République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tébessi –Tébessa
Faculté des sciences Exactes et science de la nature et de la vie
Département de biologie appliquée
Domaine des sciences de la nature et de la vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de master 2

En : science biologique

Option : biologie moléculaire et cellulaire

Application du docking moléculaire pour la mise en évidence de nouveau immuno- modulateurs pour le traitement de la sclérose en plaque

Par :

M. HARBAOUI Amer

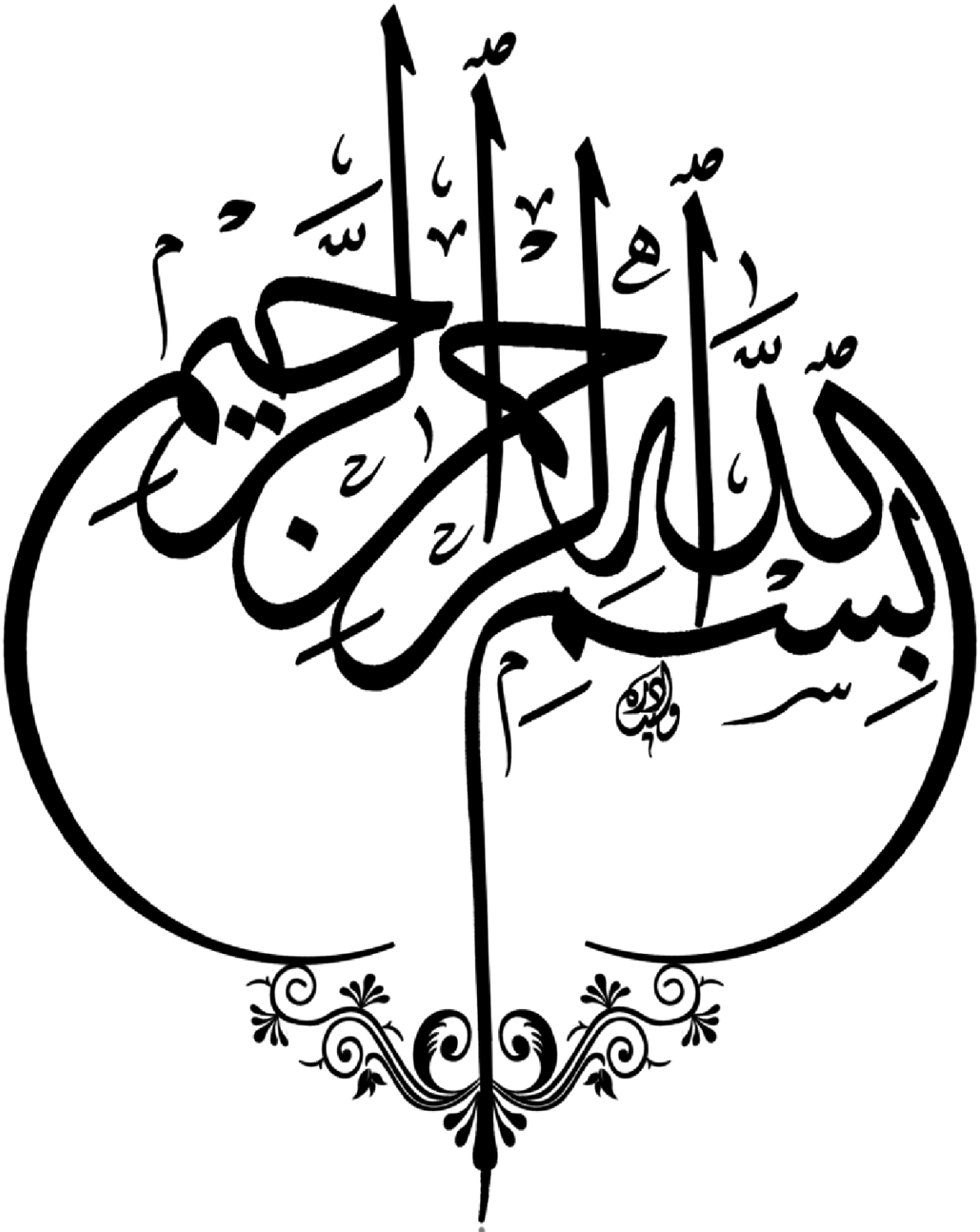
MLLE. ZOUARI Amira

Devant le jury :

Dr. Touaitia Rahima	**MCB**	**Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessa Tébessa**	**Rapporteur**
Dr. Toumi Nassima	**MCB**	**Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessa Tébessa**	**Président**
Dr. Azizi Nassima	**MCB**	**Université de Echahid Cheikh Larbi Tebessa Tébessa**	**Examinateur**

Date de soutenance : 04 / 06 / 2025

Année universitaire : 2024/2025


بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciements

Nous rendons grâce à Dieu, dont la grâce permet l'accomplissement des bonnes œuvres, et grâce à Lui, nous avons mené à bien ce modeste travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadreuse,

***Dr Touaitia Rahima**, qui a été un précieux soutien tout au long de la réalisation de ce travail, grâce à ses conseils avisés et à sa patience.*

*Nous tenons à exprimer notre sincère et profonde gratitude à **Dr Gheraibia Sara**, Maître de conférences à l'Université Ferhat Abbas Sétif, pour son accompagnement précieux tout au long de ce travail. Sa générosité, sa bienveillance et la qualité de ses conseils ont été pour nous une source d'inspiration et de motivation constantes. Nous lui sommes infiniment reconnaissants.*

*Nous remercions aussi chaleureusement **Dr Toumi Nassima**, présidente du jury, ainsi que **Dr Azizi Nassima**, membre du jury, pour avoir honoré ce travail de leur présence et de leur suivi attentif.*

Nos remerciements vont également à tous les enseignants qui nous ont transmis leur savoir tout au long de notre parcours universitaire, ainsi qu'à nos amis et camarades qui ont partagé cette expérience avec nous.

Nous prions Dieu de nous accorder à tous succès et prospérité.

Dédicace

J'adresse ce travail :

Tout d'abord à mes chers parents, mon père Djabel Allah et ma mère Chahra, en leur exprimant toute ma gratitude et ma profonde reconnaissance pour leur soutien constant, leurs encouragements et leurs prières sincères qui ont été la clé de ma réussite.

À mes chères sœurs Chorouk, Hanine et Ghofrane, pour leur amour inconditionnel, leur présence rassurante et leur soutien moral tout au long de ce parcours.

À toute ma famille qui a toujours cru en moi et m'a encouragée à croire davantage en mes rêves.

Je remercie aussi de tout cœur mes précieuses amies Maria et Aya, qui ont partagé avec moi les moments les plus difficiles comme les plus heureux, et je leur souhaite un avenir rempli de succès et de bonheur.

Une pensée toute particulière à mon camarade et ami Amer, avec qui j'ai partagé ce travail, pour son sérieux, son soutien, sa bonne humeur et les précieux moments de collaboration et d'entraide qui ont marqué cette étape de ma vie universitaire. Je lui souhaite, à mon tour, réussite et épanouissement dans tout ce qu'il entreprendra. Enfin, j'adresse mes remerciements profonds à moi-même, pour ma patience, ma détermination et ma force à surmonter les épreuves, et pour ne jamais avoir abandonné malgré les défis rencontrés.

Amira

Dédicace

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail :

À la mémoire de mon père, Nacer Eddine, mon modèle, mon pilier, mon repère. Il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer tout ce que tu représentes pour moi et à quel point ton absence m'a marqué. Depuis ton départ, chaque jour est un défi, mais c'est ton image, ton courage, ta sagesse et ton amour qui me donnent la force d'avancer. Je te dédie ce projet avec une immense émotion. Tu n'es plus là physiquement, mais ton esprit m'accompagne dans chaque étape de ma vie.

À ma mère, Habiba, que Dieu te prête longue vie. Modèle de dévouement et de résilience, ton amour inconditionnel, tes sacrifices silencieux et tes invocations incessantes ont été le socle de ma réussite.

À mes chères sœurs, Nihad, Ghania, et mon frère Abd El-Kader, vous avez été ma source d'inspiration, de réconfort tout au long de ce parcours. Votre amour, votre patience et vos encouragements m'ont porté dans les momments les plus décisifs.

À l'ensemble de ma famille, pour leur présence rassurante, leur patience et leur soutien moral indéfectible.

À mes amis fidèles, Ammar, Oussama, Malik, Rami, Aziz, Amin, Madoui, Koussai…pour leur encouragement constant, leur bienveillance et leur précieux soutien tout au long de ce parcours académique.

Amer

Résumé

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie auto-immune inflammatoire chronique affectant le système nerveux central, caractérisée par la démyélinisation et une infiltration des cellules immunitaires. L'objectif de ce travail est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles à travers une étude de docking moléculaire de plusieurs complexes protéiques impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire dans la SEP.

Sept complexes ont été analysés : PD-1/PD-L1, GM-CSF/GM-CSFR, CD147/CYPA, CXCL12/CXCR4, Galectin-3/CD147, VISTA/VISTA-R, ainsi que deux complexes de référence (S1P/S1PR1 et IL-17A/IL-17R). Les simulations ont été réalisées à l'aide des logiciels AutoDock Vina, AutoDockTools et Discovery Studio.

Les résultats ont montré que le complexe PD-1/PD-L1 présente l'énergie de liaison la plus élevée (-9,5 kcal/mol), suivi de GM-CSF/GM-CSFR (-7,5 kcal/mol) et CD147/CYPA (-7,3 kcal/mol), dépassant les complexes de référence. Le complexe CXCL12/CXCR4 a montré une affinité comparable au complexe S1P/S1PR1. En revanche, Galectin-3/CD147 et VISTA/VISTA-R ont révélé des énergies de liaison plus faibles.

Cette étude confirme l'intérêt du docking moléculaire pour la présélection des complexes biomoléculaires et ouvre la voie à des validations complémentaires par dynamique moléculaire et essais biologiques afin de confirmer la valeur thérapeutique des complexes les plus prometteurs.

Mots-clés : Sclérose en plaque, Docking moléculaire, PD-1/PD-L1, GM-CSF/GM-CSFR, AutoDock Vina.

الملخص

التصلب اللويحي المتعدد هو مرض مناعي ذاتي التهابي مزمن يصيب الجهاز العصبي المركزي، يتميز بزوال الميالين وتسرب الخلايا المناعية. يهدف هذا العمل إلى تحديد أهداف علاجية جديدة محتملة، من خلال دراسة الارتباط الجزيئي (Docking) بين عدة معقدات بروتينية تساهم في تعديل الاستجابة المناعية في هذا المرض.

تم تحليل سبعة معقدات: PD-1/PD-L1 ، GM-CSF/GM-CSFR ، CD147/CYPA ، CXCL12/CXCR4 ، Galectin-3/CD147 ، VISTA/VISTA-R ، بالإضافة إلى معقدين مرجعيين (S1P/S1PR1) و (IL-17A/IL-17R) أُجريت عمليات المحاكاة باستخدام برامج AutoDock Vina و AutoDockTools و Discovery Studio.

أظهرت النتائج أن معقد PD-1/PD-L1 سجل أقوى طاقة ارتباط (-9.5 kcal/mol)، متبوعاً بمعقد GM-CSF/GM-CSFR (-7.5 kcal/mol) ، ثم CD147/CYPA (-7.3 kcal/mol) ، متفوقين على المعقدات المرجعية. أما معقد CXCL12/CXCR4 فقد أظهر طاقة ارتباط مقاربة لمعقد S1P/S1PR1، بينما سجل معقدا Galectin-3/CD147 و VISTA/VISTA-R طاقات ارتباط أضعف.

تؤكد هذه الدراسة فعالية تقنية الارتباط الجزيئي كأداة لانتقاء التفاعلات البيولوجية الواعدة، وتقترح استكمال هذه النتائج بدراسات محاكاة ديناميكية واختبارات بيولوجية للتثبت من القيمة العلاجية للمعقدات الأوفر حظاً.

الكلمات المفتاحية: التصلب اللويحي، الارتباط الجزيئي، PD-1/PD-L1، GM-CSF/GM-CSFR.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, characterized by demyelination and immune cell infiltration. This study aimed to identify potential new therapeutic targets through molecular docking analysis of several protein complexes involved in immune response modulation in MS.

Seven complexes were analyzed: PD-1/PD-L1, GM-CSF/GM-CSFR, CD147/CYPA, CXCL12/CXCR4, Galectin-3/CD147, VISTA/VISTA-R, along with two reference complexes (S1P/S1PR1 and IL-17A/IL-17R). Simulations were performed using AutoDock Vina, AutoDockTools, and Discovery Studio.

The results showed that the PD-1/PD-L1 complex exhibited the strongest binding affinity (-9.5 kcal/mol), followed by GM-CSF/GM-CSFR (-7.5 kcal/mol) and CD147/CYPA (-7.3 kcal/mol), outperforming the reference complexes. The CXCL12/CXCR4 complex showed a comparable affinity to S1P/S1PR1. In contrast, Galectin-3/CD147 and VISTA/VISTA-R displayed weaker binding energies.

This study highlights the relevance of molecular docking as a valuable tool for the preselection of promising biomolecular interactions and suggests further investigations through molecular dynamics simulations and biological assays to confirm the therapeutic potential of the most promising complexes.

Keywords : Multiple sclerosis, Molecular docking, PD-1/PD-L1, GM-CSF/GM-CSFR, AutoDock Vina.

