالفشل المشبكي في الدماغ.

$A\beta_{1-42}$ هو الشكل الأكثر انتشارًا من ببتيدات ال $A\beta$ التي تم اقتراحها على أنها المفتاح الأساسي في مرض الزهايمر AD.

نظرًا لأن الأدوية المتوفرة حاليًا لا توفر سوى تخفيف الأعراض وغالبًا ما ترتبط بالتأثيرات الجانبية الضارة، فلا تزال هناك حاجة ملحة لتطوير مناهج بديلة لعلاج مرض الزهايمر.

تحول الباحثون مؤخرًا إلى الطب التقليدي نظرًا لآثاره الجانبية القليلة حيث يركز عملنا بشكل أساسي على الأعشاب التقليدية التي تم تحتوي على مركبات يمكن استخدامها في علاج لمرضى الزهايمر.

في هذا الصدد، يبدو أن منع تراكم $A\beta_{42}$ باستخدام المنتجات الطبيعية المشتقة من النباتات ، والتي تم تصنيفها بالفعل على أنها واقية للأعصاب ، هو نهج فعال ضد مرض الزهايمر و يعتبر فحص النباتات الطبية أحد الأساليب الرئيسية.

كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة النشاط البيولوجي للمستخلصات النباتية الطبية المستخدمة تقليديا ضد مرض الزهايمر عن طريق دراسة *in silico* لهذه المستخلصات من أجل تحديد قدرتها على خفض مستويات البروتين $A\beta_{42}$.

تم إجراء دراسات الالتحام الجزيئي للتحقق من تفاعل $A\beta$ مع تسعة عشر جزيئا طبيعياً ، والتي وُجد أنها تُظهر تأثيرًا مثبطًا لـ $A\beta_{42}$.

وجدنا أن carbenoxolone أظهر تقاربًا عاليًا للربط مع الببتيد $A\beta_{42}$ ، مقارنةً بالمركبات الأخرى. هذه النتائج ترشح Cbx كمركب مناسب لتثبيط تجمع $A\beta_{1-42}$ ويمكن إجراء مزيد من التحقيق في الإمكانيات العلاجية لـ Cbx ضد الزهايمر باستخدام التجارب في الجسم الحي *in vivo*.

كلمات البحث: الالتحام الجزيئي ، الببتيد $A\beta_{1-42}$ ، الرابطة الهيدروجينية ، مرض الزهايمر ، النباتات الطبية.

Liste des figures

Figure 01 : Aloïs Alzheimer 1864-1915 (Luc Guilloreau., 2006)	5
Figure 02 : Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (www.alzheimer-montpellier.org).....	6
Figure 03 : Schéma de principe comparant un cerveau sain normal et un cerveau au sévère de la maladie d'Alzheimer (Kerboua laouar et Kerrouchi.,2021)	7
Figure 04 : Les symptômes de la maladie (Kerboua laouar et Kerrouchi.,2021)	8
Figure 05 : Principale hypothèse concernant le développement de la Maladie d'Alzheimer (Luc Guilloreau., 2006).....	12
Figure 06 : l'agrégation de l'amyloïde-bêta d'Alzheimer	12
Figure 07 : Séquence du peptide A (Luc Guilloreau., 2006).	12
Figure 08 : Plantes médicinales signalées comme ayant des propriétés anti-MA (Dey.,2017). ..	20
Figure 09 : les structures chimiques des composés phytochimiques anti- MA dessiner à l'aide de la libre base de données de structures chimiques (www.chemspider.com).....	25
Figure 10 : Étapes typiques d'un docking (Aurélien Grosdidier., 2007).....	35
Figure 11 : Intérêt du docking moléculaire (Khadidja et M Ikram L.,2019).	36
Figure 12 : Types de docking (Chevrollier .,2021).	37
Figure 13 : Schéma représente que l'AutoDock est la plus utilisé (https://www.google.com/search?q=autodock).....	39
Figure 14 : Chaîne (α) de la protéine A β 1-42 (http://www.rcsb.org).....	44
Figure 15 : structure de 1,7-bis hydroxyphényl)-1-héptène-3,5-dione Curcumin (adiarylheptanoid).	46
Figure 16 : structure de 1-Théanine (un acide aminé)	46
Figure 17 : structure de 5-((E)-2-(4-hydroxyphényl) éthényl) benzène-1,3-diol).....	46
Figure 18 : structure de Baicalein	46
Figure 19 : structure de Baidecaline.....	46
Figure 20 : structure de Bisdéméthoxycurcumine (flavonoides)	46
Figure 21 : structure de Calébine-A	46
Figure 22 : structure de Cbx	46
Figure 23 : structure de Coumarine.....	47
Figure 24 : structure de Cryptotanshinone	47
Figure 25 : structure de Curcumine.....	47
Figure 26 : structure de Décursinol	47
Figure 27 : structure de Déméthoxycurcumine	47

Figure 28 : structure d'EGCG	47
Figure 29 : structure de Lutéoline (bioflavonoïde).....	47
Figure 30 : structure de Narigénine (flavanone)	47
Figure 31 : structure de Quercétine (flavonoïde).....	47
Figure 32 : structure de Resvératrolun	47
Figure 33 : structure de s-Allyl cystéine (SAC).....	48
Figure 34 : Sélection des acides aminés et GRID BOX d'A β 1-42.	49
Figure 35 : l'exécution des calculs de docking moléculaire	49
Figure 36 : structure 3D du carbenoxolone docké avec le récepteur 1IYT.....	53
Figure 37 : Diagramme et structure 3D du Cryptotanshinone docké avec le récepteur 1IYT.....	54
Figure 38 : Diagramme et structure 3D du Décursinol docké avec le récepteur 1IYT.....	55
Figure 39 : Diagramme et structure 3D du Déméthoxycurcumine docké avec le récepteur 1IYT.	56
Figure 40 : Diagramme et structure 3D du Baidecaline (flavonoïdes) docké avec le récepteur 1IYT.	56
Figure 41 : Diagramme et structure 3D du Bisdéméthoxycurcumine docké avec le récepteur 1IYT.	57
Figure 42 : Diagramme et structure 3D du Lutéoline (bioflavonoïde) docké avec le récepteur 1IYT.	58
Figure 43 : Diagramme et structure 3D du Baicalein docké avec le récepteur 1IYT.	58
Figure 44 : Diagramme et structure 3D d'EGCG docké avec le récepteur 1IYT.	59
Figure 45 : Diagramme et structure 3D du Narigénine (flavanone) docké avec le récepteur 1IYT.	60

Liste des tableaux

Tableau 01 : Quelques exemples de médicaments dérivés de plantes actuellement utilisés pour le traitement de la MA cités fréquemment dans la littérature	17
Tableau 02 : Activité anti-MA des extraits / fraction de plantes brutes / semi-Purifiées	18
Tableau 03 : Activité anti-MA des composés naturels d'origine Végétale	22
Tableau 04 : Activité anti-MA des formulations à base de plante	27
Tableau 05 : Plantes médicinales inhibitrices des enzymes β et γ sécrétases et d'agrégation du peptide bêta-amyloïde	30
Tableau 06 : Caractéristiques d'A β 1-42.....	45
Tableau 07 : affinité de liaison des composés anti-Alzheimer avec le récepteurs 11YT	51
Tableau 08 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42-Cbx et le nombre de liaisons hydrogènes et hydrophobes formé dans les interactions protéine-ligands.....	52
Tableau 09 : Les caractéristiques de complexe A β 1	54
Tableau 10 : Les caractéristiques de complexe A β 1	54
Tableau 11 : Les caractéristiques de complexe A β 1	55
Tableau 12 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42 _ Baicaline (flavonoides) et le nombre de liaisons formé	56
Tableau 13 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42 _ Bisdéméthoxycurcumine et le nombre de liaisons formé	57
Tableau 14 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42 _ Lutéoline (bioflavonoïde) et le nombre de liaisons formé	57
Tableau 15 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42 _ Baicalein et le nombre de liaisons formé	58
Tableau 16 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42 –EGCG et le nombre de liaisons formé	59
Tableau 17 : Les caractéristiques de complexe A β 1-42-Narigénine (flavanone) et le nombre de liaisons formé	59

Liste d'abréviations

< : Inferieur

% : Pourcentage

3D : Trois dimensions

Å : Angstrom

A β : Amyloïde Beta

AChE : Acétylcholinestérase

APOE- ϵ 4 : Apolipoprotein E

APP : Amyloïd Protein Precursor

Cbx : Carbenoxolone

DNF : Dégénérescence Neurofibrillaire

EGCG : Epigalloatéchin -3-Gallate

FDA : Food and Drug Administration

Kcal / mol : Kilo calorie sur Mol

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

NFT : Neurofibrillary Tangles

NP : Plaques Neuritiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDB : Protein Data Bank

PDB DOI : Protein Data Banc Digital Object Identifié

PDB ID : Protein Data Banc Identification Code

PDBQT : Protein Data Banc, Partial Charge (Q) & Atome Type (T) format

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMSD : Root Mean Square Deviation

ROS : Reactive Oxydative Stress.

sAPP α : soluble Amyloïd Protein Precursor α

XIXème : Dix-neuvième

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

المخلص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01 : Généralités sur la maladie d'Alzheimer

1 La maladie d'Alzheimer	5
1.1 Historique : une maladie déjà centenaire	7
1.2 Les symptômes	7
1.3 Origines et facteurs de risque de la maladie	8
1.4 La progression de la maladie et manifestations cliniques.....	9
1.5 Le diagnostic.....	9
2 Hypothèse de cascade amyloïde.....	10
2.1 Le peptide β -amyloïde et son implication dans les plaques amyloïdes	10
2.1.1 La protéine APP	10
2.1.2 La production de plaques amyloïdes et la maladie d'Alzheimer : De l'APP à l'A β	11
2.2 Les caractéristiques du peptide β -amyloïde (A β)	12
3 Thérapies disponibles.....	15

Chapitre 02 : Les plantes médicinales : Alternatives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer

1 L'utilisation des plantes médicinales nootropes en thérapeutiques.....	17
2 Les Plantes pharmacologiquement importantes pour la MA	18
3 Métabolites secondaires : les principaux contributeurs.....	20
3.1 Biomolécules neuroprotectrices : rôle possible contre la pathogenèse de la MA	22
4. Formulations traditionnelles contre la MA	27
5 Les plantes médicinales ciblant la protéine A β 1- 42 : une stratégie pour le traitement de la MA	28
6 Orientation future des phytothérapies	32

Chapitre 03 : le docking moléculaire

1 La modélisation moléculaire	34
1.1 Définition.....	34
1.2 Intérêt de la modélisation moléculaire.....	34
2 Le criblage virtuel	34
2.1 Définition du docking moléculaire	35
2.2 Intérêt du docking moléculaire	35
2.3 Applications du docking moléculaire	36
2.4 Types de docking moléculaire	36
2.4.1 Le docking rigide	36
2.4.2 Le docking semi-flexible.....	37
2.4.3 Le docking flexible	37
2.5 Outils du docking moléculaires	37
2.5.1 Le récepteur.....	37
2.5.2 Le ligand.....	38
2.6 Programmes de docking moléculaire.....	38
2.6.1 Autodock.....	38
2.6.2 PubChem.....	39

2.6.3 PDB :(protein-data-bank).....	39
2.7 Étapes de docking moléculaire	39
2.7.1 Docking proprement dit (l'échantillonnage).....	39
2.7.2 Scoring	40
2.8 Fonction de score	40
2.9 Redocking	40
2.10 Les interactions Protéine- ligand (complexe protéine-ligand)	41

PARTIE PRATIQUE

Matériels et méthodes

1 Matériels	44
1.1 Spécifications de matérielles	44
1.2 Spécifications de logiciels	44
2 Méthodes	44
2.1 Préparation de récepteur (A β 1-42).....	44
2.2 Préparation des ligands	45
3. Études d'amarrage moléculaire	48
4. Grid Box d'A β 1-42	48

Résultats et discussion

1 Simulation de docking moléculaire.....	51
1.1 Analyse de docking moléculaire	51
2 Les interactions Protéine- ligand.....	52
2.1 Interaction A β 1-42 et le ligand N°1 : Carbenoxolone (cbx).....	52
2.2 Interaction A β 1-42 et le ligand N°2 : (Cryptotanshinone)	53
2.3 Interaction A β 1-42 et le ligand N°3 : (Décursinol)	54
2.4 Interaction A β 1-42 et le ligand N°4 : (Déméthoxycurcumine)	55
2.5 Interaction A β 1-42 et le ligand N°5 : Baidecaline (flavonoïdes)	56
2.6 Interaction A β 1-42 et le ligand N°6 : Bisdéméthoxycurcumine.....	57

2.7 Interaction A β 1-42 et le ligand N°7 : Lutéoline (bioflavonoïde)	57
2.8 Interaction A β 1-42 et le ligand N°8 : Baicalein	58
2.9 Interaction A β 1-42 et le ligand N°9 : EGCG.....	58
2.10 Interaction A β 1-42 et le ligand N°10 : Narigénine (flavanone)	59
Conclusion	62
Perspectives	64
Références bibliographiques	

Introduction

L'hypothèse de la cascade amyloïde fait intervenir l'amyloïde- β ($A\beta$) comme le déclencheur de tous les cas d'Alzheimer, plaçant les pathologies associées à tau, ainsi que d'autres modifications dégénératives, en aval de celui-ci (**Hardy et Higgins, 1992; Hardy et Selkoe, 2002**).

Un nombre limité de médicaments approuvés par l'Administration d'Aliments et des Médicaments (la FDA) couramment utilisés pour traiter la MA. Ces médicaments traitent symptomatiquement la MA en apportant un soulagement temporaire plutôt que de guérir la maladie en modifiant sa pathologie et ont souvent été associés à des effets médicamenteux indésirables.

Par conséquent, il existe un besoin urgent de développer des thérapies alternatives pour la MA. Il existe une forte demande pour développer de nouveaux médicaments anti-MA.

Il semble important d'investir au niveau de la recherche, pour trouver rapidement de médicaments efficaces contre la maladie d'Alzheimer qui constitue un enjeu majeur pour les laboratoires de recherches de l'industrie pharmaceutique.

Les plantes sont considérées parmi les principales sources de composés thérapeutiquement actifs.

Les plantes médicinales offrent une gamme inépuisable de composés résultant d'un métabolisme secondaire entraînant une grande diversité chimique par rapport aux autres sources naturelles. Même les médicaments actuellement utilisés sont soit semi-synthétiquement soit directement dérivés à partir de plantes. Les chercheurs ont montré un grand intérêt pour l'exploration des plantes médicinales traditionnellement utilisées, leurs dérivés et même leurs combinaisons pour la recherche sur les médicaments contre la MA (**Butler, 2004**).

L'objectif principal de cette étude est d'analyser et d'évaluer les métabolites secondaires des extraits de plantes pour leur potentiel anti-MA en réalisant des études d'amarrage moléculaire *in silico* contre la cible de cette maladie, la protéine amyloïde- β . Ainsi, nos recherches permettront peut-être d'identifier de nouveaux constituants chimiques anti-MA plus puissants que les composés existants.

Le choix des ligands sont tirés des revues scientifiques qui compilent une variété de plantes médicinales traditionnellement suggérées être utilisées dans la pathologie de la MA et peuvent offrir des effets thérapeutiques le plus souvent prophylactique.

Notre approche thérapeutique consiste donc à utiliser des molécules naturelles capables de se lier à $A\beta$ et de déstabiliser ces feuillets- β (" β -sheet breakers").

À cet égard, on a utilisé le criblage virtuel par docking moléculaire qui considéré comme une nouvelle approche visant à simuler l'affinité d'un très grand nombre de ligands pour une cible thérapeutique donnée, plus simple à mettre en place, plus rapide à un coût bien moindre que les criblages expérimentaux. Aujourd'hui, ces approches sont devenues des étapes indispensables et cruciales dans de nombreux programmes de découverte de médicaments.

Notre travail est organisé en deux parties, La première consiste à donner un aperçu bibliographique dans trois chapitres .Le premier chapitre porte une Généralités sur la maladie d'Alzheimer. Le second, est focalise sur les plantes médicinales qui ayant des propriétés anti-Alzheimer et le dernier chapitre présente le docking moléculaire. Alors que, La deuxième partie (partie pratique) est consacrée entièrement à la méthode de docking moléculaire ainsi que les résultats obtenus et la discussion. Cette partie sera suivit par une conclusion et perspective.

Revue
Bibliographique

Chapitre 01

1 La maladie d'Alzheimer

1.1 Historique : une maladie déjà centenaire ...

À la fin du XIXème siècle, l'état de démence du sujet âgé était considéré par la grande majorité des psychiatres comme habituel et lié à l'usure normale du temps. Ce sont les travaux de l'école de Munich, autour de Kraepelin, un des deux psychiatres allemands à croire à l'intérêt de l'étude histologique du cerveau dans les maladies mentales, qui ont conduit à mieux comprendre ces maladies. Plusieurs médecins rejoignent alors son groupe dont Aloïs ALZHEIMER qui s'était initié à l'étude microscopique du cerveau.



Figure 01 : Aloïs Alzheimer 1864-1915 (Luc Guilloreau., 2006).

C'est en 1906, lors d'une réunion de psychiatres allemands, à Tübingen qu'Alzheimer décrit l'observation d'une femme de 51 ans qui a présenté un délire de jalousie suivi d'une " désintégration " des fonctions intellectuelles. Grâce à des techniques décolorations, l'examen au microscope du cerveau de la patiente a révélé la présence, dans le cortex cérébral, de lésions analogues à celles de la démence sénile, les plaques séniles, associées à des lésions jusque-là inconnues, caractérisées par des amas anormaux de fibrilles dans les neurones, les dégénérescences neurofibrillaires DNF (**figure 2**). Peu de temps après ces observations, la communauté médicale de l'époque donna à cette nouvelle maladie le nom de son « découvreur », la maladie d'Alzheimer.

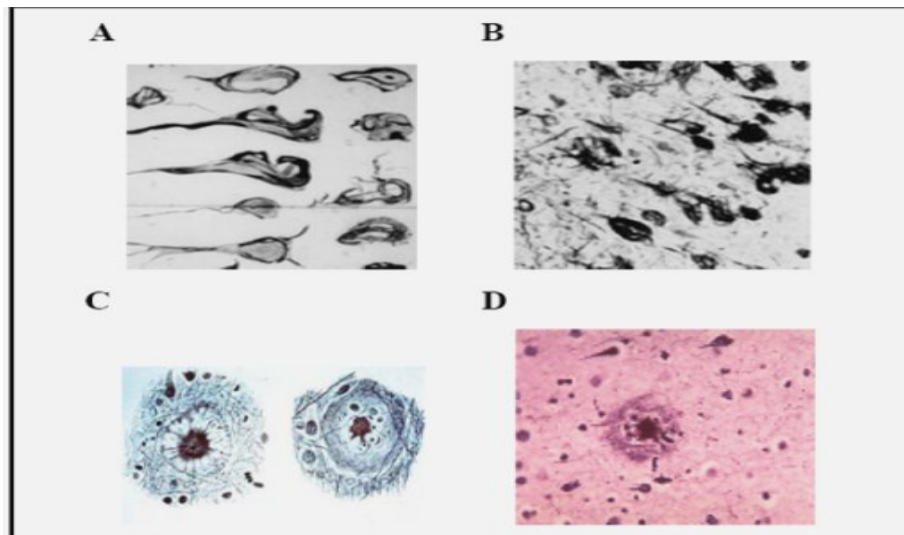


Figure 02 : Les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer.

A) Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant présence de lésions (obscurcissement) intracellulaires (enchevêtrements). B) Enchevêtrements neurofibrillaires visualisés avec des nouvelles techniques de coloration et d'observation. C) Schémas originaux des études histologiques du docteur Alois Alzheimer démontrant la présence de corps circulaires à allure fibrillaire avec un noyau dense (plaques). D) Visualisation contemporaine, par technique de coloration au Rouge Congo (« Congo Red »), d'une plaque amyloïde (sénile). La région dense centrale (et sa périphérie) est principalement constituée de peptides $A\beta_{42}$ insolubles. (Images du site internet (www.alzheimer-montpellier.org)).

Il faudra ensuite attendre le dernier tiers du XX^{ème} siècle pour voir les connaissances sur cette maladie évoluer sensiblement (**LucGuilloreau., 2006**). La définition actuelle de la maladie d'Alzheimer (MA) diffère légèrement de sa description initiale. C'est une maladie neurodégénérative grave, chronique et progressive qui cause des problèmes de mémoire, de cognition et finit par entraîner la mort (**Mancuso et al., 2007; Davinelli et al., 2012**). Les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) s'accumulent dans l'organisme à mesure que la maladie d'Alzheimer progresse (**Hardy et Higgins, 1992**). C'est une maladie de personnes âgées qui peut aussi, mais plus rarement, survenir à un âge plus jeune. Mais c'est une seule et même maladie qui est présente dans tous les pays, tout au moins dans ceux où des études épidémiologiques ont été menées.

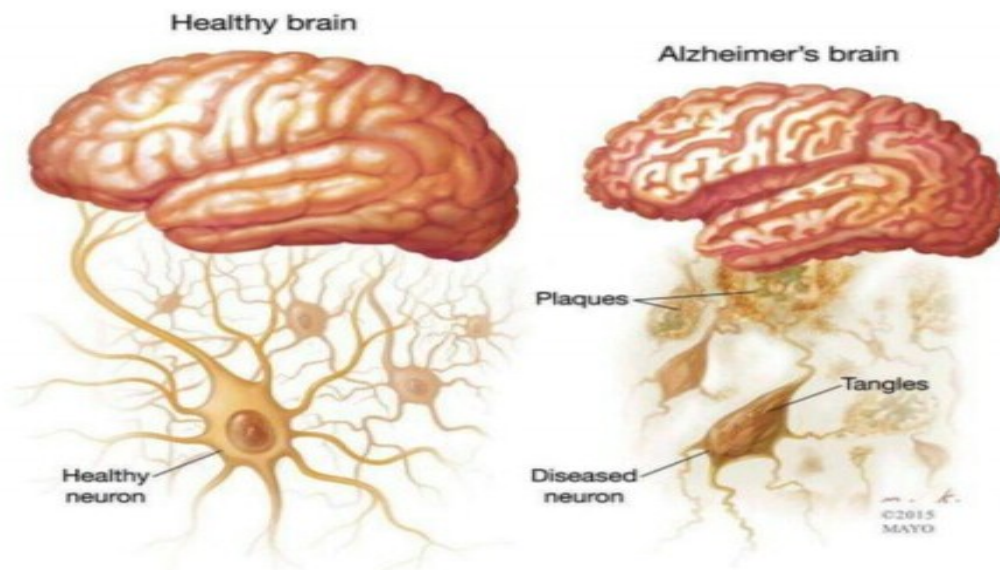


Figure 03 : Schéma de principe comparant un cerveau sain normal et un cerveau au stade sévère de la maladie d'Alzheimer (Kerboualaouar et Kerrouchi.,2021).

1. 2 Les symptômes

Il existe trois phases cliniques de la (MA) : pré-symptomatique, pré-démence et démence diagnostiquée cliniquement (De-Paula et al., 2012). La perte de mémoire à court terme est le principal symptôme de cette affection, à mesure que la maladie progresse, le comportement cognitif de la personne atteinte se détériore (Shakir et al., 2013). Bien que l'apathie soit l'un des symptômes les plus chroniques de la maladie d'Alzheimer, elle demeure le syndrome neuropsychiatrique le plus répandu dans tous les cas de la maladie (Landes et al., 2001).

Les patients atteints de la MA rencontrent un autre problème qui est la difficulté de communication, marquée par un déclin du vocabulaire et de la fluidité des mots (Förstl et Kurz, 1999; Taler et Phillips, 2008). Il a été trouvé que les personnes atteintes la MA développent certains symptômes délirants comme l'incontinence urinaire (Gold et al., 1995; Förstl et Kurz, 1999).

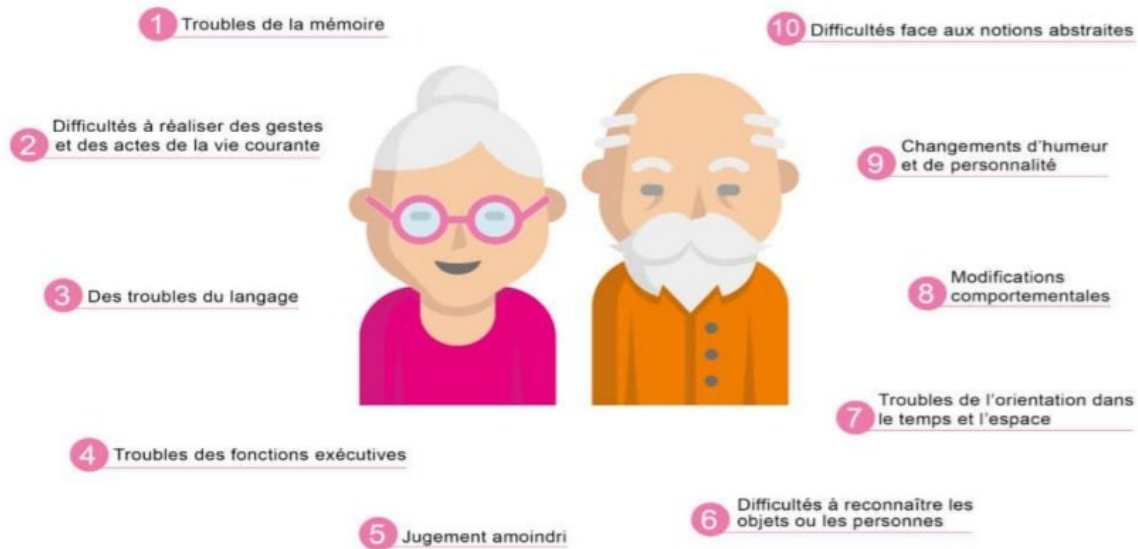


Figure 04 : Les symptômes de la maladie (Kerboualaouar et Kerrouchi.,2021).

