



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie des Produits Naturels (CPN)

Par :

Mlle LAIDAOUI Nour el houda

Sur le thème

Etude in silico de *Foeniculum vulgare* comme phytothérapie contre la maladie d'Alzheimer

Soutenu publiquement le 11 juillet 2021 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr GHALEM Said	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme HASSANI-ABDELLI Imane	M.C.A	ESSA	Encadrante
Mme SARI MOHAMED Souad	M.C.B	Université de Tlemcen	Examinatrice

Année Universitaire : 2020 ~ 2021

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu de m'avoir donné la force, le courage et la persistance pour accomplir ce modeste travail.

J'ai l'honneur de remercier mon encadreur Mme HASSANI-ABDELLI Imane pour avoir encadré et dirigé ce travail, ainsi que sa disponibilité, ses précieux conseils et la confiance qu'elle m'a accordée. Je tiens à vous offrir toute ma gratitude, mon respect et ma grande appréciation.

J'exprime mes sincères remerciements à Mr GHALEM Saïd pour l'honneur qui m'a été fait en acceptant de présider le jury.

Je remercie également Mme SARI MOHAMED Souad d'avoir accepté d'être parmi les membres du jury de ce mémoire.

Je remercie tout particulièrement mes parents, qui n'ont pas hésité à m'offrir tous les moyens, à m'encourager et à me conseiller.

Toutes mes salutations à tous mes collègues de la promotion du Master Chimie des Produits Naturels (CPN) pour les beaux moments que nous avons passés ensemble.

Je tiens à remercier toute personne qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Avec l'aide de Dieu Tout-Puissant, qui a tracé mon chemin de vie, j'ai pu réaliser ce travail.

A mes chers parents qui m'ont guidé dans les moments les plus douloureux de ce long voyage, ma mère qui ne cesse de me soutenir dans les moments les plus importants et les plus difficiles, me souhaitant du succès à chaque fois et mon père qui a sacrifié sa vie pour me voir devenir qui je suis maintenant.

A mon cher frère pour son soutien et son amour

A mon grand père et mes grandes mères pour leur soutien moral et leur amour

A mes oncles et tantes pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté pendant toute ma vie

A toute ma famille sans exception

A mes chères amies Kanza, Meryem et Souâd pour leurs aides morales et leurs encouragements

Enfin, à tous ceux qui m'aiment

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau d'un malade d'Alzheimer.....	4
Figure 2 : Aloïs Alzheimer (1864 – 1915) psychiatre allemand le premier qui décrit la MA.....	5
Figure3 : Auguste Deter (1850 – 1906) patiente de Dr Aloïs Alzheimer.....	5
Figure 4 : Maturation de la protéine précurseur du peptide A β	9
Figure 5 : Formation de plaques amyloïdes.....	9
Figure 6 : Représentation de l'implication physiopathologique de tau dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules	10
Figure 7 : Foeniculum vulgare subsp. Piperitum.....	15
Figure 8 : Foeniculum vulgare subsp. Vulgare.....	15
Figure 9 : Foeniculum vulgare.....	16
Figure 10 : Formule générale d'un acide aminé.....	23
Figure 11 : Protocole de travail.....	29
Figure 12 : Structure 3D de la β -sécrétase avec le code PBB 4GID	31
Figure 13 : Structure finale de la β -sécrétase.....	32
Figure 15 : Représentations 2D des meilleures interactions de pose entre le 4GID et les ligands	43
Figure 16 : Top 25 cibles prévu pour le Kaempferol-3-O-glucoside.....	52
Figure 17 : Modélisation pharmacophore du Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside.....	54

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Principales caractéristiques des différentes parties du <i>Foeniculum vulgare</i>	15
Tableau 2 : Classification taxonomique de <i>Foeniculum vulgare</i>	16
Tableau 3 : Tableau montrant quelques noms vernaculaires de <i>Foeniculum vulgare</i>	17
Tableau 4 : La majorité des acides phénoliques et de flavonoïdes contenus dans la plante de fenouil.....	19
Tableau 5 : Les pourcentages de composition chimique des différentes parties de <i>Foeniculum vulgare</i>	20
Tableau 6 : Quelques détails sur l'enzyme β -sécrétase	32
Tableau 7 : Structures chimiques des ligands utilisés	33
Tableau 8 : Résultats du Docking moléculaire de tous les ligands, ainsi que des acides aminés en interaction	39
Tableau 9 : Résultats des propriétés Druglikeness des trois meilleurs ligands	44
Tableau 10 : Résultats du test ADME/T des trois meilleurs ligands	45
Tableau 11 : Résultats de la prédiction PASS des activités biologiques des ligands	47
Tableau 12 : Résultats de la prédiction PASS montrent les effets nocifs et toxiques des ligands	48
Tableau 13 : Liste des sites P450 d'étude de prédiction du métabolisme des molécules de ligands	49
Tableau 14 : Résultats de Docking moléculaire des inhibiteurs de la β -sécrétase	55
Tableau 15 : Résultats des propriétés Druglikeness des inhibiteurs de la β -sécrétase.....	56
Tableau 16 : Les résultats du test ADME/T des inhibiteurs de la β -sécrétase.....	57

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Aph-1 : Protéine Pharynx-1 Antérieure

APOE : Apolipoprotéine

APP : Protéine Précurseur de l'Amyloïde

ARN : Acide RiboNucléique

A β : Peptide Amyloïde

BACE1 : Beta-site APP cleaving Enzyme

BBB : Brain Blood Barrier

BHA : Hydroxyanisole butylé

BHT : Hydroxytolène butylé

CNAS : Casse Nationale des Assurances Sociale

CTF : Fragment C-Terninale

DASH : Approches diététiques pour arrêter l'hypertension

DILI : Drug Induced Liver Injury

HE : Huile Essentiel

Herg : Human Ether-à-go-go-Related Gene

H-HT : Human Hepatotoxicity

HMOX1 : Heme oxygenase-1

MA : Maladie d'Alzheimer

MIND : Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay

MOE : Molecular Operating Environment

Nct : Nicastrine

NTF : Fragment N-Terninale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PASS : Prédiction des spectres d'activités pour les substances

PDB : Protein Data Bank

Pen-2 : Préséniline-2

PPB : Plasma Protein Binding

PS : Préséniline

RCSB : Research Collaboratory for Structural Bioinformatics

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

TPSA : Surface Polaire Topologique

βAPP : β-Amyloide Precursor Protein

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

<i>Introduction</i>	1
<i>Chapitre I : La maladie d'Alzheimer</i>	3
1. Définitions	4
1) Démence	4
2) Maladie d'Alzheimer	4
2. Historique	5
3. Dix signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer	5
4. Différentes formes de la maladie d'Alzheimer	6
1. Forme sporadique	6
2. Forme familiale	6
5. Facteurs pouvant influencer la maladie	6
A. Facteurs de risque	6
• L'âge et le sexe	6
• Facteurs de risque vasculaire	6
• Facteurs génétiques	7
• Facteurs environnementaux	7
B. Facteurs protecteurs	7
• Vie sociale	7
• Alimentation	7
• Activité physique	8
6. Lésions de la maladie d'Alzheimer	8
a. Dépôts extracellulaires du peptide β -amyloïde	8
❖ Voie non – amyloïdogénique	8
❖ Voie amyloïdogénique	9
b. Plaques amyloïdes	9
c. Dégénérescences neurofibrillaires	10
7. β -sécrétase	10

Inhibition de BACE1	11
8. γ -sécrétase	11
9. Traitements	12
10. Conclusion	12
<i>Chapitre II : Présentation de la plante <i>Foeniculum vulgare</i></i>	13
1. Historique	14
2. Généralités	14
3. Description botanique	14
4. Noms vernaculaires	17
5. Habitat et répartition géographique	17
6. Usages	18
7. Activité antioxydante et antimicrobienne de <i>Foeniculum vulgare</i>	18
8. Composition chimique du <i>Foeniculum vulgare</i>	19
9. Conclusion	20
<i>Chapitre III : Matériel et méthodes</i>	21
1. Introduction	22
2. Matériels	22
2.1 Généralités sur les enzymes	22
a. Acides aminés	22
b. Sécrétases	23
2.2 Présentation des inhibiteurs	23
2.3 Présentation du matériel	24
a. Microordinateur	24
b. Banques de données	24
c. Logiciels utilisés	25
3. Méthodologie de travail	26
3.1 Introduction	26
3.2 Méthodes de la modélisation moléculaire	27
Mécanique moléculaire (MM)	27
Dynamique moléculaire (DM)	27
Docking moléculaire	27
3.3 Protocole de travail	28
<i>Chapitre IV : Résultats et discussion</i>	29

1. Préparation de la protéine (l'enzyme)	31
2. Préparation des ligands	32
3. Structures chimiques des ligands	33
4. Etude <i>in silico</i> de l'inhibition de la β -sécrétase	36
4.1 Docking moléculaire	36
a. Comparaison entre les complexes formés (4GID-ligands)	39
b. Interaction Enzyme-Ligand	41
4.2 Propriétés de Druglikeness	43
4.3 Tests ADME/T	45
4.4 Prédiction PASS et prédiction du site de métabolisme P450	47
4.5 Prédiction de cible	52
4.6 Modélisation pharmacophore	52
❖ Docking moléculaire des médicaments	55
❖ Propriétés de de Druglikeness des médicaments	56
❖ Test ADME/t des médicaments	57
<i>Conclusion</i>	59
<i>Références Bibliographiques</i>	61

Introducción

Les plantes médicinales ont évolué au cours des siècles en tant qu'élément essentiel de la civilisation africaine, et sont si largement connues aujourd'hui qu'elles en sont venues à représenter son riche patrimoine culturel et scientifique. La demande croissante de produits à base de plantes médicinales a conduit à un regain d'intérêt pour la fabrication de médicaments à base de plantes tels que les cosmétiques et les compléments nutritionnels [1].

L'Algérie, en raison de sa situation biogéographique distinguée et de son étendue entre la Méditerranée et l'Afrique subsaharienne, fait partie des pays connus pour sa diversité florale [2], qui ajoute une tradition séculaire à l'utilisation traditionnelle des plantes. Il existe environ 3000 espèces végétales, dont 15% sont endémiques. Ces potentiels de plante médicinales englobent des milliers d'espèces aux intérêts différents et constituent un axe de recherche scientifique particulier, parmi lesquels le fenouil [3].

Le fenouil appartenant au genre *Foeniculum* et à l'espèce *Foeniculum vulgare Mill*, une plante originaire des bassins de l'orientale Méditerranée et du Caucase. Il est largement utilisé pour ses propriétés médicinales et aujourd'hui il est cultivé à des fins industrielles, c'est une plante à tige dressée (80 à 200 cm), ramifiée et à forte odeur d'anis [4].

Il est également connu pour être une plante aromatique spontanée, abondante dans l'ouest de l'Algérie, et s'adapte bien aux sols argileux [4].

Le stress oxydatif joue un rôle important dans la pathogenèse de nombreuses maladies. Surtout dans la maladie d'Alzheimer [5].

De tous les patients atteints de démence, plus de 70 % souffrent de la maladie d'Alzheimer [6]. La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative du système nerveux central favorisée par le vieillissement. Cette maladie est la cause la plus fréquente de troubles neurocognitifs majeurs et se caractérise par une détérioration des capacités cognitives et de la mémoire, ainsi que par des altérations progressives et souvent irréversibles de la fonction neurologique [7].

La MA est aujourd'hui la maladie neurodégénérative la plus courante et est considérée comme la troisième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires et le cancer.

En 2015, 47 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de démence et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a annoncé le 7 décembre 2017 que ce nombre devrait tripler pour atteindre 50 millions et atteindre actuellement 152 millions en 2050 [8].

Au niveau national, près de 200 000 cas de maladie d'Alzheimer ont été enregistrés entre 2017 et 2018, et au niveau de Tlemcen, 737 cas ont été diagnostiqués et pris en charge par la Caisse Nationale des Assurances Sociale (**CNAS**).

La modélisation est une technique qui permet de représenter les interactions entre les molécules et leurs propriétés, ainsi que de traiter des structures 2D et 3D.

Grâce au développement des outils informatiques, la modélisation moléculaire, ou plus précisément le Docking moléculaire, a rapidement intégré le domaine de la recherche en biologie. Cela peut être défini comme la recherche du meilleur couplage entre deux molécules.

Le but du docking moléculaire est de prédire la conformation la plus adaptée du ligand sur son récepteur [9], ce qui est essentiel car il permet d'optimiser des molécules et d'examiner des bases de données. Habituellement, la cible est une protéine et le ligand peut être une petite molécule organique [10].

Notre travail comprend l'étude de l'effet inhibiteur de molécules extraites de la plante *Foeniculum vulgare* sur la β -sécrétase, une enzyme liée à la maladie d'Alzheimer. L'objectif de cette étude est de retarder la progression de cette maladie en réduisant la formation de peptides β amyloïdes.

Ce travail se compose de quatre chapitres :

Chapitre I : Synthèse bibliographique sur la maladie d'Alzheimer

Chapitre II : Recherche bibliographique sur la présentation de la plante *Foeniculum vulgare*

Chapitre III : Matériel et méthodes

Chapitre IV : Résultats et discussion

*Chapitre I : La maladie
d'Alzheimer*

1. Définitions :

1) Démence :

Selon l'Organisation mondiale de la santé, la démence est généralement un syndrome chronique ou progressif dans lequel l'altération de la fonction cognitive est plus grave que prévu par le vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, la pensée, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas affectée.

Il existe plusieurs types de démence tel que : la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence fronto-temporale et la plus fréquente c'est la maladie d'Alzheimer (**OMS**).

2) Maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer représente 60 à 70 % des cas de démence [11] [12]. Est une affection neurodégénérative du système nerveux central, elle se caractérise par une perte progressive des fonctions cognitives supérieures notamment de la mémoire et des troubles comportementaux [13].

La maladie d'Alzheimer est diagnostiquée par d'apparition de lésions cérébrales associées aux éléments suivants :

- Des plaques séniles extracellulaires formées par dépôt central d'amyloïde.
- Une dégénérescence neurofibrillaire constituée d'amas fibrillaires de protéine Tau qui responsable du non fonctionnement du corps de la cellule nerveuse [14] [15].



Figure 1 : Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau d'un malade d'Alzheimer [16]

2. Historique :

La MA a été décrite pour la première fois par le psychiatre et anatomopathologiste allemand Alois Alzheimer en 1906 à travers le cas d'une de ses patientes Mme Auguste Deter.

Cette femme âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort en raison de troubles de mémoire, accompagné de troubles de compréhension, de désorientation et des hallucinations.

Après le décès de sa patiente, Alzheimer pratique une autopsie sur son cerveau et observe une atrophie cérébrale importante dans le cortex qui est la partie liée à la mémoire, le langage, le jugement et la pensée en général ; à la suite de cet examen il découvrit les deux lésions neuropathologiques principales de la maladie : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires.



Figure 2 : Alois Alzheimer (1864 – 1915)
psychiatre allemand le premier qui décrit
la MA

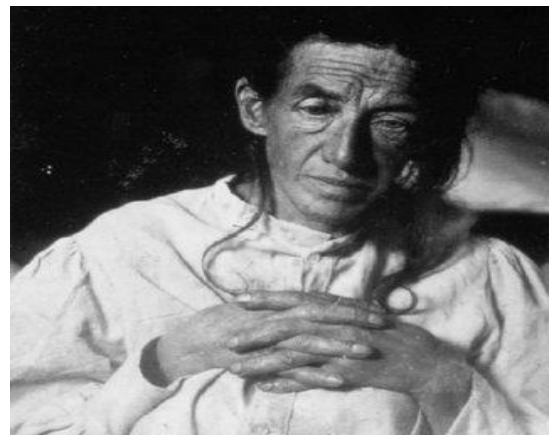


Figure3 : Auguste Deter (1850 – 1906)
patiente de Dr Alois Alzheimer

3. Dix signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer :

- Pertes de mémoire.
- Difficultés à exécuter des tâches familières.
- Problèmes de langage.
- Perte de motivation.
- Difficultés de raisonnement.
- Les pertes d'objets.
- Désorientation dans le temps et dans l'espace.
- Changements d'humeur ou de comportement.
- L'altération du jugement.
- Changement de personnalité.

4. Différentes formes de la maladie d'Alzheimer :

1. Forme sporadique :

La majorité des cas diagnostiqués avec la maladie d'Alzheimer sont sous la forme sporadique, elle est associée à un retard de développement. Dans cette forme de la maladie l'âge est le principal facteur de risque avec un taux d'incidence double pour chaque tranche d'âge de 5 ans à 65 ans [17].

2. Forme familiale :

Les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer sont très rares cette forme est caractérisée par l'apparition de la maladie à un âge précoce. Il survient avant l'âge de 65 ans et est hérité d'une manière génétique dominante [18] [19].

Trois gènes sont impliqués dans cette forme [20] :

- Le gène de l'APP (protéine précurseur de l'amyloïde) situé sur le chromosome 21, ce gène code pour une protéine transmembranaire contenant 770 acides aminés.
- Le gène de la protéine préséniline 1 situé sur le chromosome 14, environ 140 mutations ont été décrites pour ce gène et affectent principalement deux régions du gène APP : le premier site concerne les codons 714/717 et le deuxième site concerne les codons 670/671.
- Le gène de la protéine préséniline 2 situé sur le chromosome 1, une dizaine de fausses mutations de ce gène ont été décrites.

5. Facteurs pouvant influencer la maladie :

A. Facteurs de risque :

• L'âge et le sexe :

Le premier facteur qui contribue à l'apparition de la maladie est l'âge. En effet, il est rare de développer la maladie avant 65 ans [21]. Cependant, des mutations génétiques sont associées à des formes précoces (entre 40 et 60 ans) de la maladie d'Alzheimer [22].

Puis nous avons le sexe tel que plus de 60% de personnes atteintes de la maladie sont les femmes [23], parce que les femmes vivent plus longtemps que les hommes [24].

• Facteurs de risque vasculaire :

De nombreux facteurs contribuent au développement de la MA. Les plus importants sont : le diabète, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie non traités, l'hypercholestérolémie et l'obésité, facteurs qui accélèrent la mort des cellules neuronales.

Le risque est également augmenté chez les personnes qui ont eu un accident vasculaire cérébral avec fibrillation auriculaire ou athérosclérose [20] [25].

- **Facteurs génétiques :**

L'Apolipoprotéine E (APOE) est une protéine qui joue un rôle importants dans le transport des lipides primaires présente en abondance dans le cerveau, dans la signalisation neuronale, la fonction mitochondriale et le métabolisme du glucose, se présente sous 3 allèles : l'APOε2, l'APOε3 et l'APOε4 [26].

L'allèle ε4 d'APOE est le facteur de risque le plus important dans la progression de la maladie. Environ 40 à 80 % des personnes atteintes de la MA ont au moins un allèle APOε4. Par conséquent, les personnes porteuses de cet allèle courent un risque élève de développer la maladie contrairement à qui portent l'allèle APOε2 ou APOε3 ce qui réduit le risque de développer la maladie [26].

Cependant, l'APOε3 est insuffisant pour la progression de la maladie [27], et les mécanismes liant la présence d'APOε4 au développement de la maladie d'Alzheimer ne sont pas encore suffisamment connus [28].

- **Facteurs environnementaux :**

De nombreux facteurs de risque environnementaux peuvent influencer le développement de la MA tels que : l'exposition aux métaux toxiques, les polluants chimiques et industriels, les pesticides, les antimicrobiens et les polluants atmosphériques [29].

L'exposition à long terme à ces polluants environnementaux et leur bioaccumulation contribuent également au développement de la MA, car ils provoquent une neuroinflammation [29].

B. Facteurs protecteurs :

- **Vie sociale :**

De nombreux facteurs peuvent réduire le risque de développer la maladie comme un niveau d'étude élevé, un bon niveau d'éducation, un entourage important, une activité professionnelle stimulant, des activités de loisir. Tous ces facteurs semblent retarder l'apparition et la sévérité des premiers symptômes. Ils ne réduisent pas la perte de cellules nerveuses mais permettent une bonne flexibilité cérébrale, ce qui conduit à une adaptabilité permanente du cerveau [17] [30].

- **Alimentation :**

Une alimentation méditerranéenne saine peut réduire le risque de développer la MA, comme la consommation régulière de poisson ou une alimentation riche en fruits et légumes, de café et de l'alcool léger à modéré. Les compléments alimentaires contenant des antioxydants, vitamines B, polyphénols et acides gras polyinsaturés sont utiles pour la MA [31].

Il existe également un nouveau régime appelé MIND qui peut réduire le risque de développer la MA. Le régime MIND est un hybride de deux régimes très populaires, le régime méditerranéen et le régime DASH (Approches diététiques pour arrêter l'hypertension). Il s'agit d'un régime visant à réduire la démence et les lésions cérébrales qui surviennent souvent avec l'âge.

(Source : www.infodante24.com)

➤ **10 aliments à manger sur le régime MIND :**

- ✓ Légumes à feuilles vertes.
- ✓ Tous les autres légumes.
- ✓ Baies.
- ✓ Des noix.
- ✓ Grains entiers.
- ✓ Huile d'olive.
- ✓ Des haricots.
- ✓ Des poissons.
- ✓ Vin.
- ✓ La volaille.

➤ **5 aliments à éviter sur le régime MIND :**

- ✓ Viandes rouges.
- ✓ Beurre et margarine.
- ✓ Friture.
- ✓ Fromage.
- ✓ Pâtisseries et bonbons.

• **Activité physique :**

La pratique d'une activité sportive régulière, comme la marche peut réduire le risque de développer la MA.

6. Lésions de la maladie d'Alzheimer :

Le début de la physiopathologie n'est toujours pas bien compris à ce jour et les spécialistes commencent à comprendre le mécanisme qui cause la MA.

Deux causes principales apparaissent environ 10 ans avant l'apparition des premiers symptômes : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires.

a. Dépôts extracellulaires du peptide β -amyloïde :

La protéine précurseur de l'amyloïde (l'APP) est une glycoprotéine transmembranaire de type I comprenant 700 acides aminés. Elle se trouve dans les neurones du système nerveux central et libère la protéine β -amyloïde sous l'influence d'enzymes codées par les gènes présénilines (α -, β -, γ -sécrétases) [20] [28].

La protéine APP sera dégradée selon 2 voies dont une responsable de la maladie :

❖ **Voie non – amyloïdogénique :**

C'est la voie la plus courante, dans cette voie l'APP est coupée par l' α -sécrétase et libère le fragment N-terminal soluble sAPP α , puis par la γ -sécrétase qui clive la contrepartie C-terminal membranaire C83 pour libérer le peptide p3 [32].

❖ **Voie amyloïdogénique :**

Chez les patients atteints de la MA, il existe une mutation dans le gène qui code la protéine APP sur le chromosome 21, ce qui bloque l'action de l' α -sécrétase.