Table des matières

Partie Bibliographique

Introduction 1

I. Maladie de sclérose en plaque 3

1. Découverte et histoire médicale 4

1.1. Premières descriptions de la maladie 4

1.2. Identification scientifique de la maladie 4

2. Évolution de la compréhension scientifique de la maladie 4

2.1. Premières théories 4

2.2. Rôle du système immunitaire 5

2.3. Avancées grâce à l'IRM 5

3. Traitements et avancées médicales 6

3.1. Premiers traitements 6

3.2. Thérapies modifiant l'évolution de la maladie (DMTs) 6

3.3. Thérapies biologiques récentes 6

4. Etiologie et physiopathologie de la SEP 6

4.1. Dysrégulation immunitaire et auto-immunité 8

4.2. Altération de la barrière hémato-encéphalique 8

4.3. Démyélinisation 8

4.4. Dégénérescence axonale et perte neuronale 8

4.5. Formation des plaques scléreuses 9

5. Types et classification 9

5.1. Classification selon l'évolution 9

- **Sclérose en plaques secondaire progressive (SPMS)** 9
- **Sclérose en plaques primaire progressive (PPMS)** 9
- **Sclérose en plaques progressive rémittente (PRMS)** 10

5.2. Classification basée sur les symptômes cliniques 10

6. Diagnostique de la sclérose en plaque 11
7. Traitement 12
7.1. Les traitements de 1re ligne: 12
7.2. Traitements de 2e ligne: 13
7.3. Traitements de 3e ligne: 14
1. Étapes du docking moléculaire 16
1.1. Docking 16
1.2. Scoring 16
2. Les outils du docking moléculaire 17
2.1. Ligand 17
2.2. Récepteur 17
3. Logiciel de docking 18
3.1. AutoDock Vina 18
1. Description et objectif de l'étude 21
2. Configuration matérielle et logicielle du poste de travail 21
3. Bases de données et source. 22
4. Ligands et récepteurs utilisés 22
4.1. Ligands et récepteurs sélectionnés pour cette étude. 22
1- Résultats des nouvelles molécules sélectionnées : 35
1-1 docking de la Galactine-3 avec cd147 35
1-2 docking de la VISTA avec VISTA R récepteur : 36
1-3 docking de la CXCL12 avec CXCR4 38
1-4 docking de la PD-1 avec PD-L1. 40
1-5 docking de la CD147 avec CYPA. 42
2-1 docking de la S1P avec S1PR1 48
2-2 docking de la IL-17 avec IL-17R. 50
3- Comparaison ET DISCUSSION des résultats de docking des molécules sélectionnées avec celles issues de la littérature scientifique. 52
Limites et contraintes 54
Conclusion 56
ANNEXES 58
Référence Bibliographique 64

Liste des Figures

Figure	TITRE	Pages
Figure N°01	Pathophysiologie de la Sclérose en Plaques (Compston,. 2008).	**03**
Figure N°02	Image IRM montrant des lésions de la substance blanche en forme de 'doigts de Dawson' chez un patient atteint de sclérose en plaques	**05**
Figure N°03	les formes de sep	**10**
Figure N°04	Processus diagnostique de la sclérose en plaques	**11**
Figure N°05	Exemple de scoring montrant les différents conformations ligand-recepteur et leur évaluation énergétique	**17**
Figure N°06	Structure 2D du GALECTIN-3(A) et 3D de CD147 (B)	**24**
Figure N°07	Structure 2D du VISTA et 3D de VISTA-R (B)	**24**
Figure N°08	Structure 2D du CXCL12 (A) et 3D de CXCR4 (B)	**25**
Figure N°09	Structure 2D du GALECTIN-3(A) et 3D de CD147 (B)	**26**
Figure N°10	Structure 2D du CD147 (A) et 3D de CYPA (B)	**26**
Figure N°11	Structure 2D du GM-CSF (A) et 3D de GM-CSFR (B)Figure12 Structure 2D du S1P (A) et 3D de S1PR1 (B)Figure13 Structure 2D du IL-17A (A) et 3D de IL-17R (B)	**27**
Figure N°12	Logiciel de chem3D(photo personnel, 2025)	**28**
Figure N°13	Logiciel AutoDock Tools v1.5.7) (photo personnel, 2025)	**28**
Figure N°14	Logiciel de Discovery studio2021(photo personnel, 2025)	**29**
Figure N°15	Visualisation de la structure tridimensionnelle du récepteur après préparation dans Discovery Studio Visualizer.Figure18 Structure du ligand après préparation et optimisation énergétique.	**30**
Figure N°16	"Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (Galactine-3)	**31**
Figure N°17	"Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (VISTA)	**32**
Figure N°18	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (CXCL12) avec le site actif de la protéine (CXCR4), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués."	**33**
Figure N°19	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (pD-1) avec le site actif de la protéine (PD-L1), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués	**36**

Figure N°20	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (CD147) avec le site actif de la protéine (CYPA), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués."	**37**
Figure N°21	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (GM-CSF) avec le site actif de la protéine (GM-CSFR), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués	**39**
Figure N°22	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (GM-CSF) avec le site actif de la protéine (GM-CSFR), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliquésFigure26 Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (S1P) avec le site actif de la protéine (S1PR1), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués	**41**
Figure N°23	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (IL17) avec le site actif de la protéine (IL17R), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués."	**43**
Figure N°24	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (GM-CSF) avec le site actif de la protéine (GM-CSFR), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués	**45**
Figure N°25	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (GM-CSF) avec le site actif de la protéine (GM-CSFR), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués	**47**
Figure N°26	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (S1P) avec le site actif de la protéine (S1PR1), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués	**49**
Figure N°27	Représentation en 3D et 2D de l'interaction de la molécule (IL17) avec le site actif de la protéine (IL17R), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués."	**51**

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Pages
Tableau N° 01	Facteurs impliqués dans la sclérose en plaques et leurs effets	**07**
Tableau N° 02	les médicaments utilisés dans le cadre de traitement de SEP(Talmont et al., 2020)	**14**
Tableau N° 03	Principaux programmes de docking moléculaire (Personelle.2025)	**18**
Tableau N° 04	Bases de données utilisées pour la récupération des structures 3D des protéines et des ligands	**22**
Tableau N° 05	Complexes moléculaires sèlectionnès et rèfèrences thèrapeutiques utilisès pour ie docking molèculaire contre la sclèrose en plaque	**23**
Tableau N° 06	Résultats de docking de la Galactine-3 avec cd147	**35**
Tableau N° 07	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (Galactine -3et CD147) et le site actif de la protéine"	**36**
Tableau N° 08	Résultats de docking de la VISTA avec VISTA R	**37**
Tableau N° 09	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (VISTA et VISTA R) et le site actif de la protéine"	**38**
Tableau N° 10	Résultats de docking de la CXCL12 avec CXCR4.	**39**
Tableau N° 11	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (CXCL12 et CXCR4) et le site actif de la protéine"	**40**
Tableau N° 12	Résultats de docking de la PD-1 avec PD-L1	**40**
Tableau N° 13	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (PD-1 et PD-L1) et le site actif de la protéine"	**42**
Tableau N° 14	Résultats de docking de la CD147avec CYPA.	**42**
Tableau N° 15	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (CD147 et CYPA) le site actif de la protéine"	**44**
Tableau N° 16	Résultats de docking de la GM-CSF avec GM-CSFR.	**44**
Tableau N° 17	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (CD147 et CYPA) le site actif de la protéine"	**46**
Tableau N° 18	Résultats de docking de la GM-CSF avec GM-CSFR.	**46**
Tableau N° 19	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (GM-CSF et GM-CSFR) et le site actif de la protéine"	**48**
Tableau N° 20	Résultats de docking de la S1P avec S1PR1.	**48**
Tableau N° 21	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (S1Pet S1PR1) le site actif de la protéine"	**50**
Tableau N° 22	Résultats de doking de la IL-17 avec IL-17R.	**50**
Tableau N° 23	"Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (IL-17A et IL-17 R) le site actif de la protéine"	**52**

Liste des abréviations

SEP :	Sclérose en plaque
SPMs :	Médiateurs spécialisés dans la résolution de l'inflammation
PPMs. :	Sclérose en plaque progressive primaire
PRMs :	Molécules de reconnaissance des motifs
IRM :	Imagerie Par Résonnance Magnétique
2D :	Structure bidimensionnelle
3D :	Structure tridimensionnelle
Galactine-3:	Lectine de type galectine 3
CD147 :	Cluster de différenciation 147 (aussi appelé Basigin)
VISTA :	V-domain Ig Suppressor of T cell Activation (souvent laissé en sigle Même en français)
VISTA R :	Récepteur de VISTA
CXCL12 :	C-X-C motif ligand 12 (aussi connu sous le nom Stromal cell-derived Factor 1 ou SDF-1)
CXCR4 :	C-X-C motif chemokine receptor 4
PD-1 :	Programmed cell death protein 1
PD-L1 : 1	Programmed death-ligand
CYPA :	Cyclophiline A
GM-CSF :	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
GM-CSFR :	Récepteur du Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
S1PR :	Sphingosine-1-Phosphate Receptor (récepteur à la sphingosine-1-Phosphate)
S1PR1 :	Récepteur 1 de la Sphingosine-1-Phosphate
IL-17A :	Interleukine-17A
IL-17R :	Récepteur de l'Interleukine-17



Introduction générale

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique affectant le système nerveux central, caractérisée par une inflammation persistante, une démyélinisation progressive et une dégénérescence lente des neurones. Cette pathologie complexe résulte d'un dérèglement du système immunitaire, dans lequel interviennent diverses interactions moléculaires entre cytokines, chimiokines et leurs récepteurs spécifiques, entraînant une activation anormale des cellules immunitaires autoréactives (Charabati et al, 2023).

Certaines de ces interactions moléculaires jouent un rôle clé dans le développement de la physiopathologie de la SEP, car leur modulation peut avoir un impact significatif sur la nature de la réponse immunitaire et faciliter la pénétration des lymphocytes T autoréactifs à travers la barrière hémato-encéphalique vers le tissu nerveux (Cui et al, 2020). Dans ce contexte, la technique du docking moléculaire se présente comme un outil informatique puissant, utilisé pour identifier de nouveaux inhibiteurs potentiels ou pour mieux comprendre les interactions entre biomolécules à l'échelle atomique (Mirmotahari et al, 2024).

Ce travail vise principalement à appliquer la méthode du docking moléculaire à une série d'interactions impliquées dans la sclérose en plaques, dans le but d'évaluer et d'identifier les structures présentant un potentiel inhibiteur théorique élevé, en comparant les énergies de liaison de plusieurs ligands vis-à-vis de leurs cibles protéiques spécifiques. Les complexes moléculaires sélectionnés proviennent de sources structurales fiables, notamment de la base de données PDB. L'étude repose sur l'utilisation du logiciel AutoDock Vina, reconnu pour son efficacité dans l'exploration des conformations optimales et l'évaluation des énergies de liaison. La première étape a consisté à préparer et optimiser les structures tridimensionnelles des protéines cibles et des ligands candidats. Ensuite, une simulation de docking a été réalisée pour chaque complexe, en conservant la conformation la plus stable (mode 1), correspondant à la valeur d'énergie de liaison la plus négative. Une comparaison méthodique des résultats a été effectuée, en se basant sur l'énergie de liaison, les valeurs de RMSD, et l'orientation du ligand dans le site actif, dans le but d'évaluer l'efficacité théorique des composés étudiés (personelle, 2025).

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la modélisation moléculaire rationnelle, susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives pour le développement de thérapies ciblées contre la sclérose en plaques (personelle, 2025).

CHAPITRE I

Maladie de sclérose en plaque



I. Maladie de sclérose en plaque

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique qui affecte le système nerveux central. Elle se caractérise par une attaque du système immunitaire contre la gaine protectrice appelée myéline, qui entoure les fibres nerveuses. Cette destruction entraîne l'apparition de lésions et de cicatrices dans les tissus nerveux, ce qui altère ou ralentit la transmission des signaux nerveux entre le cerveau et le reste du corps. Cela se traduit par une variété de symptômes, tels qu'une faiblesse musculaire, des troubles de l'équilibre, une fatigue marquée, ainsi que des difficultés d'élocution et de vision (Compston, 2008).

Cette pathologie neurologique figure 01 parmi les plus fréquentes chez les jeunes adultes, avec un diagnostic généralement posé entre 20 et 40 ans. Elle touche davantage les femmes que les hommes. Bien que la compréhension du mécanisme de la maladie et ses options thérapeutiques aient progressé, sa cause exacte demeure inconnue. Toutefois, des facteurs génétiques et environnementaux sont soupçonnés de jouer un rôle clé dans son développement (Noseworthy et al, 2000).

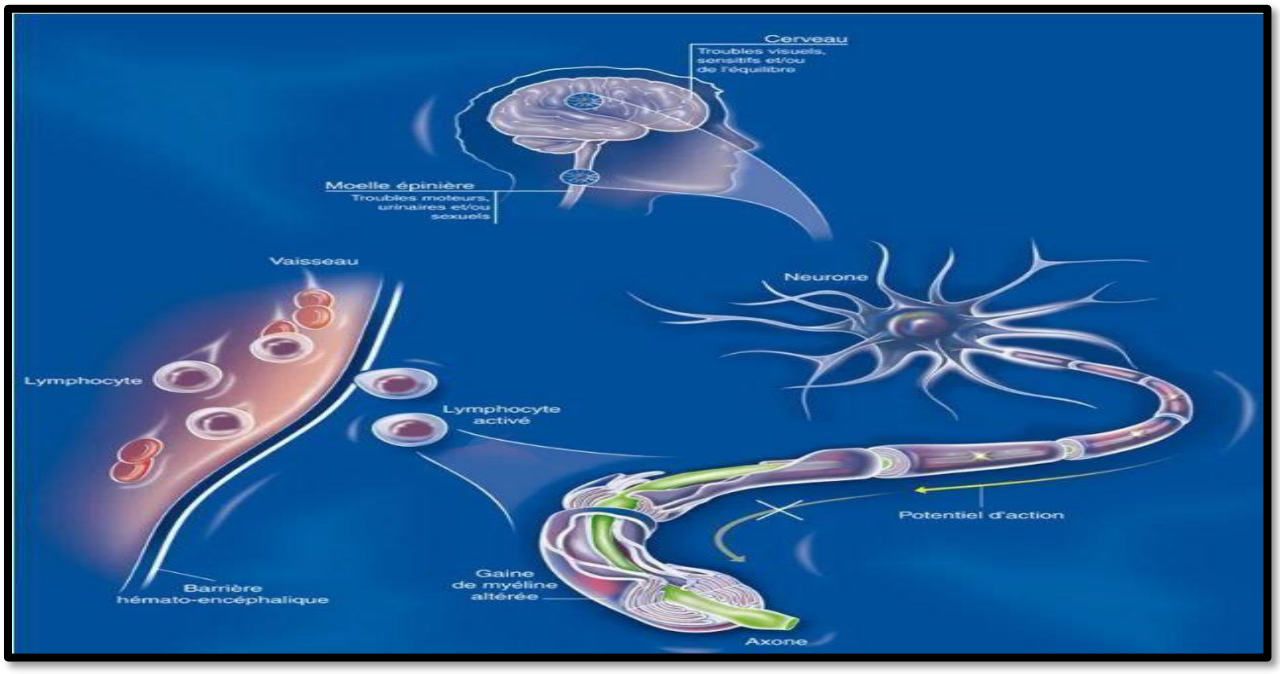


Figure 01 : Pathophysiologie de la Sclérose en Plaques (Compston, 2008).