1. 3 Origines et facteurs de risque de la maladie

Les plaques séniles et la dégénérescence des neurofibrilles ont été considérées dès le début comme les lésions cérébrales étroitement liées à la maladie. Cependant à ce jour, les causes exactes de l'apparition de ces lésions demeurent encore inconnues. En quête de réponses, les chercheurs étudient les facteurs qui semblent avoir une influence quelconque sur la progression de la maladie. Ce sont les «facteurs de risque».

Le principal facteur de risque est l'âge, le risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA) augmente exponentiellement entre 65 et 85 ans doublant tous les 5 ans, d'autre part, il y'a beaucoup d'autres facteurs qui rendent une personne plus prédisposée à contracter la MA : l'allèle APOE-ε4 : est un facteur de risque génétique important et commun pour la MA, entre 60% et 80 % des patients atteints de la MA ont au moins un allèle APOE-ε4, et le risque de la MA augmente avec 4 dosages d'allèles, ce qui implique un risque plusieurs fois plus élevé, mais ce risque est varié considérablement entre les populations et interagit avec le sexe (Finch et Sapolsky, 1999).

Les facteurs de risque modifiables pour le développement de la MA comprennent : l'hypertension, le diabète sucré, l'augmentation de l'homocystéine, l'augmentation du cholestérol, l'augmentation de la graisse alimentaire, l'absence de l'activité physique et d'autres facteurs liés au mode de vie (Delpak et Talebi, 2020; Edwards Iii et al., 2019; Lautenschlager et al., 2008; Scarmeas et al., 2009; Xu et al., 2015).

1. 4 La progression de la maladie et manifestations cliniques

Le traitement de la maladie d'Alzheimer repose principalement sur la détection précoce de la détérioration mentale et des biomarqueurs. Le degré de démence et le taux de déclin doivent être déterminés afin de poser un diagnostic (**Daroff et al.,2015**).

Le MCI (**Mild Cognitive Impairment**), est le stade précoce de la démence, défini par des déficits cognitifs un peu plus importants que ce à quoi on s'attendrait à cet âge. Bien que le MCI n'entraîne pas nécessairement la démence, il s'agit d'un facteur de risque important pour la maladie d'Alzheimer qui devrait être identifié tôt. Habituellement, les premières plaintes sont liées à des problèmes de mémoire, où les patients oublient l'expérience récente, comme le nom, l'événement ou la conversation avec une autre personne (**Kostic, 2018**).

Une fois que les déficits cognitifs se sont développés et aggravés chez un patient de la MA, le degré de démence est moins fortement lié à la charge amyloïde et est légèrement mieux, mais pas encore complètement, corrélé avec la densité des NFTs (NeurofibrillaryTanglessoluble) et la densité des synapses dans les zones cérébrales supérieures (**Cummings et al., 1996; Finch et Sapolsky, 1999; Morris et al., 1996; Terry et al., 1991**). Bien que le patient puisse se rappeler des événements et des expériences passés au début, cela diminuera à mesure que la condition se développe. La mémoire et l'orientation visuospatiale deviennent si compromises que le patient perd des objets ou, dans le pire des cas, est incapable de trouver le chemin de la maison ou dans sa propre chambre. Des crises ou des difficultés à parler ou à avaler peuvent survenir chez certaines personnes (**Guarino et al., 2018;Kostic, 2018**).

Les troubles du sommeil, les psychoses comme les illusions et les hallucinations, la tristesse et l'anxiété sont des symptômes comportementaux et neuropsychiatriques courants qui apparaissent dans les stades intermédiaires de la maladie. Bien que de nombreuses personnes soient indifférentes, certaines pourraient devenir complètement désinhibées (y compris la désinhibition sexuelle), qui devient de plus en plus répandue à mesure que la maladie se développe (**Daroff et al., 2015; Kostic, 2018**).

1. 5 Le diagnostic

Le diagnostic définitif de la MA est basé sur l'identification anatomopathologique de deux lésions cérébrales, DNF et plaques amyloïdiques, et ne peut être fait qu'après la mort.

Jusqu'à récemment, le diagnostic de la MA chez le patient vivant était presque entièrement fondé sur une combinaison d'un examen neurologique et d'un test neuropsychologique. Des techniques paracliniques comme l'imagerie et les marqueurs.

Biologiques ont récemment démontré leur utilisation. On a récemment proposé de lier les essais cliniques à l'administration de trois biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien : les protéines tau totales, les protéines tau hyper phosphorylées et le peptide amyloïde-beta1-42 ($A\beta_{1-42}$) (Khachaturian., 2011 ; Albert et al.,2011). Ils permettent la détection précoce de la MA, avant même l'apparition de signes cliniques.

2 Hypothèse de cascade amyloïde

L'hypothèse de cascade amyloïde indique que le processus neurodégénératif dans la MA est causé par la production et l'agrégation de dépôts de peptides amyloïdes, qui ont des effets négatifs sur le fonctionnement des neurones et la plasticité synaptique, le corrélant neuronal de l'apprentissage et la mémoire (Selkoe, 1991 ; Selkoe et Hardy, 2016).

2.1 Le peptide β -amyloïde et son implication dans les plaques amyloïdes

Les plaques séniles sont des lésions extracellulaires, sous la forme d'agrégats sphériques denses de protéines organisées en fibrilles. Le peptide β -amyloïde ($A\beta$) en est le composant principal. Ces lésions sont présentes principalement dans les régions limbiques du cerveau telles que l'hippocampe et le complexe amygdalien, ainsi que dans des régions corticales et subcorticales spécifiques.

Il est important de noter que des agrégats de type amyloïde impliquant d'autres protéines se retrouvent également dans des maladies aussi différentes que le diabète de type 2, la maladie de Huntington ou les maladies liées aux prions. De plus, il existe différents types de plaques. Seules les plaques ou les agrégats organisés en type fibres seraient toxiques (Morgan et al., 2004 ; Walsh et al.,1999).

2.1.1 La protéine APP

Le gène des protéines APP (AmyloidPrecursorProtein) est situé sur le chromosome 21 et code pour plusieurs glycoprotéines transmembranaires (3 isoformes principales) ayant une longue partie N-terminale située dans la partie extracellulaire, une partie transmembranaire (acides aminés 597 à 639 pour l'isoforme en contenant 695) et une courte région C-terminale située dans le cytoplasme. Le nombre d'acides aminés de ces protéines est variable (entre 695

et 770). Elles sont exprimées dans tous les tissus, mais les neurones expriment plus particulièrement la protéine APP 695 que l'on trouve en forte quantité dans le cerveau (Clippingdale et al., 2001).

2.1.2 La production de plaques amyloïdes et la maladie d'Alzheimer : De l'APP à l'A β

La principale caractéristique de la MA est la formation de plaques amyloïdes, qui sont formés en raison d'un mauvais pliage des protéines menant à l'agrégation de peptide amyloïde-bêta (A β).

Les peptides(A β) sont formés par le clivage de l'APP par les sécrétases (Figure 05) (Zussy et al., 2013; Wang et al., 2016; Ferreira et al., 2015; Balducci et al., 2010, 2016). Les sécrétases (α , β et γ) sont des enzymes protéolytiques qui peuvent traiter l'APP de deux façons distinctes (amyloïdogène et non amyloïdogène) (Hardy et Higgins, 1992).

La voie non amyloïdogène traite l'APP par le α -sécrétase pour former une partie soluble appelée sAPP α , qui a des propriétés neuroprotectrices. La voie amyloïdogène entraîne la formation d'un peptide A β neurotoxique (contient de 39 jusqu'à 43 acides aminés) lorsque l'APP est digérée par β -sécrétase et γ -sécrétase (Vardy et al., 2005; Sadigh-Eteghad et al., 2015).

Les isoformes primaires sont A β -40 (peptide amyloïde ayant 40 acides aminés) et A β -42 (peptide amyloïde contenant 42 acides aminés), mais A β -42 contribue le plus à la maladie d'Alzheimer (X. Sun et al., 2015). Certaines mutations génétiques augmentent la production d'A β -42, et donc son accumulation dans le cerveau induit son agrégation pour former des plaques amyloïdes (Annaert et De Strooper, 2002) Bien que la production de ces monomères soit importante sur le plan physiologique, leur agrégation est pathogène (Campisi et al., 1985).

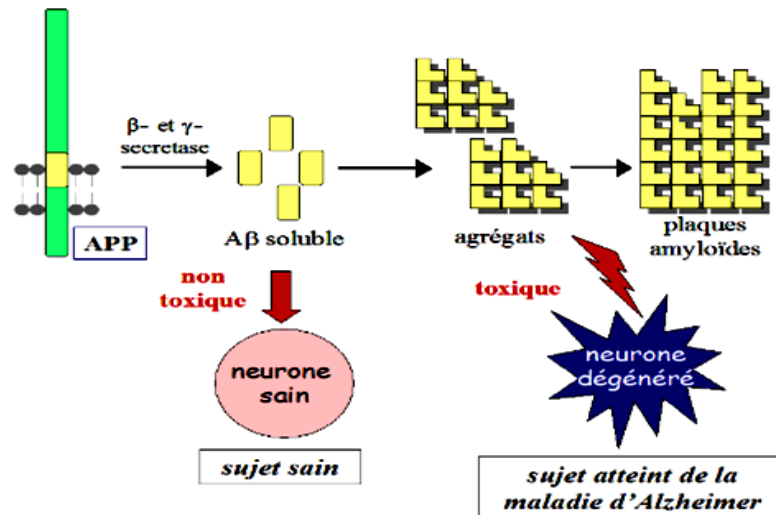


Figure 05 : Principale hypothèse concernant le développement de la Maladie d'Alzheimer (Luc Guilloreau., 2006).

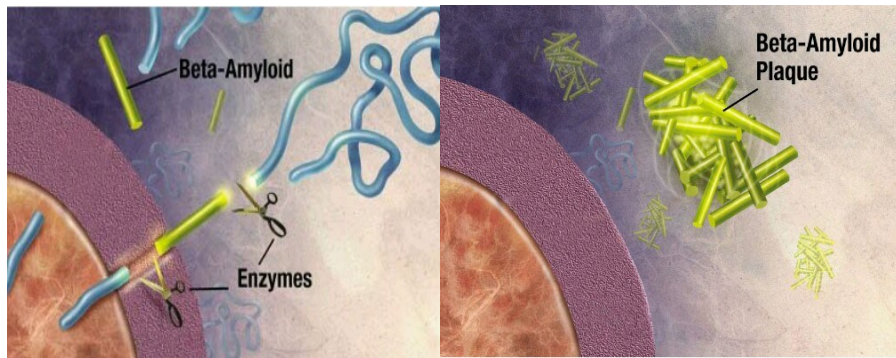


Figure 06 : l'agrégation de l'amyloïde-bêta d'Alzheimer.

Comme la montre dans la figure 06, l'APP est clivée par des protéases membranaires (α , β et γ -sécrétase) → La voie β -sécrétase → γ -sécrétase conduit à la formation de peptides amyloïdes qui peuvent s'accumuler en particulier au niveau des synapses → mort neuronale.

2.2 Les caractéristiques du peptide β -amyloïde (A β)

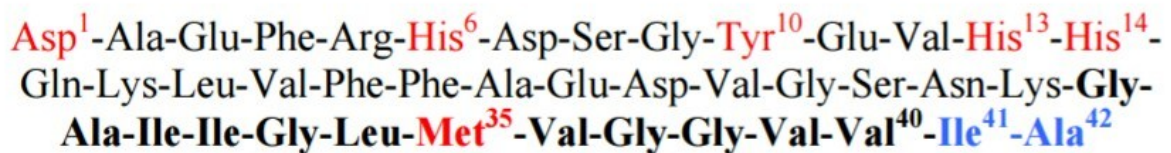


Figure 07 : Séquence du peptide A (Luc Guilloreau., 2006).

A β 42, écrite du N-terminal vers le C-terminal. La partie en gras correspond au domaine intra membranaire (Clippingdale et al., 2001). Les acides aminés en bleu soulignent la

différence entre A β 40 et A β 42, ceux en rouge ont été évoqués comme impliqués dans la chélation des ions métalliques et/ou dans la production de ROS.

L'accumulation du peptide A β dépend de la balance entre sa production et sa dégradation. En plus de sa surproduction lors de la maladie d'Alzheimer, il semblerait que sa dégradation par des peptidases « spécifiques » soit elle aussi altérée. Ainsi, la variabilité génétique concernant la protéine α 2-macroglobuline ou encore une diminution de l'activité de la néprilysine dans l'hippocampe suite au vieillissement, ces deux protéines étant impliquées dans la dégradation de A β , favorisent son accumulation (**Iwata et al., 2002; Selkoe, 2001**). L'IDE (Insulin Degrading Enzyme), qui intervient dans son élimination, semble elle aussi avoir une activité réduite chez les patients d'Alzheimer. Les mutations des gènes codant pour l'APP et la PS1 augmentent non seulement la production et la sécrétion de A β mais favorisent également l'espèce A β 42 parmi les différentes formes de A β (**Hardy, 1997 ; Selkoe, 2001**). Cela explique en partie les cas génétiques de la maladie.

2.2.1 Oligomérisation

Les peptides A β ont tendance à agréger. C'est ainsi que la majorité du A β dans le cerveau des patients d'Alzheimer est agrégé sous forme de fibrilles qui elles-mêmes ont tendance à former les plaques amyloïdes en présence d'autres éléments (métaux, protéines, ...) (**Clippingdale et al., 2001**).

Le peptide A β ₄₂ est plus hydrophobe que ses analogues plus courts. Sa solubilité est par conséquent plus faible, et sa capacité à s'agréger très forte (environ 70 fois plus rapide qu'A β 40). Ce phénomène d'agrégation dépend non seulement de la nature de A β (40/42), mais aussi du temps, du solvant, du pH, de la concentration en peptide ou encore de la présence d'ions métalliques (**Atwood et al., 1998; Bitan et al., 2003; Clippingdale et al., 2001; Huang et al., 1997; Jarrett et al., 1993**). La capacité d'A β à former des structures organisées (fibrilles) est principalement gouvernée par des interactions hydrophobes, et peut être directement corrélée à la proportion de structures secondaires en feuillets- β adoptée par le peptide. En effet, une étape clé dans l'agrégation d'A β est le passage d'une structure secondaire composée principalement « randomcoil » pour le monomère natif à une structure en feuillets- β , éventuellement via un intermédiaire contenant des portions en hélice- α (**Clements et al., 1996; Soto et al., 1995**). Ces structures en feuillets- β tendent ensuite à former des oligomères de type protofibrille par des interactions entre les différents feuillets- β qui s'associent par la suite en fibrilles "torsadées" (**Clippingdale et al., 2001; Walsh et al.,**

1997). D'autres intermédiaires favorisant la formation d'hélice- α (Walsh et al., 1999) ont également été trouvés. Des études cinétiques ont par ailleurs indiqué que la fibrillation comporte deux étapes : une étape lente de nucléation suivie d'une étape rapide de polymérisation (Jarrett et al., 1993). Il a été montré in vitro que ces deux étapes sont plus rapides dans le cas de A β 42 que d'A β 40. Un mécanisme proposé passe par la formation de paranucleipentamériques ou hexamériques de A β 42 qui s'associent ensuite entre eux pour former des protofibrilles puis des fibrilles (Bitan et al., 2003).

2.2.2 Toxicité :

L'agrégation d'A β est généralement considérée comme un évènement critique dans la maladie d'Alzheimer ; les plaques amyloïdes étant caractéristiques des cerveaux des malades d'Alzheimer lors d'examens post-mortem. Cependant, la forme d'A β responsable de la toxicité (c'est-à-dire oligomérique ou fibrillaire, extracellulaire ou intracellulaire) est toujours débattue actuellement (Hardy et Selkoe, 2002; Klein et al., 2001). De nombreux indices tendent à prouver que ce sont les taux de A β soluble, et non les plaques, qui corréleront le mieux avec les dysfonctionnements cognitifs dans la maladie d'Alzheimer (McLean et al., 1999). De plus, chez les souris transgéniques, les peptides A β peuvent commencer à exercer leur toxicité avant même la formation de plaques (Moechars et al., 1999; Mucke et al., 2000).

L'une des hypothèses les plus répandues actuellement est que les espèces responsables de la neurotoxicité d'A β ne seraient pas les plaques amyloïdes mais plutôt des formes plus petites, intermédiaires de l'agrégation (oligomères). Ainsi, des structures agrégées sphériques de petite taille (amylosphéroïdes) sont également toxiques sur cultures cellulaires (Hoshi et al., 2003). Par ailleurs, de petits oligomères globulaires (des trimères aux 24-mères) d'A β 42 solubles (ADDLs en anglais pour "A β -derived diffusible ligands"), et les protofibrilles, également solubles, sont proposés comme d'autres formes d'agrégation d'A β pouvant générer de la toxicité, notamment en inhibant in vivo la plasticité synaptique et le mécanisme de potentialisation à long terme associé à la mémoire (Gong et al., 2003; Lambert et al., 1998; Walsh et al., 2002). Enfin, des accumulations intra neuronales de A β , évènements précoces de l'agrégation de A β , sont également neurotoxiques et responsables de dysfonctionnements synaptiques in vivo (Mucke et al., 2000; Oddo et al., 2003). Des modifications chimiques et structurales associées à la polymérisation d'A β ont également été relevées in vitro et in vivo suite au "vieillessement" du peptide. Elles incluent par exemple la formation de formes tronquées (via la formation de

pyroglutamates N-terminaux en positions 3 et 11 par exemple), l'isomérisation (notamment au niveau des aspartates), la racémisation, l'oxydation (en particulier la sulfoxydation des méthionines), des "cross-links" via les tyrosines et la formation de polymères de A β 40 et de A β 42 résistants au SDS (Piccini et al., 2005; Roher et al., 1993; Zirah et al., 2006). Ces diverses modifications entraînent une résistance aux protéases, rendant ainsi plus difficile la métabolisation et l'élimination des peptides.

3 Thérapies disponibles

Au cours des premiers stades de la (MA), les plaques amyloïdes détruisent les neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal. Ces plaques peuvent être traitées avec des médicaments qui soulagent temporairement les symptômes cognitifs, mais ils n'ont pas d'effet sur la progression de la MA. Les inhibiteurs de la cholinestérase (rivastigmine, donepezil et galantamine) sont les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter ce type de MA (Husna Ibrahim et al., 2020; Stahl et al., 2013). Les inhibiteurs de la cholinestérase sont souvent associés à la mémantine à des stades plus tardifs et plus graves de la maladie (Winblad et al., 2006). Les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine, qui sont maintenant utilisés, peuvent très peu atténuer les symptômes de l'apparition de la MA et présentent un niveau élevé d'incertitude par rapport au placebo puisqu'ils ont peu d'impact sur les processus pathologiques primaires de la maladie. (Fink et al., 2020; Folch et al., 2018; Husna Ibrahim et al., 2020; Stahl et al., 2013).

Malgré des recherches approfondies sur le développement de médicaments, seul un nombre limité de médicaments approuvés par la FDA sont disponibles pour la MA. Étant donné que ces médicaments n'apportent qu'un soulagement symptomatique et sont fréquemment associés à des effets indésirables, il reste un besoin urgent de développer des approches alternatives à la thérapeutique de la MA.

À cet égard, le criblage ethno pharmacologique des plantes médicinales est considéré comme l'une des approches majeures. De nombreuses études ont confirmé l'emploi des plantes médicinales et leur pertinence en ethnopharmacologie comme approche alternative pour la recherche et le développement d'une thérapie de la maladie d'Alzheimer (Swatiet al., 2019).

CHAPITRE 02

1 L'utilisation des plantes médicinales nootropes en thérapeutiques

Les plantes qui agissent sur le cerveau sont connues sous le nom de plantes nootropes (Nootropic = agissant sur l'esprit), et leurs constituants isolés sont connus sous le nom de médicaments intelligents (Rathee et al. 2008 ; Russo et Borrelli., 2005). Les médicaments intelligents peuvent être des médicaments, des suppléments, des nutriments et des aliments fonctionnels qui améliorent les fonctions mentales (Dwivedi et al., 2012) et peuvent modifier la production neurochimique (neurotransmetteurs, enzymes, hormones), augmenter l'approvisionnement en oxygène du cerveau, améliorer la plasticité synaptique et la transmission, réunir les croisements neuronaux (Ingol et al., 2008) et qui ont tendance à rééquilibrer le système nerveux, à rétablir un sentiment de bien-être et de relaxation, conduisant à une santé et une retenue optimales (Wichtl, 2004).

Les remèdes à base de plantes ont récemment suscité beaucoup d'intérêt, malgré le fait qu'ils ont été utilisés pendant des siècles. Cette utilisation systématique des plantes médicinales a établi une base de données précieuse, avec des preuves anecdotiques indiquant l'innocuité et l'efficacité de plusieurs espèces. En comparaison avec d'autres sources naturelles, les plantes médicinales offrent une gamme insondable de composés résultant du métabolisme secondaire et en une grande diversité chimique. Même aujourd'hui, les produits pharmaceutiques sont semi-synthétiques ou dérivés directement de plantes (tableau 1).

Les chercheurs ont montré un grand intérêt pour l'exploration des plantes médicinales utilisées traditionnellement, leurs dérivés et même leurs combinaisons pour la recherche sur les médicaments contre la MA (Butler, 2004).

Tableau 1 : Quelques exemples de médicaments dérivés de plantes actuellement utilisés pour le traitement de la MA cités fréquemment dans la littérature.

plante médicinale	photocomposés actif (s)	composés dérivé du photocomposé actif	cible thérapeutique	Référence (s)
<i>capsicum annuum</i>	<i>capsaïcine</i>	Produit naturel	analgésiques : maladie d'Alzheimer	Jiang et al.(2013)., Shar ma et al.(2013).
<i>Galanthus ivalis</i>	<i>Galantamine</i>	Produit naturel	Maladie d'Alzheimer	Graul (2004)., Scott et Goa(2000).

<i>Papaverso mniferum</i>	<i>morphine</i>	lchlorhydrate d'apomorphine	lchlorhydrate d'apomorphine	Deleu et al.(2011).
<i>Nicotianata bacum</i>	<i>Nicotine</i>	Produit naturel	stimulant para- sympathomimétique, effet d'amélioration des performances sur la cognition,vigilance et concentration.	Jasinska et al.(2014)

2 Les Plantes pharmacologiquement importantes pour la MA

Des plantes médicinales ont été signalées pour une possible activité anti-MA dans un certain nombre d'essais précliniques et humains. Les études ethnobotanique, populaire en Chine et en Extrême-Orient q moins souligné en Europe, joue un rôle crucial dans la découverte d'agents anti-MA à partir de plantes (Perry et al., 1999).

Le tableau 2 représente une liste de plantes médicinales anti-MA. La figure 08 représente les plantes médicinales réputées avoir des propriétés anti-MA.