La protéine APP est coupée par la β -sécrétase pour libérer le fragment N-terminal soluble sAPP β , puis la contrepartie C-terminal C99 est coupée par la γ -sécrétase libérant ainsi le peptide A β qui ne sera pas dégradée par les lysosomes. Nous observons une accumulation de la protéine β -amyloïde d'environ 40 à 42 acides aminés.

A β 40 pose un petit problème contrairement au fragment A β 42 qui sera insoluble et va s'accumuler et former des dépôts amyloïdes.

[20] [32] [33]

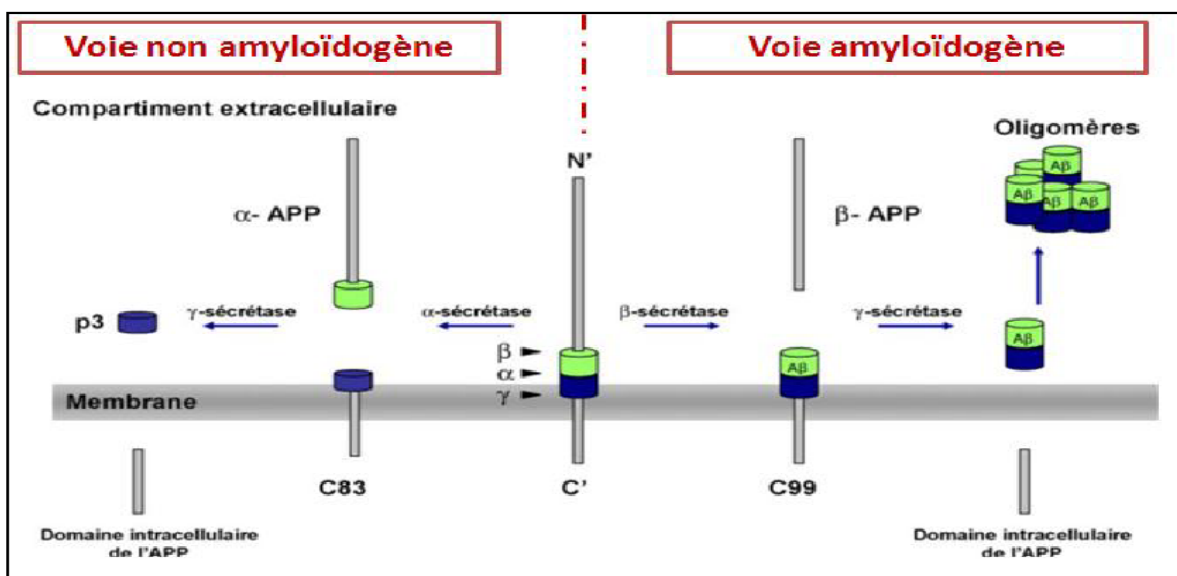


Figure 4 : Maturation de la protéine précurseur du peptide A β [34]

b. Plaques amyloïdes :

Les plaques amyloïdes ou plaques séniles, sont une accumulation extracellulaire de peptide amyloïde résultant de clivage de la protéine amyloïde précurseur (APP) par l'action successive de deux enzymes, la β - et la γ -sécrétase.

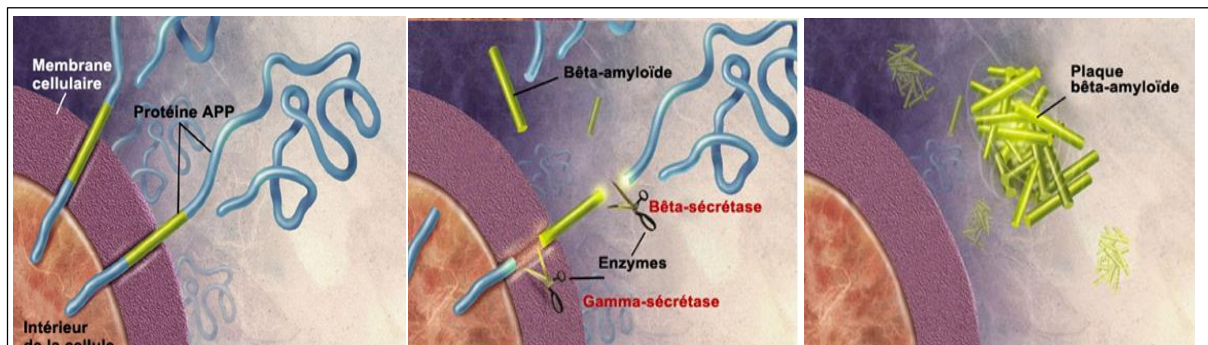


Figure 5 : Formation de plaques amyloïdes [35]

c. Dégénérescences neurofibrillaires :

L'accumulation d'Aβ est responsable de la cytotoxicité des neurones, ce qui conduit à une dérégulation de l'homéostasie du calcium due à l'irrégularité des lipides dans la cellule membranaire.

Cela conduirait à l'augmentation de la phosphorylation de la protéine tau, qui est une protéine structurale des cellules nerveuses car elle stabilise les microtubules [28]. La séparation de la protéine Tau anormalement phosphorylée des cellules nerveuses peut perturber leur squelette. L'accumulation de la protéine Tau sous forme de filaments conduit à la formation de dégénérescences neurofibrillaires qui entraînent la mort des neurones [36].

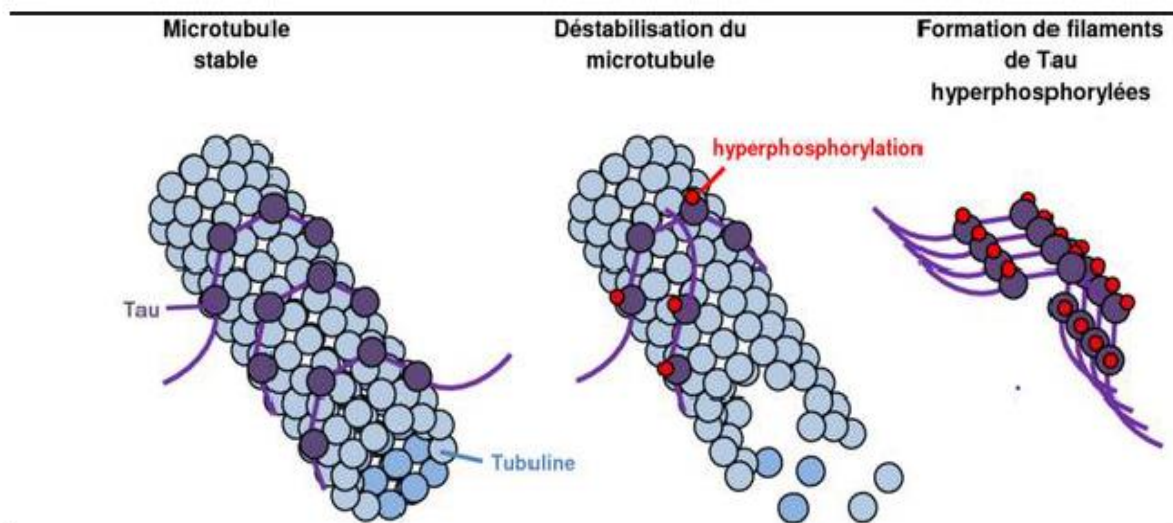


Figure 6 : Représentation de l'implication physiopathologique de tau dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules [37]

7. β-sécrétase :

La β-sécrétase est une enzyme responsable de la libération N-terminal du peptide amyloïde. Elle est présente dans tous les tissus [38], et très importants dans les neurones et les cellules de la lignée neuronale [39].

En 1999, cinq groupes de recherche différents ont découvert la protéine BACE1 avec différentes méthodes d'isolement, affirmant tous que cette protéine possède toutes les propriétés de β-sécrétase [40]. BACE1 (Beta-site APP Cleaving Enzyme), appelée aussi memapsin-2 ou Asp2, est une aspartyle protéase transmembranaire de type I avec un signal clivable à 21 résidus, un grand ectodomaine d'environ 434 acides aminés, une courte queue cytoplasmique de 24 acides aminés et un seul domaine transmembranaire de 22 acides aminés.

Des études ont montré que l'activité de la β-sécrétase est détectée principalement au pH acide dans les parties subcellulaires de la voie de sécrétion [41] [42].

Inhibition de BACE1 :

Pour permettre son passage à travers la lumière hémato encéphalique et la pénétration profonde des neurones pour atteindre la lumière des endosomes, la taille de l'inhibiteur doit être inférieure à 500 Da. La découverte de la conformation active de la BACE1 contribue à la découverte de nouveaux inhibiteurs qui empêchent l'état de transition de la forme active de l'enzyme et ralentissent son activité, et grâce à la connaissance structurale de BACE1, des inhibiteurs et donc de nouveaux médicaments peuvent être conçus [43] [44] [45].

Les études visaient principalement à confirmer si la BACE1 est la seule β -sécrétase présente dans le cerveau ou il existait d'autres qui sont responsables de la production d'amyloïde, et également de déterminer si son inhibition peut entraîner des effets indésirables. Les rapports initiaux de souris Knock-out qui ont subi une délétion du gène codant pour la BACE1 ont indiqué que les souris BACE1 -/- générées étaient viables et fertiles. Sur la base de ces résultats, on peut conclure que l'inhibition de BACE1 peut représenter une cible thérapeutique sans effets secondaires et qu'il s'agit de la principale β -sécrétase présente dans le cerveau [46].

8. γ -sécrétase :

La γ -sécrétase est un complexe protéase responsable du clivage du domaine membranaire de la protéine précurseur amyloïde (APP), pour former le peptide amyloïde ($A\beta$), un produit qui subit une agrégation qui s'accumule dans le cerveau dans la MA. Est un complexe constitué de 4 protéines, la préséniline (PS), la nicastrine (Nct), la protéine pharynx-1 antérieure (Aph-1) et la protéine activatrice de la préséniline-2 (Pen-2) [47] [48]. La préséniline est divisé en deux parties, le fragment N-terminale (NTF) et le fragment C-terminale (CTF) pour former la γ -sécrétase active [49].

PS est l'unité catalytique de γ -sécrétase. Une mutation dans les gènes PS1 et PS2 augmente le rapport d' $A\beta_{42}$ et $A\beta_{40}$ dans les cellules transférées et chez les souris transgéniques, ce qui signifie que la PS joue un rôle dans le traitement de l'APP [50] [51].

Les progrès dans la conception d'inhibiteurs sélectifs ainsi que les résultats récents obtenus dans des études animales montrent que la γ -sécrétase reste parmi les meilleures cibles pour le contrôle thérapeutique de l'accumulation d'amyloïde dans la MA. Une compréhension complète de la régulation de la γ -sécrétase peut révéler de nouvelles approches thérapeutiques. Les composés qui ciblent le site d'amarrage du substrat plutôt que le site actif de l'enzyme sont également considérés comme une stratégie alternative [52].

9. Traitements :

Etant donné que la maladie est diagnostiquée à un stade déjà irréversible, c'est-à-dire des lésions cérébrales retardées et aussi parce que la physiopathologie n'est pas encore complètement établie, il n'y a pas de médicament pour traiter la maladie et il n'y a pas de médicaments agissant sur les mécanismes physiopathologiques, c'est-à-dire pour empêcher la production du peptide β amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Les traitements décrits jusqu'à présent pour la MA sont des traitements symptomatiques qui fonctionnent pour l'issue de la maladie et non pour la cause elle-même, ces thérapies visent à essayer de stabiliser ou d'améliorer temporairement la fonction cognitive et de contrôler les troubles du comportement.

Pour cette raison les scientifiques se sont tournés vers la recherche de nouvelles thérapies qui travaillent directement sur les mécanismes physiopathologiques, en particulier les inhibiteurs de la β - et la γ -sécrétase et les activateurs de l' α -sécrétase.

10. Conclusion :

Les plantes médicinales ont montré un effet bénéfique dans le traitement de nombreuses maladies c'est pourquoi nous avons choisi la *Foeniculum vulgare*, qui est une plante médicinale de la famille des apiaceae, comme futur traitement de la MA. Nous tenterons d'inhiber la β -sécrétase, qui est un enzyme responsable de la génération d'A β au stade précoce de la maladie à travers les composants extraits de la plante *Foeniculum vulgare*.

Chapitre II :
Présentation de la
plante Foeniculum
vulgare

1. Historique :

Le nom de *Foeniculum* été donné à cette plante par les Romains. Il dérivé du mot latin *foenum*, c'est-à-dire herbe [53]. Le nom du genre vient du mot latin *foenum* (foin) ou *funiculis* (petit filet), en référence aux segments de feuilles et *Vulgare* fait référence à une plante commune [54].

Foeniculum vulgare connu en français sous le nom de fenouil, et communément appelé « besbes » par les populations locales [55].

Ses utilisations en cuisine et en médecine remontent à l'antiquité car elle est largement utilisée comme arôme et épice dans les plats par les Grecs et les Romains, et fortement recommandée comme diurétique pour le traitement des yeux et pour lactations par les Grecs et les Chinois [56]. Il a été introduit en Europe par Charlemagne à la fin du VIIIe siècle [57].

2. Généralités :

Foeniculum vulgare est une plante aromatique médicinale de la famille des apiacées (ombellifères), connue et utilisée par l'homme depuis l'Antiquité. Elle est cultivée dans divers pays du pourtour méditerranéen pour sa saveur [58]. Ses huiles essentielles sont largement utilisées dans les industries pharmaceutique et cosmétique ainsi que dans les industries alimentaires [59].

3. Description botanique :

Ces espèces uniques varient en hauteur de 1.25 à 2.5 m et toutes leurs parties : (feuilles, tiges, bulbes, et graines) sont comestibles et peuvent être divisées en sous-espèces ou en différentes variétés en fonction des produits chimiques ou de leur utilisation : vulgare et pipéritum sont les deux sous-espèces principales [60].

Vulgare, qui associe toutes les espèces de fenouil cultivées et naturalisées avec des graines sucrées au goût plus au moins anisé, varie en fonction de ses composés constitutifs : estragol, Trans-anéthole, limonène..., et en fonction de la phénologie, l'état et l'origine des semences [61] :

- Fenouil amer (*Foeniculum vulgare* Mill. Subsp. *Vulgare* var. *Vulgare*), est une plante vivace avec des fruits à un goût amer.
- Fenouil doux (*Foeniculum vulgare* subsp. *Vulgare* var. *Dulce*), c'est un fenouil annuel ou biennuel qui contient des fruits sucrés qui sont utilisés comme épice.
- Bulbe de fenouil (*Foeniculum vulgare* subsp. *Vulgare* var. *Azoricum*), sous-espèce cultivée, qui est le fenouil annuel dans lequel la gaine élargie des feuilles basales forme un bulbe qui est utilisé comme légume.
- Cultivar "Bronze" Miller (fenouil doux bronze) qui est une variété horticole de fenouil.

Le fenouil représente des caractéristiques morphologiques presque identiques entre les variétés douces et amères, et la seule différenciation est dans le goût des graines [60].



Figure 7 : *Foeniculum vulgare* subsp. Piperitum



Figure 8 : *Foeniculum vulgare* subsp. Vulgare

Le tableau 01 résume les caractéristiques de chaque organe de la plante.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des différentes parties du *Foeniculum vulgare*

Organe	Caractéristique
La tige	Solide et lisse, jusqu'à 2 m de haut, cylindrique et ramifié avec des feuilles alternes pétiolées à la base [62] [63].
Les feuilles	Les feuilles supérieures sont sessiles découpées en lanières filiformes et très allongées, ce qui donne un aspect aérien et plumeux [63].
Les fleurs	Sont régulières, radiales, à 5 pétales jaune verdâtre tronquées et roulées vers l'intérieur, 5 étamines, 5 sépales formant un bourrelet, 2 styles courts, ovaire inférieure divisé en 2 cellules [63].
Le fruit	Le fruit est une graine sèche de 4 à 10 mm Le fruit vert jaunâtre est étalé sur cinq cotes. [64] [65]

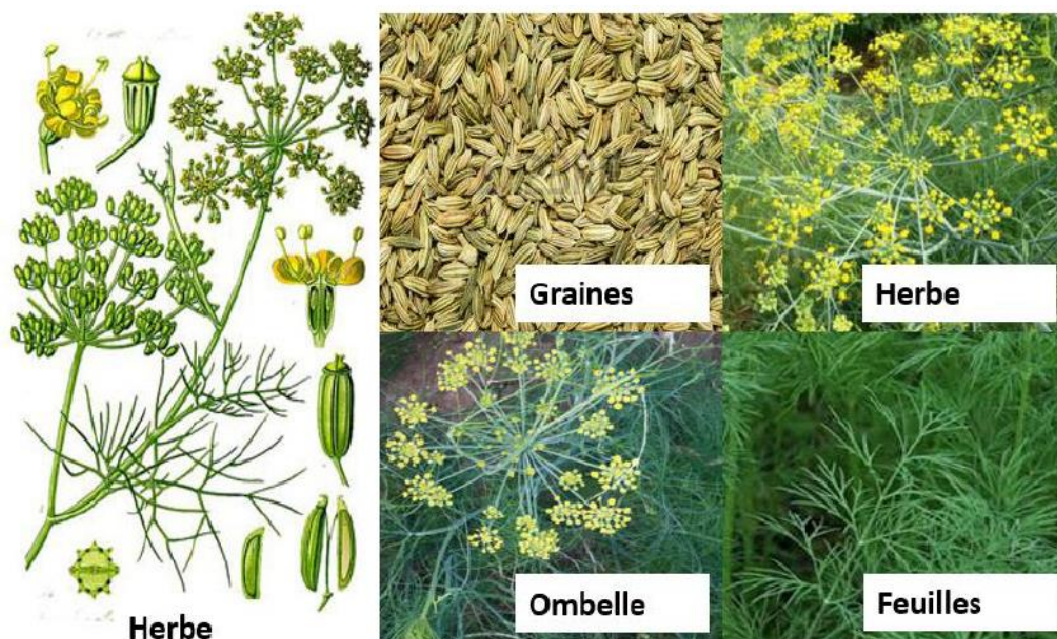


Figure 9 : *Foeniculum vulgare* [66]

La classification botanique de *Foeniculum vulgare* est présentée dans le tableau 02 :

Tableau 2 : Classification taxonomique de *Foeniculum vulgare* [67]

Règne	Plantae
Division	Tracheophyta
Subdivision	Spermatophytina
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae (Umbelliferae)
Genre	<i>Foeniculum</i>
Espèces	<i>Foeniculum vulgare</i>

4. Noms vernaculaires :

Cette plante est connue internationalement sous le nom de fenouil mais elle est également connue sous plus de cent noms [68], certains de ces noms sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Tableau montrant quelques noms vernaculaires de *Foeniculum vulgare* [69] [70]

Nom binominal	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller
Latin	<i>Foeniculum, maratrum</i>
Korea	Sohoehyang
Italy	finochietto, finocchiella, finucchio, finucchiello
Japanese	Fenneru, uikyou, uikyou, shouikya
Kabyle	Avesvas
Hindi (Indian language)	Badi, badishep, barisaunf
Germany	Fenchel, fenchle, bitterfenchel
French	Fenouil, Fenouil commun, fenouil des vignes, aneth doux, fenouil de Florence
English	Bitter fennel, common fennel
Arabic	الشمر، البسباس

5. Habitat et répartition géographique :

Foeniculum vulgare est une plante originaire de l'est du bassin méditerranéen [71, 72, 73], elle est cultivée dans tous les pays entourant la mer méditerranée en raison de sa saveur [58]. Elle a été cultivée et présentée dans de nombreuses régions en dehors de cette zone.

Son aire de répartition s'étend maintenant dans la majeure partie de l'Europe (à l'exception du nord), en Afrique du Nord, en Asie mineure, dans certaines parties du Caucase, en Iran et en Asie centrale. La plante a été naturalisée, notamment en Amérique du Nord, en Asie de l'Est, en Malaisie et en Indonésie, en Nouvelle-Zélande, en Afrique du Sud et dans toutes les régions tempérées du monde [63].

6. Usages :

Cette herbe a de nombreuses utilisations en cuisine et en médecine traditionnelle. Les jeunes bourgeons, feuille et fruits complètement séchés sont utilisés dans les remèdes maison, ses fruits aromatiques ont été utilisés comme épices culinaires dans le nombreux pays. L'herbe de fenouil utilisé traditionnellement pour le traitement une variété de symptômes digestifs et respiratoires. Les graines de fenouil ont été utilisées pour traiter les enfants souffrant de troubles de l'indigestion en Chine depuis des siècles, il est recommandé pour le taux chronique et la bronchite, les calculs rénaux, les vomissements, la dysménorrhée, la diarrhée et la déformation du sperme [74].

De plus, elle avait des activités analgésiques, anti thrombotiques, antimutagènes, anti-inflammatoires et antioxydantes, et présentait également des activités antibactériennes et antivirales [74].

7. Activité antioxydante et antimicrobienne de *Foeniculum vulgare* :

Les extraits d'huile essentielle et d'acétone de *Foeniculum vulgare* possèdent une forte activité antioxydante par rapport au l'hydroxyanisole butylé (BHA) et l'hydroxytolène butylé (BHT) [75].

L'activité antioxydante trouvée dans le piégeage des racines de fenouil sauvage est supérieurs à celle du fenouil médicinal et de fenouil comestible [76]. Les composés phénoliques isolés des résidus des parties aériennes fleuries du fenouil amer, ont une forte activité radicalaire qui peut aider à expliquer l'effet pharmacologique du fenouil [77].

Des études sont en cours sur l'activité antimicrobienne de l'HE de fenouil à des fines diverses : pharmaceutique et plus récemment pour assurer la sécurité microbienne des produits alimentaires [78] [79].

Il a également été constaté que l'HE des graines de *Foeniculum vulgare* a une activité antibactérienne contre certaines bactéries pathogènes humaines, et les extraits éthanolique et aqueux de *Foeniculum vulgare* anciennement utilisés dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, ont montré une activité contre *Campylobacter jejuni* et *Helicobacter pylori* [80].

Un dérivé phénylpropanoïde est le principal antimicrobien actif de la tige de *Foeniculum vulgare* avec une autre molécule, l'ascopolétie qui est un dérivé de la coumarine en tant qu'antimicrobien marginal [81].

8. Composition chimique du *Foeniculum vulgare* :

Foeniculum vulgare contient 9,5% de protéines, 10% de matières grasses, 6,3% d'humidité, 13,4% de minéraux, de fibres et de 18,5% à 42,3% de glucides [82].

Les minéraux et les vitamines présentes dans *Foeniculum vulgare* sont le calcium, le sodium, le potassium, le phosphore, le fer, la niacine, la riboflavine, la thiamine et la vitamine C [82].

Elle contient également plusieurs types d'acides phénoliques et de flavonoïdes. Le tableau suivant représente la majorité des acides phénoliques et de flavonoïdes contenus dans la plante de fenouil.