1. Découverte et histoire médicale :

1.1. Premières descriptions de la maladie :

On estime que les premiers cas potentiels de sclérose en plaques remontent au XIVe siècle. Parmi ces cas, certains historiens évoquent sainte Lydwine des Pays-Bas, née en 1380, qui aurait été victime d'une chute en patinant sur la glace. Par la suite, elle aurait souffert tout au long de sa vie de troubles de la mobilité, d'une fatigue persistante et de problèmes visuels. Ces symptômes ont amené certains chercheurs à suggérer qu'elle aurait pu être atteinte de ce que l'on désigne aujourd'hui comme la sclérose en plaques (Murray, 2005).

1.2. Identification scientifique de la maladie :

La sclérose en plaques n'a été identifiée de manière scientifique qu'au XIXe siècle. En 1868, le neurologue français Jean-Martin Charcot, souvent désigné comme le "père de la neurologie moderne", a décrit pour la première fois cette pathologie. Il a observé une patiente présentant des symptômes notables, tels que des tremblements, une rigidité musculaire et des troubles de l'élocution. Après le décès de la patiente, l'examen post-mortem de son cerveau a révélé des lésions caractéristiques affectant les fibres nerveuses, permettant à Charcot de désigner cette maladie sous le nom de "sclérose en plaques" (Charcot, 1868). De plus, Charcot a identifié trois symptômes clés, aujourd'hui connus sous le nom de "Triade de Charcot", à savoir :

- Tremblement intentionnel (Tremor intentionnel) (Kesselring, 2010; Murray, 2009).
- Troubles de l'élocution de type (Scanning Speech) (Kesselring, 2010; Murray, 2009).
- Le nystagmus (Kesselring, 2010; Murray, 2009; Poser, 1994).

2. Évolution de la compréhension scientifique de la maladie :

2.1. Premières théories :

Au début du XXe siècle, différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer l'origine de la sclérose en plaques. Parmi celles-ci, certains chercheurs pensaient qu'une infection bactérienne ou virale pourrait être la cause de la maladie, mais aucune étude concluante n'a permis de confirmer cette théorie (Kurtzke, 1975).

2.2. Rôle du système immunitaire :

En 1935, Thomas Rivers et ses collaborateurs ont révélé que la sclérose en plaques n'était pas causée par une infection, mais par une réaction immunitaire anormale. En induisant une maladie comparable à la SEP chez des primates par la stimulation de leur système immunitaire contre la myéline, ils ont démontré que le système immunitaire pouvait attaquer les cellules corporelles (Rivers, 1935).

2.3. Avancées grâce à l'IRM :

Au cours des années 1970, une innovation technologique majeure a transformé le diagnostic de la sclérose en plaques : l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette méthode a permis, pour la première fois, de détecter avec précision les lésions affectant le cerveau et la moelle épinière, rendant ainsi le diagnostic de la maladie plus fiable et plus précoce (Young et al, 1981).

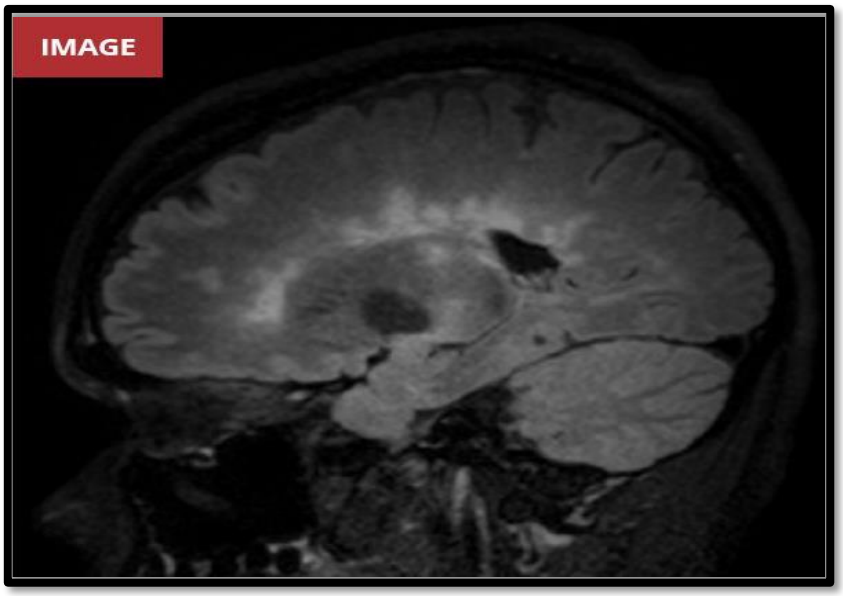


Figure 02 : Image IRM montrant des lésions de la substance blanche en forme de 'doigts de Dawson' chez un patient atteint de sclérose en plaques (Lubetzki-Freney, 2017)

3. Traitements et avancées médicales :

3.1. Premiers traitements :

Avant que les thérapies modernes ne soient disponibles, la gestion de la sclérose en plaques reposait principalement sur l'administration de corticostéroïdes et de traitements immunosuppresseurs non spécifiques. Ces approches avaient pour principal objectif de réduire l'intensité des poussées aiguës, sans toutefois exercer d'effet notable sur la progression à long terme de la maladie (Johnson, 1995).

3.2. Thérapies modifiant l'évolution de la maladie (DMTs) :

L'année 1993 marque une avancée majeure dans le traitement de la sclérose en plaques avec l'approbation de l'interféron bêta, considéré comme le premier agent modificateur de l'évolution de la maladie. Ce traitement a démontré son efficacité en réduisant la fréquence des poussées et en ralentissant la progression du handicap chez les patients (Jacobs et al, 1993).

3.3. Thérapies biologiques récentes :

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques s'est enrichi grâce à l'émergence de biothérapies ciblées. Le natalizumab, par exemple, agit en bloquant l'infiltration des cellules immunitaires dans le système nerveux central, ce qui permet de réduire significativement les phénomènes inflammatoires associés à la maladie (Polman et al, 2006). Par ailleurs, l'introduction de l'ocrelizumab a marqué une avancée importante dans le traitement de la forme primaire progressive de la sclérose en plaques, en s'attaquant spécifiquement aux cellules B, connues pour leur rôle dans la destruction de la myéline (Hauser et al, 2017).

4. Etiologie et physiopathologie de la SEP :

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie complexe résultant de l'interaction de plusieurs facteurs susceptibles d'influencer son développement et sa progression. Des données récentes indiquent que des éléments génétiques, immunologiques, hormonaux et environnementaux agissent de manière interconnectée sur la réponse immunitaire et le système nerveux central, contribuant ainsi à la survenue et à l'aggravation de la maladie (Dobson & Giovannoni, 2019; Olsson et al, 2017). Cette interaction multifactorielle induit un processus inflammatoire chronique responsable de la démyélinisation et de la neurodégénérescence, phénomènes à l'origine des manifestations cliniques et de l'évolution de la SEP (Sospedra & Martin, 2016). Le tableau suivant présente une synthèse des principaux facteurs impliqués et leur rôle dans les mécanismes physiopathologiques de cette affection.

Tableau 1 : Facteurs impliqués dans la sclérose en plaques et leurs effets (tableau personnel, 2025**)**

Catégorie de facteur	Exemples Spécifiques	Mécanisme d'action	Effets observées
Génétique	**-Variations des gènes HLA-DRB1 (gènes de l'immunité)** **-Mutations des gènes IL2RA et IL7R**	**Prédisposition on héréditaire affectant la régulation du système immunitaire**	**Augmentation du risque de développer une réaction auto-immune contre la myéline**
Environnementaux	**Carence en vitamine D (faibles expositions au soleil)** **-Tabagisme (actif /passif)** **-pollution atmosphérique** **-Infection virales (Epstein-Barr)**	**Vitamine D impliquée dans la régulation immunitaire** **-Les toxines (tabac, pollution) provoquent des inflammations** **-Les virus peuvent déclencher une réaction auto-immune**	**Risque accrue de dysfonctionnement immunitaire et des réponses inflammatoires chroniques**
Immunologique	**-Activation des lymphocytes T auto réactifs** **-Production de cytokines inflammatoires (IL-17, TNF-a)** **-Activation des macrophages et cellules B**	**Déclenchement d'une répense inflammatoire chronique ciblant la myéline** **-Formation des plaques dans le système nerveux central**	**Démyélinisation des fibres nerveuses** **-Troubles moteur, sensitifs, cognitifs et visuels dus à des signaux nerveux interrompus**
Hormonaux	**-Estrogène et progestérone (hormones féminines)** **-Testostérone (hormones masculine)** **-Gosseuse ménopause**	**-Estrogène et progestérone : effet anti inflammatoire temporaire** **-Testostérone : effet protecteur et favorisant la remyélinisation**	**Réduction des poussées pendant la grossesse** **-Augmentation des poussées après l'accouchement ou pendant la ménopause**

4.1. Dysrégulation immunitaire et auto-immunité :

La maladie débute par une activation anormale des lymphocytes T autoréactifs, dirigés contre les antigènes de la myéline, tels que la protéine basique de la myéline (MBP) et la protéine protéolipidique (PLP). Ces cellules traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et déclenchent une réponse inflammatoire au sein du SNC (Goverman, 2009). Les lymphocytes B, en plus de produire des auto-anticorps, participent activement à la présentation d'antigènes et à la perpétuation de la réponse immune (Bar-Or et Li, 2021).

4.2. Altération de la barrière hémato-encéphalique :

La perméabilité accrue de la BHE est un facteur facilitant l'entrée des cellules immunitaires dans le tissu cérébral. Cette altération est souvent détectée en imagerie par résonance magnétique (IRM), notamment via le rehaussement après injection de gadolinium, marqueur d'une activité inflammatoire aiguë (Filippi et Rocca, 2011).

4.3. Démyélinisation :

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α, IFN-γ) libérées par les cellules immunitaires contribuent à la destruction des oligodendrocytes, responsables de la synthèse de la myéline (Trapp et Nave, 2008). La perte de myéline affecte la conduction de l'influx nerveux, induisant des dysfonctionnements moteurs, sensoriels ou cognitifs.

4.4. Dégénérescence axonale et perte neuronale :

Des travaux récents ont révélé que la dégénérescence axonale est présente dès les premiers stades de la SEP, indépendamment de la démyélinisation visible. Cette atteinte est liée à l'activation prolongée de la microglie, au stress oxydatif et à la dysfonction mitochondriale (Kutzelnigg et al., 2005; Mahad, Lassmann et Turnbull, 2008). Ces phénomènes contribuent à l'accumulation de handicaps neurologiques irréversibles.

4.5. Formation des plaques scléreuses :

Les lésions histopathologiques caractéristiques de la SEP sont appelées plaques scléreuses. Il s'agit de zones focales de démyélinisation accompagnées d'infiltration lymphocytaire, de gliose astrocytaire et de perte axonale. Ces lésions se localisent préférentiellement dans la substance blanche périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle et spinale (Lucchinetti et al, 2011).

5. Types et classification :

Il existe plusieurs de types :

La forme rémittente de la sclérose en plaques (RRMS) constitue la présentation clinique la plus fréquente de la maladie. Elle se manifeste par des épisodes de poussées aiguës, au cours desquels les symptômes s'aggravent, alternant avec des phases de rémission où l'on observe une amélioration partielle ou complète des signes cliniques. Cette forme concerne environ 85 % des personnes atteintes de SEP (Poser, 1996)

5.1. Classification selon l'évolution :

➔ **Sclérose en plaques secondaire progressive (SPMS)**

La sclérose en plaques secondaire progressive (SPMS) se caractérise par une progression continue et irréversible du handicap, sans périodes significatives de rémission. Il est rapporté qu'environ la moitié des patients présentant une forme rémittente évoluent vers cette forme progressive dans les 10 à 20 années suivant le début de la maladie (Consensus sur la classification de la sclérose en plaques, 1996).

➔ **Sclérose en plaques primaire progressive (PPMS)**

Quant à la sclérose en plaques primaire progressive (PPMS), elle se manifeste dès l'apparition de la maladie par une dégradation progressive et constante des fonctions neurologiques, sans phases de récupération entre les épisodes d'aggravation. Cette forme représente environ 10 à 15 % des cas de SEP (Charcot, 1868).

➔ **Sclérose en plaques progressive rémittente (PRMS)**

Cette forme, peu fréquente, associe une progression continue du handicap à des poussées aiguës survenant de manière intermittente. Elle se caractérise par une aggravation progressive des symptômes neurologiques, ponctuée par des épisodes de dégradation clinique marquée (Poser, 1996).

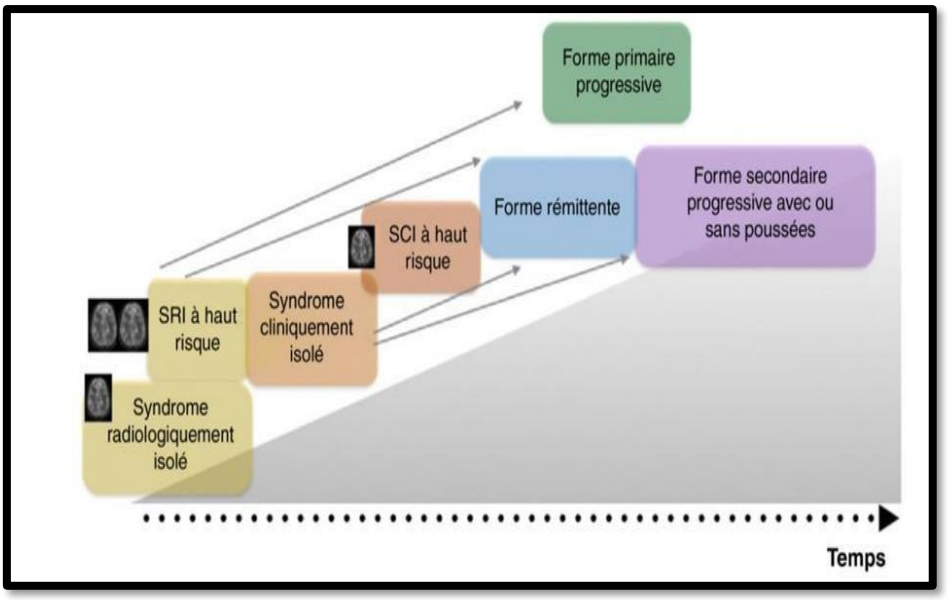


Figure 03 : les formes de sep (Lubetzki-Freney, 2017)

5.2. Classification basée sur les symptômes cliniques :

Outre la classification basée sur l'évolution de la maladie, la sclérose en plaques peut également être catégorisée selon la nature des signes cliniques observés chez les patients. Parmi les manifestations les plus courantes figurent des troubles moteurs tels qu'une faiblesse musculaire et une altération de la coordination, ainsi que des troubles sensitifs, notamment des engourdissements et une perte de sensation affectant principalement les extrémités. Des atteintes visuelles, comme une névrite optique et des troubles de la vision, sont également rapportées. Par ailleurs, certains patients développent des troubles cognitifs — comme des pertes de mémoire — et des symptômes psychologiques, notamment de la dépression et de l'anxiété (Consensus sur la classification de la sclérose en plaques, 1996).