Tableau 2 : Activité anti-MA des extraits / fraction de plantes brutes / semi-purifiées

Source plant (parts/crude or semi-purified extracts)	Family	In-vitro/in-vivo models/human trial	Mode of action	References
<i>Allium sativum</i> L., aged garlic extract (AGE)	Amaryllidaceae	Transgenic Swedish double mutant mouse AD model Tg2576 Aβ (25–35)-induced PC12 cells	↑ Anti-amyloidogenic, ↑ anti-inflammatory, ↑ anti-tangle ↓ ROS, ↓ caspase-3, ↓ DNA fragmentation, ↓ PARP cleavage	Chauhan, 2006 Peng et al., 2002a,b
<i>Angelica gigas</i> Nakai, INM-176 (an ethanolic extract)	Apiaceae	Scopolamine- or Aβ (1–42)-induced mice	↑ Memory, ↑ anti-amnesic, ↑ acetylcholinesterase (AChE) inhibitory activity	Park et al., 2012a,b,c
<i>Angelica gigas</i> , ethanolic extract	Apiaceae	Aβ (1–42)-induced mice	↓ Memory impairment	Yan et al., 2004
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, roots extracted in methanol	Apiaceae	Aβ (1–42)-induced cultured cortical neurons	↓ GSK-3β, ↑ PI3K, ↑ phosphorylation of CREB, ↓ tau protein hyperphosphorylation	Zhang et al., 2011
<i>Artemisia asiatica</i> Nakai ex Pamp., alkaloid from chloroform fraction of methanolic extract	Asteraceae	AChE inhibition; Aβ (25–35)-induced rat PC12 cells	↑ AChE inhibitory activity, ↓ Aβ toxicity,	Heo et al., 2000
<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst., alcoholic extract	Plantaginaceae	Male Wistar rats AD model induced by ethylcholine aziridinium ion (AF64A)	↑ Cognitive function, ↑ cholinergic neuron	Uabundit et al., 2010
<i>Cajanus cajan</i> (L.) Huth, stilbenes containing extract-fraction	Fabaceae	Aβ (25–35)-induced mice	↑ ChAT, ↑ antioxidation	Ruan et al., 2009
<i>Chamaecyparis obtusa</i> (Siebold & Zucc.) Endl., essential oil	Cupressaceae	Aβ (1–40)-induced rats	↓ Behavioral deficits, ↑ AChE inhibitory activity, ↑ memory	Bae et al., 2012a,b
<i>Crocus sativus</i> L. (saffron)	Iridaceae	Patients with mild-to-moderate AD	↑ Efficacious in mild to moderate AD	Akhondzadeh et al., 2010a
		Patients with mild-to-moderate AD	↑ Efficacious in AD, ↑ cognitive function	Akhondzadeh et al., 2010b
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, green tea catechin (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG)	Theaceae	TgCRND8 (Tg) mice	↑ Brain health, ↓ AD progression	Walker et al., 2015
		Aβ (1–42)-injected mouse, PS2 mutant AD mice	↑ Memory, ↑ α-secretase, ↓ β- and γ-secretase, ↓ Aβ	Lee et al., 2009

<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, green tea extract	Theaceae	A β (25–35)-induced PC12 cell	↓A β toxicity, ↓ROS, ↓caspase-3, ↓8-oxodG, ↓p53, ↓Bax, ↑Bcl-2, ↓NF- κ B, ↓ERK, ↓p38 MAPK	Lee et al., 2005a,b
<i>Dendrobium nobile</i> Lindl., alkaloids enriched extract	Orchidaceae	Lipopolysaccharide (LPS) induced rat brain	↓Tau protein hyperphosphorylation and ↓apoptosis	Yang et al., 2014a,b
<i>Ginkgo biloba</i> L., special extract EGb 761 and donepezil	Ginkgoaceae	AD patients with mild to moderate dementia	↑Efficacious against dementia	Mazza et al., 2006
<i>Ginkgo biloba</i> L. extract (EGb 761)	Ginkgoaceae	A β (25–35), A β (1–40) and A β (1–42) induced hippocampal primary cultured cells	↓Oxidative stress, ↓apoptosis, ↓toxicity	Bastianetto et al., 2000
EGb761, hyperbaric oxygen (HBO), and the combination HBO and EGb761	Ginkgoaceae	A β (25–35)-induced rats	↓Toxicity, ↓oxidative stress	Tian et al., 2012
EGb761 and HBO	Ginkgoaceae	A β (25–35)-induced rats	↓Toxicity, ↓oxidative stress, ↓mitochondria-mediated apoptosis signaling	Tian et al., 2013
<i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E.H. Wilson, 4-O-methylhonokiol (4-O-MH) (an extract)	Magnoliaceae	A β (1–42)-induced mice	↑Memory, ↑antioxidation, ↓glutathione, ↓p38 MAPK	Lee et al., 2011
		Tg2576 transgenic mice model of AD	↑Memory, ↓ β -secretase activity, ↑anti-inflammatory, ↓oxidative stress	Lee et al., 2012
<i>Melissa officinalis</i> L., alcohol extract	Lamiaceae	Patients with mild to moderate AD	↑Efficacious against AD	Akhondzadeh et al., 2003a,b
<i>Ptychopetalum olacoides</i> Benth. (Marapuama), standardized ethanol extract	Olacaceae	AChE inhibition in hippocampus and striatum of mice	↑AChE inhibitory activity	Figueiró et al., 2010
		AChE inhibition in rat and mice frontal cortex, hippocampus and striatum	↑AChE inhibitory activity	Siqueira et al., 2003
		A β (1–42)-induced mice	↓A β toxicity, ↓A β deposits and astrogliosis	Figueiró et al., 2011
<i>Panax notoginseng</i> (Burkill) F.H. Chen ex C.H. Chow, saponins	Araliaceae	AD rat model injected with D-galactose combined with excitatory	↑Protection of cholinergic neuron	Zhong et al., 2005
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey., [Korean red ginseng (KRG)], total powder capsule from roots	Araliaceae	Long term application in AD patients	↑Cognitive deficit	Heo et al., 2011
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey., (KRG), total powder capsule from roots	Araliaceae	AD patients	↑Efficacy against AD	Heo et al., 2008
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey., powder	Araliaceae	AD patients	↑Cognitive performance	Lee et al., 2008
<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey. (ginseng) and <i>Ginkgo biloba</i> L., extracts of ginseng and ginkgo (EGGB)	Araliaceae, Ginkgoaceae	Primary cultured neurons induced by A β (1–40)	↓Apoptosis, ↓caspase-3	Cong et al., 2011
<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb., dissolved in saline	Polygonaceae	A β (1–40)-induced rats	↑Mitochondrial membrane fluidity, ↑mitochondrial COX activity	Hou et al., 2008
<i>Pinus pinaster</i> Aiton, pycnogenol (PYC)	Pinaceae	A β (25–35)-induced PC12 cells	↓ROS, ↓A β -induced apoptosis	Peng et al., 2002a,b
<i>Salvia officinalis</i> L., alcohol extract	Lamiaceae	Patients with mild to moderate AD	↑Efficacious against AD, ↓agitation	Akhondzadeh et al., 2003a,b
<i>Tabernaemontana divaricata</i> (L.) R. Br. ex Roem. & Schult., root extract	Apocynaceae	A β (25–35)-induced mice; AChE inhibition in mice	↑AChE inhibitory activity, ↑memory	Nakdook et al., 2010
<i>Tabernaemontana divaricata</i> (L.) R. Br. ex Roem. & Schult., extract	Apocynaceae	Cerebral cortex in rats	Inhibit AChE activity, ↑neuronal activity	Chattipakorn et al., 2007
<i>Valeriana amurensis</i> P. Smirn. ex Kom., AD-effective fraction	Caprifoliaceae	A β (1–42)-induced mice	↑Cerebral cholinergic function, ↓apoptosis	Wang et al., 2014a,b,c,d,e
<i>Valeriana amurensis</i> P. Smirn. ex Kom., 50% ethanol extracts of macroporous resin group from roots and rhizomes	Caprifoliaceae	A β (1–40)-induced rat cortical and hippocampus neurons	↓ β -APP, ↓A β (1–40), ↓Caspase-3	Zuo et al., 2010
		AD rat cortical and hippocampus neurons	↓iNOS, ↓COX-2, ↓I κ B	Zhang et al., 2010a,b
<i>Vitis amurensis</i> Rupr., methanol extract from the leaf and stem	Vitaceae	A β (25–35)-induced rat cortical neurons, mice	↓A β -induced neurotoxicity, ↓dementia	Jeong et al., 2010
<i>Zataria multiflora</i> Boiss., essential oil	Lamiaceae	A β (25–35)-induced rat hippocampus	↑AChE inhibitory activity, ↑antioxidant, ↑anti-inflammatory	Majlessi et al., 2012

↑Prevented loss of/induced/enhanced/improved/increased/up regulated/elicited/promoted/restored/activated/inhibited depletion/protected.

↓Down-regulated/attenuated/decreased/declined/terminated/blocked/prevented/inhibited.

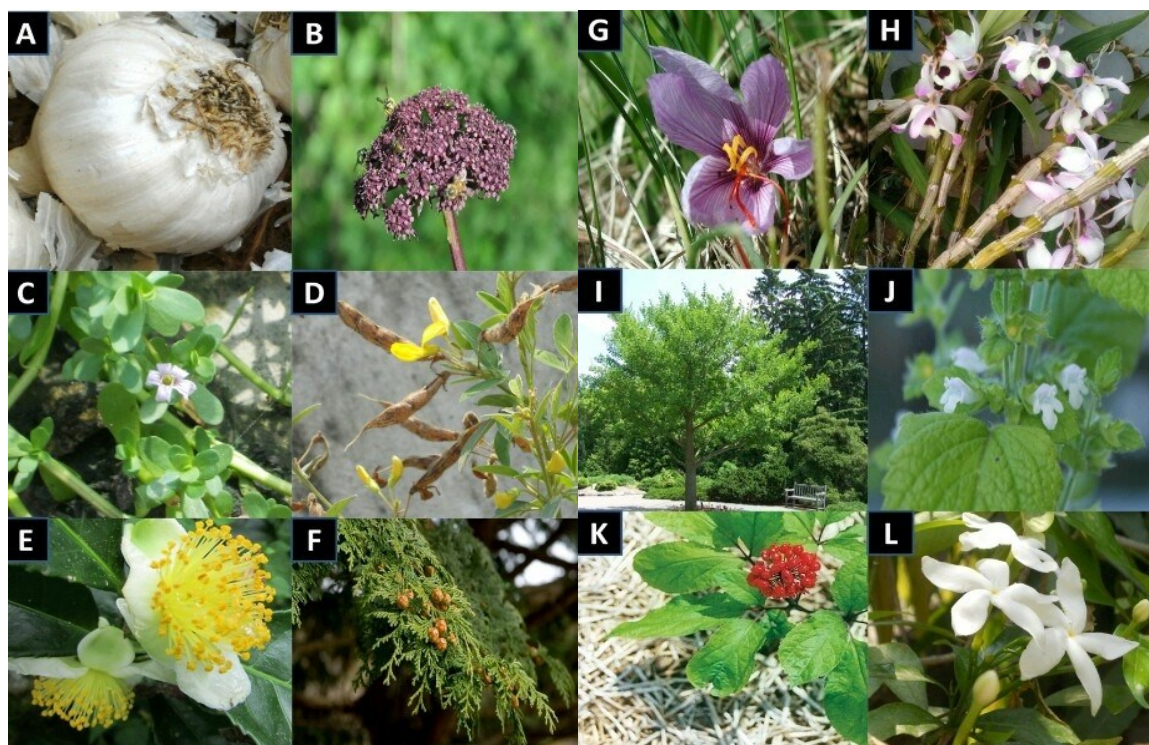


Figure 08 : Plantes médicinales signalées comme ayant des propriétés anti-MA (Dey.,2017).

A, *Allium sativum*; B, *Angelica gigus*; C, *Bacopamonnieri*; D, *Cajanuscajan*; E, *Camellia sinensis*; F, *Chamaecyparisobtusa*; G, *Crocus sativus*; H, *Dendrobtumnobile*; I, *Ginkgo biloba*; J, *Melissa officinalis*; K, *Panax ginseng* et K, *Tabernaemontanadivaricata*. (AbhijitDey., et al 2017)

3 Métabolites secondaires : les principaux contributeurs

L'utilisation des plantes dans le traitement des maladies est attribuée à leurs composés secondaires. Une énorme variété de métabolites secondaires tels que les phytostérols, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpènes, les saponines, les quinones et les polyphénols sont synthétisés exclusivement par les plantes à des fins diverses telles que la défense chimique contre les herbivores et les attaques microbiennes (Wink et al., 2005), les substances toxiques et répulsif pour les insectes, attractif pour les pollinisateurs, protection contre les photo-dommages (Chew et al., 2009). En plus de jouer un rôle majeur dans l'adaptation des plantes à leur environnement, ces molécules représentent également une source importante d'actifs pharmaceutiques. Les constituants végétaux peuvent être isolés et utilisés directement comme agents thérapeutiques ou comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou ils peuvent servir de modèles pour des composés pharmacologiquement actifs dans la synthèse de médicaments. Les méthodes de recherche générales comprennent une sélection appropriée des plantes médicinales, la préparation d'extraits bruts, le dépistage biologique, des enquêtes chimio-pharmacologiques détaillées, des études toxicologiques et cliniques, la normalisation et

l'utilisation de la fraction active comme molécule principale pour la conception de médicaments (**Wink et al., 2005**). Les métabolites secondaires sont généralement classés en fonction de leurs voies de biosynthèse. Ils comprennent les alcaloïdes, les terpénoïdes, les stéroïdes, les flavonoïdes, les composés phénoliques, les saponines, les résines, les oléorésines, les lactones et les huiles volatiles (**Gershenzon, 2002 ; Harborne, 1999 ; Skovronsky et al., 2001**). Une diversité de métabolites secondaires est produite par les plantes et les composés phénoliques constituent l'un de ses groupes les plus importants. Les phénoliques possédant au moins un cycle aromatique (C6) portant un ou plusieurs groupes hydroxyle possèdent une chimie structurale idéale pour piéger les radicaux libres. En général, les composés phénoliques agissent comme des chélateurs de métaux potentiels et inhibent la peroxydation des lipides en éteignant les radicaux libres via la formation de radicaux phénoxyles stabilisés par résonance. Les flavonoïdes sont probablement la classe la plus importante de composés phénoliques naturels et ont la capacité de donner facilement des électrons ou des atomes d'hydrogène, de sorte qu'ils peuvent directement piéger les espèces réactives de l'oxygène (**Michalak, 2006**). Il a été démontré que les flavonoïdes et les acides phénoliques ont des avantages potentiels pour la santé, l'un de leurs aspects biologiques se concentrant sur la relation entre leur activité antioxydante, en tant que pièges de radicaux libres donneurs d'hydrogène, et leurs structures chimiques (**Croft, 1998; Rice-Evans et al., 1996**). Avec l'augmentation des nouvelles technologies, certains modèles animaux et des études avec des lignées cellulaires en culture montrent que les activités observées peuvent être dues au superoxyde et au peroxyde d'hydrogène produits lors de l'auto-oxydation des polyphénols (**Apak et al., 2013 ; Chen et al., 2016 ; Chew et al., 2009 ; Tabart et al., 2009**). Les polyphénols végétaux tels que les flavonoïdes et les tanins possèdent des propriétés de piégeage des radicaux libres en raison de leur chimie structurale favorable.

En général, les composés phénoliques agissent comme des chélateurs de métaux potentiels et inhibent la peroxydation des lipides en éteignant les radicaux libres via la formation de radicaux phénoxyles stabilisés par résonance. Parmi les composés phénoliques multiples, les flavonoïdes sont probablement la classe la plus importante (**Hertog et al., 1993 ; Middleton et al., 2000**). Les alcaloïdes sont dérivés d'acides aminés produits par une grande variété d'organismes, notamment des bactéries, des champignons, des plantes et des animaux. Ils ont souvent des effets pharmacologiques et sont utilisés comme médicaments, comme drogues récréatives ou dans des rituels enthéogènes.

Ils sont utilisés comme analgésiques (codéine), neurostimulants (strychnine), anesthésiques locaux (cocaïne), antihypertenseurs (réserpine), dépresseurs cardiaques (quinine) ou antileucémiques (vincristine) (**Manske et Holmes, 2014 ; Pelletier, 1999 ; Shi et al., 2014**).

3.1 Biomolécules neuroprotectrices : rôle possible contre la pathogenèse de la MA

Les métabolites secondaires des plantes, soit dans des extraits bruts, soit sous forme de produits phytochimiques, sont connus pour être des neuroprotecteurs et des nootropiques éprouvés qui agissent comme des activateurs de l'activité du système SNC et des promoteurs des fonctions du cerveau humain (Kennedy et Wightman, 2011). Les composés phytochimiques servent également comme un modèle pour la synthèse des drogues (Howes and Houghton, 2012).

Le tableau 3 représente une liste des composés phytochimiques anti-MA. La figure 09 représente les structures chimiques des composés phytochimiques anti-MA dessinés à l'aide de la libre base de données de structures chimiques (www.chemspider.com).

Tableau 3 : Activité anti-MA des composés naturels d'origine végétale.

Compound	Source plant	In-vitro/in-vivo models	Mode of action	References
1-O-acetyllycorine and other alkaloids	Amaryllidaceae family members	AChE inhibition	↑AChE inhibitory activity	Elgorashi et al., 2004
4',5-dihydroxy-3',6,7-trimethoxyflavone	<i>Artemisia asiatica</i> Nakai ex Pamp. (Asteraceae)	Aβ-induced PC12 cells	↓Aβ toxicity, ↓oxidative stress	Heo et al., 2001
α-Iso-cubebenol	<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill. (Schisandraceae) fruit	Aβ (1-42)-induced murine primary microglia and BV-2 murine microglia cell lines	↓Neuroinflammation ↓NF-κB/inhibitor of κBα and MAPK	Park et al., 2014a,b,c,d,e
α-Onocerin (a triterpenoid)	<i>Lycopodium clavatum</i> L. (Lycopodiaceae)	AChE inhibition	↑AChE inhibitory activity	Orhan et al., 2003
Acteoside (phenylethanoid glycoside)	Many plants	Aβ (25-35)-induced SH-SY5Y cells	↓Aβ toxicity, ↓ROS	Wang et al., 2009
Apigenin (flavone)	Many plants	APP/PS1 double transgenic AD mice	↑ Learning and memory, ↓Aβ burden, ↓oxidative stress ↑ERK/CREB/BDNF pathway	Zhao et al., 2013a
β-Asarone	An active component of the <i>Acori graminei</i> rhizome (AGR)	copper-induced SH-SY5Y cells PC12 cells and primary cultures of cortical neurons treated with Aβ (1-40) or Aβ (1-42) peptide; AβPP/PS1 mice	↑Antioxidation, ↑mitochondrion protection, ↓MAPK signaling ↓Apoptosis, ↑CaMKII-α/p-CREB/Bcl-2 pathway	Zhao et al., 2013b Wei et al., 2013
Baicalein and baicalin (flavonoids)	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi (Lamiaceae)	↓Aβ-induced PC12 cells	↓Aβ-induced toxicity	Heo et al., 2004a,b,c
Bellidin, bellidifolin, bellidin 8-O-beta-glucopyranoside (norswertianolin), bellidifolin 8-O-beta-glucopyranoside (swertianolin) [xanthones]	<i>Gentiana campestris</i> L. (Gentianaceae) leaves	AChE inhibition	↑AChE inhibitory activity	Urbain et al., 2004

catalpol (iridoid glycoside)	<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) Libosch. ex Fisch. & C.A. Mey. (Orobanchaceae)	A β (1–42)-induced cortical neuron-glia cultures	↓A β toxicity	Jiang et al., 2008
Cryptotanshinone (diterpene)	<i>Salvia miltiorrhiza</i> C.Y. Wu (Lamiaceae)	A β (1–42)-induced primary cortical neuron culture	↓A β toxicity	Liang et al., 2009
Cryptotanshinone	Root of <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (Lamiaceae)	A β 42-insulted SH-SY5Y cells	↓Cytotoxicity, ↓apoptosis	Mei et al., 2012
Calebin-A, curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, 1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1-heptene-3,5-dione	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	A β 40 and A β 42 in N2a mouse neuroblastoma cells expressing human SwedishA β PP (N2a-SwedA β PP)	↓A β production, ↑activation and translocation of a disintegrin and metalloproteinase-10 (ADAM10) and protein kinase C (PKC- α)	Durairajan et al., 2011
Curcumin (a diarylheptanoid)	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	A β (1–40)-induced rats	↑Spatial memory, ↑GFAP (Glial fibrillary acidic protein) mRNA in hippocampal AS (astrocytes)	Wang et al., 2013a,b,c
Curcuminoids (a mixture of bisdemethoxycurcumin, demethoxycurcumin and curcumin)	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	In-vitro and ex-vivo (frontal cortex and hippocampus) models of AChE inhibitory activity	↑AChE inhibitory activity, ↑memory	Ahmed and Gilani, 2009
Curcuminoids	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	A β infused rat model	↑Spatial memory, ↑synaptophysin expression	Ahmed et al., 2010
Demethoxycurcumin, curcuminoid mixture and demethoxycurcumin	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	A β (1–40) + IBA-infused rat model	↓Inflammation, ↓apoptosis	Ahmed and Gilani, 2011
Cynatoside B (pregnane glycosides)	<i>Cynanchum atratum</i> Bunge (Apocynaceae)	AChE inhibition, scopolamine induced mice	↑Anti-AChE, ↑anti-amnesic activities	Lee et al., 2005a,b
Decursinol, a coumarin	<i>Angelica gigas</i> Nakai (Apiaceae)	A β (1–40)-induced mice	↓Memory impairment	Yan et al., 2004
Decursinol, a coumarin	<i>Angelica gigas</i> Nakai (Apiaceae)	A β (25–35)-induced PC12 cells	↑Free radical scavenging activity, ↑MAPK signal, ↑Nrf2 activation, ↑HO-1 induction, ↓A β -induced toxicity	Li et al., 2013a,b
Galantamine (hydrobromide), alkaloid	<i>Galanthus</i> sp. (Amaryllidaceae) and others	Patients with mild or moderate AD	↑Efficacious against AD	Aronson et al., 2009
Galantamine (hydrobromide), alkaloid	<i>Galanthus</i> sp. (Amaryllidaceae) and others	Korean population with mild to moderate AD	↑Cognitive, functional, ↑behavioral symptoms	Suh et al., 2004
Genistein (isoflavone)	<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Fabaceae)	A β (25–35)-induced cultured hippocampal neurons	↓Apoptosis, ↑antioxidation	Zeng et al., 2004
Ginkgolides A or B	EGb 761 extract, from the leaves of the <i>Ginkgo biloba</i> (Ginkgoaceae) L.	amyloid-beta1–42 induced SH-SY5Y neuroblastoma cells	↓Prostaglandin E2, ↓caspase-3, ↓neurotoxicity,	Bate et al., 2004
Heishuixiecaoine A-C (germacrane-type sesquiterpenoids)	<i>Valeriana amurensis</i> P. Smirn. ex Kom. (Caprifoliaceae), roots and rhizomes	A β (25–35)-induced PC12 cells	↓A β -induced toxicity	Wang et al., 2012a,b
Huperzine A (sesquiterpene alkaloid)	<i>Huperzia serrata</i> (Thunb.) Trevis. (Qian Ceng Ta) (Lycopodiaceae)	A β (25–35)-induced rat cortical neurons	↓Apoptosis, ↓ROS, ↓caspase-3,	Xiao et al., 2002
Icariin (flavonoid)	<i>Epimedium brevicornum</i> Maxim (Berberidaceae)	A β (25–35)-induced PC12 cells	↑PI3K/Akt, ↓GSK-3 β , ↓tau protein hyperphosphorylation	Zeng et al., 2010
Isorhynchophylline	<i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq.) Miq. ex Havil. (Rubiaceae)	A β (25–35)-induced rats	↓Tau protein hyperphosphorylation and ↓apoptosis, ↓glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) activity, ↑phosphorylation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) substrate Akt (PI3K/Akt)	Xian et al., 2014a,b
L-Theanine (an amino acid)	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (green tea)	A β (1–42)-induced mice	↓A β toxicity, ↓ERK, ↓p38 MAPK, ↓NF- κ B	Kim et al., 2009
Luteolin (bioflavonoid)	Many plants	SH-SY5Y cells	↓BACE1 expression	Zheng et al., 2015
		AChE, BChE, and BACE1 inhibition	↓AChE, BChE, and BACE1	Choi et al., 2014
		AChE and BChE inhibition	↓AChE and BChE	Conforti et al., 2010
		TBI-induced A β depositing Tg2576 mice	↓ β -Amyloid deposition, ↓GSK-3 activation, ↓phospho-tau, ↓cytokines	Sawmiller et al., 2014
		Human 'Swedish' mutant APP transgene-bearing neuron-like cells, primary neurons	↓A β pathology, ↑presenilin-1 phosphorylation	Rezai-Zadeh et al., 2009