Tableau 4 : Majorité des acides phénoliques et de flavonoïdes contenus dans la plante de fenouil [60]

Classe de polyphénols	Les types existant
Acides phénoliques	l'acide 3-O-caféoylquinique, l'acide 4-O-caféoylquinique, l'acide 5-O-caféoylquinique, l'acide 1,3-O-di-caféoylquinique, l'acide 1,4-O-di-caféoylquinique et l'acide 1,5-O-di-caféoylquinique.
Flavonoïdes	Les flavonoïdes comme (l'érictyol-7-rutinoside, la quercétine-3-rutinoside et l'acide rosmarinique). La quercétine-3-O-galactoside, le kaempferol-3-O-rutinoside et le kaempferol-3-O-glucoside. Des trimers de Stilbenediglucones, des dérivés benzoisofuranones, cis-miyabenol C, le transmyabenol C, le trans-resvératrol-3-b-D-glucopyranoside, le glycoside sinapyle, syringin-4-O-b-glucoside, l'acide oléanolique, le 7a-hydroxycampesterol, 5,8-épidioxy-ergosta-6,22-Dien-3-ol, le 2,3-hydropropylheptadec-5-onoate et un glycoside de kaempferol acylé isolé de fleurs de Vulgare.

Les composés phénoliques trouvés dans *Foeniculum vulgare* ont reçu beaucoup d'attention parmi les nutritionnistes, les scientifiques de l'alimentation et les consommateurs en raison de leur rôle dans la santé humaine, car on pense qu'ils sont liés à la prévention des maladies causées par le stress oxydatif telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et l'inflammation [60].

L'analyse phytochimique de différentes parties de cette plante a montré sa richesse en huiles essentielles. Les pourcentages de composition chimique des différentes parties de *Foeniculum vulgare* sont indiqués dans le tableau suivant.

Tableau 5 : Pourcentages de composition chimique des différentes parties de *Foeniculum vulgare* [83]

Composants	Tiges	Feuilles	Ombelle fleurie	Fleurs	Fruits
α -Pinène	14.12	25.58	13.30	11.27	3.18
Camphène	0.23	0.53	t	0.65	0.93
β -Pinène	1.13	1.25	2.15	1.93	1.17
Myrcène	2.07	1.20	1.88	1.16	1.32
α -Phellandrène	13.20	25.44	10.72	5.97	1.15
Limonène	1.25	1.72	1.10	1.39	2.87
γ -Terpinène	10.16	1.14	1.02	0.94	0.83
p-Cymène	8.18	1.87	2.16	2.21	1.78
Fenchone	4.75	3.14	5.43	6.92	13.85
Estragole	2.15	3.11	2.28	2.94	4.96
Cis-anéthole	t	t	0.23	0.28	0.38
Trans-anéthole	37.07	29.70	54.22	61.08	64.71
Anisaldéhyde	t	--	0.15	0.13	t
Aniscétone	t	0.32	--	t	1.12

9. Conclusion :

Ce chapitre traite de l'étude bibliographique de la plante de *Foeniculum vulgare* dans laquelle nous avons présenté la plante, ses caractéristiques botaniques, sa distribution, ses utilisations et ses propriétés, ainsi que la composition chimique de ses différentes parties.

Chapitre III : Matériel et méthodes

1. Introduction :

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'association de deux lésions neuropathologiques cérébrales : l'accumulation extracellulaire de peptide A β et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau. Le peptide amyloïde est produit naturellement dans le cerveau [84], il résulte par le clivage d'une protéine transmembranaire, la β APP (β -Amyloïde Precursor Protein) par l'action successive de deux sécrétases (la β - et la γ -sécrétase).

Foeniculum vulgare est une plante médicinale et aromatique appartenant à la famille des apiaceae, connu et utilisé par les humains depuis antiquité [58]. Elle a été largement utilisée en médecine traditionnelle pour traiter un certain nombre de maladies.

Dans ce chapitre, nous présentons les méthodes et les matériels utilisés pour proposer des molécules qui inhibent les enzymes responsables de la génération du peptide amyloïde.

2. Matériels :

2.1 Généralités sur les enzymes :

Les enzymes sont des protéines qui agissent comme des catalyseurs biologiques ce qui signifie qu'elles accélèrent les réactions biochimiques d'un organisme, sans être modifiées par la réaction. Elles sont constituées de plusieurs acides α -aminés, liés entre eux par une liaison formée par condensation entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement amine d'un autre acide aminé pour former une liaison amide.

L'activité des enzymes est liée à la présence d'un site spécifique dans leur structure appelé site actif qui a la forme d'une cavité. Les molécules ou ligands sur lesquelles agit l'enzyme, sont appelées substrats de la réaction enzymatique, elles se fixent dans le site actif de l'enzyme, formant des interactions avec la surface de la cavité du site actif.

a. Acides aminés :

Les acides aminés sont des molécules qui composent les protéines grâce à leur assemblage par des liaisons appelées peptides. Tous les acides aminés possèdent une fonction amine (NH_2), une fonction acide carboxylique (COOH) et une chaîne latérale R qui peut être un simple atome d'hydrogène ou bien plus complexe.

Dans la nature, il y a 20 acides aminés, 9 acides aminés qui ne peuvent pas être synthétisés dans notre corps et nous devons les incorporer dans notre alimentation, sont appelés acides aminés essentiels : l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine.

Les 11 acides aminés restants peuvent être synthétisés à partir d'autres acides aminés du corps, appelés acides aminés non essentiels : alanine, arginine, asparagine, acide aspartique, cystéine, acide glutamique, glutamine, glycine, Proline, sérine et tyrosine. Cependant, les acides aminés essentiels et non essentiels jouent un rôle important dans nos vies.

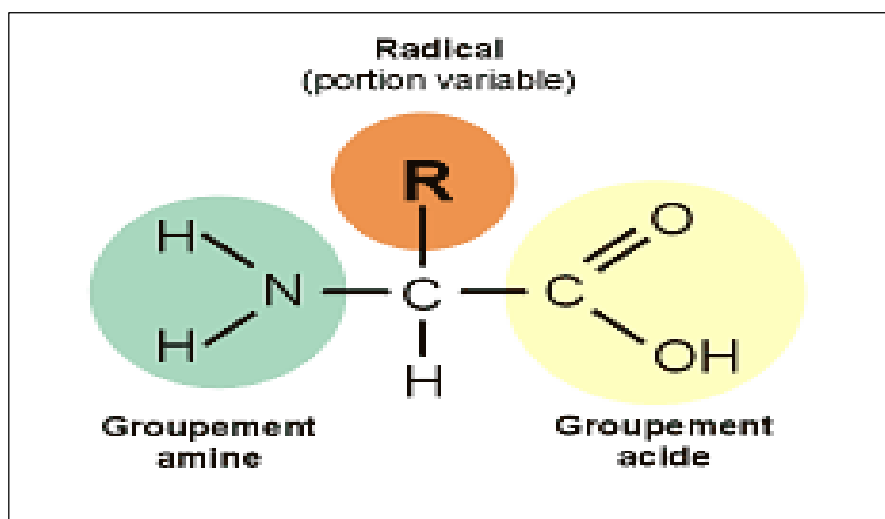


Figure 10 : Formule générale d'un acide aminé [85]

b. Sécrétases :

Dans notre étude nous avons choisi l'enzyme β -sécrétase.

La BACE1, connue sous le nom de β -sécrétase ou l'enzyme de clivage d'APP du site β 1, elle est présente dans les neurones de cerveau. La β -sécrétase est codée par le gène BACE1 [40].

Ainsi, une expression accrue de gène BACE1 ou de la fonction anormale de la β -sécrétase, est l'un des premiers processus à l'origine de la MA, et pour cette raison, BACE1 peut agir comme un biomarqueur sensible pour détecter la MA déjà à débuts [40].

Dans les conditions pathologiques, l'APP est coupée par la β -sécrétase en un point spécifique de sorte que l'A β 242 neurotoxique est libéré dans le milieu extracellulaire [86].

2.2 Présentation des inhibiteurs :

Les inhibiteurs enzymatiques sont des substances qui se lient à une enzyme et réduisent son activité, ils jouent un rôle important dans le contrôle des mécanismes biologiques. Il existe trois types de base d'inhibition enzymatique : compétitif, non compétitif et incompétitif [87].

Notre travail, consiste à étudier l'inhibition de la β -sécrétase par les flavonoïdes et les acides phénoliques présents dans différentes parties de la plante, à savoir :

Les flavonoïdes : Quercétine-3-O-galactoside, Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside, Kaempferol-3-O-glucoside, acide rosmarinique, Cis-Miyabenol C et 22-Dien-3-ol.

Les acides phénoliques : acide 3-O-caféoylquinique, acide 4-O-caféoylquinique et acide 5-O-caféoylquinique.

2.3 Présentation du matériel :

Le but de notre étude est d'identifier de nouveaux inhibiteurs de la β -sécrétase, car cette enzyme est devenue une cible médicamenteuse importante en raison de son rôle dans la MA.

Les inhibiteurs présents dans différentes parties de la plante de *Foeniculum vulgare*, contribuent à la formation d'un futur traitement à la MA.

Dans notre travail, nous avons utilisé les matériaux suivants au niveau de laboratoire des substances naturelles et bioactives « LASNABIO » n°44 à l'université d'Abou Bekr Belkaid.

a. Microordinateur :

Nous avons utilisé un microordinateur ayant une mémoire vive de 4 Go, et tous les programmes utilisés sont installés sous le système d'exploitation Windows 7.

b. Banques de données :

Pour réaliser notre étude, nous avons utilisé les banques de données suivantes :

RCSB : pour télécharger les structures 3D des enzymes.

PubChem : pour télécharger les ligands.

❖ RCSB :

RCSB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics), ou PDB (Protein Data Bank), est une collection globale de données sur la structure tridimensionnelle (3D) des macromolécules biologique : protéines, acides nucléiques et composants complexes qui peuvent aider les étudiants et les chercheurs à comprendre tous les aspects de la biomédecine.

Ces structures sont déterminées par cristallographie aux rayons X ou spectroscopie RMN par des biologistes et des biochimistes. La consultation est gratuite et peut se faire directement depuis les sites web de la banque.

Nous avons utilisé la RCSB pour télécharger la structure 3D de la β -sécrétase sous forme d'un PDB.

❖ PubChem :

PubChem est une base de données de molécules chimiques, gérée par le National Biotechnology Information Center, contenant des informations sur la structure chimique, les propriétés physiques et chimiques, les tests biologiques, les brevets, la toxicité, etc. de petite molécules. PubChem est librement accessible via l'interface utilisateur Web.

Nous avons utilisé PubChem pour télécharger des ligands extraits de différentes parties de la plante de *Foeniculum vulgare*.

c. Logiciels utilisés :

Pour mener à bien notre travail, nous avons utilisé les logiciels suivants :

❖ ChemDraw :

ChemDraw est l'outil principal et préféré pour expliquer les concepts chimiques et biologiques, est conçu pour les scientifiques, les auteurs scientifiques et les étudiants (ChemDraw v17.0 User Guide).

Dans notre travail, nous avons utilisé le logiciel « ChemDraw » dans lequel nous avons converti le fichier contenant la structure téléchargé depuis la banque de données « PubChem » au format (sdf) vers un fichier (.mol).

❖ HyperChem :

HyperChem est un logiciel de modélisation moléculaire utilisé par de nombreux chimistes en raison de ses multiples fonctionnalités, en plus de sa facilité d'utilisation, et permet l'utilisation de diverses fonctions liées au design 3D en chimie telles que : la simulation de protéines, la visualisation moléculaire, le calcul de structures chimiques et d'autre processus liés à la bioinformatique.

Dans ce présent travail, nous avons utilisé la logiciel HyperChem pour optimiser les énergies des ligands téléchargés.

❖ Molecular Operating Environment « MOE » :

MOE est un système logiciel de découverte de médicaments, conçu par le Chemical Computing Group pour prendre en charge la chiminformatique, la bioinformatique, la modélisation moléculaire, le criblage virtuel et la conception moléculaire assistée par ordinateur et de la modélisation moléculaire, est utilisé par les biologistes et les chimistes médicaux dans les domaines de la recherche pharmaceutique et biotechnologique [88] [89].

Dans notre étude, nous avons utilisé le logiciel Molecular Operating Environment « MOE » version 2015.

❖ SwissADME :

ADME est utilisé pour désigner la pharmacocinétique et fait référence aux quatre principaux processus qui la composent : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

SwissADME est un logiciel qui permet d'accéder gratuitement à un certain nombre de modèles prédictifs afin de calculer la physicochimie et d'estimer la pharmacocinétique, la nature druglike et l'utilisabilité en chimie médicinale.

Nous avons utilisé ce logiciel pour vérifier la règle de cinq de Lipinski [90], règle de Veber [91], règle d'Egan [92] et surface polaire (TPSA), nombre de rotatifs [93].

❖ **PASS (Prédiction des spectres d'activités pour les substances) et site de métabolisme P450 :**

PASS est un logiciel d'évaluation du potentiel biologique générale d'une molécule organique de type médicament, il fournit des prévisions simultanées de plusieurs types d'activité biologique en fonction de la structure des composés organiques.

PASS peut être utilisé pour estimer les profils d'activité biologique de molécules hypothétiques, avant leur synthèse chimique et les tests biologiques.

Dans notre travail nous avons utilisé le serveur PASS-Way2Drug pour prédire les risques biologiques, les activités et les effets toxiques des trois meilleurs ligands sélectionnés. La prédiction PASS a été réalisée à l'aide de sourires canoniques du serveur PubChem.

Les sites de métabolisme P450 (SOM) des trois meilleurs ligands ont été déterminés à l'aide du serveur RS-WebPredictor 1.0.

Nous avons utilisé le serveur ProTox-II pour prédire la DL50 et la classe de toxicité des trois meilleurs ligands.

❖ **Modélisation pharmacophore :**

Le pharmacophore est un cadre moléculaire qui porte (phoros) les propriétés essentielles responsables de l'activité biologique (pharmacon) du médicament.

Un modèle pharmacophore est un ensemble de caractéristiques stériques et électroniques nécessaires qui assurent des interactions supramoléculaires optimales avec une cible biologique spécifique et bloquent sa réponse biologique [94].

La modélisation pharmacophore des trois meilleurs ligands a été effectuée à l'aide du logiciel MOE.

3. Méthodologie de travail :

3.1 Introduction :

La modélisation moléculaire est un ensemble de techniques bioinformatiques et biophysiques pour représenter et visualiser la formes des particules dans l'espace, ou pour simuler la comportement de molécules, qui peut être utiliser pour analyser les molécules, notamment le nombre et les types d'atomes, la nature des liaisons, les angles et les angles dièdres, les longueurs de liaison, les molécules énergie, optimisation de la géométrie et fréquence vibratoire des systèmes moléculaires [95].

Les domaines d'application de la modélisation moléculaire comprennent la biologie computationnelle, la conception de médicaments, la chimie computationnelle et la science des matériaux.

3.2 Méthodes de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques :

Mécanique moléculaire (MM) :

La mécanique moléculaire, qui permet une description plus approximative des systèmes de grandes tailles telles que, les protéines, l'ARN, l'ADN..., comme une série de particules assimilées à des sphères de masse et charge électrique spécifiques, sont liées entre elles par des liaisons covalentes déformables de type ressort par un champ de force. Il existe de nombreux champs de force différents selon des systèmes étudiés.

Dynamique moléculaire (DM) :

La dynamique moléculaire est une autre méthode pour étudier l'emplacement des atomes dans l'espace. Le mouvement est simulé par la solution numérique des équations dynamiques newtoniennes classiques. Par exemple, l'ensemble des emplacements d'atomes possibles donne le profil de groupe de compatibilité d'une molécule particulière [96].

Docking moléculaire :

Le Docking moléculaire est un ensemble de mécanismes et d'interaction impliqués dans la formation de complexes moléculaires, il a des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments. Il existe différents types de Docking moléculaire notamment protéine-protéine, ligand-protéine, ADN-protéine et glucide-protéine [97].

Le Docking moléculaire est généralement utilisé pour créer des modèles permettant de prédire la ou les structures de complexes formés entre une molécule active et une protéine [98].

Le Docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires :

- **Le Docking (la première) :** il s'agit d'une étape de sélection, consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations possibles, tout en ne gardant que celles qui représentent les meilleurs schémas d'interaction [98].
- **Le Scoring (la deuxième) :** il s'agit de l'étape de classification qui consiste à évaluer l'affinité entre ligand et protéine et à donner un score aux poses obtenues lors la phase de Docking. Ce résultat permet de conserver la meilleure position parmi toutes celles proposée [98].

Le logiciel de Docking est un outil très utile en médecine, en biologie et en pharmacie, car la plupart des ingrédients actifs sont de petites molécules appelées ligands qui interagissent avec des cibles biologiques d'importance thérapeutique.

3.3 Protocole de travail :

L'organigramme suivant présente les étapes que nous avons suivies dans notre étude pour trouver les meilleurs inhibiteurs de l'enzyme responsable de la MA, la β -sécrétase.

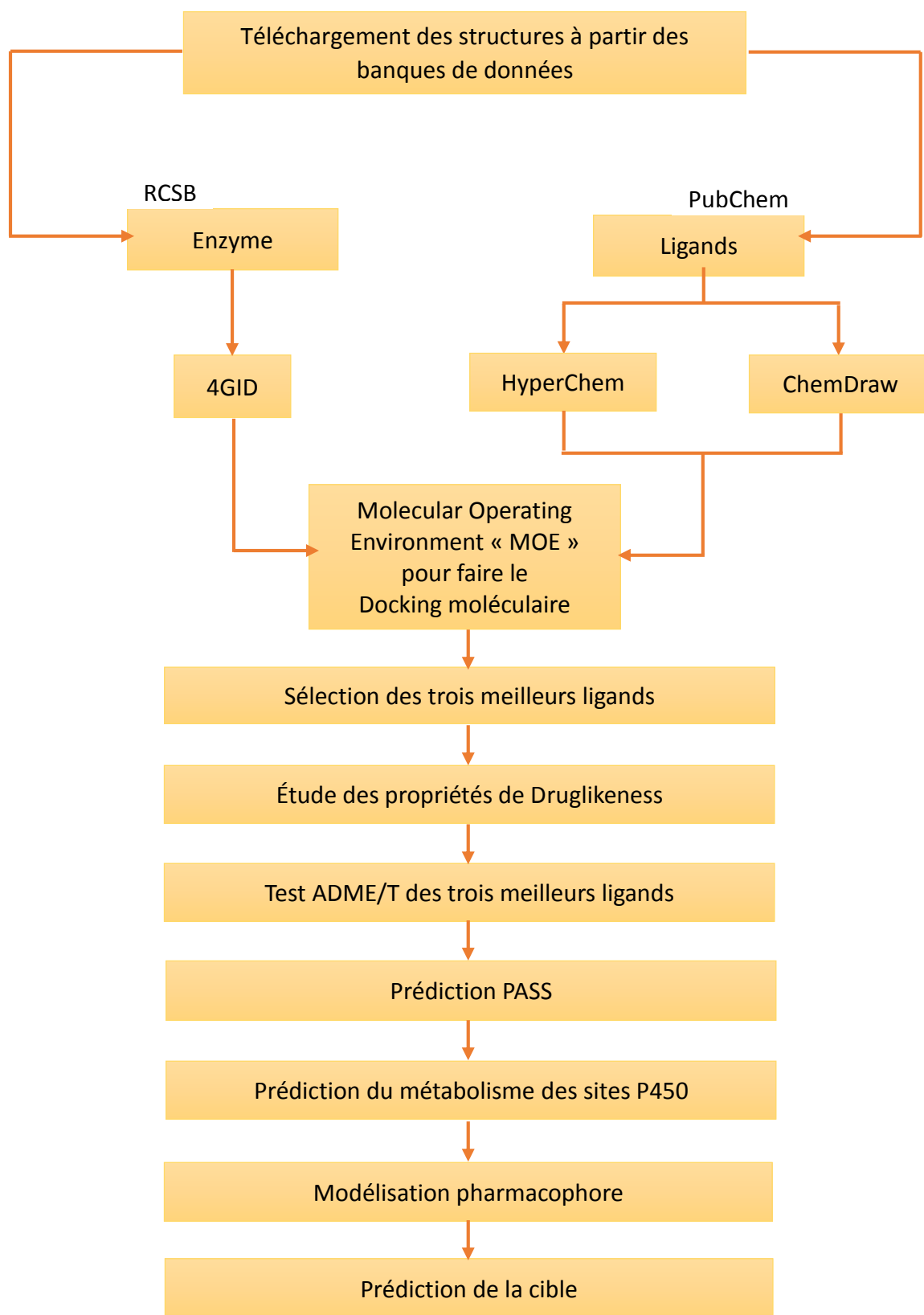


Figure 11 : Protocole de travail

Chapitre IV : Résultats et discussion

Le but de notre travail est de trouver des traitements à base de plantes médicinales pour la MA, et pour cela nous avons étudié les interactions entre les inhibiteurs extraits de la plante de *Foeniculum vulgare* et l'enzyme responsable de la génération de peptide β -amyloïde impliqué dans la MA.

Dans ce chapitre, nous avons présenté les résultats et la discussions des calculs et des tests que nous avons effectués.

1. Préparation de la protéine (l'enzyme) :

Pour faire ce travail, notre enzyme avait besoin d'une bonne préparation, et pour cela nous avons passé par plusieurs étapes :

- ❖ Téléchargement de l'enzyme β -sécrétase à partir de la banque de données **PDB (Protein Data Bank)**.

Généralement, une structure protéique de bonne qualité est celle qui a une résolution entre 1.5 et 2.5 Å, pour cette raison nous avons choisi le code PDB 4GID avec une résolution 2 Å pour la β -sécrétase.

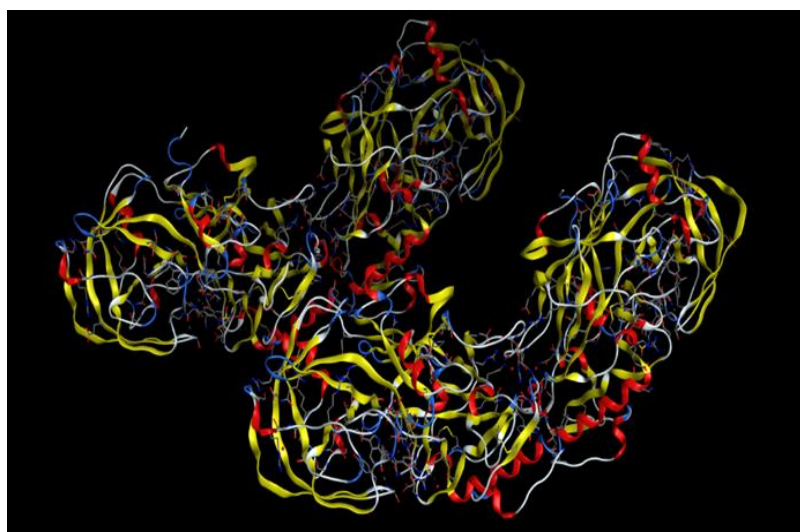


Figure 12 : Structure 3D de la β -sécrétase avec le code PDB 4GID

- ❖ Importation de l'enzyme β -sécrétase dans logiciel **MOE (Molecular Operating Environment)**.
- ❖ Elimination des chaînes des acides aminés avec les ligands de co-cristallisation, en gardant seulement la chaîne principale de l'enzyme.
- ❖ Elimination des molécules d'eau.
- ❖ Utilisation de module « Site Finder » pour choisir la cavité enzymatique la plus volumineuse, qui est la plus convenable pour le Docking moléculaire.