6. Diagnostique de la sclérose en plaque :

Le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) repose sur des critères cliniques, où la maladie est suspectée en cas de symptômes tels que la névrite optique ou l'ophtalmoplégie internucléaire, surtout lorsque les symptômes sont intermittents ou multifocaux (Filippi et al, 2016).

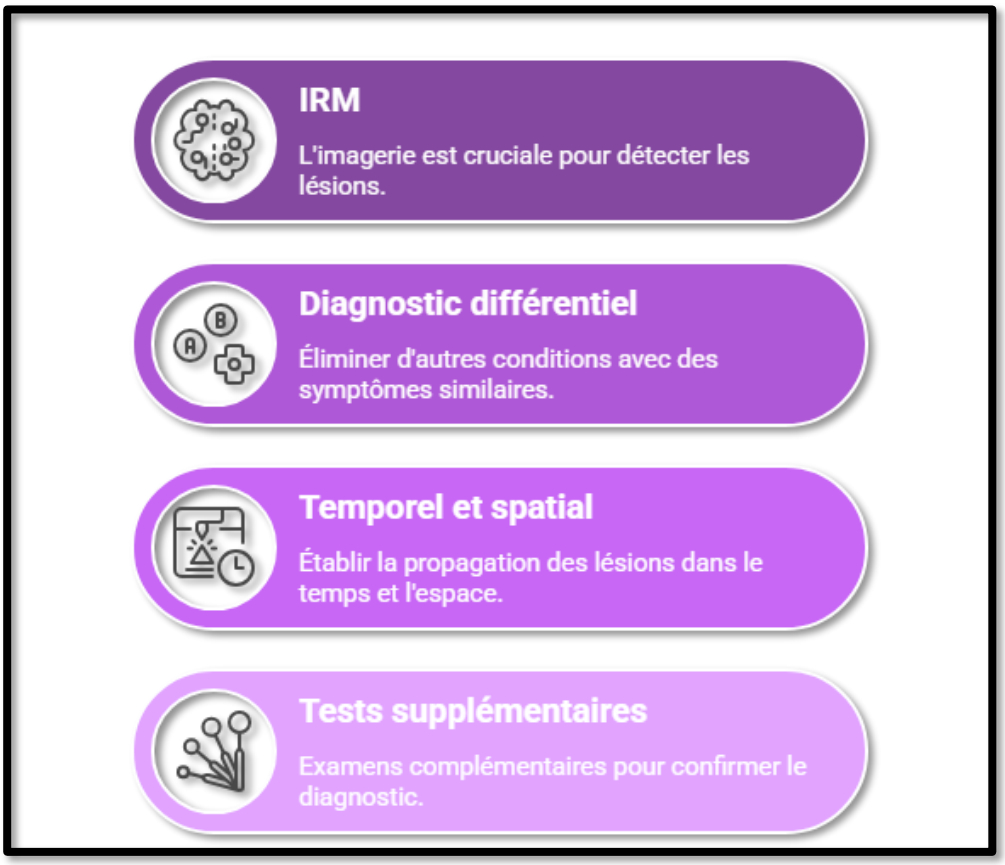


Figure 04 : Processus diagnostique de la sclérose en plaques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue l'outil diagnostique le plus sensible pour la sclérose en plaques (SEP), permettant de visualiser les lésions cérébrales et médullaires, en particulier après injection de gadolinium qui distingue les lésions actives des anciennes. L'utilisation d'IRM à haute résolution (3 à 7 Tesla) améliore la différenciation des lésions spécifiques à la SEP. Le diagnostic repose également sur la démonstration d'une dissémination des lésions dans le temps (poussées successives ou lésions récentes à l'IRM) et dans l'espace (atteinte de différentes régions du système nerveux central, telles que la substance blanche cérébrale, la moelle épinière ou les nerfs optiques). Il convient de différencier la SEP d'autres entités comme le syndrome cliniquement isolé ou le syndrome radiologiquement isolé. Des examens complémentaires sont parfois requis : les potentiels évoqués permettent de détecter des anomalies de conduction nerveuse, même en l'absence de lésions visibles ; l'analyse du

liquide céphalorachidien recherche des bandes oligoclonales et une élévation des IgG, signes biologiques de la maladie ; enfin, des examens sanguins permettent d'exclure d'autres pathologies auto-immunes ou infectieuses et d'identifier des marqueurs spécifiques comme les anticorps MOG ou aquaporine-4 en cas de diagnostic différentiel avec une neuromyélite optique (Filippi et al, 2016).

7. Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif, mais les stratégies thérapeutiques visent à traiter les poussées, ralentir la progression et soulager les symptômes. Les poussées, caractérisées par des symptômes soudains, sont souvent traitées par perfusion de corticoïdes (Solumédrol®). En cas d'échec, des échanges plasmatiques peuvent être envisagés. Les traitements de fond, principalement immunomodulateurs, sont adaptés selon l'évolution de la maladie. En cas de forme agressive ou résistante, des immunosuppresseurs sont utilisés, classés en traitements de première, deuxième et troisième ligne (Weber et al, 2007).

7.1. Les traitements de 1re ligne :

Les traitements de première ligne de la sclérose en plaques (SEP) visent à moduler l'activité du système immunitaire pour réduire la fréquence et l'intensité des poussées. Les interférons bêta-1a et 1b (Avonex®, Pelgridy®, Rebif®, Betaferon®, Extavia®) stimulent certaines cellules immunitaires et favorisent la production de cytokines aux effets immunosuppresseurs, tout en diminuant celles ayant une action pro-inflammatoire. Administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire, ils permettent de limiter l'activité de la maladie, mais peuvent entraîner un syndrome pseudogrippal et des réactions cutanées après l'injection (Weber et al, 2007).

L'acétate de glatiramère (Copaxone®) est un mélange de peptides dont la composition imite celle d'une protéine de la myéline. Il interfère avec la reconnaissance des antigènes myéliniques par les lymphocytes T auto-réactifs et favorise la production de cytokines anti-inflammatoires, ce qui contribue à limiter la destruction de la myéline (Weber et al, 2007).

Le diméthylfumarate (Tecfidera®) agit en stimulant la production de cytokines anti-inflammatoires et en renforçant la protection des neurones contre le stress oxydatif. Il favorise également l'élimination des lymphocytes T activés par apoptose, contribuant ainsi à réduire l'inflammation (Weber et al, 2007).

Le tériflunomide (Aubagio®) inhibe la prolifération des lymphocytes, limitant ainsi leur rôle dans l'attaque du système nerveux. Toutefois, son utilisation peut entraîner des effets secondaires sévères, notamment des atteintes hépatiques importantes (Weber et al, 2007).

7.2. Traitements de 2e ligne :

Les traitements de deuxième ligne sont prescrits aux patients dont la sclérose en plaques (SEP) évolue malgré un traitement de première ligne. Ils ciblent des mécanismes immunitaires plus spécifiques pour limiter la progression de la maladie.

L'ocrelizumab (Ocrevus®) est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui cible les lymphocytes B CD20+. En se fixant à cette protéine, il provoque leur destruction par apoptose, phagocytose et cytotoxicité dépendante des anticorps. Comme ces cellules sont impliquées dans l'inflammation et la présentation des auto-antigènes, leur élimination permet de ralentir la progression de la SEP rémittente et primaire progressive (Gelfand et al, 2017).

Le natalizumab (Tysabri®) est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α4 des intégrines, ce qui bloque la migration des lymphocytes T à travers la barrière hématoencéphalique et limite leur infiltration dans le système nerveux central. Cependant, ce traitement peut entraîner la réactivation du virus JC, responsable d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (Papeix & Lubetzki, 2009).

Le fingolimod (Gilenya®) agit sur les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) pour piéger les lymphocytes T activés dans les ganglions lymphatiques, les empêchant ainsi d'atteindre les zones inflammatoires du SNC. Une surveillance cardiovasculaire est nécessaire en raison des effets secondaires possibles (Brown et al, 2019).

L'alemtuzumab (Lemtrada®) est un anticorps anti-CD52 qui cible et élimine les lymphocytes B et T par cytotoxicité, réduisant ainsi l'activité inflammatoire de la maladie. Son utilisation a été associée à une diminution du risque de conversion vers la SEP secondairement progressive (Brown et al, 2019).

La cladribine (Mavenclad®) est une prodrogue qui interfère avec la synthèse et la réparation de l'ADN des lymphocytes B et T. Une fois activée, elle entraîne leur destruction sélective, limitant ainsi leur implication dans l'inflammation liée à la SEP (Rommer et al, 2019).

7.3. Traitements de 3e ligne :

Les traitements de troisième ligne sont réservés aux formes sévères et réfractaires de la sclérose en plaques (SEP), lorsque les autres thérapies ont échoué.

L'alemtuzumab (Lemtrada®), déjà mentionné en deuxième ligne, est aussi utilisé dans cette catégorie. Il cible la glycoprotéine CD52 présente sur les lymphocytes B et T, entraînant leur destruction par activation du complément et cytotoxicité cellulaire. Cette déplétion lymphocytaire permet de réduire l'inflammation, mais en raison d'effets secondaires parfois graves, son utilisation est limitée aux patients adultes souffrant d'une SEP cyclique très active et résistante aux autres traitements (Holmoy et al, 2019).

Tableau 02 : les médicaments utilisés dans le cadre de traitement de SEP (Talmont et al, 2020)

Médicament utilisé	Cible/Mécanisme d'action
Acétate de glatiramère	**Immunomodulateur**
Alemtuzumab	**Anticorps anti-CD20. Se lie aux cellules B et T. Immunosuppresseur par lymphodéplétion.**
Biotine	**Activation de l'acétyl-CoA carboxylase. Néo-synthèse de myéline.**
Cladribine	**Cytotoxique immunomodulateur. Pro-drogue qui après phosphorisation perturbe la synthèse et la réparation de l'ADN.**
Corticostéroïdes	**Molécules et cellules de l'immunité. Anti-inflammatoire et immunosuppresseur**
Cyclophosphamide	**Immunosuppresseur. Agent alkylant.**
Diméthyle fumarate	**Activation de voie Nrf2 et augmentation de l'expression des gènes antioxydants Nrf2 -dépendants. Protection des neurones vis-à-vis du stress oxydatif.**
Fingolimod	**Antagoniste fonctionnel des récepteurs de la sphingosine 1- phosphate. Action par rétention lymphocytaire au niveau du thymus et des ganglions lymphatiques.**
Interféron Beta	**Récepteur IFN-à de type 1. Inhibition de la production de cytokines Th1. Immunomodulateur. Anti-inflammatoire.**
Mitoxantrone	**Immunosuppresseur. Agent intercalant.**
Mycophénolate mofétil	**Immunosuppresseur. Inhibiteur de la biosynthèse.**
Natalizumab	**Anticorps anti-intégrine alpha 4 (α4β1 et α4β7). Permet de bloquer le passage des leucocytes exprimant les intégrines α4 à travers la barrière hémato-encéphalique.**
Ocrelizumab	**Anticorps anti-CD20. Se lie aux cellules B adultes et mémoire. Immunomodulateur par lymphodéplétion.**
Tériflunomide	**Immunomodulateur de la prolifération des lymphocytes par inhibition de la synthèse de la pyrimidine. Inhibition de l'activation de de la sécrétion des cytokines et de l'interféron gamma.**

CHAPITRE II
DOCKING MOLÉCULAIRE

Le docking moléculaire est une technique computationnelle essentielle permettant de prédire l'interaction entre une petite molécule (ligand) et une macromolécule cible, généralement une protéine. Cette méthode vise à déterminer la position optimale du ligand dans le site actif de la protéine ainsi qu'à estimer l'affinité de liaison entre les deux partenaires. Grâce à l'évolution des algorithmes et à l'amélioration des capacités de calcul depuis les années 1990, le docking moléculaire est devenu un outil fondamental dans la découverte de nouveaux médicaments et la recherche biomédicale (Kitchen et al, 2004).

Au-delà de l'identification de ligands potentiels, cette approche permet également de mieux comprendre leurs mécanismes d'action au sein des systèmes biologiques. Dans le cadre de maladies complexes telles que la sclérose en plaques, le docking moléculaire constitue une stratégie précieuse pour explorer de nouvelles options thérapeutiques en modélisant l'interaction entre des molécules candidates et des cibles biologiques spécifiques (Trott & Olson, 2010).

1. Étapes du docking moléculaire :

1.1. Docking :

Le processus de docking moléculaire vise à prévoir les modes possibles d'interaction entre un ligand et sa macromolécule cible en explorant diverses orientations et conformations du ligand au sein du site actif du récepteur. Pour ce faire, des algorithmes d'exploration de l'espace conformationnel, tels que les approches génétiques ou les méthodes de type Monte Carlo, sont utilisés afin de générer plusieurs configurations potentielles (Morris et al, 2009). Chacune de ces configurations est ensuite évaluée selon des critères énergétiques pour identifier la conformation la plus stable, qui sera soumise à une analyse plus approfondie afin d'estimer son affinité de liaison.

Dans le cadre du docking moléculaire, deux stratégies peuvent être envisagées : le docking rigide, où la conformation du récepteur est maintenue fixe tout au long de la simulation, et le docking flexible, qui permet une certaine mobilité des atomes ou des résidus du site actif. Cette dernière approche, bien qu'offrant une représentation plus fidèle des interactions biologiques réelles, demeure plus exigeante sur le plan computationnel en raison de la complexité des calculs qu'elle implique (Huang et al, 2010).

1.2. Scoring :

Après la génération des différentes poses de liaison, une fonction de scoring est appliquée afin d'estimer la stabilité de chaque conformation en se basant sur l'énergie de liaison calculée.

Cette étape permet de classer les poses selon leur affinité potentielle avec la cible biologique, en s'appuyant généralement sur une énergie libre de liaison dont la valeur est inversement corrélée à la force d'interaction entre le ligand et le récepteur (Eberhardt et al, 2021).

Divers types de fonctions de scoring existent, allant des méthodes empiriques aux approches théoriques ou hybrides, et sont choisies ou ajustées en fonction du système étudié et de la précision recherchée (Meng et al, 2011).