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine)	many plants	A β (25–35)-treated elder rats	↑ Learning and memory	Shen et al., 2001
		A β (25–35)-treated middle-aged rats	↓ Lipid peroxidation, ↑antioxidation, ↑ learning and memory	Shen et al., 2002
		A β (25–35)-induced rat hippocampus	↓ Proinflammatory factors, ↑ learning and memory	Shen et al., 2007
Naringenin (flavanone)	<i>Citrus junos</i> Siebold ex Tanaka (Rutaceae)	A β induced-PC12 cells, scopolamine induced mice	↓ A β toxicity, ↑ antiamnesic activity, ↑ antioxidant	Heo et al., 2004a
		AChE inhibition, scopolamine-induced mice	↑ AChE inhibitory activity, ↑ antiamnesic activity	Heo et al., 2004b
Notoginsenoside R1	<i>Panax notoginseng</i> (Burkill) F.H. Chen ex C.H. Chow (Araliaceae)	PC12 neuronal cells incubated with A β (25–35)	↑ Cell viability, ↓ oxidative stress, ↓ apoptosis, ↑ mitochondrial membrane potential, ↓ MAPK signaling	Ma et al., 2014a,b
Piceatannol (trans-3,4,3',5'-tetrahydroxystilbene)	Many plants	A β -induced PC12 cells	↑ Antioxidation, ↓ DNA fragmentation ↑ Anti-apoptotic, ↓ PARP cleavage, and ↓ activation of caspase-3	Kim et al., 2007
p-Coumaric acid	<i>Cornus officinalis</i> Siebold & Zucc. (Cornaceae) (Corni fructus)	A β (25–35)-induced PC12 cells	↓ ERK1/2 and ↓ c-Jun N-terminal kinase (JNK) phosphorylation, ↓ NF- κ B activity	Yoon et al., 2014
Piperine (alkaloid)	<i>Piper nigrum</i> L. (Piperaceae) (fruit of Thai black pepper)	Adult male Wistar rat AD models induced by AF64A (a cholinotoxin)	↑ AChE inhibitory activity, ↓ lipid peroxidation, ↑ neurotrophic effect	Chonpathompikunlert et al., 2010
Quercetin (flavonoid)	Many plants	TA β 1–40 insulted hBMECs Triple transgenic AD (3xTg-AD) mice	↑ Cell viability, ↓ LDH, ↓ ROS, ↑ SOD ↓ Extracellular β -amyloidosis, ↓ tauopathy, ↓ astrogliosis, ↑ learning and spatial memory	Li et al., 2015a,b,c Sabogal-Guáqueta et al., 2015
		Transgenic <i>Caenorhabditis elegans</i> strain CL2006 expressing human A β (1–42)	↑ Protein degradation pathways	Regitz et al., 2014
		A β (1–42)-induced primary neurons	↓ Oxidative stress	Ansari et al., 2009
		APPswe/PS1dE9 transgenic mice	↑ AMPK, ↑ cognition	Wang et al., 2014a,b,c,d,e
Resveratrol, (5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl) ethenyl] benzene-1,3-diol), a phytoalexin polyphenolic compound	Grapes and other plants	A β protein precursor/presenilin 1 (A β PP/PS1) mouse model of AD	↑ Memory, ↓ amyloid burden, ↑ mitochondrial complex IV protein, ↑ Sirtuin 1 and AMPK pathways, ↑ IL1 β and TNF	Porquet et al., 2014
		A β (25–35)-induced SD rats	↓ iNOS, ↓ A β -induced toxicity	Huang et al., 2011
Salidroside (a glucoside of tyrosol)	<i>Rhodiola rosea</i> L. (Crassulaceae)	A β (25–35)-induced SH-SY5Y human neuroblastoma cells	↓ Oxidative stress, ↑ antioxidant enzymes, ↓ Bax, ↑ Bcl-X(L), ↑ MMP, ↓ phosphorylation of JNK and p38 MAPK	Zhang et al., 2010a,b
s-Allyl cysteine (SAC)	<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae)	A β (25–35)-induced PC12 cells	↓ Memory impairments, ↓ ROS, ↓ caspase-3, ↓ PARP cleavage, ↓ A β toxicity	Peng et al., 2002a,b
s-Allyl-cysteine (SAC) and di-allyl-disulfide (DADS)	<i>Allium sativum</i> L. (Amaryllidaceae)	AD transgenic Swedish double mutant mouse model Tg2576	↑ Anti-amyloidogenic, ↑ anti-inflammatory, ↑ anti-tangle	Chauhan, 2006
Silibinin (flavonoid)	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Asteraceae) (milk thistle)	A β (25–35)-induced mice	↓ Oxidative stress, ↑ anti-inflammatory, ↑ memory, ↓ overexpression of iNOS (inducible nitric-oxide synthase) and TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) mRNA	Lu et al., 2009a
		A β (25–35)-induced mice	↓ Oxidative stress, ↑ memory	Lu et al., 2009b
Stepharanine, cyclanoline and N-methyl stepholidine (quaternary protoberberine alkaloids)	<i>Stephania venosa</i> (Blume) Spreng. (Menispermaceae), tuber	AChE inhibition	↑ AChE inhibitory activity	Ingkaninan et al., 2006a,b
Triptexanthoside C and other xanthenes	<i>Gentianaella amarella</i> subsp. <i>acuta</i> (Michx.) J.M. Gillett (Gentianaceae)	AChE inhibition	↑ AChE inhibitory activity	Urbain et al., 2008
Triphchlorolide (T4), an extract	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F (Celastraceae)	A β (1–42)-induced microglial cells	Modulation of NF-kappaB and JNK, ↓ neuroinflammation	Pan et al., 2009
Ursolic acid (UA) (3 beta-hydroxyurs-12-en-28-oic acid)	<i>Origanum majorana</i> L. (Lamiaceae)/ <i>Cornus officinalis</i> Siebold & Zucc. (Cornaceae) (Corni fructus)	AChE inhibition A β -induced PC12 cells Chinese hamster ovary cells stably expressing human CD36 (CHO-CD36)	↑ AChE inhibitory activity ↓ A β -induced toxicity ↓ A β -CD36 interactions, ↓ ROS production	Chung et al., 2001 Heo et al., 2002a,b Wilkinson et al., 2011

Ursolic acid (UA), p-coumaric acid (p-CA), and gallic acid (GA)	<i>Cornus officinalis</i> Siebold & Zucc. (Cornaceae) (Corni fructus)	A β (25–35)-induced PC12 cells	↓ ERK1/2, ↓ p-38, and ↓ JNK phosphorylation. ↓ NF- κ B activity	Yoon et al., 2014
Xanthoceraside (triterpene)	<i>Xanthoceras sorbifolia</i> Bunge (Xanthoceraceae), husk	A β (25–35)-induced SH-SY5Y cells	↓ Apoptosis, ↓ ROS, ↓ caspase-3 activity	Chi et al., 2013
Xylocoside G (XG)	<i>Itoa orientalis</i> Hemsl. (Salicaceae)	A β (25–35)-induced mice	↑ Learning and memory, ↓ A β induced toxicity	Chi et al., 2009
Zeatin	<i>Fiatoua villosa</i> (Thunb.) Nakai (Moraceae), methanol extract	A β (25–35)-induced mice	↑ Learning and memory, ↓ oxidative stress, ↓ anti-inflammatory	Lu et al., 2012a,b
z-Ligustilide (LIG) (3-n-alkylphthalide)	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels (Apiaceae), essential oil	A β -induced SH-SY5Y cells	↓ Tumor necrosis factor- α , ↓ interleukin-1 β , ↓ prostaglandin E2, ↓ A β -induced NF- κ B p65 translocation, ↓ JNK phosphorylation	Yu et al., 2012
		AChE inhibition in PC12 cells	↑ AChE inhibitory activity	Heo et al., 2002a,b
		A β (25–35)-induced rat brain	Modulation of TNF-alpha-activated NF-kappaB signaling pathway	Kuang et al., 2009

↑ Prevented loss of/induced/enhanced/improved/increased/up regulated/elicited/promoted/restored/activated/inhibited depletion/protected.

↓ Down-regulated/attenuated/decreased/declined/terminated/blocked/prevented/inhibited.

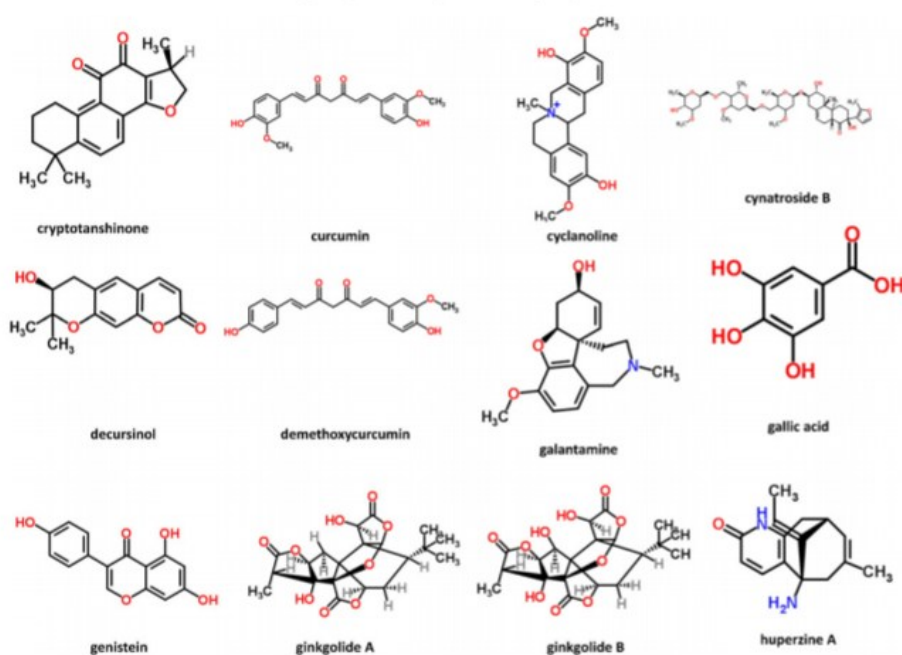


Figure 09 : les structures chimiques des composés phytochimiques anti- MA dessiner à l'aide de la libre base de données de structures chimiques (www.chemspider.com).

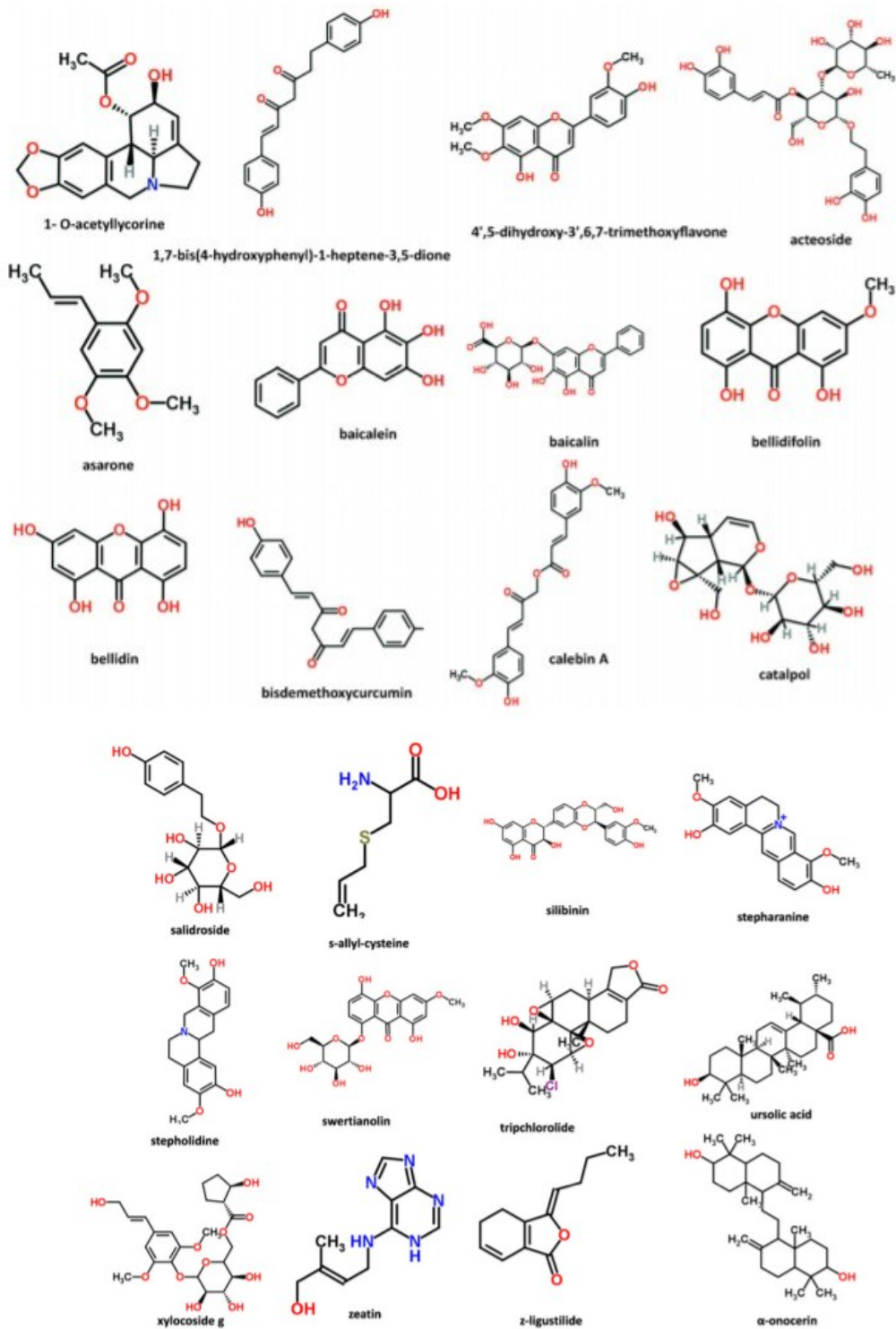


Figure 09 : (à suivre).

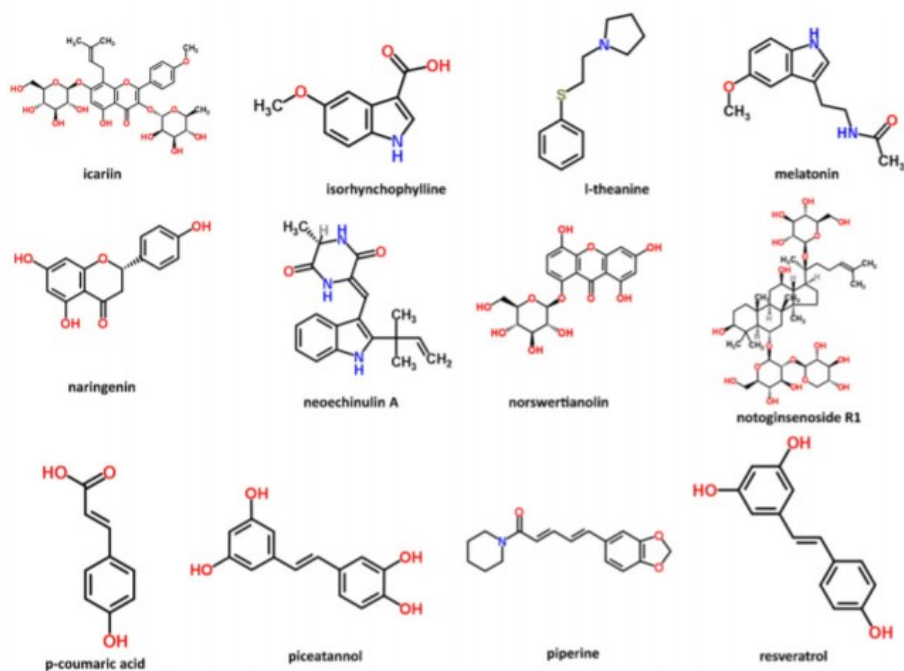


Figure 09 :(à suivre).

4 Formulations traditionnelles contre la MA

Dans un certain nombre d'essais précliniques et cliniques, diverses formulations à base de plantes traditionnelles ont également été signalées comme agents neuroprotecteurs et psychoactifs (Cheng et al.,2005) (Tableau 4).

Tableau 4 : Activité anti-MA des formulations à base de plantes.

Formules	Modèles in-vitro/in-vivo	Mode d'action	Référence
HuanglianJiedu Tang (HJDT) Jangwonhwan (médecine orientale)	Rats AD induits par Aβ Souris transgénique Tg-APPswe/PS1dE9 modèle de cellules de neuroblastome AD, SH-SY5Y	↑Mémoire, ↑état immunitaire ↓Stress oxydatif, ↓Aβ (1–42) toxicité	Fang et al., 2004 Seo et 2010a
KSOP1009 [une formulation modifiée de SuHeXiang Wan (SHXW) huile essentielle, une	Souris transgéniques de la MA, Tg-APPswe/PS1dE9, induite par Aβ (1–42) Cellules SH-SY5Y	↓Aβ, ↓mémoire, ↓apoptose, ↓ROS	Jeon et al., al., 2011b

médecine traditionnelle chinoise]			
LMK03 (une préparation modifiée de Jangwonhwan)	Souris transgénique Tg-APP ^{swe} /PS1 ^{dE9} modèle de DA	↓Aβ (1–42) et Aβ (1–40) niveaux, ↓β-plaque amyloïde déposition	Seo et al., 2010b
Naoerkang (composé de la médecine chinoise)	Rats AD induits par Aβ (1–42)	↓ Démence, ↑métalloprotéinase matricielle-9 (MMP-9), ↑apprentissage et mémoire	Li et al., 2011a, b
Naoyikang (composé d'herbes chinoises)	Modèle de MA chez le rat induit par IBA	↑Choline acétyltransférase (ChAT)	Geng et al., 2008
SuHeXiang Wan (SHXW) (un chinois traditionnel Médicament)	Modèle de MA chez la souris induite par Aβ (1–42) et Cellules SH-SY5Y	↓ (1–42) toxicité, ↑mémoire, ↓JNK, ↓p38, ↓tau phosphorylation, ↓apoptose, ↓ROS, ↓HO-1 et ↓Nrf2	Jeon et al., 2011a
Tong Luo Jiu Nao (TLJN) [une formule chinoise moderne (composé de ginsénoside Rg1 et de géniposide)]	Souris transgéniques mutantes suédoises APP (APP23) Rats AD induits par Aβ (25–35)	Tong Luo Jiu Nao (TLJN) [une formule chinoise moderne ↓Aβ, ↓β-sécrétase 1 (BACE1) protéine, ↓β-sécrétase complexe	He et al., 2013
Trasina (une formulation ayurvédique à base de plantes)	Colchicines et modèle de rat induit par IBA	↑nootropique effet	Liu et al., 2011 Bhattacharya et Kumar, 1997

↓ atténué/diminué/refusé/bloqué/empêché/inhibé.

5 Les plantes médicinales ciblant la protéine Aβ₁₋₄₂ : une stratégie pour le traitement de la MA

La découverte et le développement de médicaments pour la maladie d'Alzheimer sont très difficiles (Cummings et al., 2019). Les médicaments à base de petites molécules ont attiré l'attention dans le traitement de diverses maladies, car ils peuvent être capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. Plusieurs efforts ont été faits pour identifier différentes classes de petites molécules qui ciblent les peptides bêta-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer (pourraient inhiber l'agrégation des fibrilles amyloïdes-bêta neurotoxiques et déstabiliser les fibrilles amyloïdes-bêta) (Man et al., 2011). Ainsi, l'utilisation de médicaments à petites

Molécules pour déstabiliser et prévenir l'agrégation des protéines bêta-amyloïdes mal repliées est l'une des stratégies thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (Ross et Poirier, 2004).

Comme mentionné précédemment, la stratégie thérapeutique la plus réalisable consiste à cibler les agrégats d'amyloïdes, à cet égard nombreuses plantes ont des propriétés anti-MA distinctes, qui ciblent les protéines et les peptides amyloïdes sont présentées en (tableau 5).

Tableau 5 : Plantes médicinales inhibitrices des enzymes β et γ sécrétases et d'agrégation du peptide bêta-amyloïde

Nom commun	Nom biologique	Famille	Constituantes chimiques	Parties	Extrait	Utilisation traditionnelle	Effets secondaires	Références
Kalmegh	<i>Andrographis paniculata</i>	Acanthacées	Inconnue	Aérien	éthanol	Hépatite aigue, méningite, choriocarcinome, paludisme et de nombreuses autres affections inflammatoires aigue	Perte d'appétit, diarrhée, vomissements, éruption cutanée, maux de tête, nez qui coule et fatigue	Serrano et al, 2014., Mukherjee et al, 2007
Safran	<i>Crocus sativus</i>	Iridacées	Crocine et crocétine	Fleurs	éthanol	Propriétés antinociceptives et anti-inflammatoires, réduisent l'athérosclérose, protègent les lésions myocardiques de fram	Bouche sèche, anxiété, étourdissements, somnolence, nausées, changement d'appétit, maux de tête	Pitsikas., 2015
Chrysanthème	<i>Chrysanthemum indicum</i>	Asteracées	3,5-diarylpyrazole	Fleurs	95 % éthanol	Anti-inflammatoire, tonique sanguin, dépuratif, fébrifuge et vulnéraire	Fréquence indéterminée	Wu et al., 2015
Gotu kola	<i>Centella asiatica</i>	Ombellifères	Asiaticosides	Plante entière	Aqueux	Démence	Nausées, étourdissements, lésions hépatiques	Soumyanath et al, 2012., Dhanasekaran et al, 2009
Jacinthe du désert	<i>Cistanche tubulosa</i>	Orobanchacées	Echinacoside et actéoside	Plante entière	Aqueux	traiter l'oubli	Sans danger	Wu et al., 2014
Thé	<i>Camellia sinensis</i>	Theacées	Inconnue	Feuilles	L'eau	soulager la fatigue mentale et physique, antioxydant	Constipation, rythme cardiaque irrégulier	Moniruzzaman et al., 2015
Cinnamon	<i>Cinnamon cassia</i>	Lauracées	Inconnue	Aboyer	Tampon phosphate aqueux	Diabète, diarrhée, nausées, haleine de lit, asthme, indigestion	Foie et lésions rénales à fortes concentrations	Fraydman et al., 2011
L'hydrocotyle indienne	<i>Centella asiatica</i>	Apiacées	Inconnue	Plante entière	Eau et éthanol	Perte de mémoire, rhumatismes et arthrite	Dermatite	Soumyanath et al., 2012

<i>Ginkgo</i>	<i>Ginkgo biloba</i>	<i>Ginkgoacées</i>	Ginkgolides	Feuilles et graines	Ethanol	Troubles respiratoires, améliorer la perte de la mémoire	Somnolence, maux de tête, problèmes oculaires, bouche sèche, étourdissements	Shi et al., 2010
<i>Mu Dan Pi</i>	<i>Paeonia suffruticosa</i>	<i>Paeoniacées</i>	1, 2, 3, 4, 6-penta-Ogalloyl et ad-glucopyranose	Herbe	Eau, 100 % méthanol, et 99.5% éthanol	Pour traiter les troubles inflammatoires et péritétiques	Inconnue	Fujiwara et al., 2009
<i>Vigne Gambir</i>	<i>Uncaria hynchophylla</i>	<i>Rubiacées</i>	Ester triterpénique et acides uncariniques acides C et D	Tige	éthanol	Soulager les maux de tête, les étourdissements, les tremblements et les convulsions induites par l'hypertension	Inconnue	Xian et al., 2012
<i>Adrak</i>	<i>Zingiber officinale</i>	<i>Zingiberacées</i>	Composé phénolique	Rhizomes	Aqueux	Propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes	Sensation de brûlure dans l'estomac et irritation, TA élevée	Ahmeda et al., 2014., Mahdy et al., 2014., Mohd Sahardi et Makpol, 2019
<i>Angélique Chinoise</i>	<i>Angélique dahurica</i>	<i>Apiacées</i>	Inconnue	Racine	chloroforme	Traiter les maux de tête, les saignements, les troubles menstruels et les névralgies	Non utilisé pendant la grossesse	Marumoto et Miyazawa., 2010
<i>Hop</i>	<i>Humulus lupulus</i>	<i>Cannabacées</i>	Inconnue	Fleurs	Éthanol	Sédatif, stimule la digestion, insomnie, anti-anxiété	Dépression	Sasako et al., 2014
<i>Yuan Zhi</i>	<i>Yuan Zhi</i>	<i>Polygalacées</i>	Tenuigenin	Parties aériennes	Eau et éthanol	Expectorant tonique, tranquillisation, agent antipsychotique et régime fonctionnel pour améliorer la mémoire	Aucun effet secondaire	Li et al., 2014

La plupart des plantes indiquées dans le tableau 5 pourraient constituer une excellente option thérapeutique complémentaire dans le traitement des patients atteints de la MA. Cependant, l'orientation future des remèdes à base de plantes nécessite des recherches dans une direction spécifique en utilisant des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer et une amélioration clinique supplémentaire de ces plantes.

6 Orientation future des phytothérapies

Malgré l'avancement des connaissances sur la pathologie de la MA et le développement de médicaments spécifiques, les médicaments efficaces de prévention et de modification de la maladie font encore défaut. Un tel échec est dû à des circuits neuronaux et nos connaissances limitées à leur sujet. Dans une vue de la population dense et des fonctions diverses des neurones, nous avons besoin du soin holistique pour gérer la maladie neurodégénérative liée à l'âge comme la MA. Cet examen a suggéré que la plupart des plantes indiquées dans les tableaux (1, 2, 3, 4 et 5) pourraient être utilisées en mode prophylactique ainsi que pourraient être une excellente option thérapeutique d'appoint dans le traitement des patients atteints de MA. Plus des plantes ayurvédiques sont de riches sources d'antioxydants et peuvent offrir anti-amyloïdogène, neuroprotecteur, anti-inflammatoire, et pourrait également améliorer la mémoire et apaiser les cascades neurodégénératives de la pathologie MA. Par conséquent, les herbes données sont apparemment indicatives d'être utilisées avec succès pour les patients neurologiques pour améliorer leur qualité de vie. De telles actions neuroprotectrices puissantes du médicament à base de plantes, nous inclinent à faire des études mécanistes précliniques détaillées qui manquent énormément actuellement. Les données mécanistes précliniques détaillées des médicaments à base de plantes suggérés nous offrent une excellente option pour les utiliser dans les essais cliniques et adapter leurs effets traditionnels et neuroprotecteurs dans la thérapie de la spécifiquement MA sans ou avec peu d'effets secondaires (Singh et al., 2019).