La β -sécrétase contient de nombreuses cavités enzymatiques, le plus grand site actif étant constitué de 188 acides aminés.

- ❖ Isolation de l'atome pour déterminer le site actif de l'enzyme.

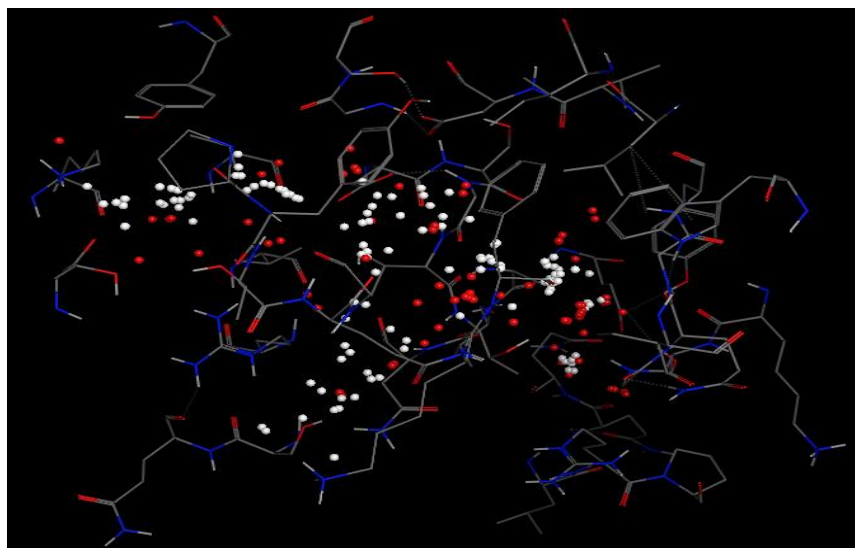


Figure 13 : Structure finale de la β -sécrétase

Tableau 6 : Quelques détails sur l'enzyme β -sécrétase

Protéine	Méthode	Code PDB	Résolution (Å)	Nombre de résidus	Ligand de co-cristallisation
β -sécrétase	Diffraction des rayons X	4GID	2,00	388	L-Prolinamide

2. Préparation des ligands :

Nous avons suivi les étapes suivantes :

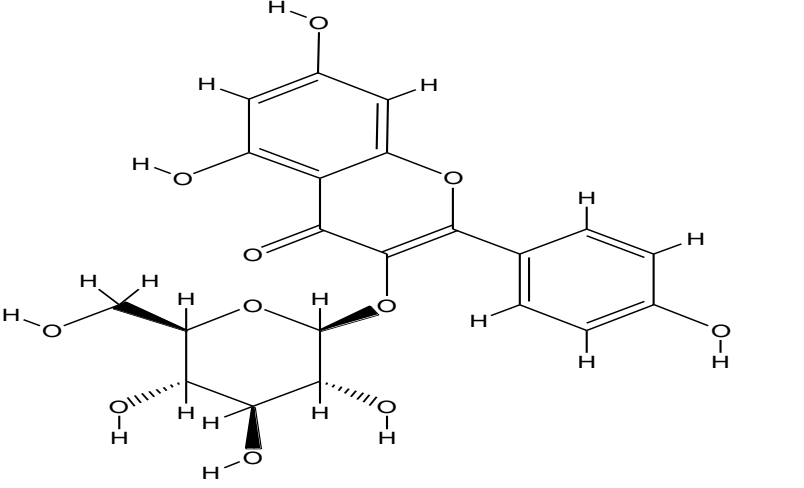
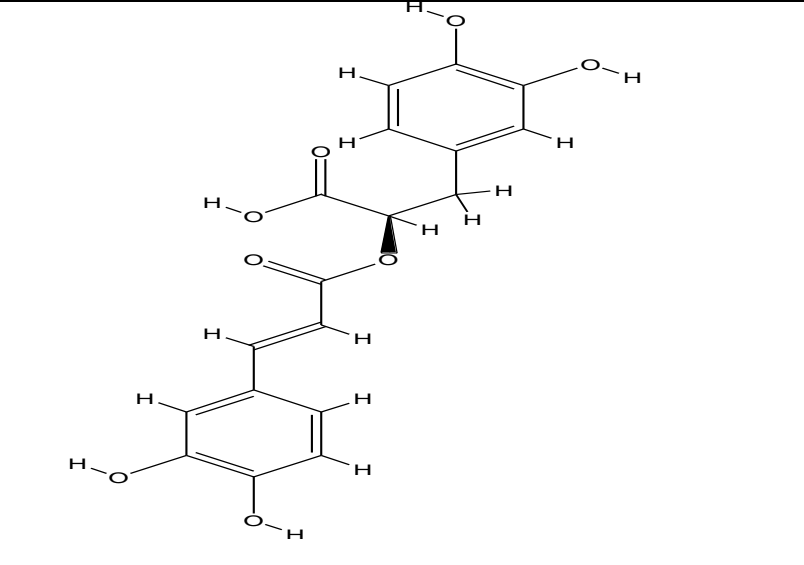
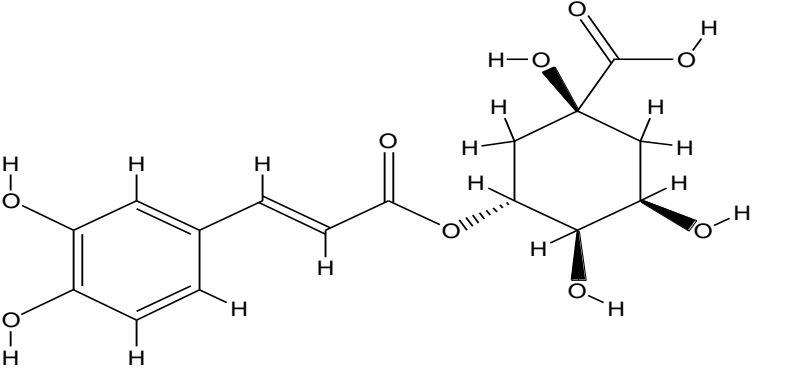
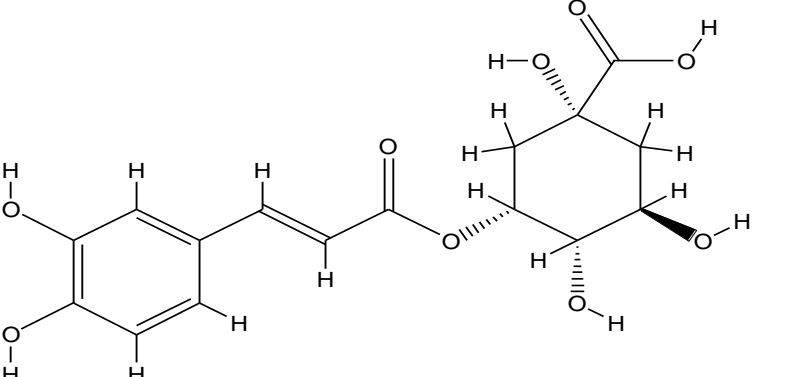
- ❖ Téléchargement des structures de ligands utilisés à partir de la banque de données « PubChem » sous format « SDF ».
- ❖ Importation des ligands dans le logiciel « ChemDraw », puis nous les avons sauvegardés sous forme « .mol ».
- ❖ Utilisation du logiciel « HyperChem » pour optimiser les ligands, qui ont ensuite été enregistrés sous forme « .mol ».
- ❖ Importation des ligands dans le logiciel MOE pour corriger leurs structures.

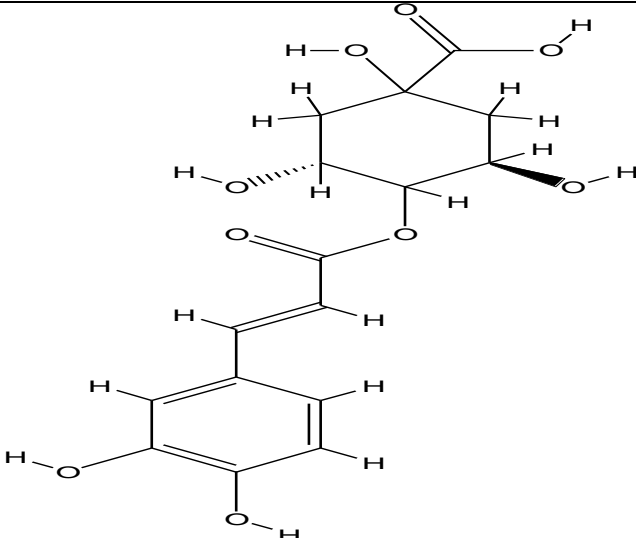
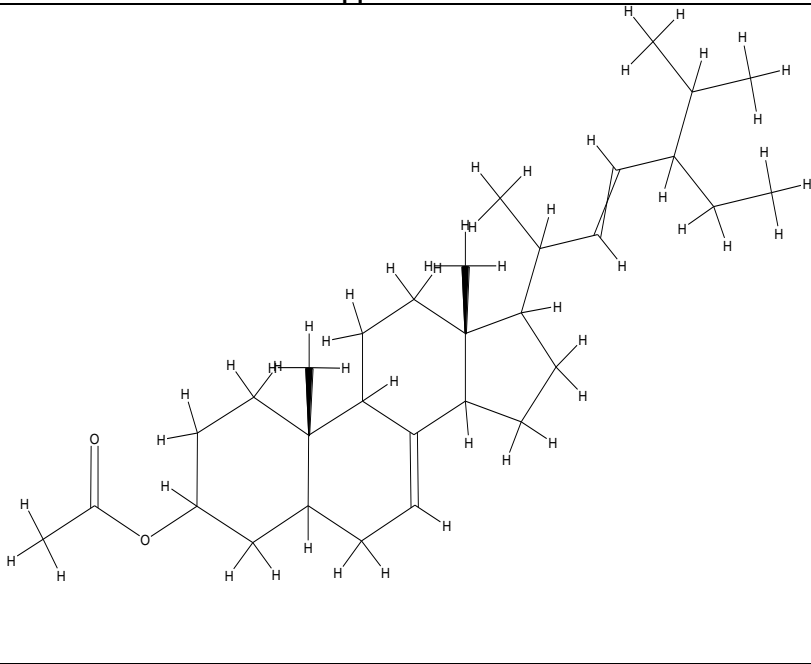
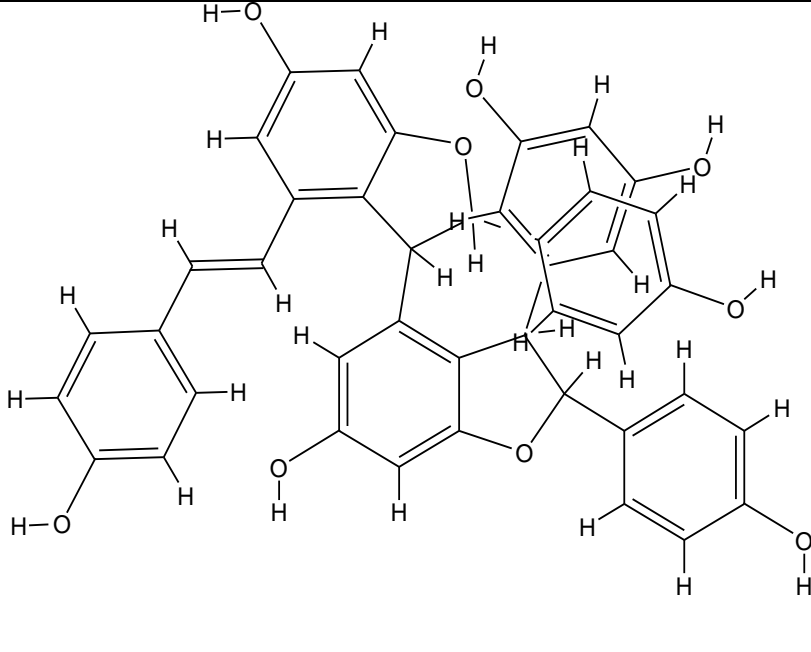
3. Structures chimiques des ligands :

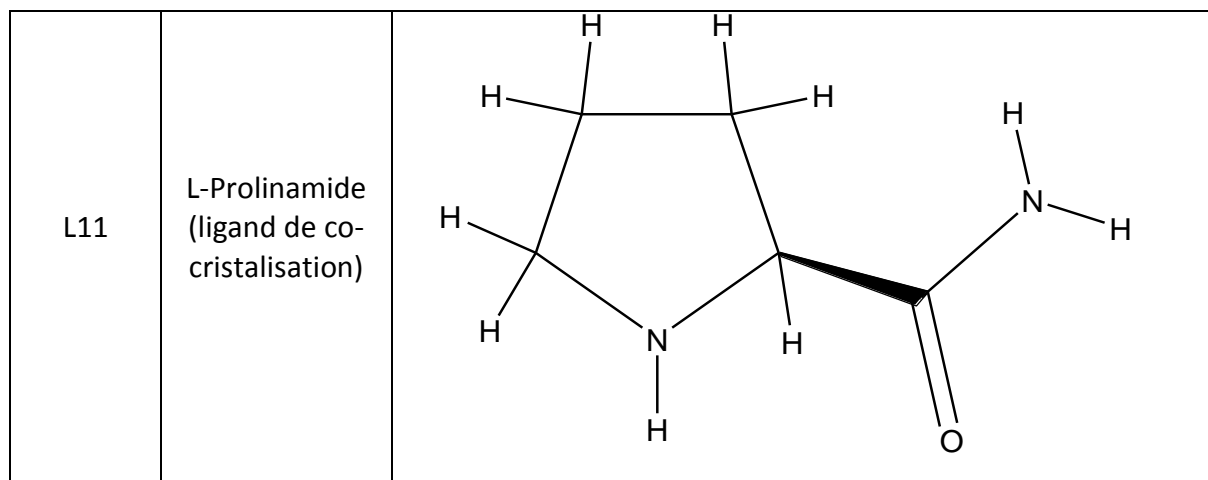
Le tableau suivant représente les structures chimiques des ligands utilisés dans ce travail :

Tableau 7 : Structures chimiques des ligands utilisés

Ligand	Composé	Structure
L1	Quercétine-3-O-galactoside	
L2	Quercétine-3-rutinoside	
L3	Kaempferol-3-O-rutinoside	

<p>L4</p>	<p>Kaempferol-3-O-glucoside</p>	 <p>The structure shows a kaempferol aglycone (a flavone with hydroxyl groups at positions 5, 7, and 8) linked via an oxygen atom at the 3-position to a glucose molecule in its cyclic pyranose form. The glucose ring is shown with stereochemistry: the hydroxyl group at C2 is on a wedge, the hydroxyl group at C3 is on a dash, and the hydroxyl group at C4 is on a wedge.</p>
<p>L5</p>	<p>Acide rosmarinique</p>	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (wedge), a carboxylic acid group (dash), a propenoic acid side chain (wedge), and a 3,4,5-trihydroxyphenyl ring (dash).</p>
<p>L6</p>	<p>Acide 3-O-caféoylquinique</p>	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (wedge), a carboxylic acid group (dash), a propenoic acid side chain (wedge), and a 3,4,5-trihydroxyphenyl ring (dash). The propenoic acid side chain is further substituted with a 3,4,5-trihydroxyphenyl ring at its beta position.</p>
<p>L7</p>	<p>Acide 5-O-caféoylquinique</p>	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (wedge), a carboxylic acid group (dash), a propenoic acid side chain (wedge), and a 3,4,5-trihydroxyphenyl ring (dash). The propenoic acid side chain is further substituted with a 3,4,5-trihydroxyphenyl ring at its beta position.</p>

<p>L8</p>	<p>Acide 4-O- caféoylquinique</p>	
<p>L9</p>	<p>22-Dien-3-ol</p>	
<p>L10</p>	<p>Cis-Miyabenol C</p>	



4. Etude *in silico* de l'inhibition de la β -sécrétase :

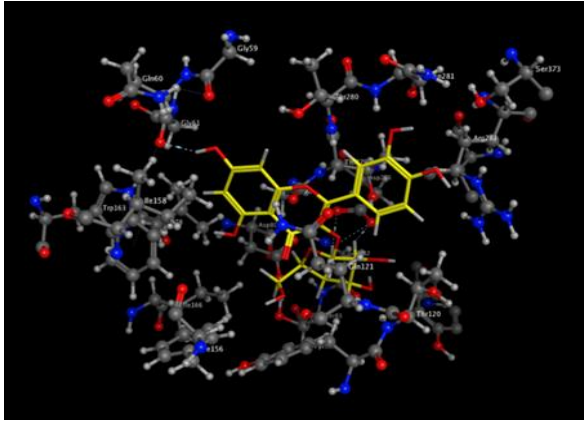
Le modèle pharmacologique est construit à partir des résultats d'études *in vitro*, *in vivo* et *in silico*.

L'étude *in silico* est la méthode d'étude réalisée à l'aide d'ordinateurs (dont les puces sont principalement composées de silicium), qui permet d'analyser des données et de modéliser des phénomènes, en biologie et en bio-informatique.

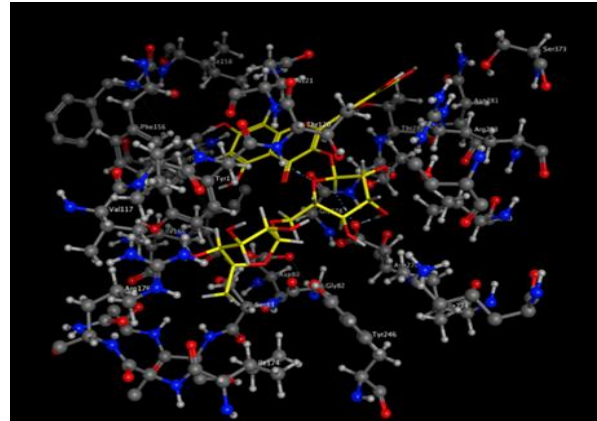
4.1 Docking moléculaire :

Une fois l'enzyme et les ligands préparés, sont importés dans le logiciel MOE pour entamer le Docking moléculaire.

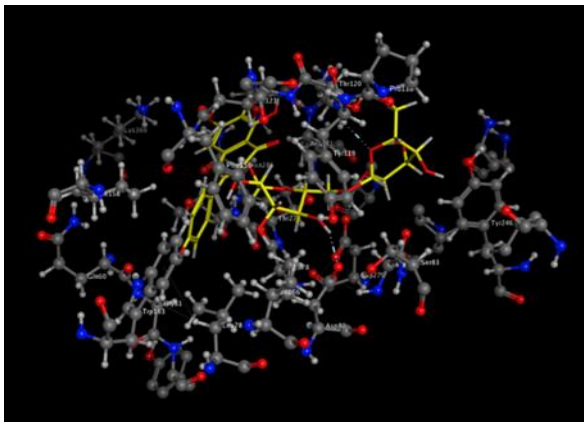
Le Docking moléculaire est l'étape consistant à placer ces ligands dans le site actif de l'enzyme 4GID pour former le complexe « enzyme-ligand », et pour réaliser ce complexe le ligand prend plusieurs conformations pour prendre la forme la plus stable et qui correspond au niveau énergétique la plus faible.