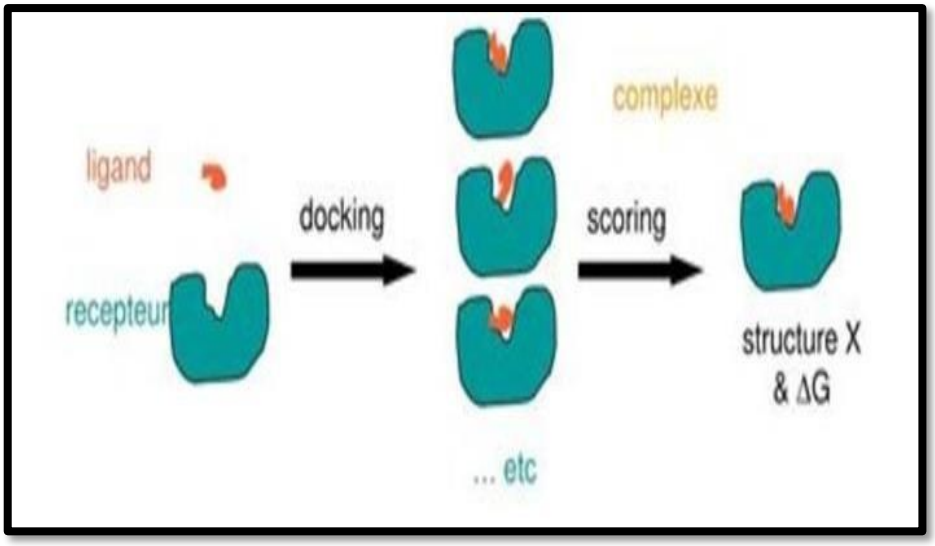


Figure 05 : Exemple de scoring montrant les différents conformations ligand-recepteur et leur évaluation énergétique (Morris et al, 2009)

2. Les outils du docking moléculaire :

2.1.Ligand :

La préparation du ligand représente une étape déterminante dans le processus de docking moléculaire. Elle consiste à générer la structure tridimensionnelle du ligand, souvent à l'aide de logiciels tels que Chem3D ou Discovery Studio. Cette structure est ensuite soumise à une minimisation d'énergie et à un ajustement des charges partielles afin d'assurer des conditions optimales pour la simulation de docking (Morris et al, 2009).

2.2.Récepteur :

La préparation du récepteur implique la construction d'un modèle structuré du site actif, en utilisant les informations cristallographiques ou les données expérimentales provenant de la Protein Data Bank (PDB). Une fois le modèle créé, il est optimisé par l'élimination des molécules d'eau et l'ajout d'atomes d'hydrogène polaires nécessaires pour garantir la précision

de la simulation. Ce processus est souvent réalisé avec des logiciels spécialisés tels qu'AutoDockTools (Morris et al, 2009).

3. Logiciel de docking :

3.1. AutoDock Vina

AutoDock Vina est un logiciel largement utilisé pour les simulations de docking moléculaire, reconnu pour sa rapidité et son efficacité. Par rapport à sa version précédente, AutoDock4, Vina réduit considérablement les temps de calcul grâce à son optimisation multithread et à l'amélioration de ses fonctions de scoring (Trott & Olson, 2010). Ce logiciel utilise des algorithmes stochastiques pour explorer l'espace conformationnel des ligands et traiter des systèmes de docking complexes.

La préparation des fichiers pour la simulation est simplifiée par AutoDockTools (ADT), qui permet de définir la grille de recherche autour du site actif et de préparer les structures dans un format compatible avec AutoDock Vina. Les résultats du docking peuvent être visualisés et analysés à l'aide de programmes de visualisation comme PyMOL ou Discovery Studio Visualize (Morris et al, 2009).

Tableau 03: Principaux programmes de docking moléculaire (tableau personel, 2025)

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.html



PARTIE PRATIQUE



MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Description et objectif de l'étude :

Cette étude vise à analyser les interactions moléculaires entre deux types de molécules : les protéines cibles (récepteurs) et les ligands candidats, impliqués dans les voies de réponse immunitaire associées à la sclérose en plaques, en utilisant la technique du docking moléculaire. Le travail consistera à télécharger et préparer les structures tridimensionnelles des molécules sélectionnées, puis à effectuer des opérations de docking, calculer les énergies de liaison et analyser les types d'interactions formées au sein des complexes. Les résultats obtenus seront ensuite comparés aux valeurs de référence issues de la littérature scientifique afin d'identifier les complexes les plus stables et à fort potentiel thérapeutique**.**

2. Configuration matérielle et logicielle du poste de travail

Le poste de travail utilisé pour les analyses in silico est équipé du système d'exploitation Windows 10 Professionnel (64 bits), garantissant la compatibilité avec les logiciels scientifiques couramment utilisés. Le processeur AMD E1-7010 APU cadencé à 1,50 GHz assure les performances de base nécessaires pour les calculs de modélisation moléculaire. Le système dispose de 6 Go de mémoire vive (RAM) répartis en deux barrettes de 4 Go et 2 Go, et d'un disque SSD de 500 Go, permettant un accès rapide aux fichiers et une exécution fluide des applications. Le poste est doté d'une carte graphique intégrée AMD Radeon™ R2, suffisante pour la visualisation de structures moléculaires en 2D et 3D.

Les logiciels spécialisés installés incluent AutoDock Tools et AutoDock Vina pour les simulations de docking moléculaire, Chem3D pour la construction et l'optimisation de structures chimiques, ainsi que Discovery Studio (versions 2021 et 4.0) pour la visualisation avancée, le traitement de données structurales et l'analyse des interactions ligand-récepteur. Cette configuration est adaptée à la réalisation de travaux en modélisation moléculaire et aux études de criblage virtuel.

3. Bases de données et source :

Les structures tridimensionnelles des recepteur et ligand ont été récupérées a partides bases de données:

Tableau 04 : Bases de données utilisées pour la récupération des structures 3D des protéines et des ligands (tableau personnel, 2025)

Bases de donnés.	Description	Source /lien.	Référence
Protien Data Bank (PDB).	Base de donné de structure 3D des protéines.	https://www.rcsb.org/	(Berman et al., 2000)
Pubchem.	Base de donné de molécules chimiques.	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	(kim et al,. 2021)
Zinc database	Base de donné pour le criblage virtuel .	https://zinc15.docking.org/	(Stering & Irwin,2015)
Drugbank	Base de donné sur les médicaments et cibles	https://go.drugbank.com/	(Wishart et al.,2018

4. Ligands et récepteurs utilisés :

4.1. Ligands et récepteurs sélectionnés pour cette étude

Les ligands et récepteurs de cette étude ont été sélectionnés manuellement à partir des bases de données (PDB, PubChem, ZINC, DrugBank). Leurs structures tridimensionnelles ont été préparées pour le docking selon le protocole établi.. Les molécules sélectionnées pour le docking moléculaire dans le cadre de la simulation de nouveaux immunomodulateurs contre la sclérose en plaques (SEP)

Six complexes moléculaires ont été spécifiquement sélectionnés en raison de leur rôle direct dans la physiopathologie immunitaire de la sclérose en plaques, ainsi que de leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques immunomodulatrices. Ces complexes représentent des interactions clés dans la régulation des réponses immunitaires, des inflammations neurodégénératives et de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Deux complexes supplémentaires, S1P/S1PR1 et IL-17/IL-17R, ont été inclus car ils sont utilisés dans les traitements actuels de la sclérose en plaques. Cette inclusion permet de comparer les résultats de l'étude avec des références thérapeutiques établies, renforçant ainsi la

valeur de la recherche et élargissant la compréhension de l'efficacité relative des nouveaux complexes proposés.

Tableau 05 : Complexes moléculaires sélectionnés et références thérapeutiques utilisés pour le docking moléculaire contre la sclérose en plaque (tableau personnel, 2025)

	Ligands	Récepteurs	Référence
01	**GALECTIN-3**	**CD147**	(Lieu et al, 2019)
02	**Vista**	**Vista récepteur**	(Lines et al, 2014)
03	**CXCL12**	**CXCR4**	(Zhang et al, 2022)
04	**PD-1**	**PD-L1**	(Buckle et al, 2021)
05	**CD147**	**CYP-A.**	(Qin et al, 2023)
06	**GM-CSF**	**GM-CSFR**	(Lotfi et al, 2022)
01	**S1P**	**S1PR1**	(Chun et al, 2021)
02	**IL-17**	**IL-17R**	(Ghasemi et al, 2022)

Molécule 1 :

Galectin-3, une lectine se liant aux sucres, interagit avec la glycoprotéine transmembranaire CD147. Cette interaction favorise l'adhésion et la migration cellulaires, jouant un rôle clé dans la modulation immunitaire et l'inflammation du système nerveux central lors de la sclérose en plaques (Lieu et al, 2019).

Voir figures 2D et 3D ci-dessous illustrant les structures moléculaires de Galectin-3 et CD147.

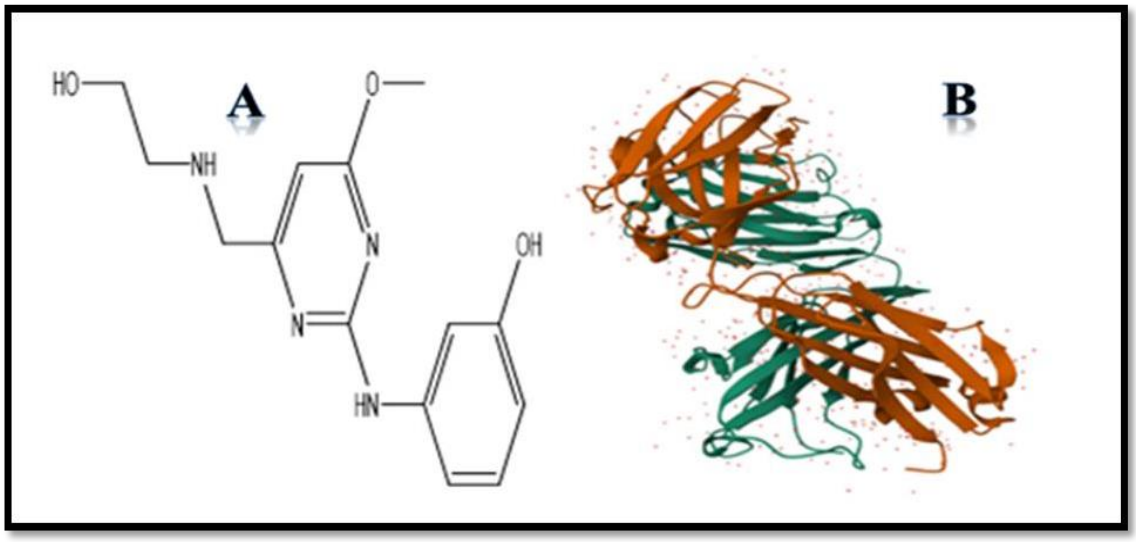


Figure 06 : Structure 2D du GALECTIN-3(**A**) et 3D de CD147 (**B**) (photo personnelle, 2025).

Molécule 2 :

VISTA est un récepteur immunitaire appartenant à la famille B7, qui interagit avec VISTA-R et contribue à l'inhibition de la réponse des cellules T et à la régulation de l'inflammation (Lines et al, 2014). Cette interaction joue un rôle essentiel dans les maladies auto-immunes, notamment la sclérose en plaques, en limitant l'activité excessive des cellules immunitaires. La structure tridimensionnelle du complexe met en évidence le site d'interaction entre les deux molécules, facilitant ainsi leur ciblage thérapeutique. (Remarque : la figure suivante montre les structures en 2D et 3D de VISTA et VISTA-R).

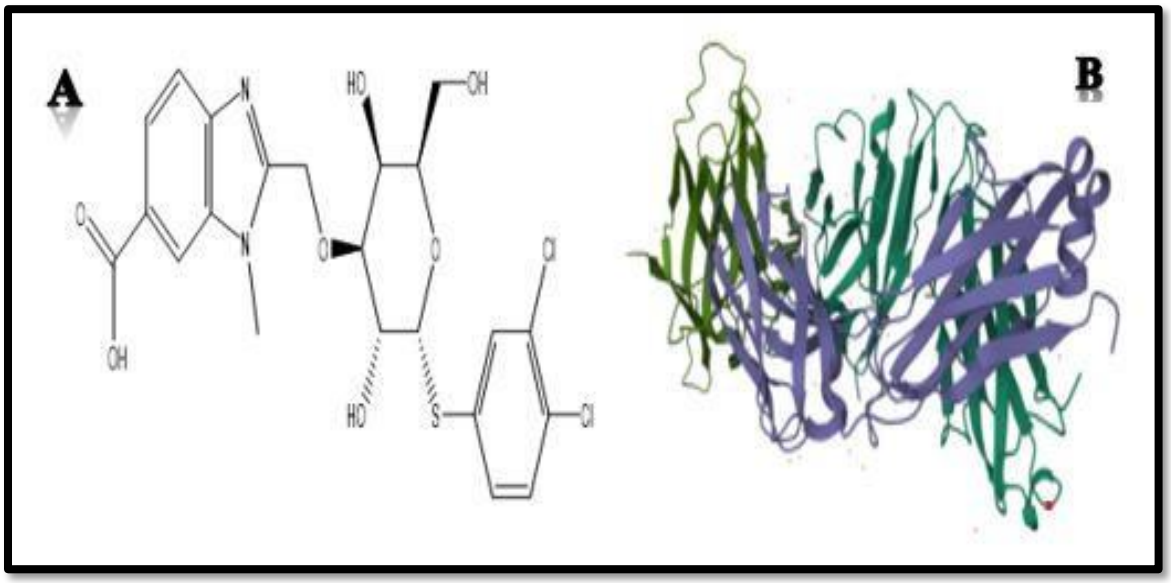


Figure 07 : Structure 2D du VISTA (**A**) et 3D de VISTA-R (**B**) (photo personnelle, 2025).

Molécule 3 :

CXCL12 est une chimiokine qui se lie à son récepteur CXCR4, régulant la migration des cellules immunitaires et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Dans la sclérose en plaques, cette interaction facilite l'infiltration des lymphocytes dans le système nerveux central, contribuant ainsi au processus inflammatoire (Zhang et al, 2022). La structure tridimensionnelle révèle un site de liaison bien défini, pouvant constituer une cible thérapeutique. (Voir la figure ci-dessous pour les structures 2D et 3D).