CHAPITRE 03

1 La modélisation moléculaire

1.1 Définition

La modélisation moléculaire est une technique qui combine la bioinformatique et la biophysique pour anticiper la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Il vous permet de représenter et de visualiser la structure tridimensionnelle (3D) d'une molécule en fonction du placement de ses atomes, ce qui vous aide à comprendre comment elle fonctionne, se déplace et interagit avec d'autres protéines ou molécules (ligands) (Sib. 2021 ; Warshel.1991).

1.2 Intérêt de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire a un intérêt particulier dans le domaine médico-pharmaceutique, elle permet la :

- Prédiction de la structure 3D des protéines en s'appuyant sur celle déjà connue de protéines similaires ;
- Prédiction de l'effet d'une mutation sur l'activité d'une protéine et/ou sur sa capacité à interagir avec un médicament en partant de l'étude d'un changement d'un ou plusieurs acide(s) aminé(s) sur la structure 3D d'une protéine particulièrement utilisée en absence d'information biologique ou médicale sur une mutation ;
- Conception de nouveaux médicaments « DRUG DESIGN ». Dès que la structure 3D de la protéine cible est connue, la conception d'un médicament susceptible de se loger dans le site fonctionnel de cette protéine est alors possible (Sib.,2021).

2 Le criblage virtuel

Le docking moléculaire fait partie du criblage virtuel, qui est une méthode de filtrage, plus rapide et moins coûteuse que les méthodes d'expérimentation in vitro, recommandée pour réduire la taille d'une banque de donnée chimique afin de ne garder que les composés d'intérêt thérapeutique (Khadidja M et Ikram L.,2019).

Il existe deux formes de criblage virtuel :

- Le criblage à base de ligands : est basé sur la connaissance des ligands qui ont une activité thérapeutique sur la cible. Ces ligands peuvent donc être utilisés comme point de départ pour identifier d'autres composés ayant des caractéristiques d'activité similaires aux ligands connus de la cible.
- Le criblage basé sur la structure : repose sur la disponibilité de la structure 3D de la cible biologique et s'effectue par des méthodes d'amarrage moléculaire (le docking moléculaire) (Teniou et Bensagueni., 2012).

Le criblage virtuel par docking moléculaire est une nouvelle approche visant à simuler l'affinité d'un très grand nombre de ligands pour une cible thérapeutique donnée, plus simple à

mettre en place, plus rapide à un coût bien moindre que les criblages expérimentaux. Aujourd'hui, ces approches sont devenues des étapes indispensables et cruciales dans de nombreux programmes de découverte de médicaments. Les industries pharmaceutiques consacrent près de 10% de leur budget à la recherche sur les médicaments assistés par ordinateur (Chekiri et Talbi., 2017).

2.1 Définition du docking moléculaire

Le docking ou l'amarrage moléculaire est l'étude *in silico* de nombreux mécanismes et interactions qui se produisent lorsque deux molécules semblent être amarrées. L'objectif est de comprendre comment ces molécules interagissent (Teniou et Bensegueni., 2012). Il s'agit d'une technique informatique (computationnelle) qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure d'une protéine (Verdonk et al., 2003).

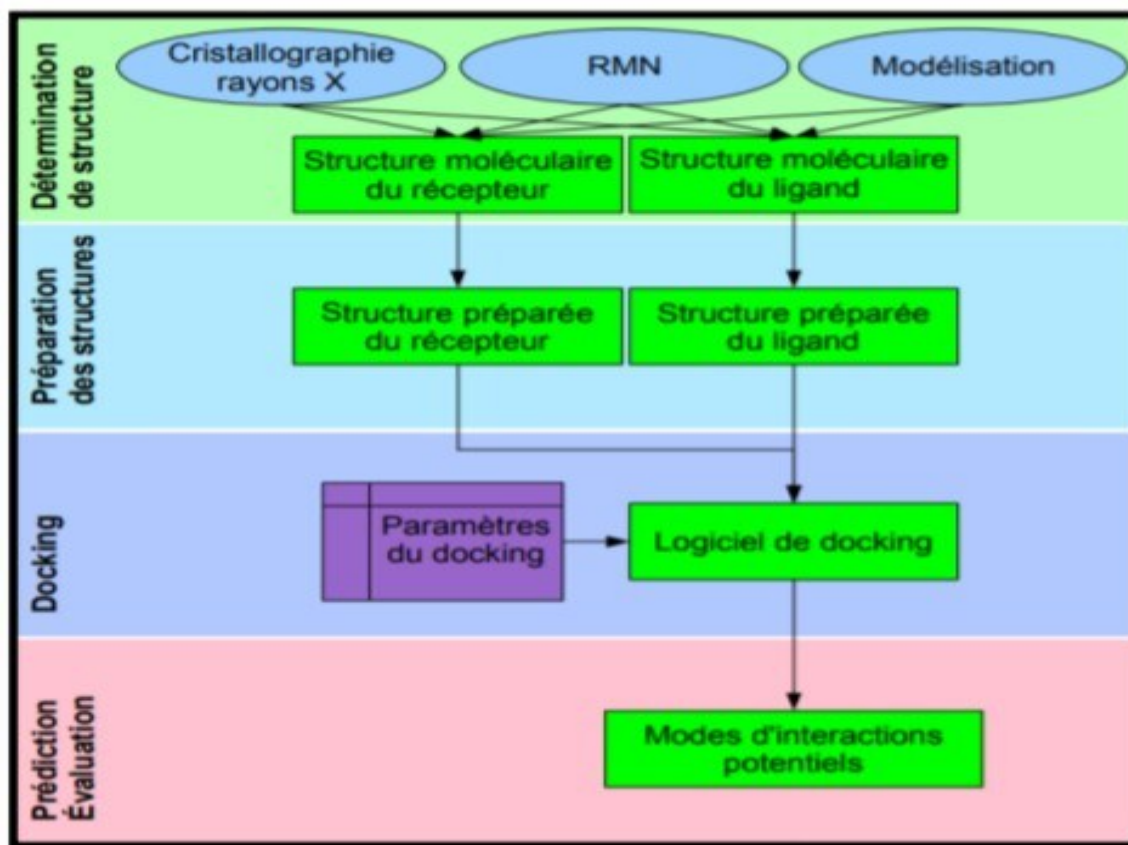


Figure 10 : Étapes typiques d'un docking (Aurélien Grosdidier., 2007).

2.2 Intérêt du docking moléculaire

Le docking vous permet d'anticiper l'impact biologique d'un grand nombre de composés en peu de temps, puis de sélectionner un plus petit nombre de molécules à fabriquer ou à tester sur une cible spécifique.

Son rôle principal est d'examiner et de prévoir les interactions possibles entre le ligand et les acides aminés qui composent la structure de la cible. Il vous permet également de prévoir la forme la plus désirable du ligand dans son récepteur (Khadidja et M Ikram L.,2019).



Figure 11 : Intérêt du docking moléculaire (Khadidja et M Ikram L.,2019).

2.3 Applications du docking moléculaire

La prédiction du mode d'interaction est l'utilisation la plus ancienne, tandis que l'optimisation des molécules qui se lient déjà au récepteur est la plus récente.

L'interaction d'une petite molécule avec une protéine enzymatique peut activer ou inhiber l'enzyme. Si la protéine est un récepteur, l'interaction du ligand avec elle peut être agoniste ou antagoniste. Le secteur pharmaceutique est l'application la plus répandue de docking.

Le docking peut être demandé pour : l'identification des hits, l'optimisation des hits et la bioremédiation (Gaba et al.,2010).

2.4 Types de docking moléculaire

Les amarrages rigides, flexibles et semi-flexibles sont les trois types d'amarrage moléculaires

2.4.1 Le docking rigide

Au cours duquel la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides. Ainsi, seuls les degrés de liberté translationnels et rotationnels du ligand relativement au récepteur sont explorés. Cette simplification s'apparente à considérer un modèle de liaison de type "serrure-clé" où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels suite à leur interaction. Le docking rigide est généralement employé pour l'amarrage entre deux macromolécules (docking protéine-protéine ou protéine/acide nucléique structuré) pour lesquelles les degrés de liberté sont trop importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans des temps de calculs raisonnables.

2.4.2 Le docking semi-flexible

Où seule la flexibilité du ligand est traitée, le récepteur restant rigide. Ainsi, l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand s'ajoutent aux explorations translationnelles et rotationnelles. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand.

2.4.3 Le docking flexible

Qui considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur. Les degrés de liberté conformationnels de ce dernier peuvent être limités à certaines chaînes latérales ou bien considérés également des mouvements plus larges impliquant par exemple les différents arrangements possibles entre domaines d'une protéine. Ce type de docking représente une approche plus réaliste en considérant des modèles de liaison du ligand au récepteur de type "ajustement induit" et/ou "sélection conformationnelle". En revanche, l'exploration de l'ensemble des degrés de liberté du ligand et du récepteur implique des difficultés importantes liées au temps de calculs nécessaires pour exploiter le docking flexible efficacement.

Les approches de docking semi-flexible ou flexible sont plus généralement appliquées à la modélisation d'interaction entre protéines et petites molécules (Chevrollier .,2021).

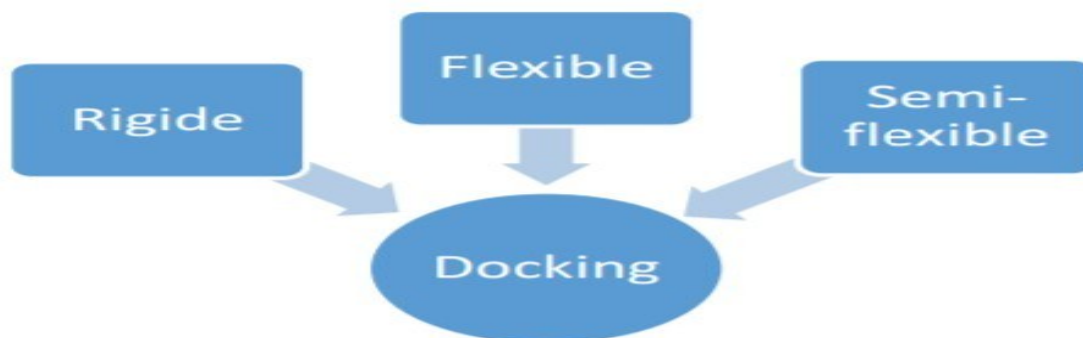


Figure 12 : Types de docking (Chevrollier .,2021).

2.5 Outils du docking moléculaires

2.5.1 Le récepteur

Trois méthodes expérimentales permettent aujourd'hui de déterminer la structure des récepteurs : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. Cette dernière technique est responsable de la majorité des structures issues d'une base de données de structures appelée la Protéine Data Bank (PDB).

Elle contient plusieurs de milliers de structures protéiques obtenues soit par cristallographie aux rayons X, soit par RMN (Fortuné.,2006). Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une protéine avec des séquences similaires, la modélisation par homologie intervient afin de construire la structure 3D de la cible souhaitée (Krid .,2008).

2.5.2 Le ligand

En docking moléculaire, le choix du ligand est une étape très importante. Ce choix doit être pertinent en raison de la spécificité du site actif de la cible évitant de tester inutilement des molécules.

Pour un docking moléculaire, le ligand doit être également sous forme 3D. A présent, il existe deux moyens pour obtenir la structure chimique d'un ligand donné : La première souvent d'aspect commercial, est constituée de bases de données de structures chimiques appelés chimiothèques ou espaces chimique .Le second moyen consiste à utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2....etc.) grâce à des logiciels de construction moléculaire tels que chemDraw, Arguslab, Titan ou Sybyl...etc (Bensegueni.,2007).

2.6 Programmes de docking moléculaire

2.6.1 Autodock

L'étape de docking moléculaire est réalisée grâce au sous-programme AutoDock, est une suite d'outils de docking automatisés. Il est conçu pour prédire comment de petites molécules, telles que des substrats ou des médicaments candidats, se lient à un récepteur de structure 3D connue. On utilise deux logiciels d'autodock :

Auto Dock Vina : est une nouvelle génération de logiciel d'accueil du MGL (Molecular Graphics Laboratory) (http://autodock.scripps.edu/index_html/?searchterm=autodock).

Dérivé d'AutoDock4 comme son nom l'indique, qui a également été développé par le groupe d'Arthur J. Olson au "Scripps Research Institute" (<http://autodock.scripps.edu/>) (Trott et Olson.,2010). Il réalise des améliorations significatives de la précision moyenne des prédictions de mode de liaison, 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.

Auto dock Tools : Permet entre autres de définir quelles liaisons seront traitées comme rotatives dans le ligand et d'analyser les ancrages (http://autodock.scripps.edu/index_html/?searchterm=autodock).

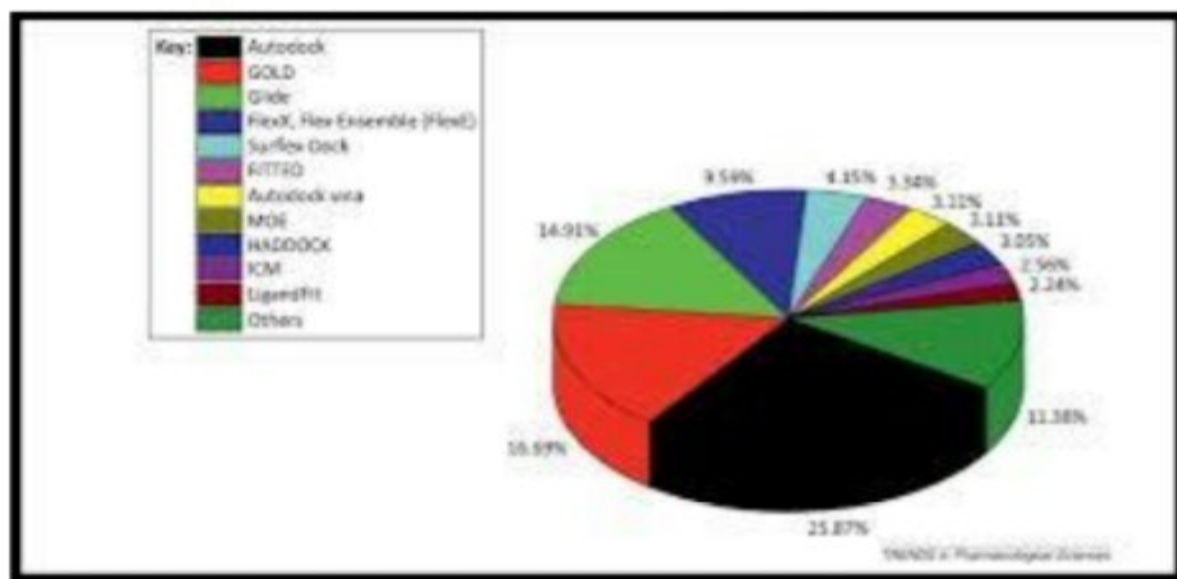


Figure 13 : Schéma représente que l'AutoDock est la plus utilisé (<https://www.google.com/search?q=autodock>).

2.6.2 PubChem

PubChem est la plus grande collection au monde d'informations chimiques librement accessibles. Recherchez des produits chimiques par nom, formule moléculaire, structure et autres identifiants. Trouvez des propriétés chimiques et physiques, des activités biologiques, des informations sur la sécurité et la toxicité, des brevets, des citations de la littérature et plus encore. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

2.6.3 PDB :(protein-data-bank)

La protéine Data Bank (PDB) est l'unique archive mondiale de données structurales de macromolécules biologiques. Il comprend des données obtenues par cristallographie aux rayons X et spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) soumises par des biologistes et des biochimistes du monde entier. Actuellement, PDB est sous la tutelle de la WorldwideProteinDataBank (**wwPDB**), un réseau de quatre organisations – ResearchCollaboratory for Structural Bioinformatics (**RCSB**) **PDB** <https://www.rcsb.org/> (**Kerboua Laouar et Kerrouchi.,2021**).

2.7 Étapes de docking moléculaire

Le docking peut se décliner en deux étapes successives (bien qu'elles soient souvent corrélées) : premièrement, le docking proprement dit puis l'étape de scoring.

2.7.1 Docking proprement dit (l'échantillonnage)

C'est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine à la recherche des conformations du ligand apte à établir des interactions idéales avec le récepteur.

2.7.2 Scoring

C'est l'étape de classement, elle permet d'évaluer les conformations obtenues lors de la première étape par le calcul de l'énergie libre qui résulte du passage du ligand et de la protéine de la forme libre vers la formation d'un complexe.

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur, c'est uniquement une estimation de l'affinité entre le ligand et la protéine et non pas de l'activité. Une fonction de score doit être efficace et sélective, elle doit diriger la recherche en fournissant un gradient d'énergie, et identifier le mode d'interaction correct parmi un ensemble de leurs (Saoussen ML., 2016).

2.8 Fonction de score

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe (Arrault., 2007).

2.9 Redocking

Le processus par lequel un ligand est pris de la structure d'un complexe de celui-ci avec un récepteur, et ancré à la forme "induite-fit" du récepteur. Ceci est souvent effectué pour vérifier que les paramètres du docking spécifiés dans le fichier d'entrée pour la méthode du docking sont raisonnables et capables de récupérer la structure et les interactions d'un complexe connu (<https://autodock.scripps.edu/faqs-help/glossary/redocking>).

La technique de simulation du docking moléculaire est validée en utilisant les paramètres suivants :

- Énergie de liaison : La méthode de simulation du docking moléculaire est initialement validée sur la base de l'énergie de liaison obtenue. La plage prédéfinie d'énergie de liaison doit être comprise entre -5 et -15 kcal / mol.
- Méthodes de superposition ou similarité des acides aminés : Une validation supplémentaire de la méthode du docking moléculaire est effectuée par la méthode de superposition. La conformation ancrée du ligand lié doit être impeccablement superposée en référence à la conformation bioactive du ligand présent dans la structure cristalline de la protéine téléchargée.
- RMSD La déviation quadratique moyenne si le ligand ancré affiche <2.0 Å. Valeur RMSD (root-mean-square derivation) avec le ligand cristallographique, il est considéré comme un amarrage réussi.

2.10 Les interactions Protéine- ligand (complexe protéine-ligand)

La reconnaissance moléculaire est un critère essentiel impliquant une complémentarité spatiale entre le ligand et Son récepteur. Cette complémentarité est importante car elle permet de laisser entrer le ligand mais elle ne suffit pas pour qu'il reste au sein de la protéine. Dans ce contexte, une complémentarité chimique Protéine-ligand est indispensable faisant intervenir le plus souvent des interactions non covalentes telles que : la liaison hydrogène, ionique, hydrophobes...etc. Les liaisons non covalentes sont des qui ont lieu pour des distances plus élevées que les liaisons covalentes. Bien que ce type d'interactions soit énergétiquement beaucoup plus faible par rapport à une liaison covalente (C-C ou C-N par exemple), leur portée est bien plus grande car assurant l'évolution des biomolécules, et notamment les changements conformationnels. En effet, les liaisons non covalentes peuvent être créées et rompues plus facilement.

Les liaisons hydrogènes

Cette liaison intervient lorsqu'un atome d'hydrogène lié à un atome électronégatif (le donneur) est attiré par un autre atome électronégatif (l'accepteur). Elle agit à très courte distance (0,8 à 2,8 Å). Les liaisons hydrogènes sont peu nombreuses et s'adaptent très bien à la flexibilité.

Les interactions de Van Der Walls

Elles résultent de l'interaction des nuages électroniques de deux atomes adjacents conduisant à la Présence d'une force attractive pour des distances de 3-4 Å. Les interactions de Van Der Walls sont généralement faibles. Leur importance provient du nombre cumulé de liaisons créées.

Les interactions hydrophobes

Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent donc pas s'hydrater, pour cette raison, on les nomme substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance qu'ont ces groupes à se rassembler par coalescence.

Les interactions électrostatiques

Sont des liaisons ioniques faibles résultant de l'interaction entre dipôles de charges opposées et conduisant à la création d'une force attractive.

Partie Pratique

Matériels

Et

Méthodes

1 Matériels

1.1 Spécifications de matériels

Les calculs pour les amarrages moléculaires ont été effectués sur un système d'exploitation Lenovo Intel (R) Pentium (R) CPU 2020M à 2,40 GHz, RAM : 4,00 Go et Windows 7.

1.2 Spécifications de logiciels

La structure de la protéine (récepteur ou cible) a été obtenue à partir du site (<https://www.rcsb.org>). Pour les études d'amarrage moléculaire, l'outil AutoDockVina a été utilisé (<https://vina.scripps.edu/>). Pour la vérification de l'amarrage, Discovery StudioVisualiser a été téléchargé à partir du site (<https://www.3dsbiovia.com>).

2 Méthodes

2.1 Préparation de récepteur ($A\beta_{1-42}$)

La structure de la protéine amyloïde-bêta ($A\beta_{1-42}$) (PDB ID : 1IYT) a été téléchargée à partir de la banque de données des protéines (PDB) (<http://www.rcsb.org>).

En utilisant le programme AutoDockTools-1.5.6, toutes les structures cristallines ont été préparées en supprimant les ligands et les molécules d'eau existants et en ajoutant des atomes d'hydrogène manquants et cela par l'utilisation d'un programme AutoDockTools-1.5.6 (ScrippsResearch Institute, La Jolla, CA).

Finalement on récupère la structure protéique préparée pour le docking moléculaire.

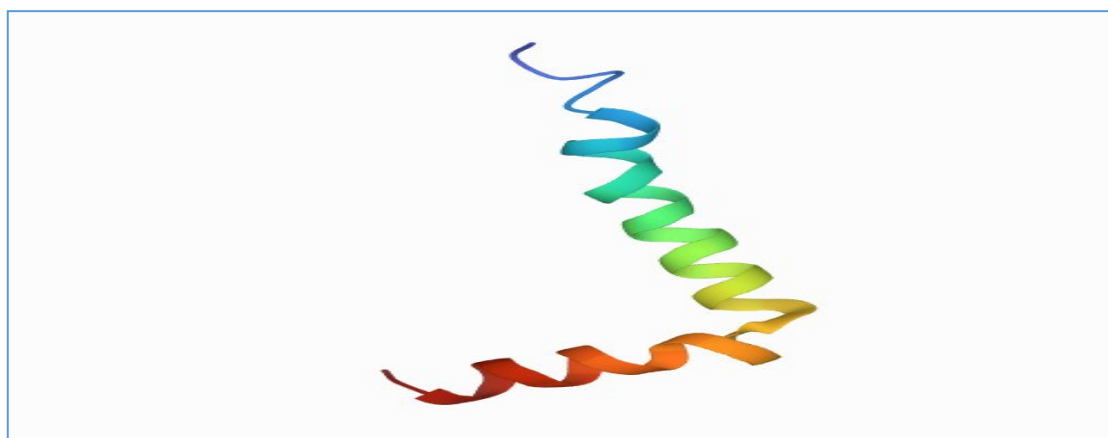


Figure 14 : Chaîne (α) de la protéine $A\beta_{1-42}$ (<http://www.rcsb.org>).

Tableau 06 : les caractéristiques d'A β ₁₋₄₂

Protéine	Code PDB	Les chaînes	Longueur de la séquence	Molécule
A β ₁₋₄₂	1IYT	α	42	Amyloïde de la maladie d'Alzheimer

2.2 Préparation des ligands

Dans notre partie pratique, nous avons proposé 19 composés naturels d'origine végétale comme ligands.

La procédure de préparation de ces ligands comprenait plusieurs phases des conversions, des corrections, des variations structurelles, d'élimination et d'optimisation.

Les structures des ligands utilisées dans ce travail ont été dessinées à l'aide de logiciel ChemSketch, puis convertie en format 3D Mol par le logiciel Chem3D Ultra8.0 (**Mendelsohn, 2004**). Puis on réalisa la conversion des structures format PDB à partir du format 3D Mol en utilisant le logiciel AutoDock Tools-1.5.6.