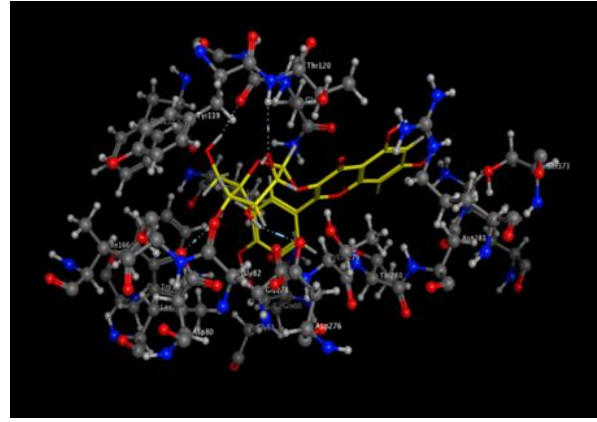
Complexe 4GID-Quercétine-3-O-galactoside



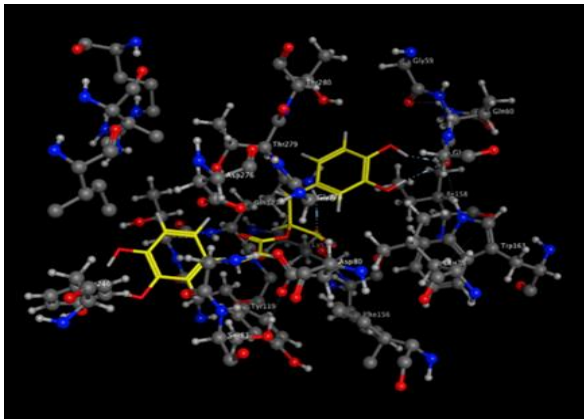
Complexe 4GID-Quercétine-3-rutinoside



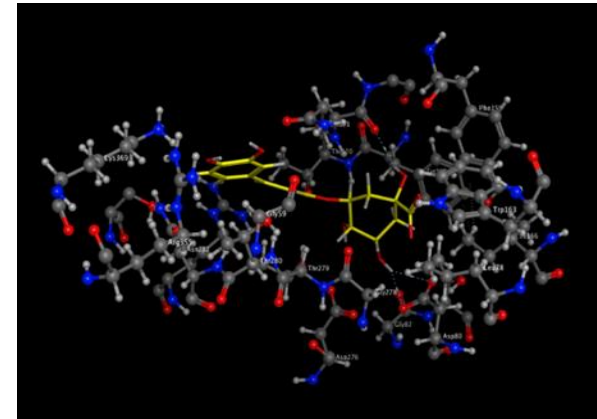
Complexe 4GID-Kaempferol-3-O-rutinoside



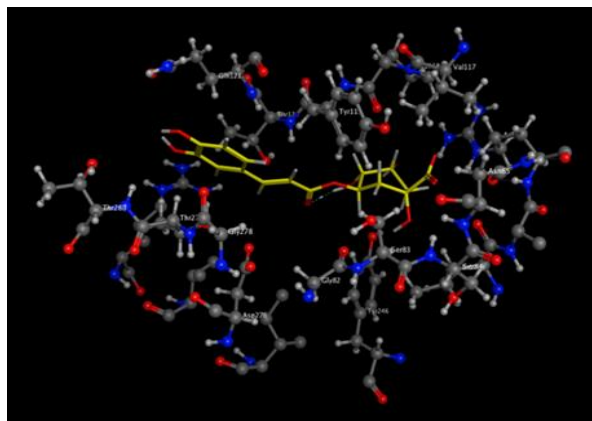
Complexe 4GID-Kaempferol-3-O-glucoside



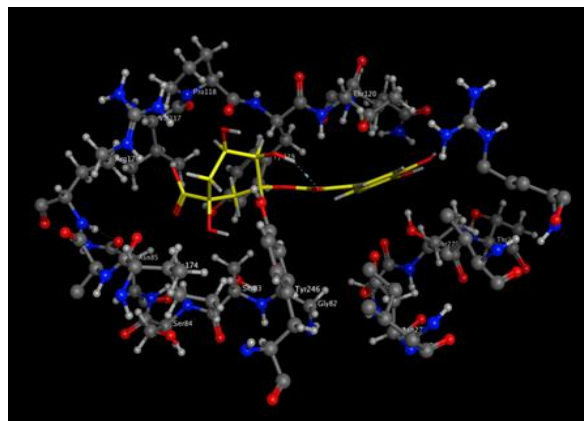
Complexe 4GID-acide rosmarinique



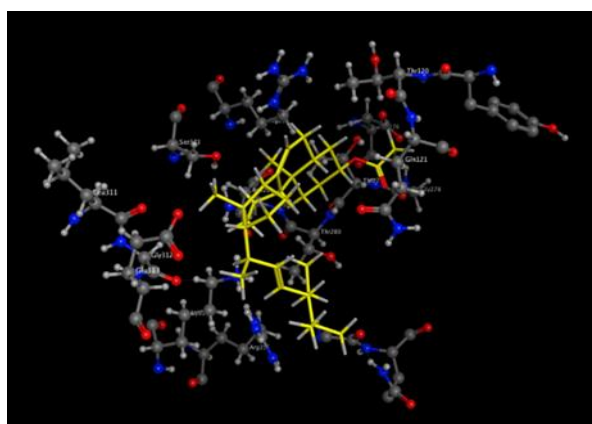
Complexe 4GID-acide 3-O-caféoylquinique



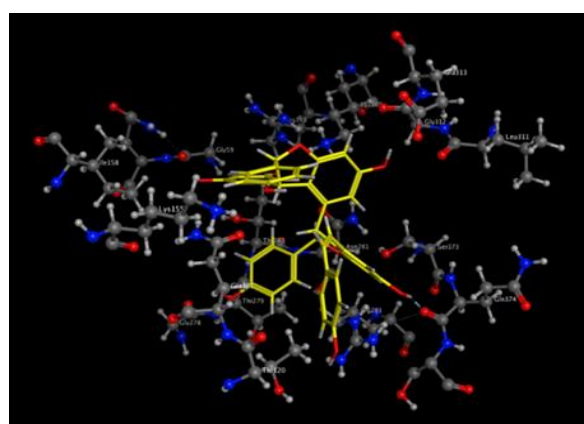
Complexe 4GID-acide 5-O-caféoylquinique



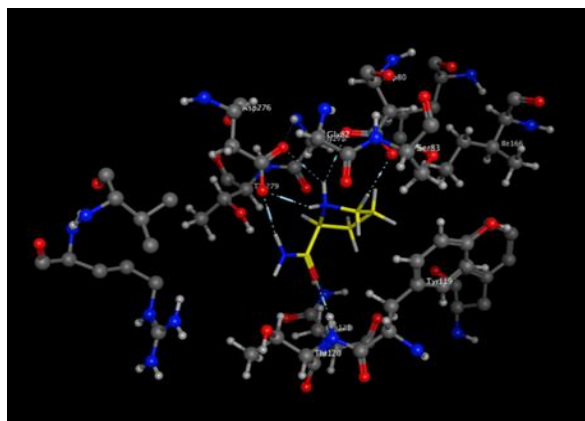
Complexe 4GID-acide 4-O-caféoylquinique



Complexe 4GID-22-Dien-3-ol



Complexe 4GID-Cis-Miyabenol C



Complexe 4GID-L-Prolinamide
(ligand de co-cristalisation)

Figure 14 : Complexes formés après le Docking moléculaire

a. Comparaison entre les complexes formés (4GID-ligands) :

Les résultats obtenus sont classés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Résultats du Docking moléculaire de tous les ligands, ainsi que des acides aminés en interaction

Nom des ligands	Scores (Kcal/mol)	Interaction (ligand-résidus du site actif)	Types d'interaction	Distance (Å)	Energie (Kcal/mol)
Quercétine-3-O-rutinoside	-10.2295	O5-OD2-ASP276	H-donneur	2.75	-4.5
		O7-OG1-THR279	H-donneur	2.61	-0.1
		C25-OD2-ASP276	H-donneur	3.22	-1.4
		O1-N-THR120	H-accepteur	3.16	-1.3
		O7-NH1-ARG283	H-accepteur	3.29	-1.0
		6-ring-CB-GLN121	pi-H	3.86	-0.8
		6-ring-CG2-THR279	pi-H	3.90	-0.8
Kaempferol-3-O-rutinoside	-9.3432	O4-OD2-ASP80	H-donneur	2.68	-2.1
		O8-OD2-ASP276	H-donneur	2.96	-3.4
		O3-N-THR120	H-accepteur	2.99	-2.3
		6-ring-CA-THR279	pi-H	4.16	-0.7
Kaempferol-3-O-glucoside	-8.5150	O3-OD2-ASP276	H-donneur	3.02	-2.7
		O4-OD2-ASP80	H-donneur	2.93	-1.2
		O6-O-GLN121	H-donneur	2.87	-3.0
		O5-N-THR120	H-accepteur	3.19	-1.0
		6-ring-N-THR-280	pi-H	3.81	-1.1
Quercétine-3-O-galactoside	-8.3310	O4-OD1-ASP-276	H-donneur	3.00	-1.6
		O10-O-GLN60	H-donneur	2.78	-1.1
		C15-OD2-ASP-276	H-donneur	3.24	-1.1
		6-ring-CA-THR279	pi-H	4.34	-0.7
		6-ring-CG2-THR279	pi-H	4.01	-0.7
		6-ring-N-THR280	pi-H	4.56	-1.3
Acide 3-O-caféoylquinique	-7.2703	O2-O-GLN121	H-donneur	3.08	-1.1
		O4-OD1-ASP80	H-donneur	3.13	-1.4
		O4-OD2-ASP80	H-donneur	3.23	-0.8
Cis-Miyabenol C	-6.9126	O4-O-GLN-374	H-donneur	2.89	-2.8
		6-ring-CG2-THR279	pi-H	4.12	-0.7
Acide 5-O-caféoylquinique	-6.8428	O5-NE-ARG176	Ionique	3.01	-4.4
		O5-NH2-ARG176	Ionique	3.77	-1.0

Acide 4-O-caféoylquinique	-6.7726	O8-OD2-ASP80	H-donneur	3.28	-1.8
		O9-OD2-ASP80	H-donneur	3.03	-1.5
		O2-NZ-LYS369	H-accepteur	3.07	-1.9
		O6-NZ-LYS369	H-accepteur	2.97	-3.3
		O5-NZ-LYS369	Ionique	3.22	-3.2
		O6-NE-ARG355	Ionique	3.83	-0.9
		O6-NH2-ARG355	Ionique	3.47	-2.0
		O6-NZ-LYS369	Ionique	2.97	-4.6
Acide rosmarinique	-6.7148	O3-O-GLN60	H-donneur	3.28	-0.9
		O4-O-GLN60	H-donneur	2.86	-1.0
		O2-NE2-GLN121	H-accepteur	2.98	-3.1
22-Dien-3-ol	-5.8889	/	/	/	/
L-Prolinamide (ligand de co-cristallisation)	-4.9065	N2-OD1-ASP80	H-donneur	3.38	-1.4
		N2-OD1-ASP276	H-donneur	3.18	-1.5
		N2-OD2-ASP276	H-donneur	2.93	-5.1
		N3-OD2-ASP276	H-donneur	3.09	-6.4
		C7-OD2-ASP80	H-donneur	3.00	-1.4
		O1-N-GLN121	H-accepteur	3.19	-2.7
		N2-OD1-ASP80	Ionique	3.38	-2.4
		N2-OD2-ASP80	Ionique	3.72	-1.2
		N2-OD1-ASP276	Ionique	3.18	-3.4
		N2-OD2-ASP-276	Ionique	2.93	-5.0

Le tableau ci-dessus représente les ligands étudiés par ordre croissant selon les score générés.

Les molécules ayant la plus faible énergie de liaison de score de Docking, sont considérées comme les meilleures molécules en inhibant le récepteur cible, car une énergie de liaison plus faible correspond à une affinité de liaison plus élevée [99].

Selon le tableau, nous avons la quercétine-3-rutinoside avec un score de -10.2295 Kcal/mol qui formé 2 interactions avec ASP276, 3 interactions avec THR120, ARG238, GLN121 et 2 interactions avec THR279 du site actif de l'enzyme. Suivie par le kaempferol-3-O-rutinoside qui a généré un score de -9.3432 Kcal/mol et formé 4 interactions avec ASP80, ASP276, THR120, et THR279, puis nous avons le kaempferol-3-O-glucoside avec un score de -8.5150 Kcal/mol et 5 interactions avec ASP276, ASP80, GLN121, THR120 et THR280, suivie par la quercétine-3-O-galactoside avec un score de -8.3310 Kcal/mol et 2 interactions avec ASP276, 2 interactions avec GLN60 et THR 280, et 2 interactions avec THR279.

L'acide 3-caféoylquinique qui a généré un score de -7.2703 Kcal/mol et qui a formé 2 interactions avec ASP80, et une interaction avec GLN121 du site actif de l'enzyme. Ensuite, nous avons le cis-miyabenol C de score -6.9126 Kcal/mol et 2 interactions avec GLN374 et

THR279, puis l'acide 5-O-caféoylquinique a généré -6.7726 Kcal/mol et 2 interactions avec ASP80, 4 interactions avec LYS369 et 2 interactions avec ARG355, suivie par l'acide rosmarinique de score 6.7148 Kcal/mol et formé 2 interactions avec GLN60 et une interaction avec GLN121.

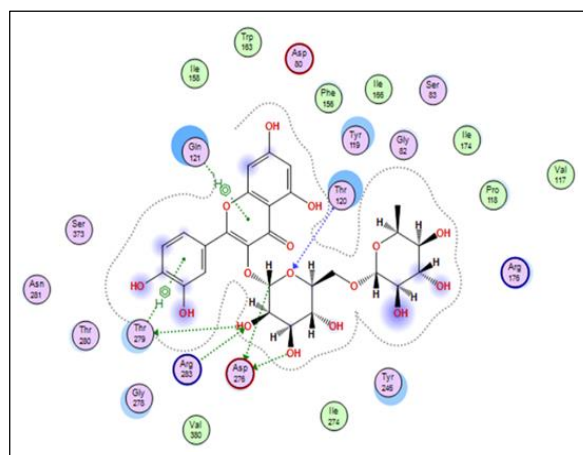
22-Dien-3-ol a généré un score de -5.8889 Kcal/mol sans former aucune interaction avec les résidus du site actif de l'enzyme.

Nous avons comparé toutes les valeurs de score de complexes formé par les ligands étudiés et l'enzyme β -sécrétase, nous avons trouvé que les complexes formés par 4GID-quercétine-3-rutinoside, 4GID-kaempféro-3-O-rutinoside et 4GID-kaempférol-3-O-glucoside donnent des meilleurs scores de Docking par rapport au ligand de co-cristallisation le L-Prolinamide qui a généré un score de -4.9065 Kcal/mol.

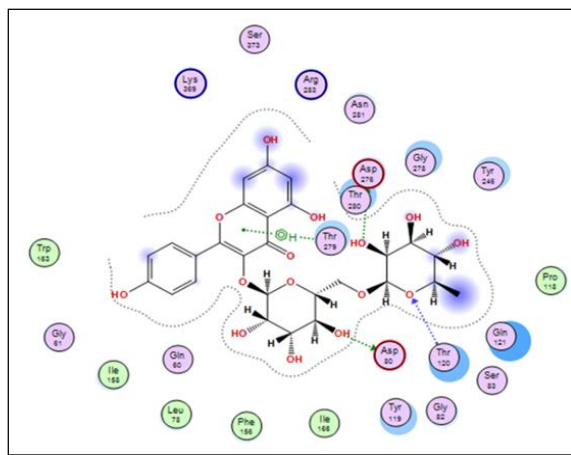
D'après ces résultats, nous avons sélectionnés la quercétine-3-rutinoside, le kaempférol-3-O-rutinoside et le kaempférol-3-O-glucoside comme les meilleurs inhibiteurs de l'enzyme β -sécrétase parmi tous les ligands étudiés.

b. Interaction Enzyme-Ligand :

Nous avons présenté dans cette partie les différentes interactions entre les ligands étudiés et les résidus de site actif de l'enzyme β -sécrétase. Les représentations 2D des meilleures interactions de pose entre les ligands et leurs récepteurs respectifs ont été visualisées à l'aide de logiciel « MOE ».

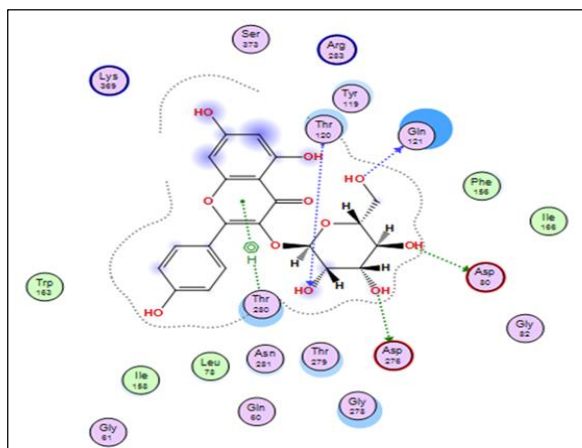


Interaction 4GID-Quercétine-3-rutinoside

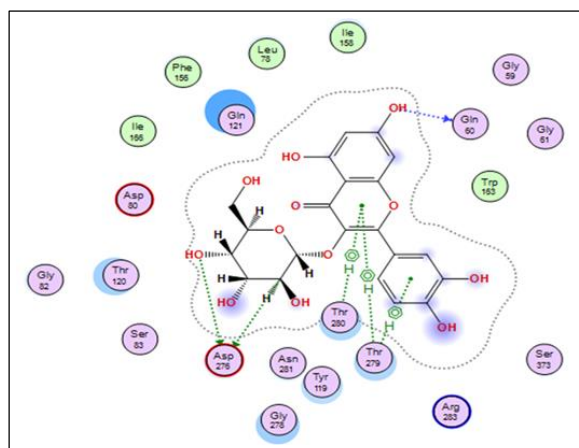


Interaction 4GID-Kaempferol-3-O-rutinoside

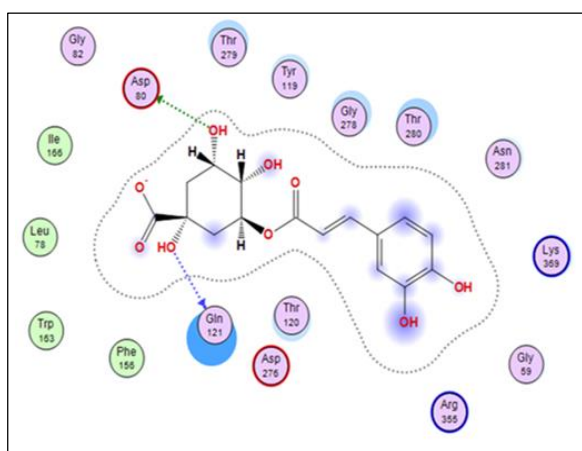
CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS



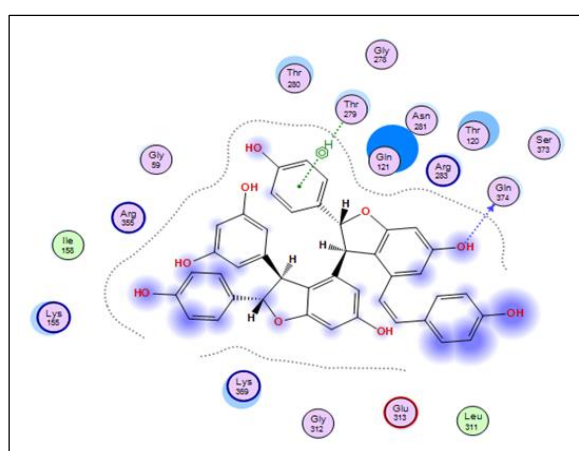
Interaction 4GID-Kaempferol-3-O-glucoside



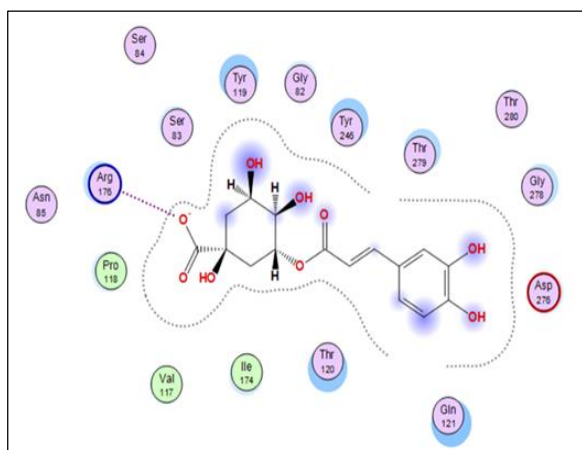
Interaction 4GID-Quercétine-3-O-galactoside



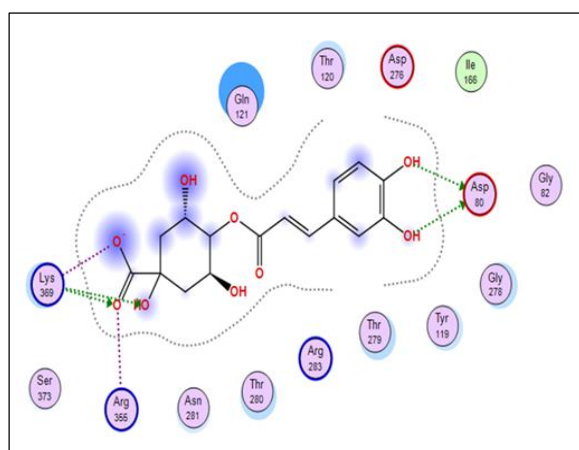
Interaction 4GID-acide 3-O-caféoylquinique



Interaction 4GID-Cis-Miyabenol C



Interaction 4GID-acide 5-O-caféoylquinique



Interaction 4GID-acide 4-O-caféoylquinique

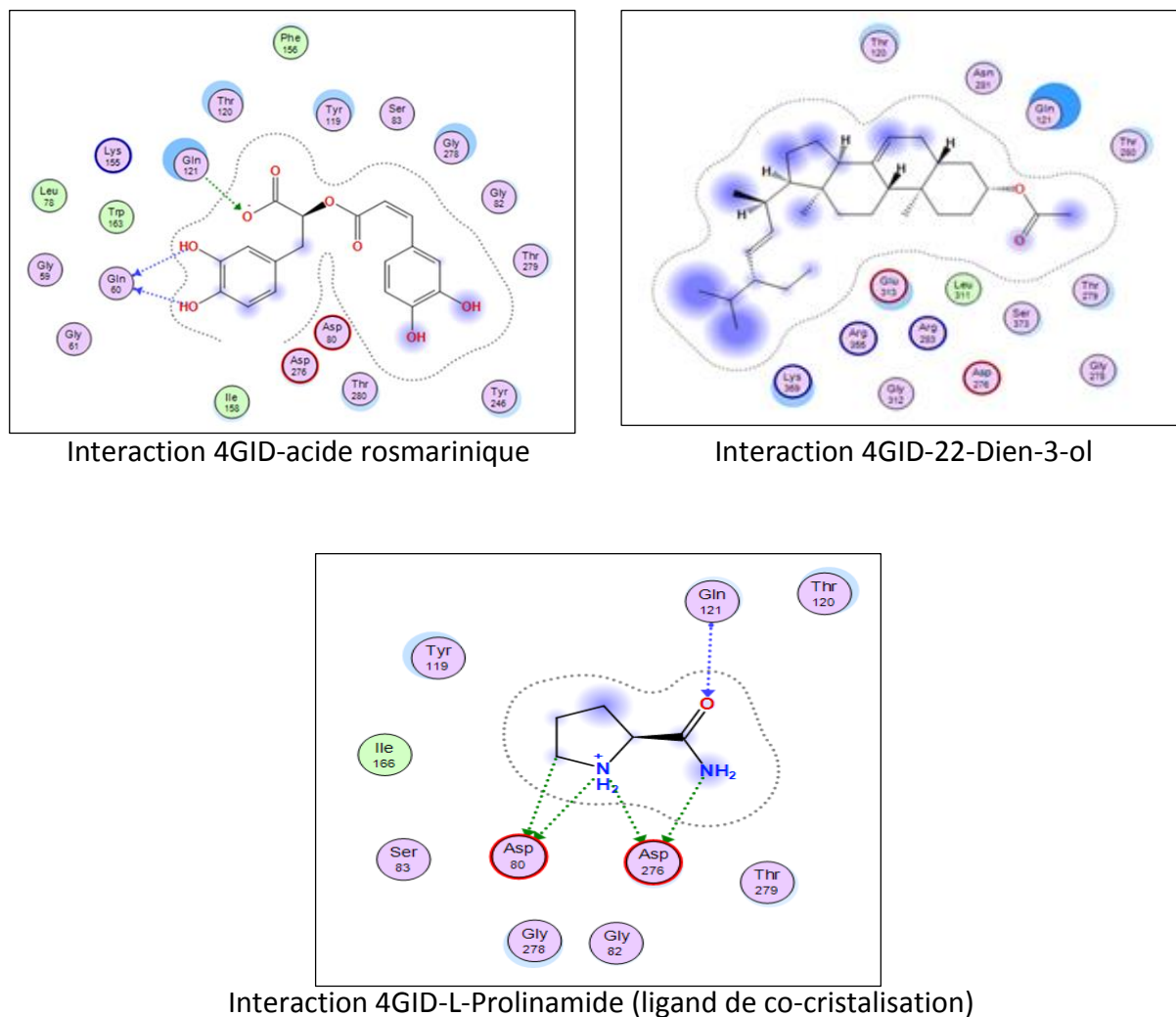


Figure 15 : Représentations 2D des meilleures interactions de pose entre le 4GID et les ligands