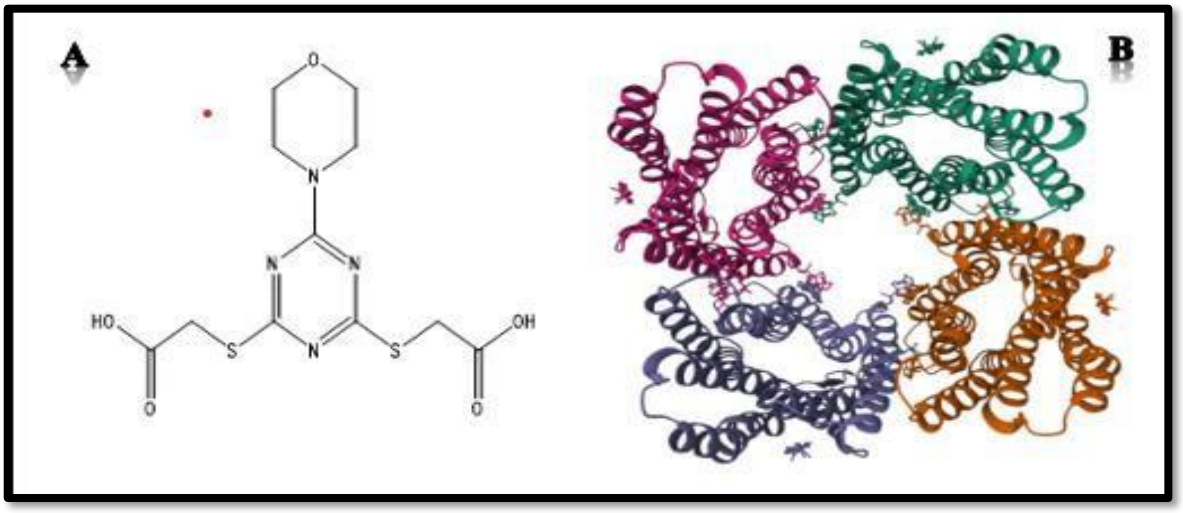


Figure 08 : Structure 2D du CXCL12 (**A**) et 3D de CXCR4 (**B**) (photo personnelle, 2025).

Molécule 4 :

PD-1 est un récepteur immunitaire interagissant avec PD-L1 pour réguler la réponse immunitaire. Dans la sclérose en plaques, le dysfonctionnement de cette interaction favorise l'inflammation persistante dans le système nerveux central (Buckle et al, 2021). La structure tridimensionnelle de ce complexe montre un site de liaison ciblable thérapeutiquement. (Voir la figure ci-dessous pour les structures 2D et 3D).

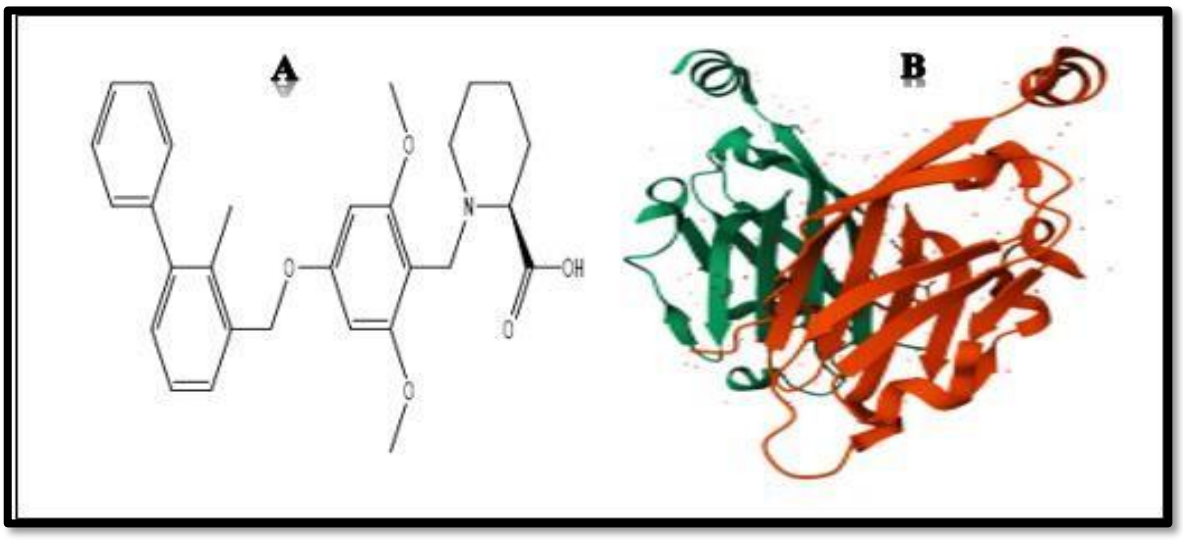


Figure 09 : Structure 2D du GALECTIN-3(**A**) et 3D de CD147 (**B**) (photo personnelle, 2025).

Molécule 5 :

CD147 est un récepteur membranaire interagissant avec Cyclophiline A (CYPA), impliqué dans la régulation de l'inflammation et la perméabilité vasculaire. Dans la sclérose en plaques, cette interaction contribue au passage des cellules immunitaires vers le système nerveux central, amplifiant le processus inflammatoire (Qin et al, 2023). La structure tridimensionnelle du complexe révèle un site d'interaction exploitable pour le ciblage thérapeutique. (Voir la figure ci-dessous pour les structures 2D et 3D).

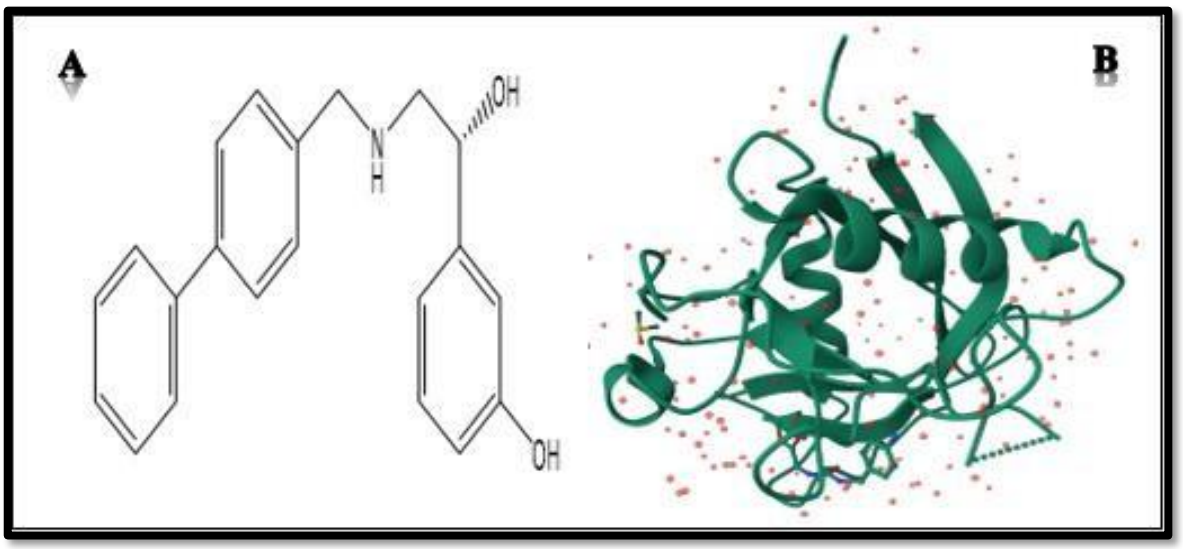


Figure 10 : Structure 2D du CD147 (**A**) et 3D de CYPA (**B**) (photo personnelle, 2025).

Molécule 6 :

GM-CSF est une cytokine pro-inflammatoire qui se lie à son récepteur GM-CSFR, stimulant la prolifération et l'activation des cellules myéloïdes. Dans la sclérose en plaques, ce mécanisme favorise l'amplification de la réponse inflammatoire au sein du système nerveux central (Lotfi et al, 2022). La structure tridimensionnelle de ce complexe met en évidence un site de liaison potentiel pour le développement de nouvelles thérapies. (Voir la figure ci-dessous pour les structures 2D et 3D).

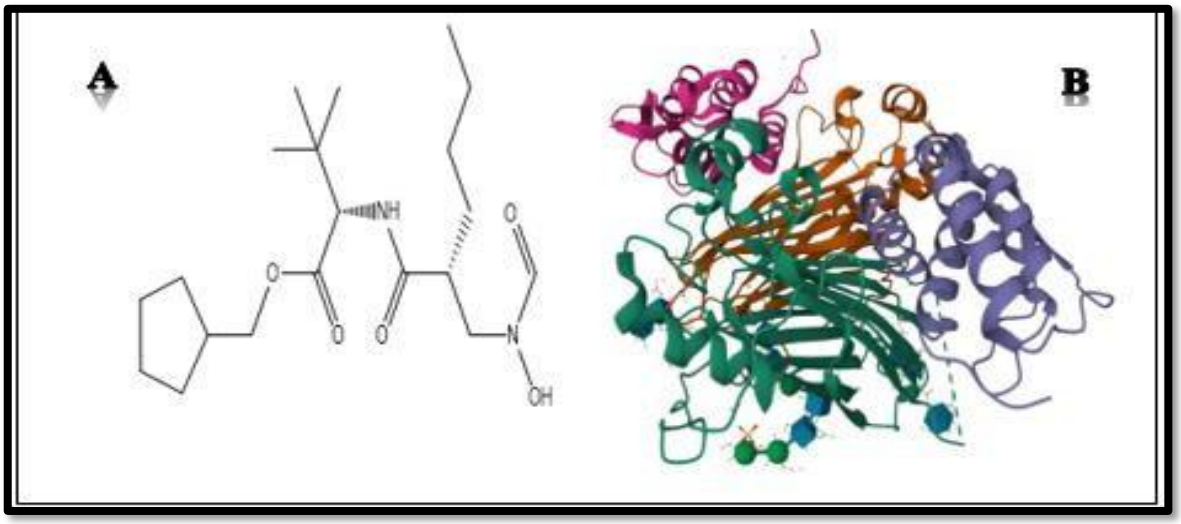


Figure 11 : Structure 2D du GM-CSF (**A**) et 3D de GM-CSFR (**B**) (photo personnelle, 2025).

2.2. Ligands et récepteurs issus de la littérature Scientifique :

Des complexes ligand-récepteur ont été récupérés depuis des articles scientifiques récents. Leurs structures 3D ont été téléchargées et soumises à un nouveau docking avec le même protocole.

Molécule 1 :

Sphingosine-1-phosphate (S1P) est un médiateur lipidique se liant à son récepteur S1PR1, régulant la migration des lymphocytes. Dans la sclérose en plaques, ce mécanisme facilite l'infiltration des cellules immunitaires dans le système nerveux central, aggravant l'inflammation (Chun et al, 2021). La structure tridimensionnelle du complexe révèle un site de liaison exploitable pour des approches thérapeutiques ciblées. (Voir la figure ci-dessous pour les structures 2D et 3D).

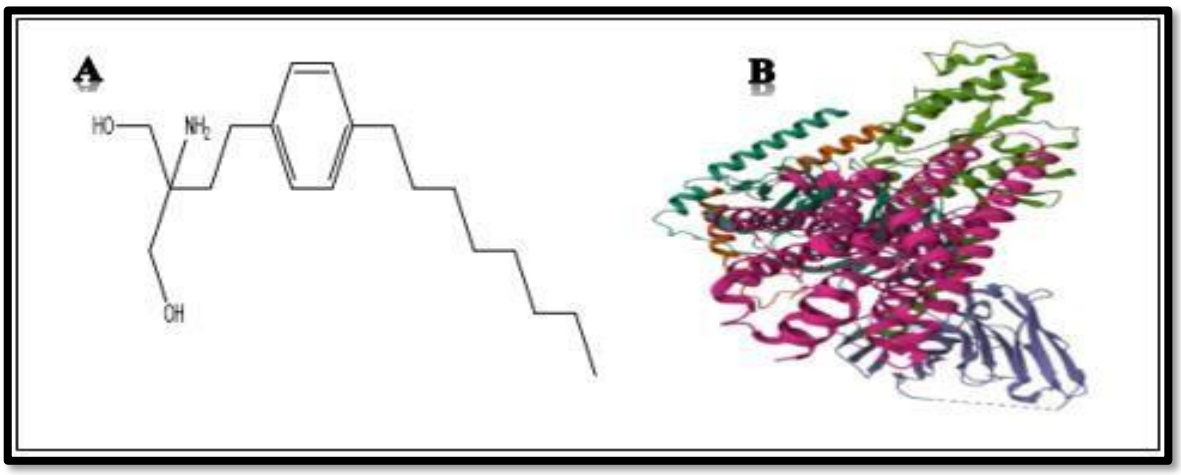


Figure 12 : Structure 2D du S1P (**A**) et 3D de S1PR1 (**B**) (photo personnelle, 2025).

Molécule 2 :

IL-17A est une cytokine pro-inflammatoire se fixant à son récepteur IL-17R, induisant la production de médiateurs inflammatoires. Dans la sclérose en plaques, cette interaction participe à l'entretien de l'inflammation au sein du système nerveux central (Ghasemi et al, 2022). La structure tridimensionnelle du complexe identifie un site de liaison pouvant être ciblé thérapeutiquement. (Voir la figure ci-dessous pour les structures 2D et 3D).

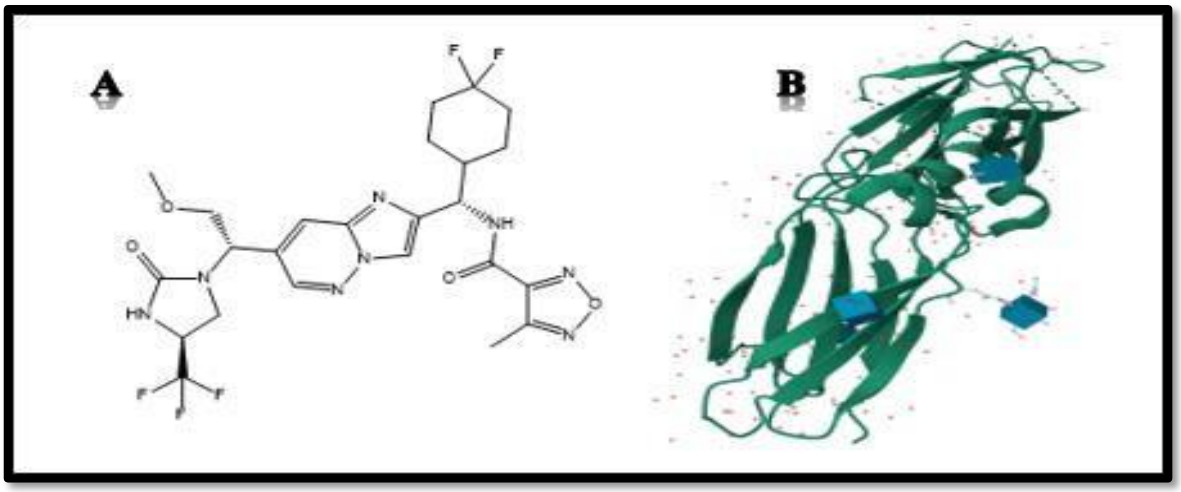


Figure 13 : Structure 2D du IL-17A (**A**) et 3D de IL-17R (**B**) (photo personnelle, 2025).

