



BIN-05

Identification de nouveaux inhibiteurs de la Butyrylcholinestérase par criblage virtuel et analyses biologiques

El Hassen MOKRANI, Abderrahmane BENSEGUENI, Soumia TENIOU, DEMMAK Rym Gouta
Laboratoire de Biochimie Appliquée, Département de Biochimie et BCM, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Frères Mentouri Constantine 1.

mohsenmokrani@hotmail.fr

Résumé

La Butyrylcholinestérase (BChE) est l'une des cibles les plus favorables pour le traitement symptomatique et la réduction de la progression de la maladie d'Alzheimer (MA). Dans le présent travail, une nouvelle stratégie de criblage virtuel a été employée pour identifier, parmi les 25000 composés issus de la chimiothèque de l'Institut Curie, de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme. Cette stratégie consiste à utiliser trois programmes en criblage virtuel (Glide, Gold et Surflex) suivi par l'application d'une méthode consensuelle (vSDC) et d'une analyse visuelle méticuleuse dans le but de réduire le nombre de composés faux/positif tout en améliorant le taux de réussite des tests expérimentaux. En effet, 12 nouveaux inhibiteurs (hits) ont été révélés parmi seulement 14 composés testés *in vitro*, ce qui correspond à un rendement près de 86 %. Mieux encore, parmi les 12 hits identifiés, six d'entre eux s'avèrent expérimentalement plus actifs que la galantamine (la molécule de référence). L'évaluation *in silico* des critères physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle de ces hits nous a renseigné de manière positive sur leurs propriétés ADMET. Enfin, l'étude *in vivo* de la cytotoxicité menée sur des larves d'*Artemia salina* a montré à travers notamment l'évaluation du rapport CL_{50}/IC_{50} que les six hits les plus prometteurs possèdent une activité inhibitrice plus importante que leur effet toxique et peuvent donc servir comme structures de départ pour l'optimisation et la conception de nouveaux candidats-médicaments de la MA.

Mots-clés : ADME, Alzheimer, Butyrylcholinestérase, Criblage virtuel, Inhibiteur.