4.2 Propriétés de Druglikeness :

Des expériences de propriétés de Druglikeness ont été réalisées pour les trois meilleures molécules de ligand : Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside. Ce test est réalisé pour faciliter la formation de nouvelles molécules médicamenteuses, dont les molécules doivent respecter les conditions des cinq règles de Lipinski suivantes : poids moléculaire ≤ 500 , nombre de donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5 , nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène ≤ 10 , lipophilicité (exprimé en Log P) ≤ 5 et réfractivité molaire de 40 à 130 [90]. Les résultats de ce test sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Résultats des propriétés Druglikeness des trois meilleurs ligands

Propriétés Druglikeness	Quercétine-3-rutinoside	Kaempferol-3-O-rutinoside	Kaempferol-3-O-glucoside	L-Prolinamide
Poids moléculaire g/mol	610,52	594.52	448.38	114.15
Consensus Log P _{o/w}	-1,12	-0.73	-0.25	-0.42
Log S	-3,30	-3.42	-3.18	0.07
Accepteur d'hydrogène	16	15	11	2
Donneur d'hydrogène	10	9	7	2
Réfractivité molaire	141,38	139.36	108.13	33.66
Lipinski	Non	Non	Non	Oui
Ghose	Non	Non	Oui	Non
Veber	Non	Non	Non	Oui
Egan	Non	Non	Non	Oui
Muegge	Non	Non	Non	Non
Score de biodisponibilité	0,17	0.17	0.17	0.55
Accessibilité synthétique	6,52	6.48	5.29	1.47
TPSA Å ²	269.43	249.20	190.28	55.12
Nbre de liaisons rotatives	6	6	4	1
Score de Druglikeness	3.31	2.81	-2.68	0.13
Drug-Score	0.59	0.60	0.44	0.76
Solubilité	-2.40	-2.69	-2.49	-0.78
Reproductive effective	Non	Non	Non	Non
Irritant	Non	Non	Non	Non
Tumorigène	Non	Non	Non	Non
Mutagène	Non	Non	Non	Non

La Quercétine-3-rutinoside et le Kaempferol-3-O-rutinoside ont des poids moléculaires de 610.52 g/mol et 594.52 g/mol respectivement, qui sont supérieurs à 500 g/mol. Le Kaempferol-3-O-glucoside est le meilleur des trois ligands, car il a un poids moléculaire de 448.38 g/mol et il est toujours inférieur à 500 g/mol. Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside ont respectivement les valeurs suivantes pour la surface polaire topologique (TPSA) de 269.43 Å², 249.20 Å² et 190.28 Å². Une valeur TPSA inférieure donne toujours le bon résultat, nous notons que le ligand de co-cristallisation se comporte mieux que les molécules de *Foeniculum vulgare*. En comparant les valeurs de

lipophilicité (exprimée en Log P) des trois ligands, on constate qu'ils avaient tous des valeurs inférieures à 5, donc ils ont montré de très bons résultats et le corps pouvait facilement les absorber. Les valeurs de solubilité Log S des Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside sont -3.30, -3.42 et -3.18 respectivement, puisque les valeurs les plus basses sont toujours appréciables, les trois meilleurs ligands se comportent mieux que L-Prolinamide (ligand de co-cristallisation). Cependant, tous les ligands ont un nombre de donneurs de liaison hydrogène supérieur à 5, un nombre d'accepteur de liaison hydrogène supérieur à 10, ainsi que des valeurs de réfractivité molaire compris entre 108 et 141. On peut donc dire que la règle des cinq de Lipinski n'a pas été vérifiée pour les ligands de la plante *Foeniculum vulgare*. Aucun des ligands n'a suivi la règle de Lipinski, Veber, Egan et Muegge. La règle de Ghose n'a été vérifiée que pour le Kaempferol-3-O-glucoside. La facilité de synthèse des médicaments est obtenue grâce au score d'accessibilité synthétique. La molécule qui donne un score 1 est facile à synthétiser, par contre le score 10 représente une difficulté de synthèse, donc selon nos résultats, les scores d'accessibilité synthétique de Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside étaient de 6.52, 6.48 et 5.29 respectivement, donc les trois ligands devraient être faciles à synthétiser. Nous notons que les trois ligands ne donnent pas d'effets sur la reproduction, ne sont pas irritants et ne sont pas mutagène. Tous les trois ligands ont montré des scores de biodisponibilités similaires 0.17, ainsi que de bonnes valeurs de score de Druglikeness, de solubilité et de Drug-Score.

En conclusion, les trois meilleurs ligands de la plante *Foeniculum vulgare* ont donné des résultats acceptables dans l'expérience des propriétés de Druglikeness par rapport à ligand de co-cristallisation.

4.3 Tests ADME/T :

Ces tests ont été exécutés pour déterminer les propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques d'un médicament dans le système biologique. Les résultats des tests ADME/T sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résultats du test ADME/T des trois meilleurs ligands

Classe	Propriétés	Quercétine-3-rutinoside	Kaempferol-3-O-rutinoside	Kaempferol-3-O-glucoside	L-Prolinamide
Absorption	Perméabilité Caco-2	Faible	Faible	Faible	Optimale
	Pgp-inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	Pgp-substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	Absorption intestinale humaine (HIA)	HIA négative	HIA négative	HIA négative	HIA positive

Distribution	PPB (Plasma Protein Binding)	Bien	Bien	Bien	Faible
	BBB (Brain Blood Barrier)	BBB négative	BBB négative	BBB négative	BBB positive
Métabolisme	CYP450 1A2 inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 1A2 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	CYP450 3A4 inhibiteur	Inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 3A4 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	CYP450 2C9 inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 2C9 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	CYP450 2C19 inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 2C19 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	CYP450 2D6 inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 2D6 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
Excrétion	T1/2 (h)	2,138	2,098	1,544	1,142
Toxicité	Bloqueurs Herg	Bloqueurs	Bloqueurs	Non bloqueurs	Non bloqueurs
	H-HT (Human Hepatotoxicity)	H-HT négative	H-HT négative	H-HT négative	H-HT positive
	Ames (Ames mutagénicité)	Ames positive	Ames positive	Ames négative	Ames négative
	DILI (Drug Induced Liver Injury)	DILI positive	DILI positive	DILI positive	DILI négative

Dans la section d'adsorption, les trois ligands Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside montrent une faible perméabilité Caco-2. Ce test est réalisé pour voir si le médicament sera facilement absorbé dans l'intestin ou non. Tous les ligands présentent un test HIA négatif, donc ils ne seront pas bien absorbés par l'intestin humain. De plus dans la partie distribution, le ligand de co-cristallisation L-Prolinamide donne

une faible capacité de liaison à la protéine plasmatique, mais les trois ligands ont montré une bonne capacité et un test positif, et ont pu traverser la barrière hémato-encéphalique. Dans la section de métabolisme, le cytochrome P450 est une famille d'enzyme qui métabolise les médicaments, dans notre étude, seul la Quercétine-3-rutinoside est un inhibiteur du CYP450 3A4, elle peut donc être métabolisée par ces enzymes. Dans la partie excrétion, la demi-vie du médicament décrit le temps qu'il faut à la quantité de médicament pour diviser par deux ou 50% dans l'organisme [100, 101, 102]. La demi-vie des trois ligands est comprise entre 1.544 et 2.138 dont la Quercétine-3-rutinoside a une demi-vie importante. Egalement dans la partie toxicité, Herg est un canal k^+ présent dans le muscle cardiaque et assure le rythme cardiaque correct, si Herg est bloqué par certains médicaments, il peut provoquer une arythmie et la mort [103, 104]. La Quercétine-3-rutinoside et le Kaempferol-3-O-rutinoside sont des bloqueurs de Herg, ils peuvent donc provoquer des arythmies cardiaques et la mort, mais le Kaempferol-3-O-glucoside n'est pas un bloqueur de Herg, qui fonctionne bien en tant que médicament. Pour l'H-HT, tous les ligands donnent un test négatif. D'un autre côté, comme les trois ligands étaient DILI positifs, ils pourraient provoquer des lésions hépatiques.

Dans cette partie ADME/T, on peut dire que les performances des trois ligands de *Foeniculum vulgare* étudiés ont été satisfaisantes.

4.4 Prédiction PASS et prédiction du site de métabolisme P450 :

La prédiction PASS a été effectuée pour 10 activités biologiques et 5 effets toxiques pour les trois meilleurs ligands, dont les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résultats de la prédiction PASS des activités biologiques des ligands

	Activités biologique	Quercétine-3-rutinoside		Kaempferol-3-O-rutinoside		Kaempferol-3-O-glucoside	
		DL50 : 5000 mg/Kg		DL50 : 5000 mg/Kg		DL50 : 5000 mg/Kg	
		Classe de toxicité : 5		Classe de toxicité : 5		Classe de toxicité : 5	
		Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
1	Agoniste de l'intégrité de la membrane	0,984	0,001	0,984	0,001	0,989	0,001
2	Amplificateur d'expression HMOX1	0,753	0,004	0,720	0,006	0,741	0,005
3	Inhibiteur de chlordécone réductase	0,824	0,016	0,783	0,023	0,860	0,010
4	Inhibiteur d'expression HIF1A	0,842	0,009	0,819	0,011	0,885	0,007
5	Inhibiteur d'histidine kinase	0,734	0,006	0,741	0,006	0,782	0,004

6	Inhibiteur d'aldéhyde oxydase	-	-	-	-	0,215	0,158
7	Antimutagène	0,849	0,007	0,414	0,021	0,700	0,006
8	Protecteur mucomembraneux	-	-	-	-	-	-
9	Amplificateur d'expression TP53	0,893	0,005	0,877	0,006	0,952	0,003
10	Chemopreventive	0,968	0,001	0,960	0,001	0,945	0,002

Tableau 12 : Résultats de la prédiction PASS montrent les effets nocifs et toxiques des ligands

	Effets néfastes et toxiques	Quercétine-3-rutinoside		Kaempferol-3-O-rutinoside		Kaempferol-3-O-glucoside	
		Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
1	Toxicité vasculaire	0,817	0,014	0,799	0,018	0,822	0,013
2	Inflammation	0,952	0,004	0,942	0,005	0,917	0,006
3	Hématémèse	-	-	-	-	-	-
4	Néphrotoxique	0,761	0,019	0,748	0,021	0,812	0,011
5	Frissons	-	-	-	-	-	-

On note que la Quercétine-3-rutinoside et le Kaempferol-3-O-rutinoside ont donné 8 activités parmi les 10 activités déterminées qui sont : Agoniste de l'intégrité de la membrane, Amplificateur d'expression HMOX1, Inhibiteur de chlordécone réductase, Inhibiteur d'expression HIF1A, Inhibiteur d'histidine kinase, Antimutagène, Amplificateur d'expression TP53 et Chemopreventive. Le Kaempferol-3-O-glucoside a montré 9 activités : Agoniste de l'intégrité de la membrane, Amplificateur d'expression HMOX1, Inhibiteur de chlordécone réductase, Inhibiteur d'expression HIF1A, Inhibiteur d'histidine kinase, Inhibiteur d'aldéhyde oxydase, Amplificateur d'expression TP53 et Chemopreventive. Concernant les effets toxiques, tous les trois ligands ont montré 3 effets qui sont : toxicité vasculaire, inflammation et néphrotoxique.

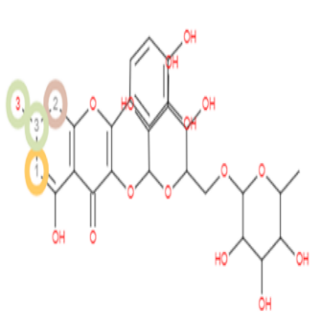
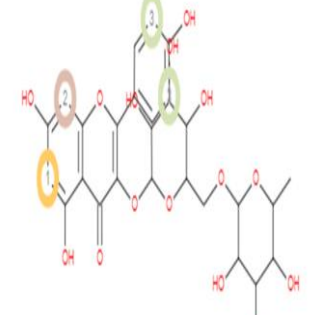
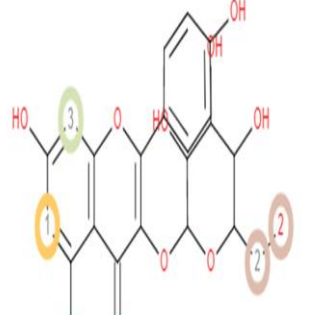

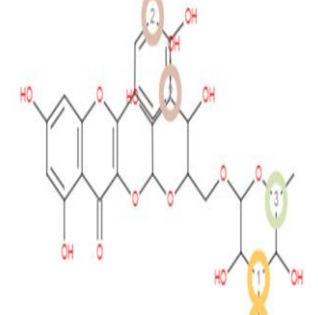


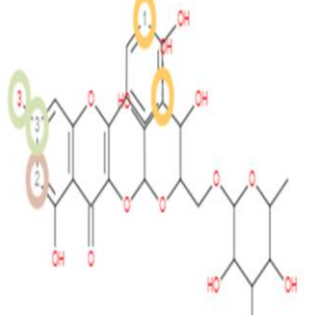
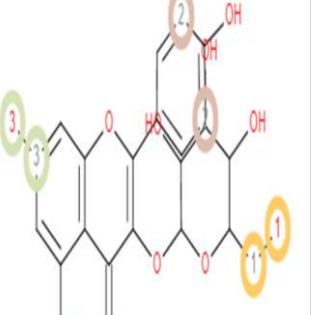
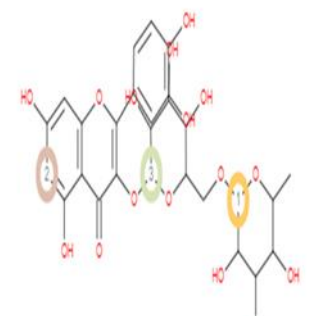
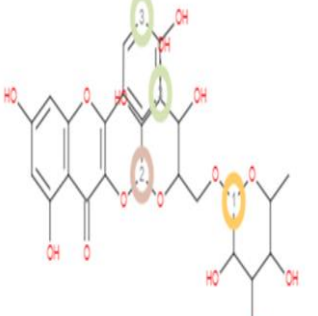
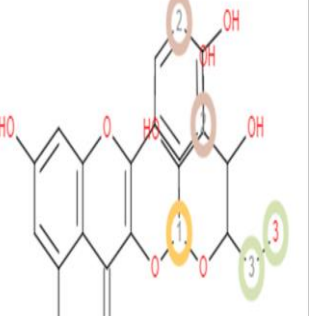
Le serveur ProTox-II mesure la toxicité d'un composé chimique et le classe dans une classe de toxicité 1 à 6. Les classes de toxicité sont définies selon le Système général harmonisé de classification des produits chimiques (SGH). Classe I : mortel en cas d'ingestion ($DL50 \leq 5$), Classe II : mortel en cas d'ingestion ($5 < DL50 \leq 50$), Classe III : toxique en cas d'ingestion ($50 < DL50 \leq 300$), Classe IV : nocif en cas d'ingestion ($300 < DL50 \leq 2000$), Classe V : peut-être nocif en cas d'ingestion ($2000 < DL50 \leq 5000$), Classe VI : non toxique ($DL50 > 5000$) [105]. Cependant la Quercétine-3-rutinoside, le Kaempferol-3-O-rutinoside et le Kaempferol-3-O-glucoside étaient classe de toxicité 5 ce qui signifie qu'ils pourraient être nocifs en cas d'ingestion.

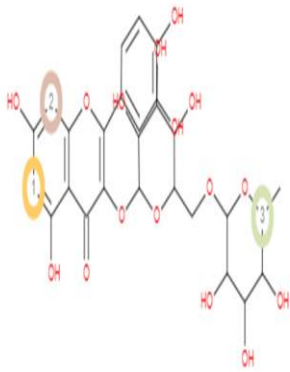
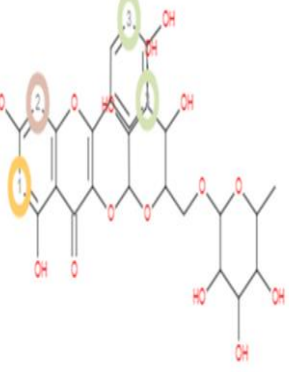
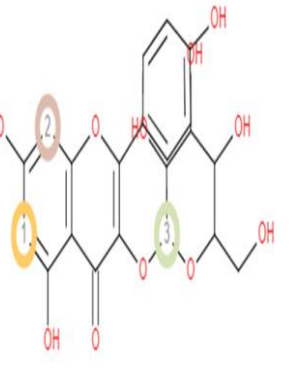
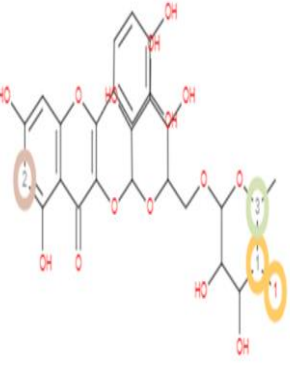
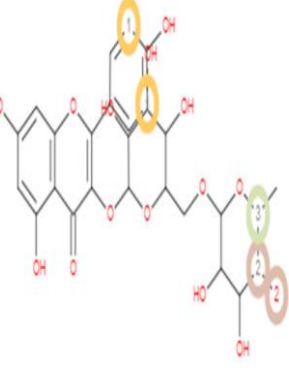
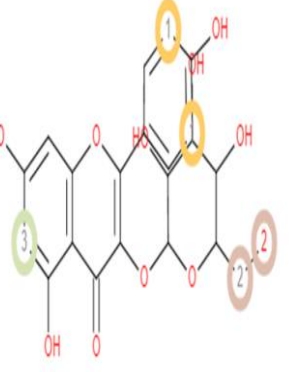
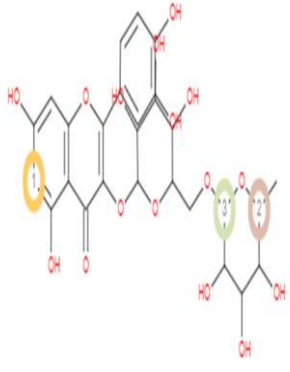

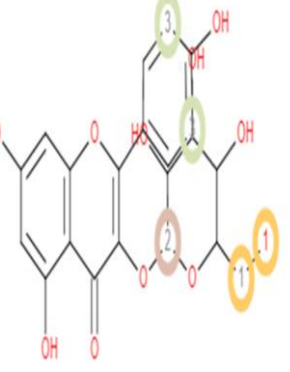
Les sites possibles du métabolisme de la Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside pour le CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 sont présentés dans le tableau 13.

Les sites possibles d'un composé chimique, où le métabolisme pourrait être induit par les isoformes des enzymes CYP450, sont indiqués par des cercles sur la structure chimique de la molécule [106].

Tableau 13 : Liste des sites P450 d'étude de prédiction du métabolisme des molécules de ligands

Nom des isoenzymes P450	Quercétine-3-rutinoside	Kaempferol-3-O-rutinoside	Kaempferol-3-O-glucoside
1A2			
2A6			

2B6			
2C8			
2C9			
2C19			

2D6			
2E1			
3A4			

Les prédictions P450 (SOM) ont montré que la Quercétine-3-rutinoside avait 4 sites de métabolisme (SOM) pour les CYP450 2A6, CYP450 2B6, CYP450 2C8, CYP450 2C9 et CYP450 2E1, et avait 3 sites pour les autres CYP450. Cependant le Kaempferol-3-O-rutinoside avait 5 sites pour les CYP450 2C8, CYP 2C9, CYP 2E1 et 4 sites pour les autres CYP450. Le Kaempferol-3-O-glucoside avait 4 sites pour les CYP450 1A2 et CYP450 2B6, 3 sites pour le CYP450 2D6, 6 sites pour le CYP450 2C9 et 5 sites pour les autres CYP450.