3. Logiciels et outils informatiques :

Un ensemble de logiciels spécialisés a été mobilisé pour la réalisation du protocole in silico :

- **3-1 Chem3D :** est un logiciel destiné à la modélisation et à l'optimisation des structures moléculaires en trois dimensions, utilisé pour préparer les ligands avant les simulations de docking (PerkinElmer, 2021).

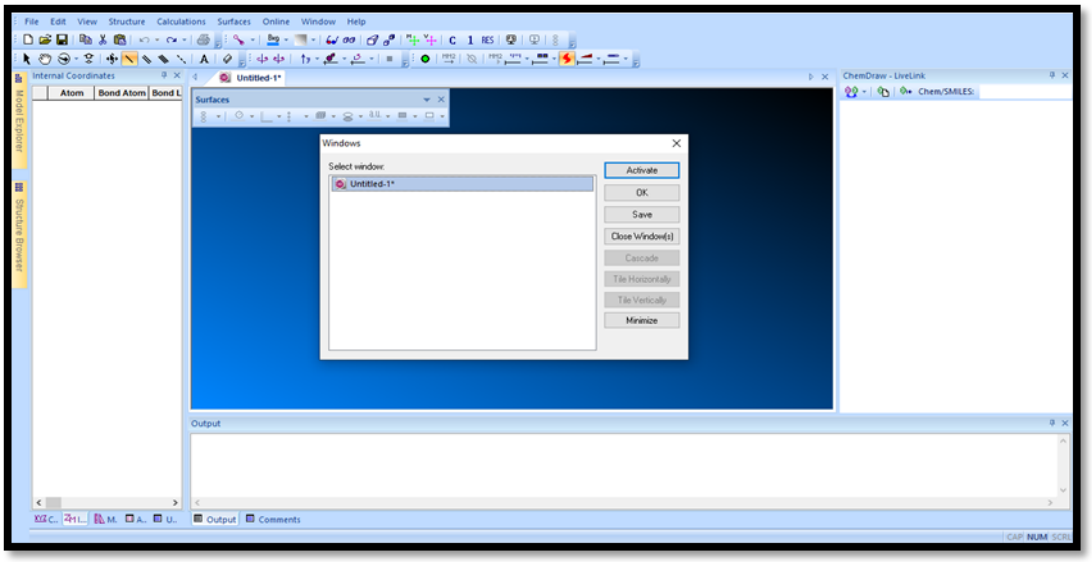


Figure 14 : Logiciel de chem3D (photo personnelle, 2025)

3- 2 AutoDock Tools (v1.5.7) : a été utilisé pour préparer les structures moléculaires en ajoutant des hydrogènes polaires, en calculant les charges avec la méthode de Gasteiger, et en configurant les chemins vers AutoGrid et AutoDock, standardisant ainsi les fichiers d'entrée (Morris et al, 2009).

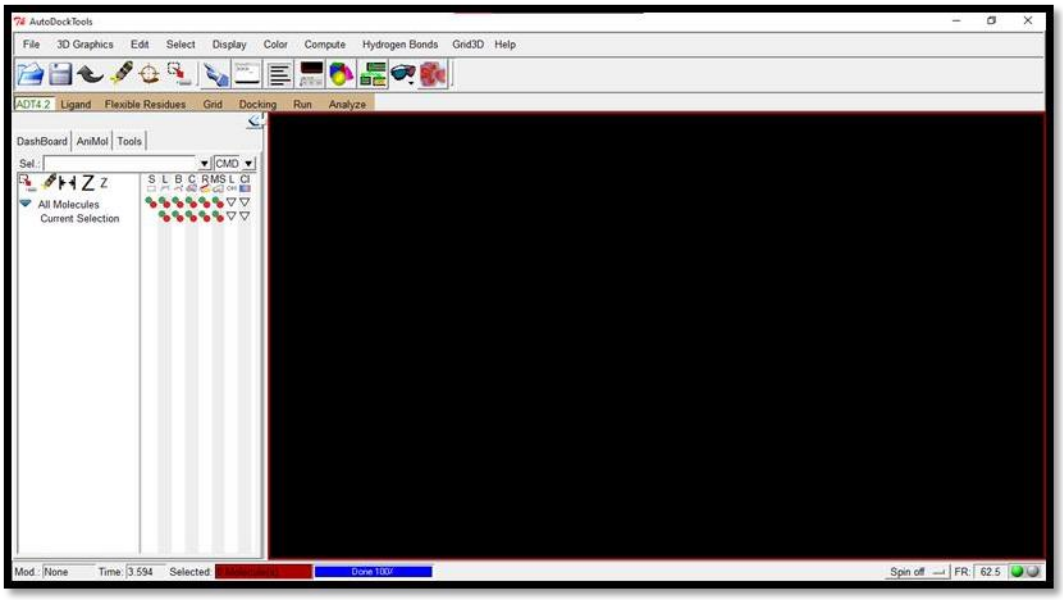


Figure 15 : Logiciel AutoDock Tools v1.5.7 (photo personnelle, 2025)

3-3 AutoDock Vina :

A été utilisé pour les simulations de docking moléculaire, grâce à sa rapidité et son algorithme d'optimisation efficace basé sur une fonction de scoring simplifiée et une recherche stochastique globale, permettant d'obtenir les conformations les plus probables (Trott & Olson, 2010).

3-4 Discovery Studio 2021 :

Le logiciel Discovery Studio 2021 a été utilisé pour la préparation des structures moléculaires et pour effectuer des simulations de dynamique moléculaire ainsi que des études de docking. Il permet une visualisation avancée des interactions entre les ligands et leurs récepteurs, ainsi que l'optimisation des structures et le calcul des propriétés physico-chimiques des molécules (Accelrys, Inc, 2021).

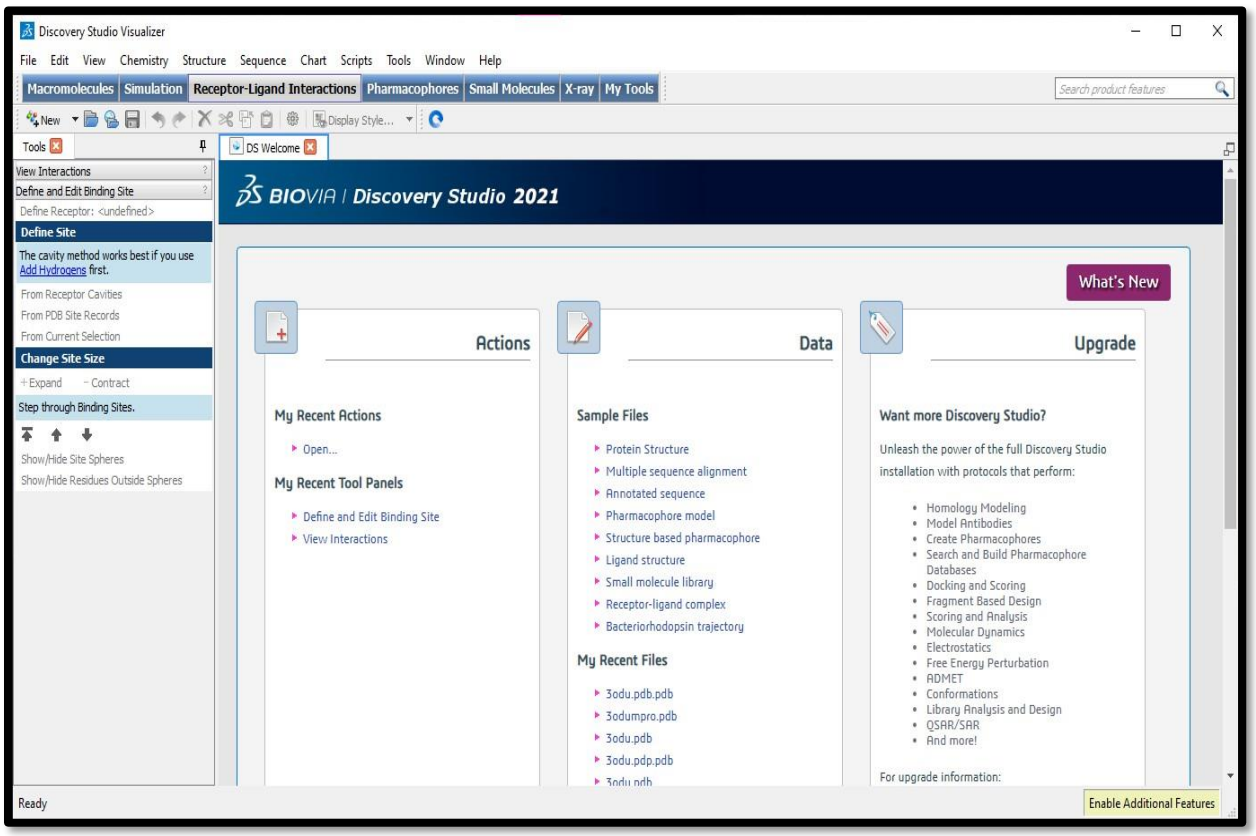


Figure 16 : Logiciel de Discovery studio2021(photo personnelle, 2025)

Méthodes :

1-Préparation des cibles biologique :

Les structures tridimensionnelles des cibles biologiques ont été extraites de la Protein Data Bank (PDB), puis soigneusement vérifiées et nettoyées. La sélection de ces cibles s'est fondée sur leur implication bien établie dans les mécanismes pathogènes de la sclérose en plaques (SEP). Les protéines sélectionnées jouent un rôle clé dans les voies de signalisation immunitaires et inflammatoires associées à la progression de la maladie. Les interactions étudiées comprennent : Galectin-3/CD147, VISTA/VISTAR, GM-CSF/GM-CSFR, PD-1/PD-L1, CXCL12/CXCR4, CD147/CyPA, ainsi que IL-17A/IL-17R et S1P/S1PR1. Ces cibles ont été soumises à des simulations de docking, et les résultats obtenus ont été comparés pour mieux comprendre leur rôle respectif dans les mécanismes de la SEP.

1-1 Préparation des récepteurs :

Les structures cristallines des récepteurs, téléchargées au format pdb, ont été préparées à l'aide du logiciel AutoDock Tools. Cette préparation a consisté en la suppression des ligands co-cristallisés, de l'eau, l'ajout des hydrogènes polaires, la définition des charges partielles de Gasteiger, ainsi que la conversion des fichiers au format PDBQT, nécessaire pour l'utilisation avec AutoDock Vina. Ces étapes garantissent une conformation stable et biologiquement pertinente des récepteurs pour la simulation.

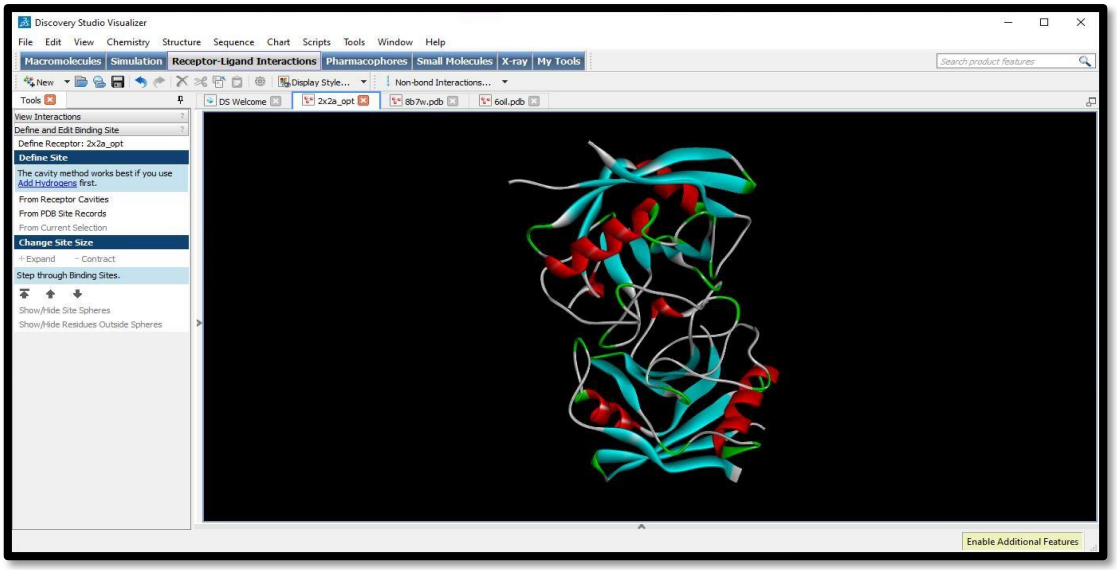


Figure 17 : Visualisation de la structure tridimensionnelle du récepteur après préparation dans Discovery Studio Visualizer (photo personnelle, 2025).

1-2 Préparation des ligands :

Les ligands ont été modélisés à l'aide du logiciel Chem3D, puis leur géométrie moléculaire a été optimisée par minimisation d'énergie pour atteindre une conformation stable. Après vérification de la structure et de la valence des atomes, chaque ligand a été converti au format PDBQT pour les simulations de docking.

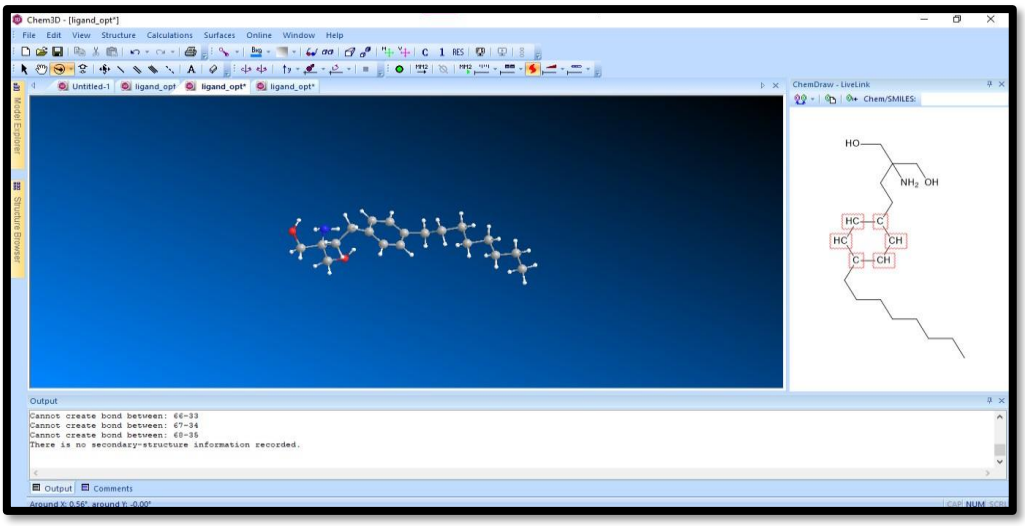


Figure18 : Structure du ligand après préparation et optimisation énergétique (photo personnelle, 2025).