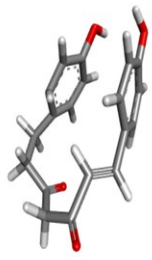
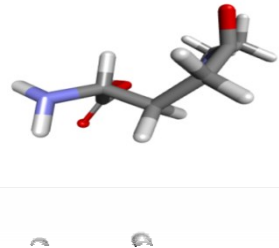
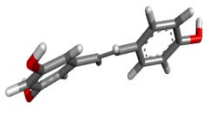
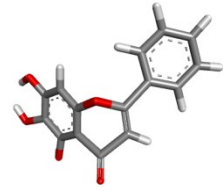
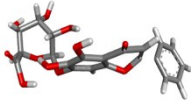


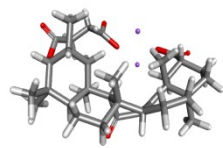
Les étapes suivantes ont été effectuées lors de la préparation des ligands utilisées :

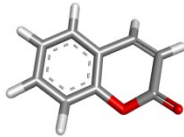
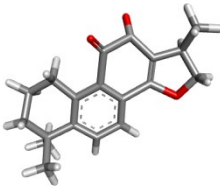
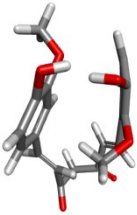
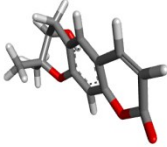
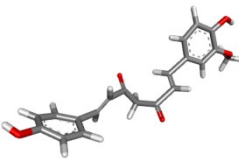
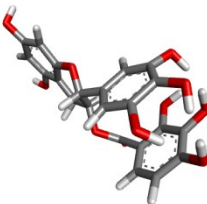
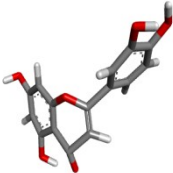
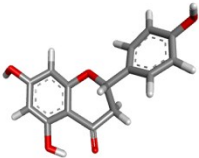
L'ajout d'atomes d'hydrogène, l'élimination des hétéroatomes, la neutralisation des groupes chargés, la génération d'états d'ionisation et de tautomères, la filtration, les chiralités alternatives, l'optimisation des géométries et les conformateurs d'anneaux à basse énergie (**Usha et al. 2013**).

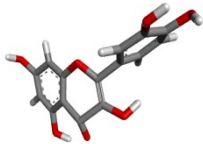
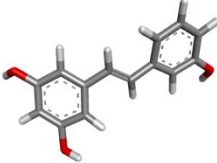
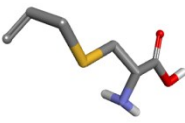
Les structures des ligands format PDB ont suite été converties à un format dockable (PDBQT) en utilisant l'outil AutoDockTools-1.5.6 (**Suri et Naik, 2012**).

Les études d'amarrage moléculaires permettent de filtrer et de cribler implicitement une base de données de composées chimiques et de prédire les liants les plus forts en fonction d'un score.

Les structures des ligands dessinés par le logiciel ChemSketch, et convertie en format 3D Mol par le logiciel Chem3D Ultra8.0 sont représentées dans les figures ci-dessous.

	
<p>Figure 15 : structure de 1,7-bis(4-hydroxyphényl)-1-héptène-3,5-dione Curcumin(adiarylheptanoïd).</p>	<p>Fi aminé) ε</p>
	
<p>Figure 17 : structure de 5-((E)-2-(4-hydroxyphényl) éthényl) benzène-1,3-diol)</p>	<p>Figure 18 : structure de Baicalein</p>
	
<p>Figure 19 : structure de Baidecaline</p>	<p>Figure 20 : structure de Bisdéméthoxycurcumine (flavonoides)</p>
	
<p>Figure 21 : structure de Calébine-A</p>	<p>Figure 22 : structure de Cbx</p>

	
<p>Figure 23 : structure de Coumarine</p>	<p>Figure 24 : structure de Cryptotanshinone</p>
	
<p>Figure 25 : structure de Curcumine</p>	<p>Figure 26 : structure de Décursinol</p>
	
<p>Figure 27 : structure de Déméthoxycurcumine</p>	<p>Figure 28 : structure d'EGCG</p>
	
<p>Figure 29 : structure de Lutéoline (bioflavonoïde))</p>	<p>Figure 30 : structure de Narigénine (flavanone)</p>

	
<p>Figure 31 : structure de Quercétine (flavonoïde)</p>	<p>Figure 32 : structure de Resvératrolun</p>
	
<p>Figure33 : structure de s-Allyl cystéine (SAC)</p>	

3 Études d'amarrage moléculaire

La technique d'amarrage moléculaire de deux molécules dans l'espace tridimensionnel 3D est connue sous le nom de docking moléculaire (Palleti et al., 2011; Ladokun et al., 2018). Un dock standard stable a été utilisé comme option par défaut afin d'obtenir un dock précis.

Les meilleures poses de ligands ont été sélectionnées en fonction de leur meilleure conformation qui donne les liaisons les plus faibles en énergie libre (Kandeel et Kitade, 2013).

AutoDockVina été utilisé pour filtrer les surfaces de liaison de peptide A β ₁₋₄₂ et déterminé les affinités de liaison des ligands suivants : (1,7-bis(4 hydroxyphényl)-1-heptène-3,5-dione , 1-Théanine (un acide aminé), 5-((E)-2-(4-hydroxyphényl)éthényl)benzène-1, Baicalein ,Baidecaline(flavonoïdes), Bisdéméthoxycurcumine, Calébine-A, Cbx, Coumarine, Cryptotanshinone, Curcumine, Décursinol, Déméthoxycurcumine, EGCG, Lutéoline (bioflavonoïde), Narigénine(flavanone), Quercétine (flavonoïde), Resvératrolun et s-Allyl cystéine (SAC)) à la protéine (A β ₄₂).

Discovery Studio Visualizer été utilisé pour visualiser les interactions moléculaires.

4 Grid Box d'A β ₁₋₄₂

Afin d'effectuer une recherche conformationnelle du ligand au sein du site actif d'une structure protéique, les codes de docking moléculaires doivent définir cet espace. C'est ce qu'on appelle le GRID BOX.

Dans notre travail, cette boîte a été déterminée par les coordonnées suivantes : X= 126, Y=74, Z=126.

Ces informations sont ainsi sauvegardées dans un fichier texte qui est nécessaire et obligatoire pour effectuer le calcul de docking.

La figure suivante montre bien la boîte où s'effectue l'amarrage moléculaire de la protéine A β ₁₋₄₂, qui ne possède aucun ligand de référence.

En se basant sur les travaux de Nur Hana Faujan et al, 2019. La boîte de simulation a été retenue, voir figure 32. Le site actif de l'entrée 1IYT est définie ainsi par les paramètres suivants : centre de la boîte est déterminé par les coordonnées X =00, Y =00, Z =00.

Les dimensions sont : 126*74*126, espacement : 0,276 Å.

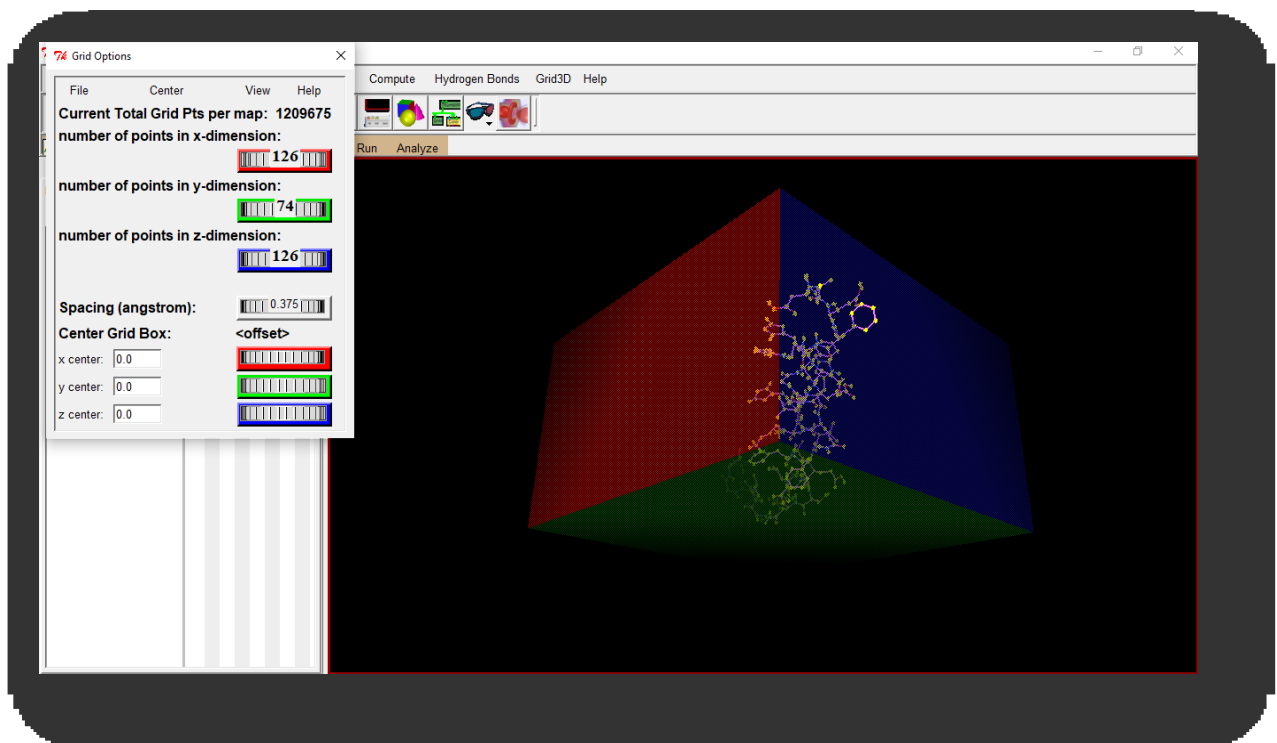


Figure 34 : Sélection des acides aminés et GRID BOX d'A β ₁₋₄₂.

L'étape suivante c'est l'exécution des instructions pour calculer l'affinité entre les différents types d'atomes de la protéine et les ligands.

```
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #
#                                                           #
# O. Trott, A. J. Olson,                                    #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and    #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461                                                    #
#                                                           #
# DOI 10.1002/jcc.21334                                     #
#                                                           #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.   #
#####

WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Output will be Ligand Prepared_out.pdbqt
Detected 2 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |  affinity | dist from best mode
      | (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -6.6   |    0.000   |    0.000
  2   |    -6.6   |    1.427   |    2.157
  3   |    -6.4   |    1.689   |    2.317
  4   |    -5.6   |   12.733   |   14.519
  5   |    -5.6   |   16.751   |   21.017
  6   |    -5.4   |   17.808   |   21.732
  7   |    -5.4   |   16.366   |   22.155
  8   |    -5.2   |   15.667   |   19.982
  9   |    -5.2   |   19.095   |   22.586
```

Figure 35 : l'exécution des calculs de docking moléculaire

Et dans la dernière étape, nous visualisons les interactions moléculaires par Discovery Studio Visualiser.

*Résultats et
Discussion*

1 Simulation de docking moléculaire

Notre démarche consiste à effectuer un amarrage moléculaire de 19 ligands naturels d'origine de plantes est considérées parmi les meilleurs composés naturels d'origine végétale qui ont été prouvées une capacité inhibitrice du peptide amyloïde bêta $_{1-42}$ dans des études in vitro et in vivo, où leurs énergies de liaison ont été calculées dans cet étude.

Lorsque l'énergie de liaison d'amarrage est plus bas (plus faible), l'affinité de liaison pour cette cible est la plus élevée.

1.1 Analyse de docking moléculaire

Dans cette étude, AutoDock Vina a été utilisé pour estimer le mode correspond à l'affinité de liaison entre les ligands et les protéines.

Les affinités de liaison obtenues dans le meilleur mode sont indiquées dans le tableau 7.

Le carbenoxolone possède la plus faible valeur d'énergie (-6.6 kcal/mol), cela indique qu'il est le complexe le plus stable et donc le meilleur inhibiteur d'agrégation du peptide amyloïde- beta $_{1-42}$ par rapport aux autres ligands.

Cryptotanshinone, Décursinol, Déméthoxycurcumine, Baidecaline, Bisdéméthoxycurcumine, Lutéoline, Baicalein, EGCG et Narigénine sont parmi les 10 composés naturels qui montrent une haute affinité de liaison au monomère $A\beta_{42}$, par rapport aux autres ligands choisi dans notre étude.

L'affinité de liaison la plus faible a été observée pour le s-Allyl cystéine (SAC).

Le tableau ci-dessous résume les valeurs des énergies des ligands calculé par l'Auto Dock Vina.

Tableau 07 : affinité de liaison des composés anti-Alzheimer avec le récepteurs 11YT.

N°	Ligand	Energie (Affinitékcal/mol)
1.	Carbenoxolone	-6.6
2.	Cryptotanshinone	-5.8
3.	Décursinol	-5.8
4.	Déméthoxycurcumine	-5.8
5.	Baidecaline (flavonoïde)	-5.7
6.	Bisdéméthoxycurcumine	-5.6
7.	Lutéoline (bioflavonoïde)	-5.6
8.	Baicalein	-5.4
9.	Epigalloatéchin -3 -GallateEGCG	-5.4
10.	Narigénine (flavanone)	-5.2
11.	1,7-bis (4 hydroxyphényl)-1-heptène-3,5-dione curcumine	-4.9
12.	5-((E)-2-(4-hydroxyphényl)éthényl) benzène-1,3diol	-4.9
13.	Quercétine (flavonoïde)	-4.9
14.	Calébine-A	-4.8
15.	Coumarine	-4.8
16.	Resvératrolun	-4.8

17.	Curcumine	-4.4
18.	1-Théanine (un acide aminé)	-3.2
19.	s-Allyl cystéine (SAC)	-2.6

2 Les interactions Protéine- ligand

Des études d'amarrage moléculaire ont été réalisées pour étudier les interactions entre les molécules naturelles anti-Alzheimer et l'Aβ₁₋₄₂.

Dans cette étape, nous avons examinés les interactions entre les dix premiers ligands et l'Aβ₁₋₄₂ en utilisant le logiciel Discovery Studio, pour connaître comment ces ligands se positionnent dans le site actif du peptide et pour déterminer des résidus du site actif formant des interactions protéine – ligand, ainsi les types de liaisons formés (hydrogène, hydrophobe, ex...).

2.1 Interaction Aβ₁₋₄₂ et le ligand N°1 : Carbenoxolone (cbx)

Le carbenoxolone forme 08 liaisons hydrogène favorable et 05 interactions hydrophobe avec le récepteur 1IYT. Le tableau 08 montre les liaisons hydrogène et hydrophobes du complexe Aβ₁₋₄₂ –Carbenoxolone.

Tableau 08 : Les caractéristiques de complexe Aβ₁₋₄₂-Cbx et le nombre de liaisons hydrogènes et hydrophobes formé dans les interactions protéine-ligands.

	Nom	Distance	Categories	types
1.	HIS14	2.68862	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
2.	HIS6	3.30802	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
3.	ASP7	3.00243	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
4.	GLU3	2.61484	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
5.	HIS6	2.50108	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
6.	ASP7	3.4067	Liaison hydrogène	Liaison carbone hydrogène
7.	HIS13	4.12234	Liaison hydrogène	Pi-Donneur d'hydrogène
8.	TYR10	3.96258	Liaison hydrogène	Pi-Donneur d'hydrogène
9.	HIS6	4.73046	Hydrophobe	Pi-Alkyl
10.	TYR10	5.40981	Hydrophobe	Pi-Alkyl
11.	TYR10	4.70371	Hydrophobe	Pi-Alkyl
12.	TYR10	4.82472	Hydrophobe	Pi-Alkyl
13.	HIS13	4.74073	Hydrophobe	Pi-Alkyl

Les liaisons hydrogène sont cruciales pour les interactions protéine- ligand.

Le carbenoxolone a obtenu la plus grande interaction en formant 08 liaisons hydrogène avec les résidus HIS14, HIS6, ASP7, GLU3, HIS6, ASP7, HIS13 et TYR 10 du récepteur 1IYT.

Comme le montre la figure 35, le carbenoxolone forme 03 liaisons hydrophobes avec le résidu TYR10 à distance de 5.40Å, 4.70 et 4.82Å, respectivement et deux autres liaisons hydrophobes avec les résidus HIS 6, et HIS 13 du récepteur1IYT à distance de 4.73Å et 4.74Å, respectivement.

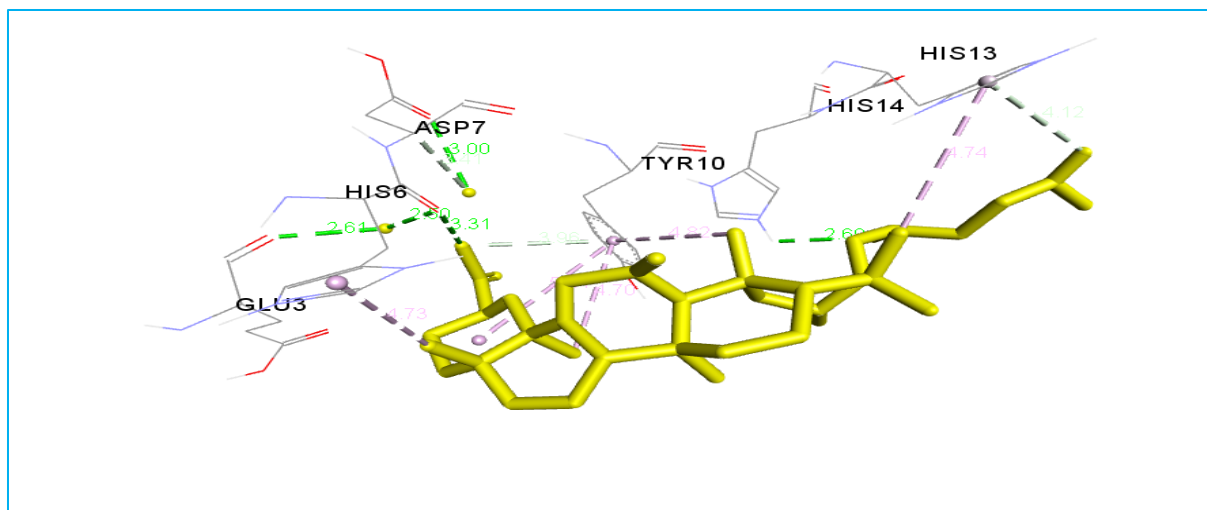
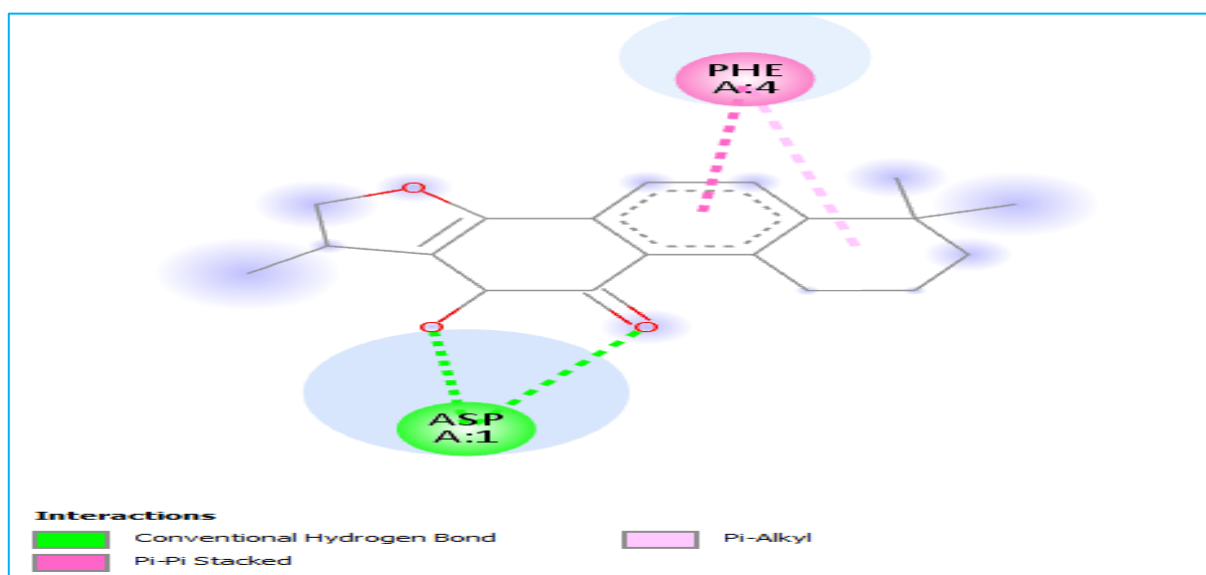


Figure 36 : structure 3D du carboxolonedocké avec le récepteur 1IYT

2.2 Interaction $A\beta_{1-42}$ et le ligand N°2 : (Cryptotanshinone)

Le Cryptotanshinone forme 04 liaisons avec le résidu TYR 10 du récepteur 1IYT :1liaison hydrogène à distance de 3.10Å, et 03 liaisons Hydrophobes à distance de 3.81, 4.12 et 4.55Å.



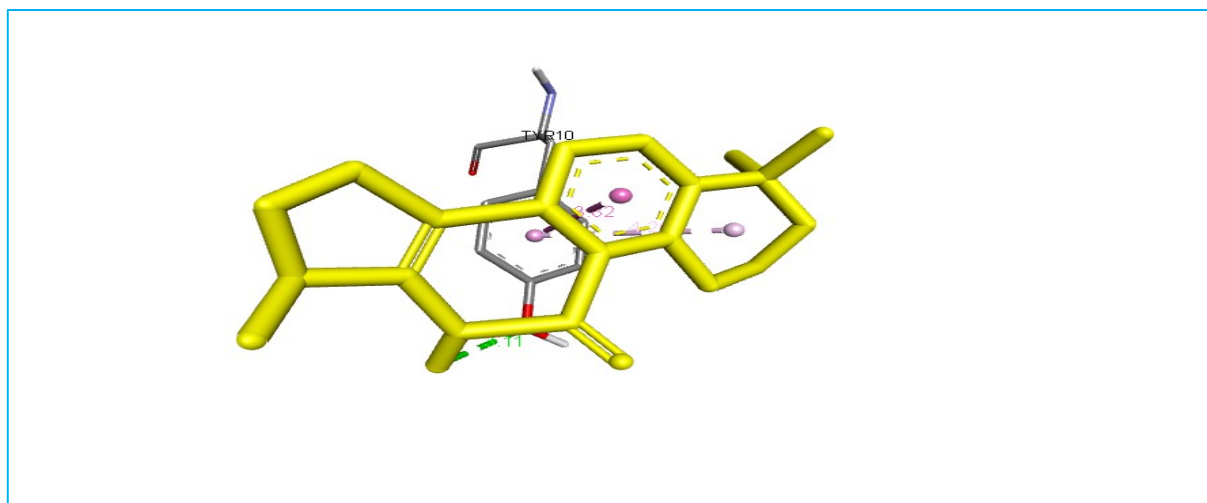


Figure 37 : Diagramme et structure 3D du Cryptotanshinone docké avec le récepteur I1YT.

Tableau 09 : Les caractéristiques de complexe A β_{1-42} _Cryptotanshinone et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Catégories	types
1.	TYR10	3.10803	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle
2.	TYR10	3.81808	Hydrophobe	Pi-PiStacked
3.	TYR10	4.1256	Hydrophobe	Pi-Alkyl
4.	TYR10	4.553	Hydrophobe	Pi-Alkyl

2.3 Interaction A β_{1-42} et le ligand N°3 : (Décursinol)

Le Décursinol forme 05 liaisons avec le récepteur I1YT. Le tableau 10 montre les liaisons hydrogène et hydrophobes du complexe A β_{1-42} -Décursinol.

Tableau 10 : Les caractéristiques de complexe A β_{1-42} _ Décursinolet le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Catégories	types
1.	GLN15	2.46484	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle
2.	LYS16	3.3916	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone
3.	VAL12	3.68953	Hydrophobe	Pi-Sigma
4.	LYS16	4.45726	Hydrophobe	Alkyl
5.	PHE19	4.8327	Hydrophobe	Pi-Alkyl

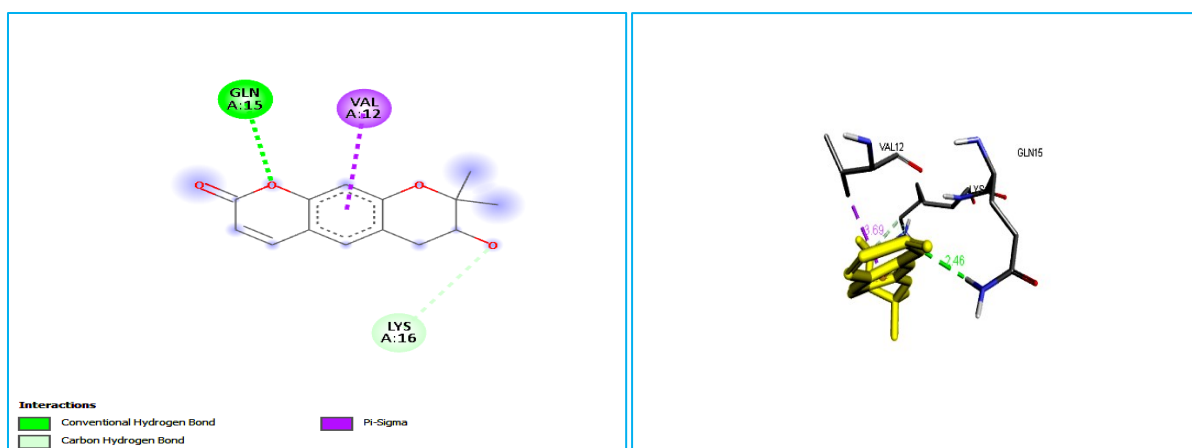


Figure 38 : Diagramme et structure 3D du Décursinol docké avec le récepteur 1IYT.