4.5 Prédiction de cible :

Sous forme camembert sur la figure 16

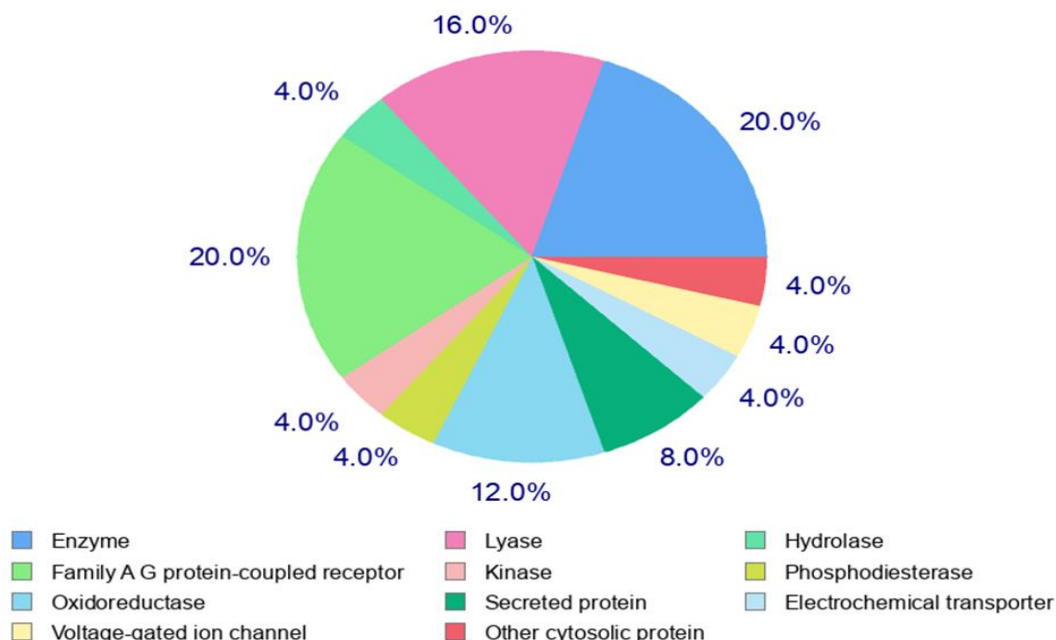
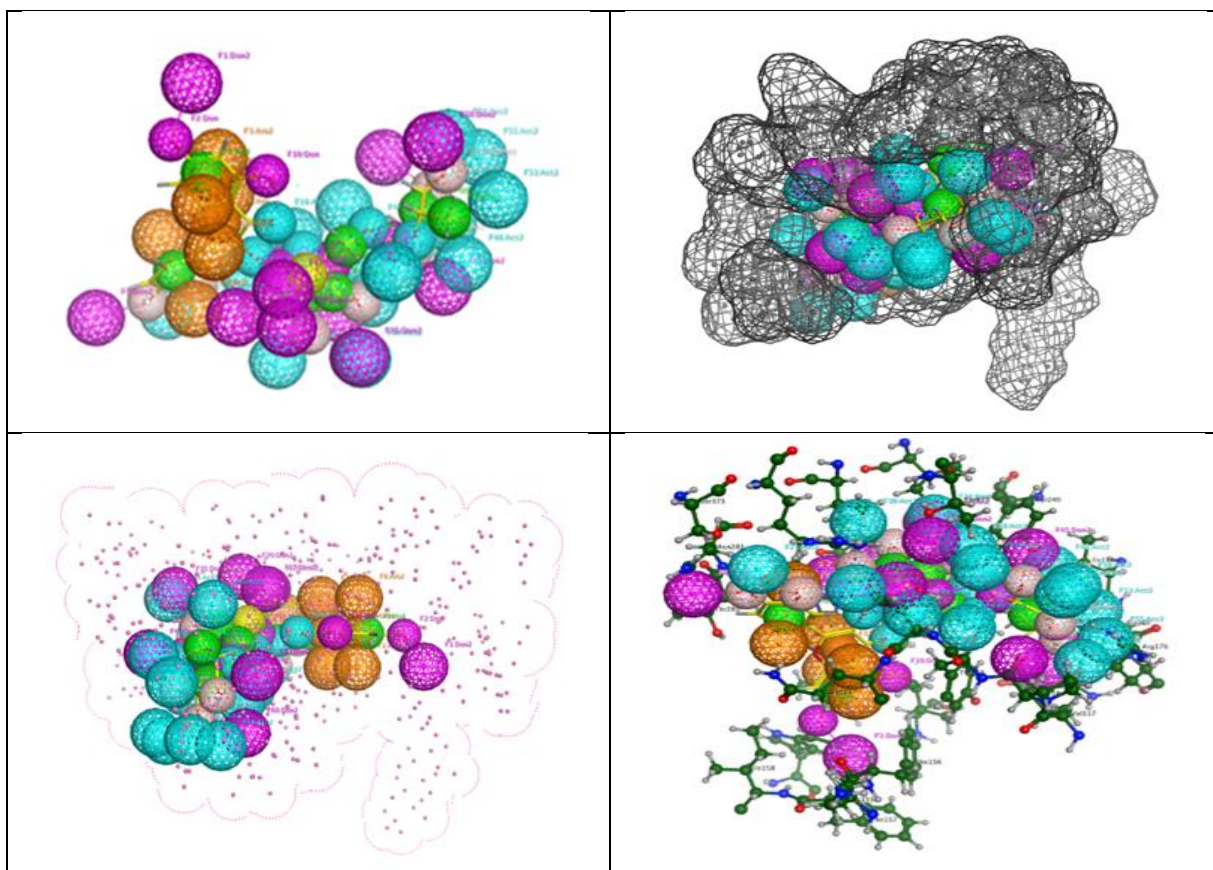


Figure 16 : Top 25 cibles prévu pour le Kaempferol-3-O-glucoside

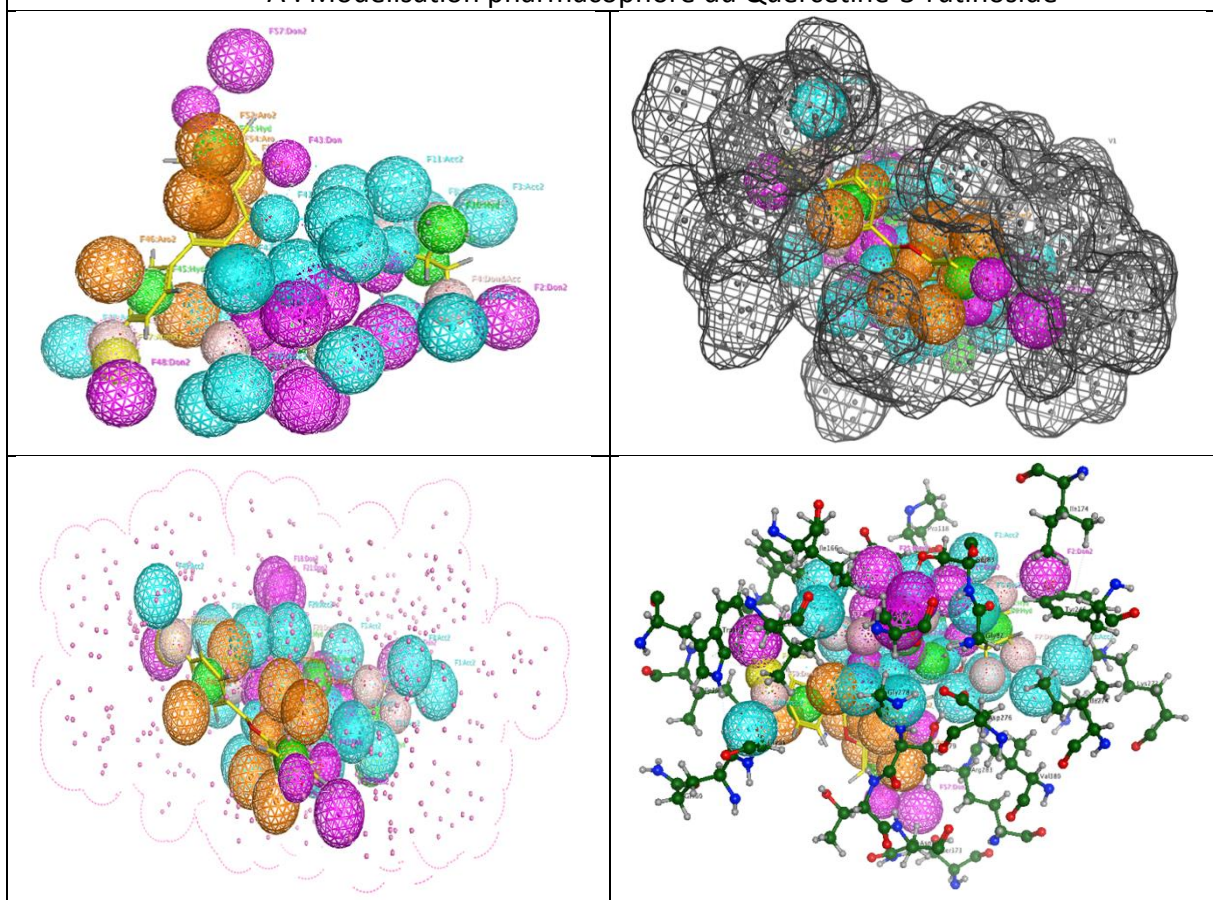
Le camembert prédit 20% d'enzyme, 20% de la famille de protéine de liaison aux acides gras, 12% d'oxydoréductase, 4% de canal ionique voltage-dépendant, 16% de lyase, 4% kinase, 8% protéine sécrétée, 4% autre protéine cytosolique, 4% d'hydrolase, 4% phosphodiesterase et 12% transporteur électrochimique.

4.6 Modélisation pharmacophore :

Un pharmacophore est l'ensemble des groupes fonctionnels disposés dans une disposition spatiales appropriée, qui garantit que le médicament est lié au récepteur et donc capable d'induire la réponse physiologique. La modélisation pharmacophore est effectuée pour les trois meilleurs ligands de *Foeniculum vulgare*. La Quercétine-3-rutinoside a montré 5 liaisons donneur d'hydrogène, 7 groupes hydrophobes, 6 liaisons accepteur d'hydrogène, 16 centres aromatiques, 8 liaisons donneur accepteur et 2 anneaux aromatiques. Pour le Kaempferol-3-O-rutinoside, a montré 5 liaisons accepteur d'hydrogène, 6 groupes hydrophobes, 2 centres aromatiques, 7 liaisons donneur d'hydrogène, 6 anneaux aromatiques et 7 liaisons donneur accepteur. Le Kaempferol-3-O-glucoside a montré 5 liaisons donneur d'hydrogène, 4 groupes hydrophobes, 6 anneaux aromatiques, 5 liaisons donneur accepteur, un centre aromatique et 3 liaisons accepteur d'hydrogène. (Figure 17)



A : Modélisation pharmacophore du Quercétine-3-rutinoside



B : Modélisation pharmacophore du Kaempferol-3-O-rutinoside

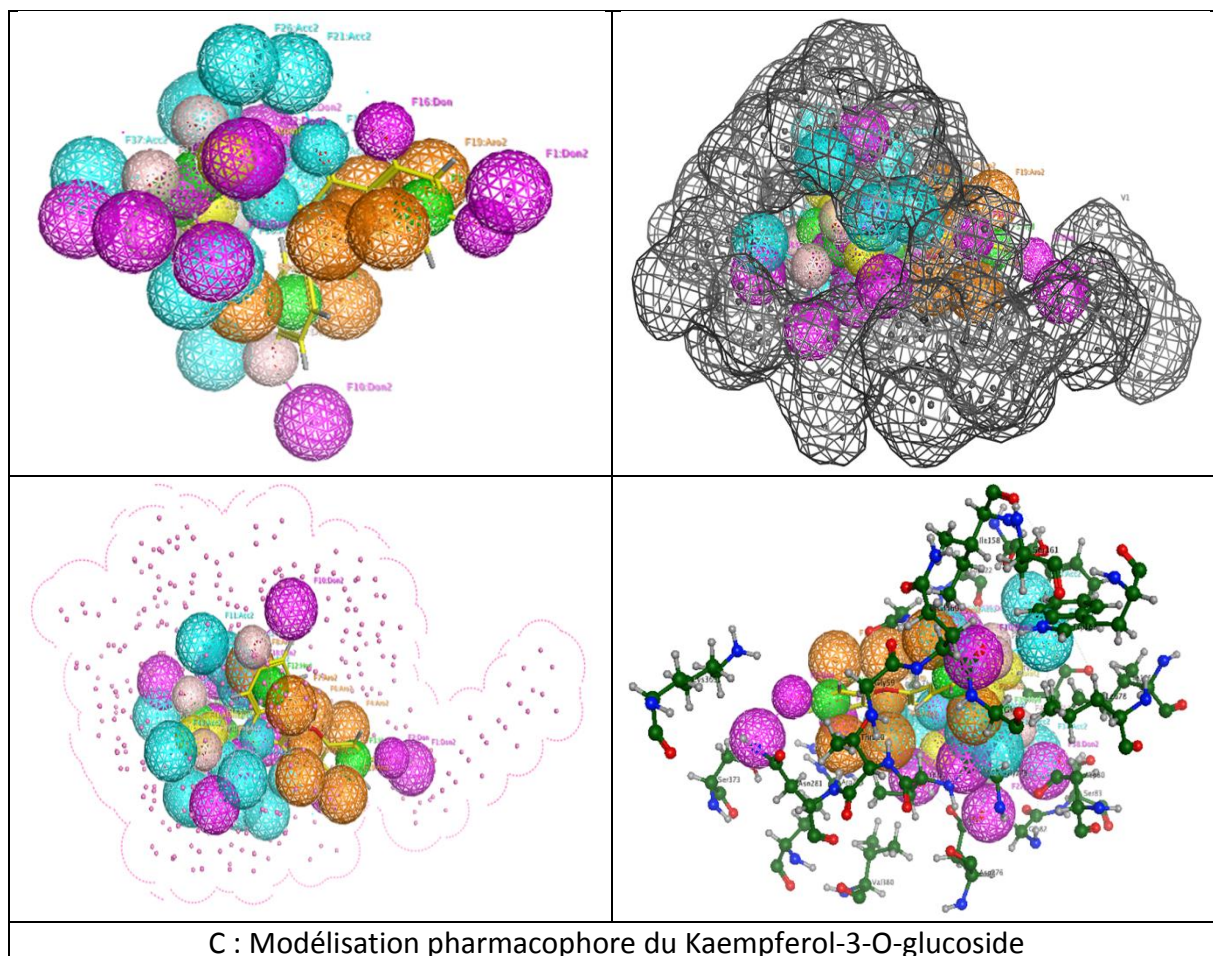


Figure 17 : Modélisation pharmacophore du Quercétine-3-rutinoside, Kaempferol-3-O-rutinoside et Kaempferol-3-O-glucoside : couleur bleu accepteur de liaison d'hydrogène, couleur violette donneur de liaison d'hydrogène, couleur verte hydrophobe, couleur rose liaison donneur accepteur d'hydrogène et couleur orange aromatique.

Pour compléter cette étude, nous avons sélectionné 4 médicaments qui sont utilisés pour inhiber la β -sécrétase, à savoir : LY2886721, Lanabecestat, Elenbecestat (E-2609) et Verubecestat (MK-8931).

Nous avons étudié leurs interactions avec la β -sécrétase, leurs propriétés de Druglikeness ainsi que leurs propriétés médicamenteuses.

❖ **Docking moléculaire des médicaments :**

Les résultats du Docking moléculaire des médicaments sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 14 : Résultats de Docking moléculaire des inhibiteurs de la β -sécrétase

Nom des inhibiteurs	Scores (Kcal/mol)	Interaction (ligand-résidus du site actif)	Types d'interaction	Distance (Å)	Energie (Kcal/mol)
LY2886721	-7.5030	S1-O-PHE156	H-donneur	3.93	-0.6
		N6-O-GLN121	H-donneur	2.90	-4.6
		F3-NZ-LYS369	H-accepteur	3.01	-0.8
		O5-N-THR280	H-accepteur	3.14	-0.8
Lanabecestat	-7.1330	O1-NZ-LYS369	H-accepteur	2.92	-6.0
		6-ring-N-THR120	pi-H	4.00	-1.5
		6-ring-CG2-THR279	pi-H	3.86	-0.6
		6-ring-N-THR280	pi-H	4.34	-1.0
Elenbecestat (E-2609)	-7.0294	N8-OD2-ASP80	H-donneur	3.09	-4.3
		N8-OD2-ASP276	H-donneur	3.26	-5.5
		N7-OD2-ASP276	Ionique	3.93	-0.7
		N8-OD1-ASP80	Ionique	2.94	-4.9
		N8-OD2-ASP80	Ionique	3.09	-3.9
		N8-OD1-ASP276	Ionique	3.23	-3.1
		N8-OD2-ASP276	Ionique	3.26	-3.0
		6-ring-CA-THR279	pi-H	3.83	-0.9
		6-ring-N-THR280	pi-H	4.40	-0.8
Verubecestat (MK-8931)	-6.3144	O4-ND2-ASN281	H-accepteur	3.17	-2.9
		O4-NZ-LYS369	H-accepteur	2.73	-53.4
		O5-NE-ARG355	H-accepteur	2.89	-19.0
		O5-NH2-ARG355	H-accepteur	2.86	-20.9
		O5-NZ-LYS369	H-accepteur	2.85	-36.6
		C13-N-THR280	H-accepteur	4.42	-1.3
		C13-CB-THR280	H-accepteur	3.68	-5.3
		C13-N-ASN281	H-accepteur	4.06	-11.7
		O4-NZ-LYS369	Ionique	2.73	-6.6
		O5-NE-ARG355	Ionique	2.89	-5.3
		O5-NH2-ARG355	Ionique	2.86	-5.5
		O5-NZ-LYS369	Ionique	2.85	-5.6
		6-ring-CG2-THR279	pi-H	4.03	-0.6

Selon le tableau 14 parmi les 4 inhibiteurs étudiés nous avons le LY2886721 qui a généré le meilleur score (-7.5030 Kcal/mol).

En comparant les résultats dans le tableau 14 avec ceux des inhibiteurs présents dans la plante *Foeniculum vulgare* (Tableau 8), nous pouvons conclure que les trois meilleurs ligands ont généré de meilleurs scores (-10.2295, -9.3432, -8.5150 Kcal/mol) que ceux des médicaments qui inhibent la β -sécrétase.

Donc, les trois meilleurs ligands peuvent être considérés comme les meilleurs inhibiteurs de la β -sécrétase.

❖ Propriétés de de Druglikeness des médicaments :

Les résultats des propriétés de Druglikeness des 4 médicaments étudiés sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Résultats des propriétés Druglikeness des inhibiteurs de la β -sécrétase

Propriétés Druglikeness	LY2886721	Lanabecestat	Elenbecestat (E-2609)	Verubecestat (MK-8931)
Poids moléculaire g/mol	390,41	412,53	437,44	409,41
Consensus Log P _{o/w}	2,30	3,97	2,39	1.44
Log S	-3,25	-4,43	-3,39	-2.80
Accepteur d'hydrogène	6	4	8	7
Donneur d'hydrogène	2	1	2	2
Réfractivité molaire	101,42	131,51	109,13	105,82
Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui
Ghose	Oui	Non	Oui	Oui
Veber	Oui	Oui	Oui	Oui
Egan	Oui	Oui	Oui	Oui
Muegge	Oui	Oui	Oui	Oui
Score de biodisponibilité	0,55	0,55	0,55	0.55
Accessibilité synthétique	4,22	5,85	4,59	3,87
TPSA Å ²	114,90	72,86	127,79	126,13
Nbre de liaisons rotatives	4	2	5	4
Score de Druglikeness	-3.54	-4.16	-2.76	-2.56
Drug-Score	0.45	0.40	0.44	0.47

Solubilité	-4.25	-5.40	-4.27	-4.06
Reproductive effective	Non	Non	Non	Non
Irritant	Non	Non	Non	Non
Tumorigène	Non	Non	Non	Non
Mutagène	Non	Non	Non	Non

❖ **Test ADME/t des médicaments :**

Les résultats des propriétés médicamenteuses des 4 inhibiteurs sélectionnés sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Résultats du test ADME/T des inhibiteurs de la β -sécrétase

Classe	Propriétés	LY2886721	Lanabecestat	Elenbecestat (E-2609)	Verubecestat (MK-8931)
Absorption	Perméabilité Caco-2	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal
	Pgp-inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Non inhibiteur
	Pgp-substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	Absorption intestinale humaine (HIA)	HIA positive	HIA positive	HIA positive	HIA positive
Distribution	PPB (Plasma Protein Binding)	Bien	Bien	Bien	Bien
	BBB (Brain Blood Barrier)	BBB positive	BBB positive	BBB positive	BBB positive
Métabolisme	CYP450 1A2 inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 1A2 substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat
	CYP450 3A4 inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 3A4 substrat	Sans substrat	Substrat	Substrat	Substrat
	CYP450 2C9 inhibiteur	Inhibiteur	Non inhibiteur	Inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 2C9 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
	CYP450 2C19 inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur

	CYP450 2C19 substrat	Sans substrat	Substrat	Sans substrat	Sans substrat
	CYP450 2D6 inhibiteur	Non inhibiteur	Inhibiteur	Non inhibiteur	Non inhibiteur
	CYP450 2D6 substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat	Sans substrat
Excrétion	T1/2 (h)	1,647	1,804	1,712	1,723
Toxicité	Bloqueurs Herg	Bloqueurs	Bloqueurs	Bloqueurs	Bloqueurs
	H-HT (Human Hepatotoxicity)	H-HT positive	H-HT positive	H-HT positive	H-HT positive
	Ames (Ames mutagénicité)	Ames négative	Ames négative	Ames négative	Ames négative
	DILI (Drug Induced Liver Injury)	DILI positive	DILI négative	DILI positive	DILI positive

D'après le tableau, nous remarquons que tous les médicaments étaient bloqueurs de Herg, ils peuvent donc provoquer des arythmies cardiaques et la mort, et tous ont donné un test H-HT positif et certains d'entre eux provoquent des lésions hépatiques induites par un médicament.

En comparant les résultats obtenus à partir des médicaments qui inhibent la β -sécrétase avec ceux des inhibiteurs présents dans la plante *Foeniculum vulgare*, on conclut que ces derniers ont donné des résultats satisfaisants. Le Kaempferol-3-O-glucoside qui avait le troisième meilleur score après Docking a donné de bons résultats et pourrait être considérée comme un inhibiteur de la β -sécrétase.

L'étude *in silico* de l'inhibition de la β -sécrétase, l'enzyme responsable de la génération de peptide A β , a montré que le Kaempferol-3-O-glucoside présentait une très bonne affinité pour la cible de la β -sécrétase et qu'il avait de bons résultats dans l'étude des propriétés de Druglikeness et le test ADME/T.

Ces résultats nous permettent de conclure que la plante de *Foeniculum vulgare* peut être utilisée comme traitement naturel de la maladie d'Alzheimer, en l'utilisant dans la conception de nouveaux médicaments pour cette maladie.

Conclusion

CONCLUSION

Dans notre travail nous nous sommes focalisés sur l'étude théorique de l'inhibition de l'enzyme impliquée dans la génération du peptide A β , qui est à l'origine de la MA, la β -sécrétase par des molécules présentes dans la plante *Foeniculum vulgare*, en utilisant les méthodes de modélisation moléculaire en particulier le Docking moléculaire.

Le premier chapitre est une synthèse bibliographique sur la maladie d'Alzheimer, où nous donnons la définition de la démence et de la maladie d'Alzheimer, l'historique de la maladie, les facteurs de risque et facteurs de protection, les lésions de la maladie, la protéine précurseur amyloïde et l'inhibition de BACE1 : cible thérapeutique.

Le deuxième chapitre présente les caractéristiques botaniques, la distribution, les utilisations et les propriétés du *Foeniculum vulgare*, ainsi que les composants chimiques de ses différentes parties.

Au niveau de chapitre III nous avons présenté le matériel et les différents logiciels utilisés, les méthodes de modélisation (Mécanique moléculaire, Dynamique moléculaire et Docking moléculaire), ainsi que les différents tests utilisés pour vérifier les propriétés médicamenteuses des trois meilleurs ligands sélectionnés.

Dans le chapitre IV nous avons présenté et discuté les résultats des calculs effectués dans notre étude.

D'après les résultats obtenus, nous concluons que le kaempférol-3-O-glucoside est le meilleur ligand qui inhibe la β -sécrétase, sur la base des énergies d'interaction minimales des complexes β -sécrétase-ligand obtenues à l'aide du logiciel MOE et des performances des ligands sélectionnés dans l'étude des propriétés des Druglikeness et du test ADME/T. Le kaempférol-3-O-glucoside, qui a généré le troisième meilleur score (-8.5150 Kcal/mol), a montré des résultats assez bien dans tous les aspects de notre étude.

Ces résultats ont été renforcés par une étude comparative dans laquelle nous avons sélectionné 4 médicaments qui inhibent la β -sécrétase, où les inhibiteurs naturels ont donné des résultats satisfaisants.

Ces résultats ont conduit à la suggestion de cette molécule naturelle du *Foeniculum vulgare* comme nouvel inhibiteur potentiel de la β -sécrétase, et ainsi à la conception de nouveaux médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

*Références
Bibliographiques*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. P., Dzoyem, E., Tshikalange, V., Kuete. Marché et industrie des plantes médicinales en Afrique. Recherche sur les plantes médicinales en Afrique. 2013, 859-890.
- [2] L., Messai. Etude phytochimique d'une plante médicinale de l'est algérien (ARTEMISIA HERBA ALBA). Thèse Pour l'obtention de Doctorat des sciences. Université Mentouri Constantine. 2011, 2.
- [3] A., Belaoura, A., Meghazzi. Etude phytochimique d'une plante médicinale appartenant à la famille des Liliacées (Liliaceae). Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master. Université de Constantine 1. 2013, 2.
- [4] H., Lazouni, A., Benmansour, S., Taleb-Bendiab, D., Chabane. Composition des constituants des huiles essentielles et valeurs nutritives du *Foeniculum vulgare* Mill. 2007, 7-12.
- [5] C., Cheignon, M., Tomas, D., Bonnefont-Rousselot, P., Faller, C., Hureau, F., Collin. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox biology*. 2018, 14, 450-464.
- [6] C., Derouesne. Maladie d'Alzheimer. Données épidémiologiques, neuropathologiques et cliniques. In BELIN, C., ERGIS, A.M., MOREAUD, O. (Eds.), *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*. Marseille Solal. 2006, 25-34.
- [7] S., David, Geldmacher and J., Peter, Jr., Whitehouse. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997, 48, 2S-9S.
- [8] OMS. [En ligne] OMS (organisation mondiale de la santé), 2017. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/dementia-triple-affected/fr/>.
- [9] D., Duhovny, R., Nussinov, H. J., Wolfson. Efficient unbounddocking of rigid molecules. 2002.
- [10] E. B., De Oliveira. Simulation moléculaire appliquée à l'acétylation de flavonoïdes catalysés par des lipases : influence des structures de la lipase et des flavonoïdes sur la régiosélectivité de la bioconversion. Thèse de doctorat d'université : Procédés biotechnologiques et alimentaires. Nancy Institut National Polytechnique de Lorraine. France. 2009, 187.
- [11] J., Garre-Olmo, M., Flaqué, J., Gich, T. O., Pulido, J., Turbau, N., Vallmajo. A chemical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol*. 2009, 9, 5.
- [12] J., Garre-Olmo. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol*. 2018, 66, 377-86.
- [13] J. S., Hui, R. S., Wilson, D. A., Bennet. Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003, 61, 1356-1361.
- [14] C., Gillabert. Immunothérapie de la maladie d'Alzheimer. *Repères en Gériatrie*. 2005, 55, 385-389.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [15] France Alzheimer et maladies apparentées, Union Nationale des Associations Alzheimer 2006. Le Livre Vert de la Maladie d'Alzheimer : Etat des lieux et Perspectives, France Alzheimer et maladies apparentées. Union Nationale des Associations Alzheimer, Paris, 2006, 65.
- [16] Alzheimer's Association, « Du cannabis contre la maladie d'Alzheimer ? – Blog du Growshop Alchimia », 14-nov-2017.
- [17] N., El Kadmiri, K., Hamzi, B., El Moutawakil, I., Slassi, S., Nadifi. Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (Revue). Pathologie Biologie. 2013, 61(6), 228-238.
- [18] A., Goate. Segregation of missense mutation in the amyloide precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature. 1991, 349, 7046.
- [19] E., Levy-Lahad. A familial Alzheimer locus on chromosome 1. Science. 1995, 269, 970-3.
- [20] A., Delacourte, D., Campion, P., Davous. Maladie d'Alzheimer. EMC Neurologie. 2007, 24-27.
- [21] Inserm, « Inserm - La science pour la santé, Alzheimer ». [En ligne]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>. [Consulté le : 20-oct- 2018].
- [22] J., Oliveira, M., Costa, M. S. C., de Almeida, O. A. B., da Cruz e Silva, A. G., Henriques. Protein Phosphorylation is a Key Mechanism in Alzheimer's Disease. J. Alzheimers Dis. juin 2017, 58, 953-978.
- [23] B. C., Riedel, P. M., Thompson, R.D., Brinton. Age, APOE and sex : triad of risk of Alzheimer's disease. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2016, 160, 134-147.
- [24] M., Heidari-Beni, N., Rafie, S., Golpour-Hamedani, S. M., Derakhshande-Rishehri. The role of nutrition in the prevention and treatment of Alzheimer's Disease. 2018.
- [25] O., Hanon, E., Duron. La Revue de médecine interne. Maladie d'Alzheimer et facteurs de risque vasculaire. Avril 2011.
- [26] M. S., Uddin, M. T., Kabir, A., Al Mamun, M. M., Abdel-Daim, G. E., Barreto, G. M. Ashraf. APOE and Alzheimer's Disease : Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer's Pathogenesis. Mol. Neurobiol. Juill 2018.
- [27] Recherche sur Alzheimer fondation, « Causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer », Fondation pour la Recherche sur Alzheimer.
- [28] L. C., dos Santos Picanco. Alzheimer's Disease : A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. Curr. Med. Chem. sept. 2018, 25, 3141-3159.
- [29] M., Yegambaram, B., Manivannan, T., GBeach, R., UHalden. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease : areview-Current Alzheimer Research. 2015, 12(2), 116-146.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [30] C., Helmer, F., Pasquier, J. F., Dartigues. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. MEDECINE/SCIENCES. 2006, 22, 3.
- [31] N., Hu, J. T., Yu, L., Tan, Y. L., Wang, L., Sun. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. BioMedresearch international. 2013, 2013.
- [32] Y., Zhang, Z. R., Tang, X., Fu, Y. J., Xu. Engineering the unique 2D mat of graphene to achieve graphene-TiO₂ nanocomposite for photocatalyticselectivetransformation : whatadvantagedoesgraphene have over its forebearcarbon nanotube ?. ACS nano. 2011, 5(9), 7426-4735.
- [33] S., Lehmann, A., Gabelle, C., Delaby. Protéine tau et peptides amyloïdes EMC. Biologie médicale. 2014, Vol. 90-10-0787-A.
- [34] C., Malaplate-Armand, C., Desbene, T., Pillot, J. L., Olivier. Diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer : avancées, limites et perspectives. Revue Neurologique. 2009, 165(6-7), 511-520.
- [35] Les plaques amyloïdes/ Alzheimer. <https://alzheimer372.wixsite.com/alzheimer/blank-hradz>.
- [36] Fondation Vaincre Alzheimer, Mécanismes et secrets de la maladie d'Alzheimer : le cerveau à la loupe. 2013.
- [37] Hanger et al. 1998 et Braak et al. 1994, « Représentation de l'implication physiopathologique de Tau... », ResearchGate. [En ligne]. Disponibl sur : https://www.researchgate.net/figure/Representation-de-limplication-physiopathologique-de-Tau-dans-lassemblage-et-la_fig6_285653259. [Consulté le : 18-avr-2019].
- [38] C., Haass, M. G., Schlossmacher, C., Vigo-Pelfrey, A., Mellon, B. L., Ostaszewski, I., Lieberburg, E. H., Koo, D., Schenk, D. B., Teplow. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature. 1992, 359, 322- 325.
- [39] P., Seubert, T., Oltersdorf, M. G., Lee, R., Barbour, C., Blomquist, D. L., Davis, K., Bryant, L. C., Fritz, D., Galasko, L. J., Thal. Secretion of beta-amyloid precursor protein cleaved at the amino terminus of the beta-amyloid peptide. Nature. 1993, 361, 260-263.
- [40] R., Vassar, B. D., Bennett, S., Babu-Khan, S., Kahn, E. A., Mendiaz, P., Denis, D. B., Teplow, S., Ross, P., Amarante, R., Loeloff. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science. 1999, 286, 735-741.
- [41] C., Haass, C. A., Lemere, A., Capell, M., Citron, P., Seubert, D., Schenk, L., Lannfelt, D. J., Selkoe. The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by beta-secretase cleavage within the secretory pathway. Nat Med. 1995, 1, 1291-1296.
- [42] E. H., Koo, S. L., Squazzo. Evidence that production and release of amyloid beta-protein involves the endocytic pathway. J Biol Chem. 1994, 269, 17386-17389.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [43] H., Shimizu, H., Nakagami, M. K., Osako, R., Hanayama, Y., Kunugiza, T., Kizawa, R., Morishita. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *The FASEB Journal*. 2008, 22(7), 2465-2475.
- [44] I., Abdelli, S., Sari, C., Ziani-Cherif, S., Ghalem. The oretical Study of The Inhibition of beta-secretase. *Asian Journal of Chemistry*. 2007, 19(7), 5407.
- [45] I., Abdelli, I., Daoud, M., Merad, S., Ghalem. The oretical study of the alzheimer drug posiphen by molecular modeling methods. *International Journal of Advances in Science Engineering and Technology*. 2008.
- [46] B., De Strooper, R., Vassar, T., Golde. The secretases : enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2010, 6, 99-107.
- [47] B., De Strooper. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active gamma-secretase complex. *Neuron*. 2003, 38, 9-12.
- [48] N., Gertsik, D., Chiu, Y. M., Li. Complex regulation of gamma-secretase : from obligatory to modulatory subunits. *Front Aging Neurosci*. 2014, 6, 342.
- [49] G., Thinakaran, C. L., Harris, T., Ratovitski, F., Davenport, H. H., Slunt, D. L., Price. Evidence that levels of presenilins (PS1 and PS2) are coordinately regulated by competition for limiting cellular factors. *Journal of Biological Chemistry*. 1997, 272(45), 28415-28422.
- [50] D. R., Borchelt, G., Thinakaran, C. B., Eckman, M. K., Lee, F., Davenport, T., Ratovitsky, C. M., Prada, G., Kim, S., Seekins, D., Yager, H. H., Slunt, R., Wang, M., Seeger, A. L., Levey, S. E., Gandy, N. G., Copeland, N. A., Jenkins, D. L., Price, S. G., Younkin, S. S., Sisodia. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron*. 1996, 17, 1005-1013.
- [51] K., Duff, C., Eckman, C., Zehr, X., Yu, C. M., Prada, J., Perez-tur, M., Hutton, L., Buee, Y., Harigaya, D., Yager, D., Morgan, M. N., Gordon, L., Holcomb, L., Refolo, B., Zenk, J., Hardy, S., Younkin. Increased amyloid-beta42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*. 1996, 383, 710-713.
- [52] G., Evin, M. F., Sernee, C. L., Masters. Inhibition of γ -Secretase as a Therapeutic Intervention for Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 2006, 20(5), 351-372.
- [53] M. A., BOUGUERRA. Étude des activités biologiques de l'huile essentielle extraite des graines de *Foeniculum vulgare* Mill. En vue de son utilisation comme conservateur alimentaire. Mémoire Présenté Pour L'obtention Du Diplôme De Magister. Université Mentouri Constantine. 2012, 27.
- [54] Guide illustré de la flore algérienne .Wilaya d'Alger. N° ISBN : 978-2-7466-4242- 3.2012.
- [55] V., Formacek, K. H., Kubeczka. Essential oils analysis by cappillary gas chromatography and carbon-13 NMR spectroscopy. John Wiley and sons, NewYork. ALNAP Database ref : ID. 1982, 171.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [56] Alcaraz. La tetraclinaie sur terre rosa en sous étage sub-humide inférieur chaud en Oranie (ouest algérien). *Ecologia Méditerranéa*. 1983, IX(2), 110-131.
- [57] S., Robert « Chimie d'appoint, CHM-1010 ». Section chimie organique. Département de chimie-biologie. Centre de recherche en pâte et papiers. Université de Québec à Trois-rivières. (2000). *Neth. Milk Dairy*. 1989, 44, 33-42.
- [58] M., OKTAY .Determination of in vitro antioxidant activity of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed extracts. *Lebensm.-Wiss. U.-Technol*. 2003, 36, 263-271.
- [59] H. A., Lazouni, A., Benmansour, S. A., Taleb-Bendiab, D., Chabane Sari. Composition des constituants des huiles essentielles et valeurs nutritives du *Foeniculum vulgare* Mill. *Sciences & Technologie*. 2007, 7-12.
- [60] Z. M., Anka, S. G., Anshu Nanda, S., Lawan. Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Foeniculum Vulgare*. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2010, 10(1), 1-10.
- [61] M. C., Díaz-Maroto, I. J., Díaz-Maroto Hidalgo. Volatile components and key odorants of Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) and Thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil extracts obtained by simultaneous distillation– extraction and supercritical fluid extraction. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005, 53(13), 5385-5389.
- [62] M., Wichtl, R., Anton. *Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. Paris. 2003, 28.
- [63] E., Teuscher, R., Anton, A., Lobstein. *Plantes aromatiques (Epices, aromates, condiments et huiles essentielles)*. 2005, 60.
- [64] G., Debuigne, F., Couplan. *Petit Larousse des Plante Médicinales*. Ed. Paris Larousse. 2009, 79.
- [65] M., Rather, B., Dar, S., Sofi, B., Bhat, M., Qurishi M. *Foeniculum vulgare : A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety*. 2012, 18-22.
- [66] M., Gulfraz, S., Mehmood, N., Minhas, N., Jabeen, R., Kausar, K., Jabeen, G., Arshad. Composition and antimicrobial properties of essential oil of *Foeniculum vulgare*. 2008, 4364-4368.
- [67] B., SHAMKANT, BADGUJAR. *Foeniculum vulgare* Mill : A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. 2014, 32.
- [68] S., Akbar, S. *Handbook of 200 Medicinal Plants. Foeniculum vulgare* Mill. (Apiaceae/Umbelliferae). 2020, 931-945.
- [69] N., El-Soud, N., El-Laithy. Antidiabetic activities of *Foeniculum vulgare* Mill. Essential oil in streptozotocin-induced diabetic rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2011, 4(2), 139-146.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [70] S. B., Badgujar, V. V., Patel. *Foeniculum vulgare* Mill : a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *BioMed research international* 2014. 2014.
- [71] C., Vienna, R., Bauer, R., Carle, D., Tedesco, A., Tubaro, K., Zitterl-Eglseer. (2005). Assessment of plants/herbs, plant/herb extracts and their naturally or synthetically produced components as "additives" for use in animal production. 2005, 297.
- [72] N., Zahid, N., Abbasi, I., Hafiz, Z., Ahmad Z. Genetic diversity of indigenous fennel (*Foeniculum vulgare* Mill). 2009, 1759-1767.
- [73] A., Aprotosoai, A., Spac, M., Hancianu, A., Miron, V., Tanasescu, V., Dorneanu, U., Stanescu. The chemical profile of essential oils obtained from fennel fruits (*Foeniculum vulgare* Mill.). 2010, 46-54.
- [74] H., Weiping, H., Baokang. A review of chemistry and bioactivities of a medicinal spice : *Foeniculum vulgare*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011, 5(16), 3595-3600.
- [75] G., Ruberto, M. T., Baratta. Antioxidant and antimicrobial activity of *Foeniculum vulgare* and *Crithmum maritimum* essential oils. *Planta medica*. 2000, 66(08), 687-693.
- [76] M., Faudale, F., Viladomat. Antioxidant activity and phenolic composition of wild, edible, and medicinal fennel from different Mediterranean countries. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2008, 56(6), 1912-1920.
- [77] I., Parejo, F., Viladomat. Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for the analysis of antioxidative phenolic compounds in fennel using a narrow bore reversed phase C18 column. *Analytica Chimica Acta*. 2004, 512(2), 271-280.
- [78] M. H., Hamdy Robya, M. A., Sarhana, K., Abdel-Hamed Selima. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Industrial Crops and Products*. 2013.
- [79] M. Moghaddam, L., Mehdizadeh. Chemistry of essential oils and factors influencing their constituents. *Soft chemistry and food fermentation*. 2017, 379-419.
- [80] G. B., Mahady, S. L., Pendland. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research : An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2005, 19(11), 988-991.
- [81] Y. S., Kwon, W. G., Choi. Antimicrobial constituents of *Foeniculum vulgare*. *Archives of pharmacal research*, 2002, 25(2), 154-157.
- [82] M., Rather. *Foeniculum vulgare* : A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety. *Arabian Journal of Chemistry*. 2012, 3-4.
- [83] A., Akgül, A., Bayrak. Comparative volatile oil composition of various parts from Turkish Bitter Fennel (*Foeniculum vulgare* var. *vulgare*). *Food Chem*. 1988, 30, 319-323.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [84] P., Seubert, C., Vigo-Pelfrey, E., Esch, M., Lee, H., Dovey, D., Davis, R., McCormack. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's β -peptide from biological fluids. *Nature*. 1992, 359(6393), 325-327.
- [85] Acides aminés / <https://bio.m2osw.com/gcartable/biomoleculaire/acides%20amines.htm>.
- [86] M.P., Murphy, H., Le vine III. Alzheimer's disease and the amyloide- β peptide. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010, 19(1), 311-323.
- [87] G. L., Kedderis. Biotransformation of toxicants. 2010.
- [88] N. R., Tomar, V., Singh, S. S., Morla, R., Chandra, R., Kumar, A., Kumar. Molecular docking studies with rabies virus glycoprotein to design viral therapeutics. *Indian journal of pharmaceutical sciences*. 2010, 72(4), 486.
- [89] <https://hub.docker.com/r/malguwritte/molecular-operating-environment-software-free-download>.
- [90] C. A., Lipinski, F., Lombardo, B. W., Dominy, P. J., Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001, 46(1-3), 3-26.
- [91] D. F., Veber, S. R., Johnson, H. Y., Cheng, B. R., Smith, K. W., Ward, K.D., Kopple. Molecular properties that influence the oral bio-availability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002, 45(12), 2615-2623.
- [92] W. J., Egan, K. M., Merz, J. J., Baldwin. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000, 43(21), 3867-3877.
- [93] A., Daina, O., Michielin, V., Zoete. SwissADME : A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 2017, 7(1), 42717.
- [94] C. G., Wermuth. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1997). *Annu. Rep. Med. Chem*. 1998, 33, 385-395.
- [95] C'est quoi la modélisation moléculaire ? / PRECISION MEDICINE. <https://www.precisionmed.ch>.
- [96] M., Polanski, J., Bystrzycki. Comparative studies of the influence of different nano-sized metal oxides on the hydrogen sorption properties of magnesium hydride. *Journal of Alloys and Compounds*. 2009, 486(1-2), 697-701.
- [97] Trouillas P. Chapitre 4 - Modélisation Moléculaire et Biologie. Thèse de doctorat en biophysique. Université de Lille. France. 2009, 17.
- [98] H., BOUCHERIT. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de mycobacterium tuberculosis par diverses molécules. Thèse de magister en biochimie. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012, 71.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [99] L., Simon, A., Imane, K. K., Srinivasan, L., Pathak, I., Daoud. In silico drug-designing studies on flavanoids as anticolon cancer agents : Pharmacophore mapping, molecular docking, and Monte Carlo method-based QSAR Modeling. *Interdisciplinary Sciences : Computational Life Sciences*. 2017, 9(3), 445-458.
- [100] S., Sahin, L. Z., Benet. The operational multiple dosing half-life: A key to defining drug accumulation in patients and to designing extended release dosage forms. *Pharmaceutical Research*. 2008, 25(12), 2869-2877.
- [101] R. W., Smalling. Molecular biology of plasminogen activators : What are the clinical implications of drug design ?. *The American Journal of Cardiology*. 1996, 78(12A), 2-7.
- [102] M., Swierczewska, K. C., Lee, S., Lee, S. What is the future of PEGylated therapies. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2015, 20(4), 531-536.
- [103] A. M., Aronov. Predictive in silico modeling for hERG channel blockers. *Drug Discovery Today*. 2005, 10(2), 149-155.
- [104] M. C., Sanguinetti, C., Jiang, M. E., Curran, M. T., Keating. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia : hERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*. 1995, 81(2), 299-307.
- [105] M. N., Drwal, P., Banerjee, M., Dunkel, M. R., Wettig, R., Preissner. ProTox : a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Research*. 2014, 42(W1), W53-W58.
- [106] J., Zaretski, C., Bergeron, T. W., Huang, P., Rydberg, S. J., Swamidass, C. M., Breneman. RS-WebPredictor : A server for predicting CYP-mediated sites of metabolism on drug-like molecules. *Bioinformatics*. 2013, 29(4), 497-498.

ملخص:

مرض الزهايمر هو أكثر أنواع الخرف شيوعاً. إنه مرض ينطوي على انخفاض تدريجي في القدرة على التفكير، وكذلك المهارات السلوكية والاجتماعية، مما يضعف الأداء اليومي في الحياة الطبيعية. في هذا المرض العصبي، يحدث تراكم تدريجي لببتيد- β amyloïde (A β) في الدماغ. لذلك فإن العلاج الأمثل لهذا المرض هو التأثير على إنتاج وتجميع ببتيد (A β)- β ، ويرتبط هذا التأثير بشكل أساسي بتنشيط الإفرازات: β -sécrétase. في دراستنا وباستخدام طرق النمذجة الجزيئية وبشكل أكثر دقة الالتحام الجزيئي، اكتشفنا أن نبات *Foeniculum vulgare* من عائلة Apiaceae يحتوي على جزيئات تعتبر مثبطات جيدة لهذه الإفرازات، ولا سيما Kaempferol-3-O-glucoside الذي يعمل على تنشيط β -sécrétase.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، β -sécrétase، β -amyloïde، *Foeniculum vulgare*، النمذجة الجزيئية.

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est le type de démence la plus fréquente. Elle s'agit d'une maladie qui implique un déclin progressif de la capacité de penser, ainsi que des compétences comportementales et sociales, ce qui altère le fonctionnement quotidien dans la vie normale. Dans cette maladie neurodégénérative, une accumulation progressive de peptide β -amyloïde (A β) se produit dans le cerveau. Le traitement optimal de cette maladie est donc l'effet sur la production et l'assemblage du peptide β -amyloïde (A β), et cet effet est principalement lié à l'inhibition des sécrétases : la β -sécrétase. Dans notre étude et en utilisant des méthodes de modélisation moléculaire et plus précisément la Docking moléculaire, nous avons découvert que la plante *Foeniculum vulgare* de la famille des apiacées contient des molécules qui sont de bons inhibiteurs de ces sécrétases, notamment le Kaempferol-3-O-glucoside qui agit pour inhiber la β -sécrétase.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, β -sécrétase, β -amyloïde, *Foeniculum vulgare*, modélisation moléculaire.

Abstract :

Alzheimer's disease is the most common type of dementia. It is a disease that involves a gradual decline in the ability to think, as well as behavioral and social skills, which impairs daily functioning in normal life. In this neurodegenerative disease, a progressive accumulation of β -amyloid peptide (A β) occurs in the brain. The optimal treatment of this disease is therefore the effect on the production and assembly of the β -amyloid peptide (A β), and this effect is mainly linked to the inhibition of secretases : β -secretase. In our study and using molecular modeling methods and more precisely molecular Docking, we discovered that the plant *Foeniculum vulgare* from the Apiaceae family contains molecules which are good inhibitors of these secretases, in particular Kaempferol-3-O-glucoside which acts to inhibit β -secretase.

Key words : Alzheimer's disease, β -secretase, β -amyloid, *Foeniculum vulgare*, molecular modeling.