Comme le montre la figure 37, le Décursinol forme trois liaisons hydrophobes avec les résidus VAL12, LYS16 et PHE19 à distance de 3.68 Å, 4.45 et 4.83Å, respectivement et deux autres liaisons hydrogène avec les résidus GLN15, et LYS16 du récepteur 1IYT à distance de 2.46Å et 3.39Å, respectivement.

2.4 Interaction Aβ₁₋₄₂ et le ligand N°4 : (Déméthoxycurcumine)

Le Déméthoxycurcumine forme 03 liaisons avec le récepteur 1IYT. Le tableau 11 montre les liaisons hydrogène et hydrophobes du complexe Aβ₁₋₄₂–Déméthoxycurcumine.

Les 02 liaisons hydrophobes avec les résidus TYR10 et HIS13 à distance de 3.87Å, 4.60Å respectivement et une autre liaison hydrogène avec le résidu HIS6 au récepteur 1IYT à distance de 2.23Å, comme le montre dans la figure 38.

Tableau 11 : Les caractéristiques de complexe Aβ₁₋₄₂_(Déméthoxycurcumine) et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Categories	types
1.	HIS6	2.23126	Liaison hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
2.	TYR10	3.87389	Hydrophobe	Pi-PiStacked
3.	HIS13	4.60046	Hydrophobe	Pi-PiStacked

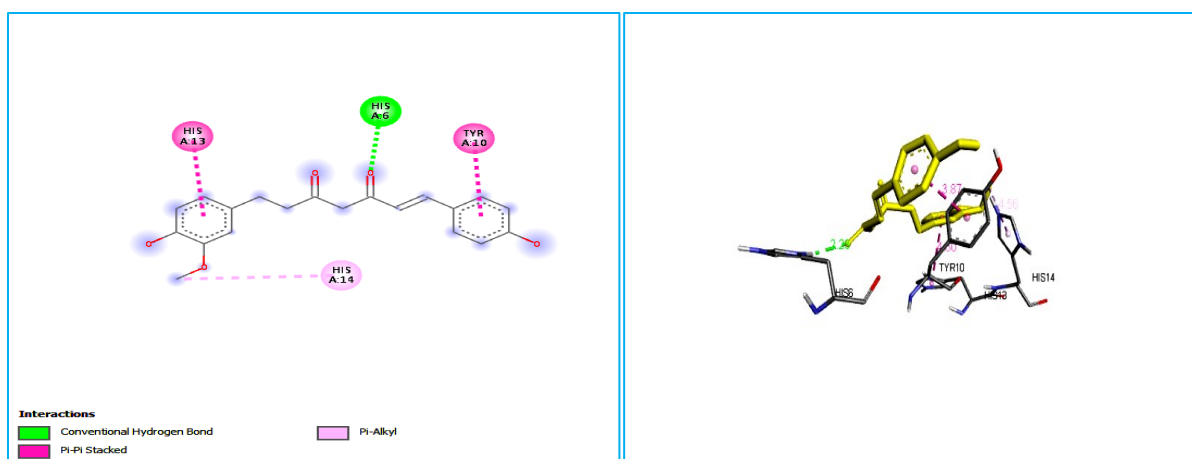


Figure 39 : Diagramme et structure 3D du Déméthoxycurcumine docké avec le récepteur 1IYT.

2.5 Interaction Aβ₁₋₄₂ et le ligand N°5 : Baidecaline (flavonoides)

Le Baidecaline forme 02 liaisons hydrophobes favorables et une seule liaison hydrogène avec le récepteur 1IYT. Le tableau 12 montre les liaisons hydrogène et hydrophobes du complexe Aβ₁₋₄₂ –Baidecaline.

Tableau 12 : Les caractéristiques de complexe Aβ₁₋₄₂ _ Baidecaline (flavonoides) et le nombre de liaisons formé

	Nom	Distance	Categories	types
1.	HIS6	2.23126	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle
2.	TYR10	3.87389	Hydrophobe	Pi-PiStacked
3.	HIS13	4.60046	Hydrophobe	Pi-PiStacked

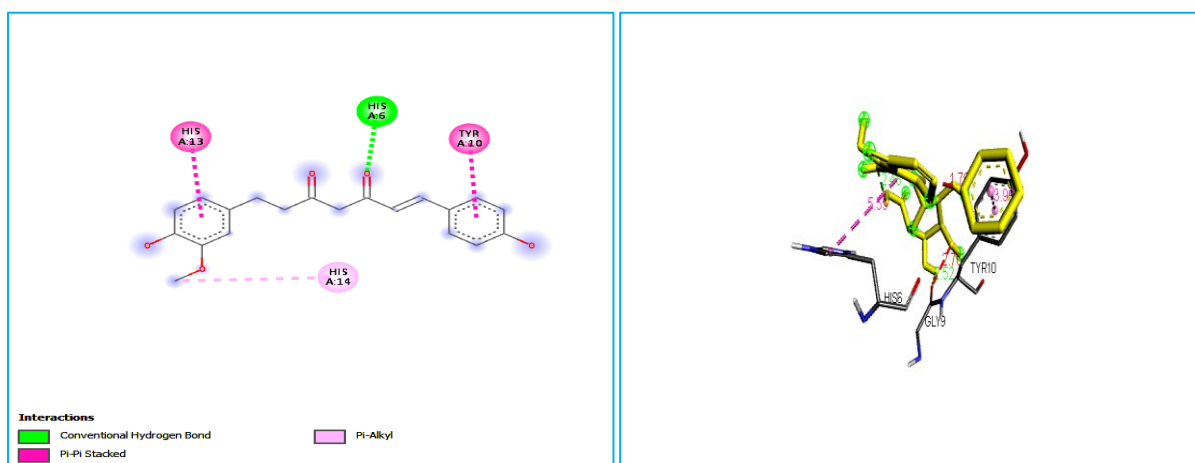


Figure 40 : Diagramme et structure 3D du Baidecaline (flavonoides) docké avec le récepteur 1IYT.

La figure 39 montre que le Baidecaline forme 02 liaisons hydrophobes avec les résidus TYR10, et HIS13 à distance de 3.87Å, et 4.60 Å, respectivement et une autre liaison hydrogène avec le résidu HIS6 au récepteur 1IYT à distance de 2.23Å.

2.6 Interaction Aβ₁₋₄₂ et le ligand N°6 : Bisdéméthoxycurcumine

Le Bisdéméthoxycurcumine forme seulement une liaison hydrogène avec le résidu HIS14 à une distance de 2.85 Å.

Le tableau 13 montre la liaison hydrogène du complexe Aβ₁₋₄₂–Bisdéméthoxycurcumine.

Tableau 13 : Les caractéristiques de complexe Aβ₁₋₄₂ _ Bisdéméthoxycurcumine et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Categories	types
1.	HIS14	2.85221	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventionnelle

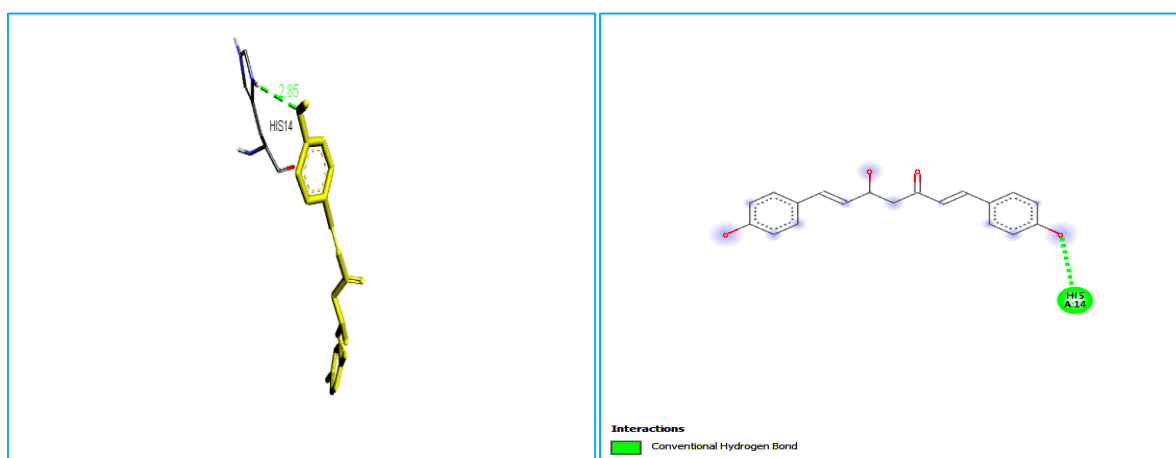


Figure 41 : Diagramme et structure 3D du Bisdéméthoxycurcumine docké avec le récepteur 1IYT.

2.7 Interaction Aβ₁₋₄₂ et le ligand N°7 : Lutéoline (bioflavonoïde)

Le Lutéoline (bioflavonoïde) forme 02 liaisons différentes avec le résidu TYR10 de récepteur 1IYT. Le tableau 14 montre les liaisons hydrogène et hydrophobes du complexe Aβ₁₋₄₂ – Lutéoline (bioflavonoïde).

Tableau 14 : Les caractéristiques de complexe Aβ₁₋₄₂ _ Lutéoline (bioflavonoïde) et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Categories	types
1.	TYR10	3.95132	Liaison Hydrogène	Pi-Donneur Liaison Hydrogène
2.	TYR10	4.2992	Hydrophobe	Pi-Pi Stacked

Comme le montre la figure 41, le Lutéoline forme une liaison hydrophobe et autre hydrogène avec le même résidu TYR10 du récepteur 1IYT, à distance de 4.29Å, et 3.95Å, respectivement.

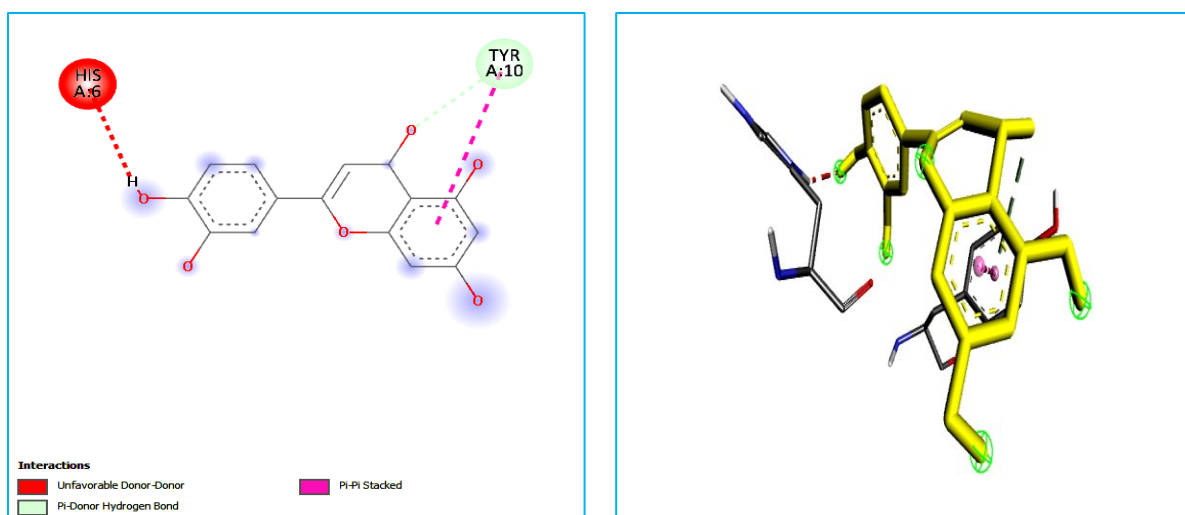


Figure 42 : Diagramme et structure 3D du Lutéoline (bioflavonoïde) docké avec le récepteur 1IYT.

2.8 Interaction $A\beta_{1-42}$ et le ligand N°8 : Baicalein

Le Baicalein forme une liaison hydrophobe avec le résidu TYR10 de récepteur 1IYT. Le tableau 15 montre la liaison hydrophobe du complexe $A\beta_{1-42}$ –Baicalein.

Tableau 15 : Les caractéristiques de complexe $A\beta_{1-42}$ _ Baicalein et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Categories	types
1.	TYR10	3.85178	Hydrophobe	Pi-PiStacked

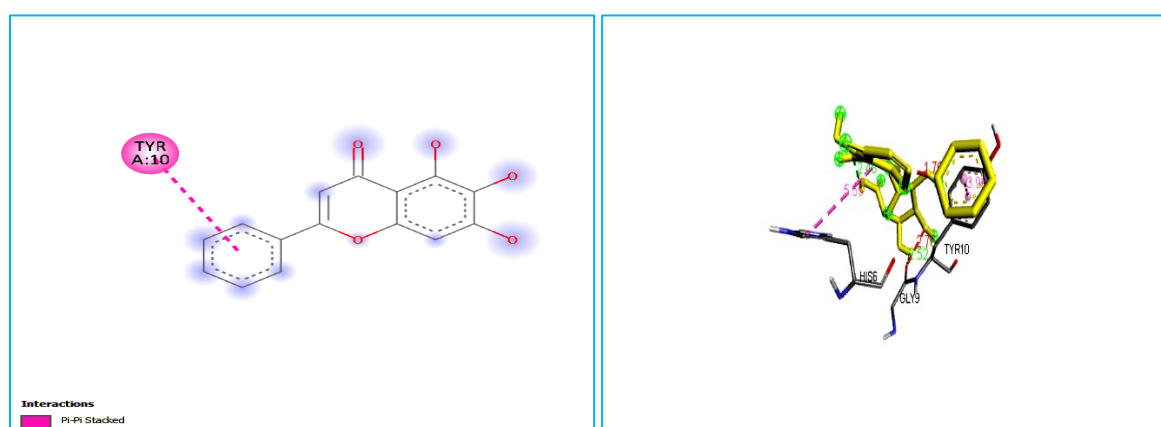


Figure 43 : Diagramme et structure 3D du Baicalein docké avec le récepteur 1IYT.

2.9 Interaction $A\beta_{1-42}$ et le ligand N°9 : EGCG

Le EGCG forme 04 liaisons hydrogène et 03 interactions hydrophobe avec le récepteur 1IYT. Le tableau 16 montre les liaisons hydrogène et hydrophobes du complexe $A\beta_{1-42}$ –EGCG.

Tableau 16 : Les caractéristiques de complexe $A\beta_{1-42}$ –EGCG et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Catégories	types
1.	GLN15	2.71254	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
2.	ASP7	2.19694	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
3.	VAL12	2.56175	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
4.	SER8	3.36315	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone
5.	SER8	3.90777	Hydrophobe	Pi-Sigma
6.	VAL12	5.33272	Hydrophobe	Alkyl
7.	VAL12	5.43125	Hydrophobe	Pi-Alkyl

Comme le montre la figure 43, le EGCG forme 03 liaisons hydrophobes, une avec le résidu SER8 et 2 autres liaisons avec le résidu VAL12 à une distance de 3.90Å, 5.33 et 5.43Å, respectivement ainsi que 04 liaisons hydrogène avec les résidus GLN15 ,ASP7, VAL12 et SER 8du récepteur 1IYT à la distance de 2.71Å ,2.19Å, 2.56 et 3.36 Å respectivement.

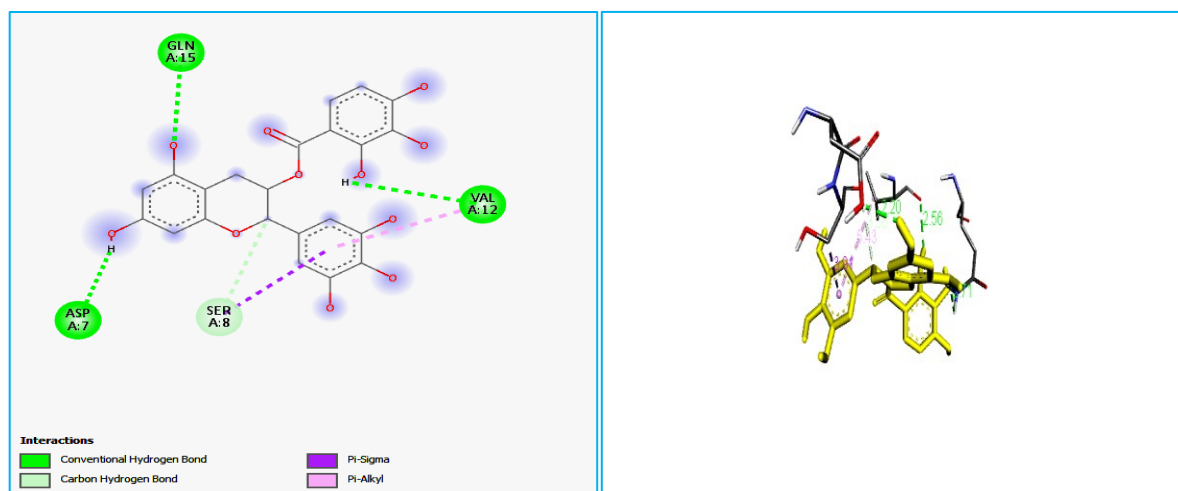


Figure 44 : Diagramme et structure 3D d'EGCG docké avec le récepteur 1IYT.

2.10 Interaction $A\beta_{1-42}$ et le ligand N°10 : Narigénine (flavanone)

Le Narigénine forme 03 liaisons hydrogène favorable et 02 interactions hydrophobe, ainsi qu'une liaison électrostatique avec le récepteur1IYT. Le tableau 17 montre toutes les liaisons du complexe $A\beta_{1-42}$ –Narigénine (flavanone).

Tableau 17 : Les caractéristiques de complexe $A\beta_{1-42}$ -Narigénine (flavanone) et le nombre de liaisons formé.

	Nom	Distance	Catégories	types
1.	GLN15	1.92834	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
2.	LYS16	2.58209	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Conventiennelle
3.	SER8	3.54788	Liaison Hydrogène	Liaison Hydrogène Carbone
4.	LYS16	3.68795	Electrostatique	Pi-Cation

5.	VAL12	3.711	Hydrophobe	Pi-Sigma
6.	LYS16	4.80804	Hydrophobe	Pi-Alkyl

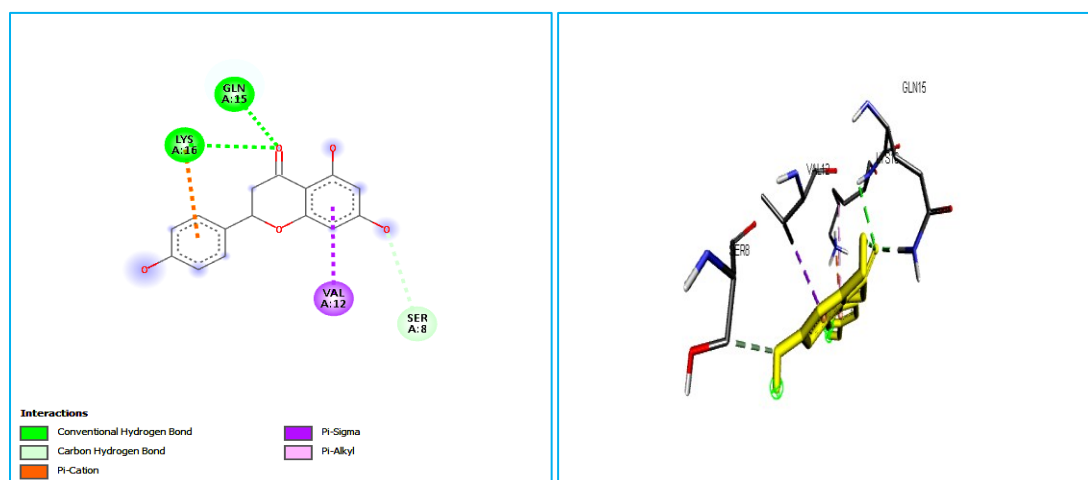


Figure 45 : Diagramme et structure 3D du Narigénine (flavanone) docké avec le récepteur 1IYT.

Le complexe $A\beta_{1-42}$ –Narigénine (flavanone) est le seul complexe qui a une liaison électrostatique avec le résidu LYS16 du récepteur 1IYT.

Comme le montre la figure 44, le Narigénine forme deux liaisons hydrophobes avec les résidus VAL12 et LYS16, trois liaisons hydrogène avec les résidus GLN15, LYS16 et SER8, et une liaison électrostatique avec le résidu LYS16 du récepteur 1IYT.

Conclusion

L'exploration des composés naturels dans le domaine pharmaceutique en utilisant des méthodes de criblage virtuel (l'amarrage moléculaire) réduit les coûts et le temps dans la découverte de médicaments.

Dans notre étude, on a visé l'approche de la conception des médicaments assistée par ordinateur connue sous le nom « docking moléculaire in silico », afin de prédire les inhibiteurs naturels du peptide A β ₄₂, la cible impliquée dans la maladie d'Alzheimer.

À partir des résultats obtenus, on a conclu que les ligands (1 jusqu'à 10) sont les meilleurs inhibiteurs vis à vis de la protéine bêta -amyloïde 1-42 avec un intervalle d'énergies de $\Delta G = [-6,6 \text{ kcal/mol jusqu'à } -5,2 \text{ kcal/mol}]$ parmi 19 molécules étudiées.

Ces simulations montrent bien que la plupart des interactions trouvées entre les cibles et les ligands sont de type liaisons hydrogène qui présentent les interactions les plus importantes dans les processus biologiques. Des interactions hydrophobiques stabilisantes qui sont aussi d'une grande importance sont observées. Finalement des interactions électrostatiques sont présentes et contribuent dans la formation de ces complexes protéine-ligand, ces liaisons sont les principales bases de la stabilisation des complexes A β ₄₂-ligands et sont responsables de l'activité anti-fibrillation de ces produits phytochimiques.

Ces composés criblés pourraient être une excellente source pour le développement de nouveaux médicaments contre l'agrégation de l'A β ₄₂ et peuvent être encore modifiés et optimisés pour présenter de meilleurs médicaments contre la MA.

D'autres études in vivo sont nécessaires pour explorer le potentiel thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer.

Perspectives

En termes de perspectives il est important de cribler ces ligands sur la base des propriétés pharmacocinétiques car il réduira l'échec de la plupart des médicaments au stade clinique.

Il est indispensable de compléter notre travail par la prédiction des propriétés pharmacocinétiques ADME et de la toxicité de ces molécules (inhibiteurs) *in silico* pour sélectionner le meilleur candidat et cela par l'application de la règle de Lipinski et celle du Veber, et par une étude comparative des propriétés pharmacocinétiques pharmacodynamiques (la toxicité) des inhibiteurs résultants.

Les diverses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des composés (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) peuvent être étudiées à l'aide du filtrage ADMET *in silico*.

Les propriétés pharmacocinétiques prises en compte étaient la solubilité aqueuse, l'absorption intestinale humaine, la liaison aux protéines plasmatiques (PPB), la pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BBB), l'inhibition du cytochrome P450, et les niveaux d'hépatotoxicité.

SwissADME est un serveur en ligne aide à calculer des descripteurs physico-chimiques à partir de la structure 2D ou du format smile du ligand ainsi que de prédire les propriétés pharmacocinétiques ADME. Le SwissADME est largement populaire auprès de la communauté scientifique pour son pouvoir prédictif rapide et son interprétation spontanée directe ; De plus, de certain nombre de caractéristiques.

Les propriétés pharmacodynamiques (profil de toxicité) étaient la biodégradabilité aérobie, les potentiels de toxicité pour le développement, la mutagénicité (test d'Ames), la cancérogénicité (modèles rat et souris), l'irritation oculaire et cutanée.

Prédire la toxicité *in silico*, par différents tests ayant servi de modèles fiables. Le serveur PreADMET peut être consulté via le lien : <https://preadmet.bmdrc.kr/>.

Les composés issus de ce travail peuvent aussi être testés, et compléter leurs parcours par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

*Références
Bibliographiques*

A

- **Albert MS, DeKosky ST, et al.** The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9.
- **Annaert, W., De Strooper, B., 2002.** A cell biological perspective on Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 18 (1), 25–51.
- **Apak, R., Gorinstein, S., Bohm, V., Schaich, K.M., Ozyurek, M., Guclu, K., 2013.** Methods of measurement and evaluation of natural antioxidant capacity/activity (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* 85 (5), 957–998.
- **Arrault A.** Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma. Thèse de doctorat d'université : Modélisation Moléculaire et Chemoinformatique. Orléans : Université d'Orléans. France. 2007. 176p [82] O. Trott and A. J. Olson, "AutoDock Vina : improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, 2010.
- **Atwood, C., Moir, D., Huang, X., Scarpa, R., Bacarra, N. Romano DM, Hartshorn MA, Tanzi RE, Bush AI (1998)** *J Biol Chem* 273:12817–12826.
- **Atwood, C.S., Moir, R.D., Huang, X., Scarpa, R.C., Bacarra, N.M.E., Romano, D.M., Hartshorn, M.A., Tanzi, R.E., and Bush, A.I. (1998)** Dramatic aggregation of Alzheimer A β by Cu(II) is induced by conditions representing physiological acidosis. *J. Biol. Chem.* **273**: 12817-12826.
- **Balducci, C., Beeg, M., Stravalaci, M., Bastone, A., Scip, A., Biasini, E., et al., 2010.** Synthetic amyloid-beta oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 2295e2300. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0911829107>.
- **Balducci, C., Frasca, A., Zotti, M., La Vitola, P., Mhillaj, E., Grigoli, E., et al., 2016.** Toll-like receptor 4-dependent glial cell activation mediates the impairment in memory establishment induced by b-amyloid oligomers in an acute mouse

model of Alzheimer's disease. *Brain. Behav. Immun.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.10.012>.

- **Bensegueni A.** Etude théorique des métabolites secondaires des végétaux et des composés de synthèse sur le plan de l'activité biologique : simulation par docking (arrimage) moléculaire sur la lipoxygénase et la cyclooxygénase. Thèse de doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri de Constantine. Algérie. 2007. 76p.
- **Bitan, G., Kirkitadze, M.D., Lomakin, A., Vollers, S.S., Benedek, G.B., and Teplow, D.B. (2003)** Amyloid β -protein ($A\beta$) assembly: $A\beta$ 40 and $A\beta$ 42 oligomerize through distinct pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100**: 330-335.
- **Blennow, K., de Leon, M.J., Zetterberg, H., 2006.** Alzheimer's disease. *Lancet* 368 (9533), 387–403. Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O., Zetterberg, H., 2015. Amyloid biomar.
- **Burg, V.K., Grimm, H.S., Rothhaar, T.L., Grosgen, S., Hundsdorfer, B., Hauptenthal, V.J., Zimmer, V.C., Mett, J., Weingartner, O., Laufs, U., 2013.** Plant sterols the better cholesterol in Alzheimer's disease? A mechanistical study. *J. Neurosci.* 33 (41), 16072–16087.
- **Butler, M.S., 2004.** The role of natural product chemistry in drug discovery. *J. Nat. Prod.* 67 (12), 2141–2153.
- **Cacciottolo, M., Wang, X., Driscoll, I., Woodward, N., Saffari, A., Reyes, J., Serre, M.L., Vizueté, W., Sioutas, C., Morgan, T.E., Gatz, M., Chui, H.C., Shumaker, S.A., Resnick, S.M., Espeland, M.A., Finch, C.E., Chen, J.C., 2017.** Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl. Psychiatry* 7, e1022.
- **Campisi, D., Cataldo, M.G., Paterna, S., Bivona, A., Barbarino, C., 1985.** Cytoprotective therapy of gastric ulcers: a controlled clinical evaluation of triletide versus carbenoxolone. *Pharmatherapeutica* 4, 166e170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3903785>.
- **Chen, L., Zhang, X., Hao, T., Liang, R., Man, S.-y.B., Huang, G., Tang, S., 2016.** Research progress on antioxidant activity of natural products. *Eur. J. Biomed. Res.* 2 (1).

- **Cheng, F.C., Chen, W.L., Wei, J.W., Huang, K.S., Yarbrough, G.G., 2005.** The neuroprotective effects of BNG-1: a new formulation of traditional Chinese medicines for stroke. *Am. J. Chin. Med.* 33, 61–71.
- **Chevrollier N.** Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin. Phdthesis, Université Paris-Saclay [En ligne]; 2019. [Consulté le 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02436914>.
- **Chew, Y.-L., Goh, J.-K., Lim, Y.-Y., 2009.** Assessment of *in vitro* antioxidant capacity and polyphenolic composition of selected medicinal herbs from Leguminosae family in
- **Chiba, T., 2013.** Emerging therapeutic strategies in Alzheimer's disease. In : Kishore, Dr. Uday (Ed.), *Neurodegenerative Diseases*, ISBN, 978-95.
- **Clements, A., Allsop, D., Walsh, D.M., and Williams, C.H. (1996)** Aggregation and metal-binding properties of mutant forms of the amyloid A β peptide of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 66: 740-747.
- **Clippingdale, A.B., Wade, J.D., and Barrow, C.J. (2001)** The amyloid- β peptide and its role in Alzheimer's disease. *J. Peptide Sci.* 7: 227-249.
- **Corbett, A., Williams, G., Ballard, C., 2013.** Drug repositioning: an opportunity to develop novel treatments for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals* 6 (10), 1304–1321.
- **Croft, K.D., 1998.** The chemistry and biological effects of flavonoids and phenolic acids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 854, 435–442.
- **Cummings, B.J., Pike, C.J., Shankle, R., Cotman, C.W., 1996.** Bêta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 17, 921–933.
- **Daroff, R.B., Jankovic, J., Mazziotta, J.C., Pomeroy, S.L., 2015.** *Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- **Davinelli, S., Sapere, N., Zella, D., Bracale, R., Intrieri, M., Scapagnini, G., 2012.** Pleiotropic protective effects of phytochemicals in Alzheimer's disease. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2012, 386,527.
- **Delpak, A., Talebi, M., 2020.** On the impact of age, gender and educational level on cognitive function in Alzheimer's disease: a quantitative approach. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 89, 104090.

- **De-Paula, V.J., Radanovic, M., Diniz, B.S., Forlenza, O.V., 2012.** Alzheimer's disease. *Subcell. Biochem.* 65, 329–352.
- **Dwivedi, P., Singh, R., Malik, M.T., Jawaid, T., 2012.** A traditional approach to herbal nootropic agents : an overview. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 3 (3), 630–636.
- **Edwards Iii, G.A., Gamez, N., Escobedo Jr., G., Calderon, O., Moreno-Gonzalez, I., 2019.**Modifiable risk factors for Alzheimer’s disease. *Front. Aging Neurosci.* 11, 146.
- **Ferreira, S.T., V Lourenco, M., Oliveira, M.M., De Felice, F.G., 2015.** Soluble amyloid-beta oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 191.
- **Finch, C.E., Sapolsky, R.M., 1999.** The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. *Neurobiol. Aging* 20, 407–428.
- **Fink, H.A., Linskens, E.J., MacDonald, R., Silverman, P.C., McCarten, J.R., Talley, K.M. C., Forte, M.L., Desai, P.J., Nelson, V.A., Miller, M.A., Hemmy, L.S., Brasure, M., Taylor, B.C., Ng, W., Ouellette, J.M., Sheets, K.M., Wilt, T.J., Butler, M., 2020.**Benefits and harms of prescription drugs and supplements for treatment of clinical Alzheimer-type dementia. *Ann. Intern Med* 172, 656–668.
- **Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J., Camins, A., 2018.** Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: strategies for combating β -amyloid protein. *Neurologia* 33, 47–58.
- **Förstl, H., Kurz, A., 1999.** Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 249, 288–290.
- **Gershenson, J., 2002.** Secondary metabolites and plant defense. In: Taiz EZ, L. (Ed.), *Plant Physiology*. Sinauer, Sunderland, pp. 283–308.
- **Gold, D.P., Reis, M.F., Markiewicz, D., Andres, D., 1995.** When home caregiving ends: a longitudinal study of outcomes for caregivers of relatives with dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 43, 10–16.
- **Gong, Y., Chang, L., Viola, K.L., Lacor, P.N., Lambert, M.P., Finch, C.E., Krafft, G.A., and Klein, W.L. (2003)** Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A β ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100**: 10417-10422.
- **Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., Casagrande, M., 2018.** Executive functions in Alzheimer disease: à systematic review. *Front Aging Neurosci.* 10, 437.

- **Harborne, J., 1999.** Classes and Functions of Secondary Products From Plants. Imperial College Press, London.
- **Hardy, J., and Selkoe, D.J. (2002)** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* **297**: 353-356.
- **Hardy, J.A., Higgins, G.A., 1992.** Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **256** (5054), 184.
- **Hertog, M.G., Feskens, E.J., Kromhout, D., Hollman, P., Katan, M., 1993.** Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* **342** (8878), 1007–1011.
- **Higgins, G.A., and Jacobsen, H. 2003.** Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application. *Behav. Pharmacol.* **14**: 419-438.
- **Howes, M.J., Houghton, P.J., 2012.** Ethnobotanical treatment strategies against Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* **9**, 67–85.
- **Huang, X., Atwood, C.S., Moir, R.D., Hartshorn, M.A., Vonsattel, J.-P., Tanzi, R.E., and Bush, A.I. (1997)** Zinc-induced Alzheimer's A β 1-40 aggregation is mediated by conformational factors. *J. Biol. Chem.* **272**: 26464-26470.
- **Husna Ibrahim, N., Yahaya, M.F., and Mohamed, W., Teoh, S.L., Hui, C.K., Kumar, J., 2020.** Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: seeking clarity in a time of uncertainty. *Front Pharm.* **11**, 261.
- **Ingole, S.R., Rajput, S.K., Sharma, S., 2008.** Cognition enhancers : current strategies and future perspectives. *Curr. Res. Info. Pharm. Sci.* **9** (3), 42–48.
- **Jarrett, J.T., Berger, E.P., and Lansbury, P.T. (1993)** The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation : Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* **32**: 4693-4697.
- **Ji, X.-F., Chi, T.-Y., Xu, Q., He, X.-L., Zhou, X.-Y., Zhang, R., Zou, L.-B., 2014.** Xanthoceraside ameliorates mitochondrial dysfunction contributing to the improvement of learning and memory impairment in mice with intracerebroventricular injection.
- **Kandeel, M., Kitade, Y., 2013.** Computational analysis of siRNA recognition by the Ago2 PAZ domain and identification of the determinants of RNA-induced gene silencing. *PLoS ONE* **8**, 2.

- **Kennedy, D.O., Wightman, E.L., 2011.**Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Adv. Nutr.* 2, 32–50.
- **KERBOUA LAOUAR Amina,**Docking moléculaire in silico et propriétés ADMET de certains composants d’huile de graines de *Lepiduum Sativum* contre L’Acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d’Alzheimer,Mémoire présenté en vue de l’obtention du diplôme de Master,Université Frères Mentouri – Constantine 1,anne 2020.
- **Khachaturian ZS.** Revised criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*2011 May;7(3):253-6.
- **Khadidja M et Ikram L.** Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux. *Chimie.* Jui 2019. [Consulté le 1 mars 2021]. [En ligne]. Disponible sur : <http://archives.univ-biskra.dz:80/handle/123456789/13761>.topoisomérase I de cellules cancéreuses. Constantine [Thèse de magistère]. Université Mentouri Constantine. 2012.
- **Klein, W.L., Krafft, G.A., and Finch, C.E. (2001)** Targeting small A β oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends Neurosci.* **24**: 219-224.
- **Kostic, V., 2018.** Neurologija za studente medicine. Med. Fak. Beogr.
- **Krid A.** Modélisation de nouvelles molécules biologiques actives liées au stress oxydant. Thèse de magister d’université : chimie theorique. Constantine : Université Mentouri de Constantine. Algérie. 2008. 75p.
- **Kulminski, A.M., Shu, L., Loika, Y., He, L., Nazarian, A., Arbeev, K., Ukraintseva, S.,Yashin, A., Culminkaya, I., 2020.** Genetic and regulatory architecture of Alzheimer’s disease in the APOE region. *Alzheimers Dement* 12, e12008.
- **Ladokun, O.A., Abiola, A., Okikiola, D., Ayodeji, F., 2018.** GC-MS and molecular docking studies of *Hunteria umbellata* methanolic extract as a potent anti-diabetic *Informatics in Medicine Unlocked.*13, 1–8.
- **Lambert, M.P., Barlow, A.K., Chromy, B.A., Edwards, C., Freed, R., Liosatos, M., Morgan, T.E., Rozovsky, I., Trommer, B., Viola, K.L., Wals, P., Zhang, C., Finch, C.E., Krafft, G.A., and Klein, W.L. (1998)** Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β ₁₋₄₂ are potent central nervous system neurotoxins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **95**: 6448-6453.

- **Landes, A.M., Sperry, S.D., Strauss, M.E., Geldmacher, D.S., 2001.** Apathy in Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 1700–1707.
- **Lautenschlager, N.T., Cox, K.L., Flicker, L., Foster, J.K., van Bockxmeer, F.M., Xiao, J., Greenop, K.R., Almeida, O.P., 2008.** Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 300, 1027–1037.
- **Luc Guilloreau., 2006.** Le complexe CuII Amyloïde-bêta lié à la Maladie d'Alzheimer :Etude structurale, thermodynamique et réactivité. Autre. Université Paul Sabatier - Toulouse III. Français. fftel-00142748.
- **Mancuso, C., Bates, T.E., Butterfield, D.A., Calafato, S., Cornelius, C., De Lorenzo, A., et al., 1921–1931.**
- **Manske, R.H.F., Holmes, H.L., 2014.** *The Alkaloids: Chemistry and Physiology.* Elsevier, New York, USA. Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T.C., 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer *Pharmacol. Rev.* 52 (4), 673–751. Pelletier, S.W., 1999. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives.* Springer.
- **Mendelsohn, L.D., 2004.** ChemDraw 8 ultra-windows and macintosh versions. *J. Chem. Inf. Model.* 44, 2225–2226.
- **Michalak, A., 2006.** Phenolic compounds and their antioxidant activity in plants growing under heavy metal stress. *Polish J. Environ. Stud.* 15 (4), 523.
- **Moechars, D., Dewachter, I., Lorent, K., Reversé, D., Baekelandt, V., Naidu, A., Tesseur, I., Spittaels, K., Van Den Haute, C., Checler, F., Godaux, E., Cordell, B., and Van Leuven, F. (1999)** Early phenotypic changes in transgenic mice that overexpress different mutants of amyloid precursor protein in brain. *J. Biol. Chem.* 274: 6483-6492.
- **Mohandas. E, Rajmohan.V, Raghunath.B .** Neurobiology of Alzheimer's disease, *Indian J. Psychiatry* 51 (2009) 55–61.
- **Morgan C, Colombres M, Nunez MT, Inestrosa NC 2004.** *Prog Neurobiol* 74:323–349
Hardy J, Selkoe DJ (2002) *Science* 297:353–356.
- **Morris, J.C., Storandt, M., McKeel Jr., D.W., Rubin, E.H., Price, J.L., Grant, E.A., Berg, L., 1996.** Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in “normal” aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 46, 707–719.

- **Mucke, L., Masliah, E., Yu, G.-Q., Mallory, M., Rockenstein, E.M., Tatsuno, G., Hu, K., Kholodenko, D., Johnson-Wood, K., and McConlogue, L. (2000)** High-level neuronal expression of A β ₁₋₄₂ in wild type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J. Neurosci.* **20**: 4050-4058.
- **Mucke, L., Masliah, E., Yu, G.-Q., Mallory, M., Rockenstein, E.M., Tatsuno, G., Hu, K., Kholodenko, D., Johnson-Wood, K., McConlogue, L. (2000).**High-level neuronal expression of A β ₁₋₄₂ in wild type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J. Neurosci.* **20**: 4050-4058.
- **Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, .D., Murphy, .P., Golde, .E., Kaye, R., Metherate, R., Mattson, .P., Akbari, Y., and LaFerla, .M. (2003).** Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: Intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron* **39**: 409-421.
- **Palleti, J.D., Jyothsna, P., Muppalaneni, N.B., Chitti, S., 2011.** Virtual screening and molecular docking analysis of Zap-70 kinase inhibitors. *Int. J. Chem. Anal. Sci.* **2**, 1208–1211.
Peninsular Malaysia. *Food Chem.* **116** (1), 13–18.
- **Perry, E., Pickering, T., Wang, W., Houghton, J., Perry, S., 1999.** Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**, 527–534.
- **Peters, R., Ee, N., Peters, J., Booth, A., Mudway, I., Anstey, K.J., 2019.** Air pollution and dementia: a systematic review. *J. Alzheimers Dis.* **70**, S145–S163.
- **Piccini, A., Russo, C., Gliozzi, A., Relini, A., Vitali, A., Borghi, R., Giliberto, L., Armirotti, A., D'Arrigo, C., Bachi, A., Cattaneo, A., Canale, C., Torrassa, S., Saido, T.C., Markesbery, W., Gambetti, P., and Tabaton, M. (2005).** β -amyloid is different in normal aging and in Alzheimer disease. *J. Biol. Chem.* **280**: 34186-34192.
- **Poulin, P., Zakzanis, K., 2002.** In vivo neuroanatomy of Alzheimer's disease : evidence from structural and functional brain imaging. *Brain Cogn.* **49** (2), 220–225.
- protein–ligand docking using GOLD,” *Proteins : Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 52, no. 4, pp. 609–623, 2003.
- **Rafii, M.S., Aisen, P.S., 2009.** Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med.* **7** (1), 7.

- **Rathee, P., Chaudhary, H., Rathee, S., Rathee, D., 2008.** PHCOG REV.: review article natural memory boosters. *Pharm. Rev. [Phcog Rev.]* 2 (4), 249–256.
- **Reitz, C., Mayeux, R.** Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers, *Biochem. Pharmacol.* 88 (2014) 640–51.
- **Rice-Evans, C., Miller, N.J., Paganga, G., 1996.** Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med.* 20 (7), 933–956.
- **Roher, .E., Lowenson, .D., Clarke, S., Wolkow, C., Wang, R., Cotter, R.J., Reardon, I.M., Zurcher-Neely, H.A., Heinrikson, R.L., Ball, M.J., and Greenberg, B.D. (1993).** Structural alterations in the peptide backbone of β -amyloid core protein may account for its deposition and stability in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* **268**: 3072-3083.
- **Rosén, C., Zetterberg, H., Blennow, K., 2015.** Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. In : Deisenhammer, F., Sellebjerg, F., Teunissen, C.E., Tumani, H. (Eds.), *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. Springer International Publishing, pp. 329–351.
- **Russo, A., Borrelli, F., 2005.** Bacopa monniera, a reputed nootropic plant : an overview. *Phytomedicine* 12 (4), 305–317.
- **Sadigh-Eteghad, S., Sabermarouf, B., Majdi, A., Talebi, M., Farhoudi, M., Mahmoudi, J., 2015.** Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med. Princ. Pract.* 24 (1),1–10.
- **Saoussene ML.** Etude docking et synthèse de dérivés de xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l' α -glucosidase. [Thèse de doctorat] ; 2016.
- **Scarmeas, N., Luchsinger, J.A., Schupf, N., Brickman, A.M., Cosentino, S., Tang, M.X., Stern, Y., 2009.** Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 302,627–637.
- **Selkoe DJ 2001.** *Physiol Rev* 81:741–766.
- **Selkoe, D.J., 1991.** The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 6, 487–498.
- **Selkoe, D.J., Hardy, J., 2016.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med* 8, 595–608.
- **Selkoe, D.J., Hardy, J., Andersen, O.M., Reiche, J., Schmidt, V., Gotthardt, M., et al., 2016.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 8, 595e608. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201606210>.

- **Shakir, T., Coulibaly, A.Y., Kehoe, P.G., 2013.** An exploration of potential mechanisms and translational potential of five medicinal plants for applications in Alzheimer's disease. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2, 70–88.
- **Shi, Q., Hui, S., ZHANG, A.-H., Hong-Ying, X., Guang-Li, Y., Ying, H., Xi-Jun, W., 2014.** Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives. *Chin. J. Nat. Med.* 12 (6), 401–406.
- **Wink, M., Alfermann, A.W., Franke, R., Wetterauer, B., Distl, M., Windhovel, J., Krohn, O., Fuss, E., Garden, H., Mohagheghzadeh, A., 2005.** Sustainable bioproduction of phytochemicals by plant *in vitro* cultures : anticancer agents. *Plant Genet. Resour. Charact. Util.* 3 (02), 90–100.
- **Singh, D., Sharma, S.K., Bansal, A., Sharma, P., Hashmi, A., 2013.** A comparative study of isolated phytosterols from different plant parts of selected Cassia species. *Asian J. Res. Pharm. Sci.* 3 (3), 117–121.
- **Skovronsky, D., Fath, S., Lee, V., Milla, M.E., 2001.** Neuronal localization of the
- **Soto, C., Sigurdsson, E.M., Morelli, L., Kumar, A., Castano, E.M., and Frangione, B. (1998)** β -sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: Implications for Alzheimer's therapy. *Nature Med.* 4: 822-826.
- **Stadelmann, C., Deckwerth, T.L., Srinivasan, A., Bancher, C., Brück, W., Jellinger, K., Lassmann, H., 1999.** Activation of caspase-3 in single neurons and autophagic granules of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease : evidence for apoptotic cell death. *Am. J. Pathol.* 155 (5), 1459–1466.
- **Stahl, S.M., Stahl, S.M., Muntner, N., 2013.** *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* Cambridge University Press.
- **Suh, Y.-H., and Checler, F. 2002.** Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol. Rev.* 54: 469-525.
- **Sun, X., Chen, W.-D., Wang, Y.-D., 2015.b.** β -Amyloid : the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol.* 6, 221.
- **Suri, C., Naik, P.K., 2012.** Elucidating the precise interaction of reduced and oxidized states of neuroglobin with Ubc12 and Cop9 using molecular mechanics studies. *Int. J. Fundam. Appl. Sci.* 1, 74–77.
- **Tabart, J., Kevers, C., Pincemail, J., Defraigne, J.-O., Dommes, J., 2009.** Comparative antioxidant capacities of phenolic compound measured by various tests. *Food Chem.* 113 (4), 1226–1233.

- **Taler, V., Phillips, N.A., 2008.** Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 30, 501–556.
- **Teniou S et Bensegueni A.** Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses. Constantine [Thèse de magistère]. Université Mentouri Constantine. 2012.
- **Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., Butters, N., DeTeresa, R., Hill, R., Hansen, L.A., Katzman, R., 1991.** Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 30, 572–580.
TNF α converting enzyme (TACE) in brain tissue and its correlation to amyloid. *J. Neurobiol.* 49 (1), 40–46.
- **Usha, T., Tripathi, P., Pande, V., Middha, S.K., 2013.** Molecular docking and quantum mechanical studies on pelargonidin-3-glucoside as renoprotective ACE inhibitor. *ISRN Comput. Biol.*, 1-4.
- **Vardy, E.R., Catto, A.J., Hooper, N.M., 2005.** Proteolytic mechanisms in amyloid- β metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Trends Mol. Med.* 11 (10), 464–472.
- **Verdonk, L., Cole, C., Hartshorn, M., C. Murray., C. and Taylor., R.** “Improved
- **Walsh, D.M., Hartley, D.M., Kusumoto, Y., Fezoui, Y., Condron, M.M., Lomakin, A., Benedek, G.B., Selkoe, D.J. and Teplow, D.B. (1999)** Amyloid β -protein fibrillogenesis. Structure and biological activity of protofibrillar intermediates. *J. Biol. Chem.* 274: 25945-25952.
- **Walsh, D.M., Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.K., Anwyl, R., Wolfe, M.S., Rowan, M.J., and Selkoe, D.J. (2002)** Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 416: 535-539.
- **Wang, H.-C., Yu, Y.-Z., Liu, S., Zhao, M., Xu, Q., 2016.** Peripherally administered sera antibodies recognizing amyloid-b oligomers mitigate Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline in aged three Tg-AD mice. *Vaccine* 34, 1758e1766. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.056>.
- **Warshel A.** Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions. Edition Wiley 1991 Nov 29.
- **Wichtl, M., 2004.** Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals: a Handbook for Practice on a Scientific Basis. CRC pres.

- **Winblad, B., Kilander, L., Eriksson, S., Minthon, L., Batsman, S., Wetterholm, A.L., Jansson-Blixt, C., Haglund, A.** Severe Alzheimer's Disease Study, G., 2006. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 367, 1057–1065.
- **Wink, M., Alfermann, A.W., Franke, R., Wetterauer, B., Distl, M., Windhovel, J., Krohn, O., Fuss, E., Garden, H., Mohagheghzadeh, A., 2005.** Sustainable bioproduction of phytochemicals by plant *in vitro* cultures: anticancer agents. *Plant Genet. Resour. Charact. Util.* 3 (02), 90–100.
- **Xu, W., Tan, L., Wang, H.F., Jiang, T., Tan, M.S., Tan, L., Zhao, Q.F., Li, J.Q., Wang, J., Yu, J.T., 2015.** Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 1299–1306.
- **Yankner, B.A., 1996.** Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron* 16 (5), 921–932.
- **Zhu, H., Yan, H., Tang, N., Li, X., Pang, H. Li, W., Chen, Y., Guo, S., Shu, Y., Cai, L. Pei, D., Liu, M. Luo, H. Man, Q., Tian, Y., Mu, L., Zhu, Y., Lu.** cholinergic synapses, *Nat. Commun.* 8 (2017) 1676.
- **Zirah, S., Kozin, S.A., Mazur, A.K., Blond, A., Cheminant, M., Ségalas-Milazzo, I., Debey, P., and Rebuffat, S. (2006).** Structural changes of region 1-16 of the Alzheimer disease amyloid β -peptide upon zinc binding and *in vitro* aging. *J. Biol. Chem.* **281**: 2151-2161.
- **Zussy, C., Brureau, A., Keller, E., Marchal, S., Blayo, C., Delair, B., et al., 2013.** Alzheimer's disease related markers, cellular toxicity and behavioral deficits induced six weeks after oligomeric amyloid- β peptide injection in rats. *PLoS One* 8, e53117. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053117>.