2 -Simulation de docking moléculaire :

Les simulations de docking moléculaire ont été réalisées avec AutoDock Vina. Le site actif de chaque récepteur a été localisé à partir des coordonnées obtenues via Discovery Studio. Ces coordonnées ont permis de centrer la zone de docking sur la cavité de liaison sans définir explicitement de boîte de grille avec des paramètres XYZ et des dimensions précises. Plusieurs conformations ont été générées pour chaque ligand, et les énergies d'affinité associées ont été calculées afin de sélectionner les complexes les plus stables.

3-Analyse des résultats :

Les complexes ligand-récepteur issus du docking ont été analysés en termes de type et nombre d'interactions non covalentes : liaisons hydrogène, interactions hydrophobes, ponts salins, interactions π-π et π-cation. Les scores d'affinité (exprimés en kcal/mol) ont permis de comparer l'efficacité de liaison relative entre les différents ligands et leurs cibles. Les résidus clés impliqués dans les interactions ont été identifiés à l'aide d'outils de visualisation moléculaire tels que Discovery Studio Visualizer.

RÉSULTATS ET DISCUSSION.

1- Résultats des nouvelles molécules sélectionnées :

Les résultats du docking des cinq nouvelles molécules sélectionnées dans ce travail sont présentés ci-dessous. Les meilleurs modes de liaison ont été retenus sur la base de l'affinité de liaison et des interactions observées.

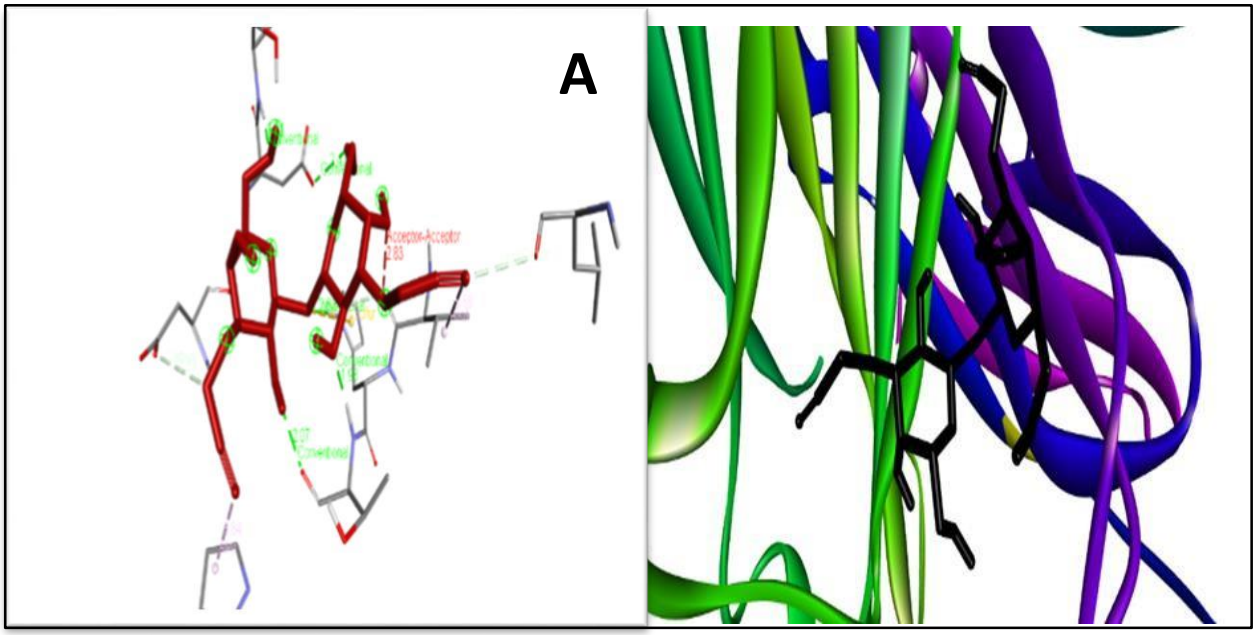
1-1 Docking de la Galactine-3 avec cd147 :

Galectin-3/CD147 a montré une affinité de liaison de -6,6 kcal/mol, avec un RMSD de 0,000 Å, indiquant une forte stabilité et une excellente reproductibilité. Les interactions étaient principalement hydrogène et électrostatiques, ce qui est cohérent avec son rôle dans la modulation de la réponse inflammatoire dans la sclérose en plaques.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 06 : Résultats de docking de la **(Galactine-3** avec **CD147)** (tableau personnel, 2025)

Mode.	Affinité de liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å)	RMSD u. b (Å).
01	**-6,6**	**0,000**	**0,000**
02	**-6,3**	**16,602**	**18,582**



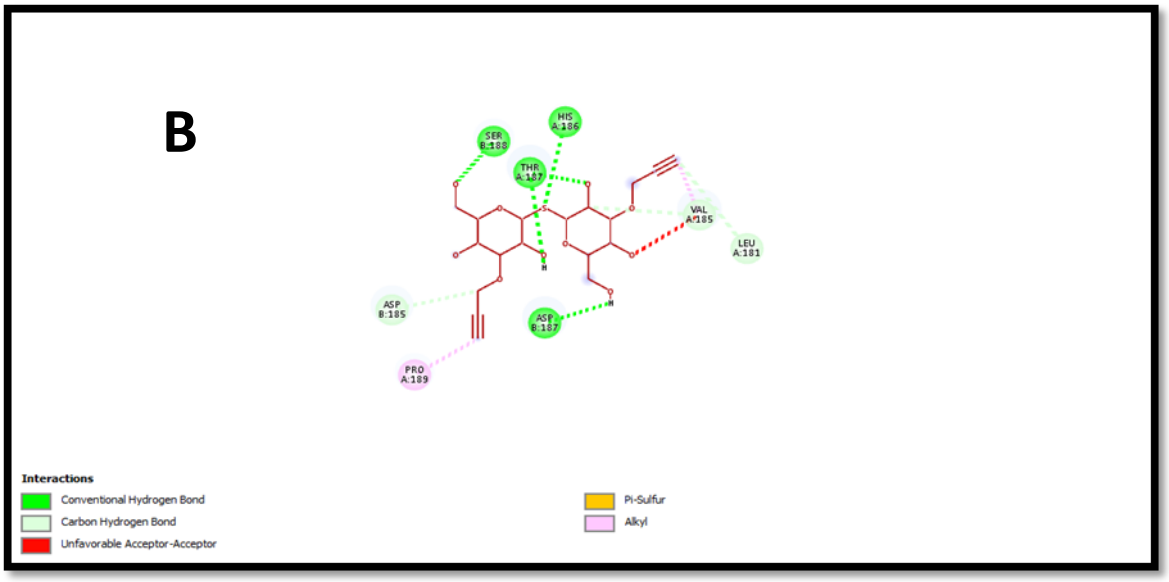


Figure 19 : Représentation en 3D (**A**) et 2D (**B**) de l'interaction de la molécule (Galactine-3) avec le site actif de la protéine (CD147), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 07 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand **(Galactine -3** et **CD147)** et le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	Form	To
2.62698	**Hydrogen bond**	**A:HTS186:HD1**	**UNK1:S**
1.98289	**Hydrogen bond**	**A: THR187**	**UNK1:O**
1.94453	**Hydrogen bond**	**B: SER188:HV**	**UNK1:O**
2.497	**Hydrogen bond**	**B: ASP187:OD2**	**UNK1:O**
2.05593	**Hydrogen bond**	**A: THR187:O**	**UNK1:H**
3.43587	**Hydrogen bond**	**A: VAL185:O**	**UNK1:C**
3.53317	**Hydrogen bond**	**A: LEV181:O**	**UNK1:C**
3.38581	**Hydrogen bond**	**B: ASP185:OD2**	**UNK1:C**
4.77266	**Other**	**A: HIS186**	**UNK1:S**
3.68138	**Hydrogen bond**	**A: VAL185**	**UNK1:C**
3.84132	**Hydrogen bond**	**A: PRO189**	**UNK1:C**

1-2 docking de la VISTA avec VISTA R récepteur :

VISTA/VISTA-R a présenté une affinité de -6,7 kcal/mol, avec un RMSD également de 0,000 Å, ce qui renforce la fiabilité du complexe. Les interactions hydrogène et ioniques observées sont caractéristiques de récepteurs immunitaires, impliqués dans la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 08 : Résultats de docking de la (**VISTA** avec **VISTA R)** (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de la liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å).	RMSD u. b (Å).
01	**-6,7**	**0,000**	**0,000**
02	**-6,4**	**4,158**	**8,220**

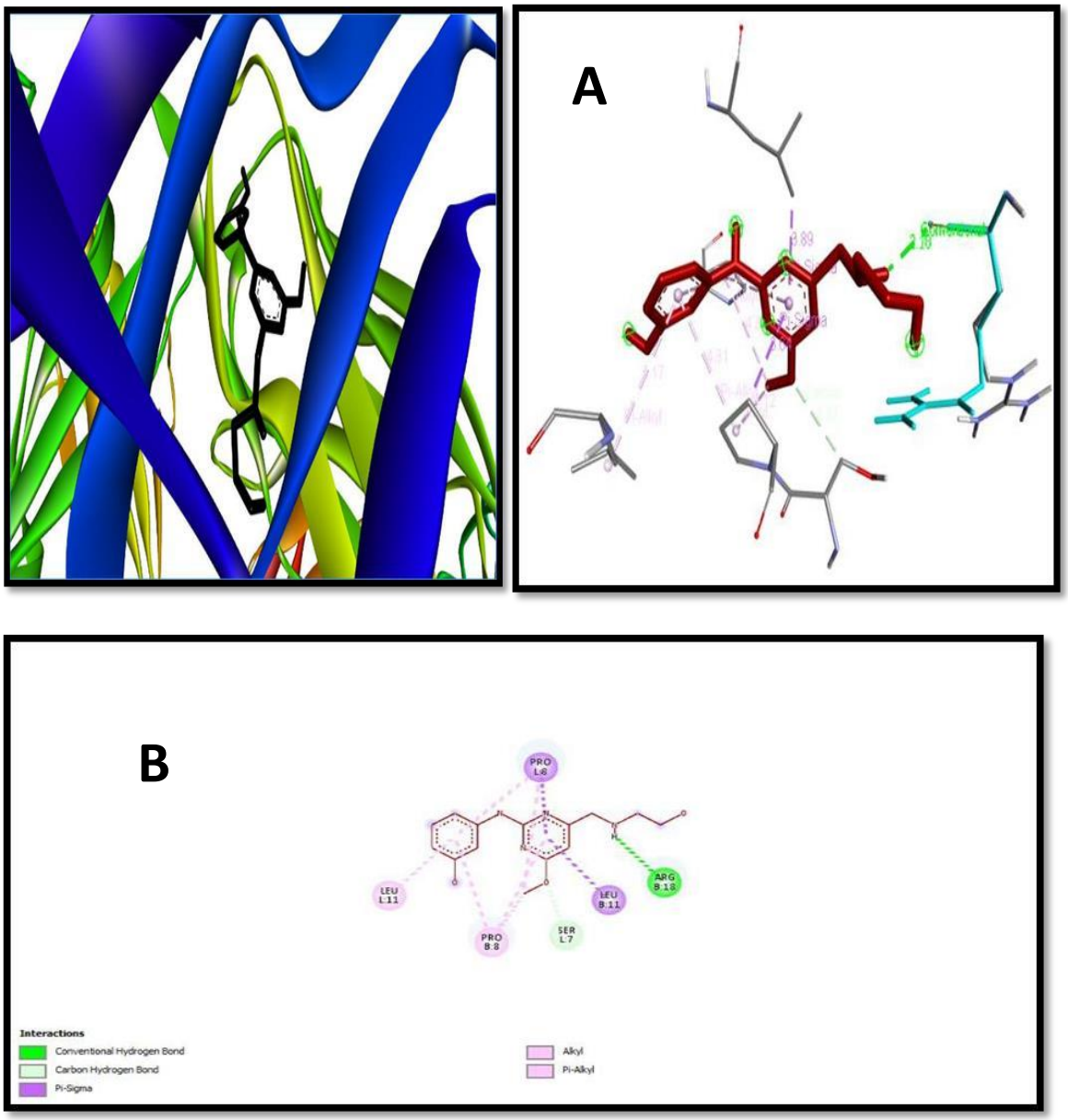


Figure 20 : Représentation en 3D**(A)** et 2D **(B)** de l'interaction de la molécule (VISTA) avec le site actif de la protéine (VISTA R), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 09 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand **(VISTA** et **VISTA R)** et le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	Form	To
2.19956	**Hydrogen bond**	**B: ARG18:O**	**UNK1**
2.18275	**Hydrogen bond**	**B: ARG18:O: B**	**UNK1**
3.37963	**Hydrogen bond**	**L: SER7:CB**	**UNK1**
3.64047	**Hydrophobic**	**L: PRO08:CB**	**UNK1**
3.88507	**Hydrophobic**	**B: LEU11: CD1**	**UNK1**
4.12392	**Hydrophobic**	**L: PRO08**	**UNK1**
4.33082	**Hydrophobic**	**B: PRO08**	**UNK1**
5.00995	**Hydrophobic**	**B: PRO08**	**UNK1**
4.30581	**Hydrophobic**	**L: PRO08**	**UNK1**
5.17269	**Hydrophobic**	**L: LEU11**	**UNK1**
5.07799	**Hydrophobic**	**B: PRO8**	**UNK1**

1-3 docking de la CXCL12 avec CXCR4 :

CXCL12/CXCR4 a montré une forte affinité de -7,1 kcal/mol et une stabilité de 0,000 Å en RMSD. Les interactions dominantes étaient électrostatiques et hydrogène, renforçant la spécificité de l'interaction, notamment dans la migration des cellules immunitaires, essentielle dans la sclérose en plaques.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau10 : Résultats de docking de (**CXCL12** avec **CXCR4**) (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de la liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å).	RMSD u. b (Å).
01	**-7,1**	**0,000**	**0,000**
02	**-6,8**	**42,496**	**44,618**

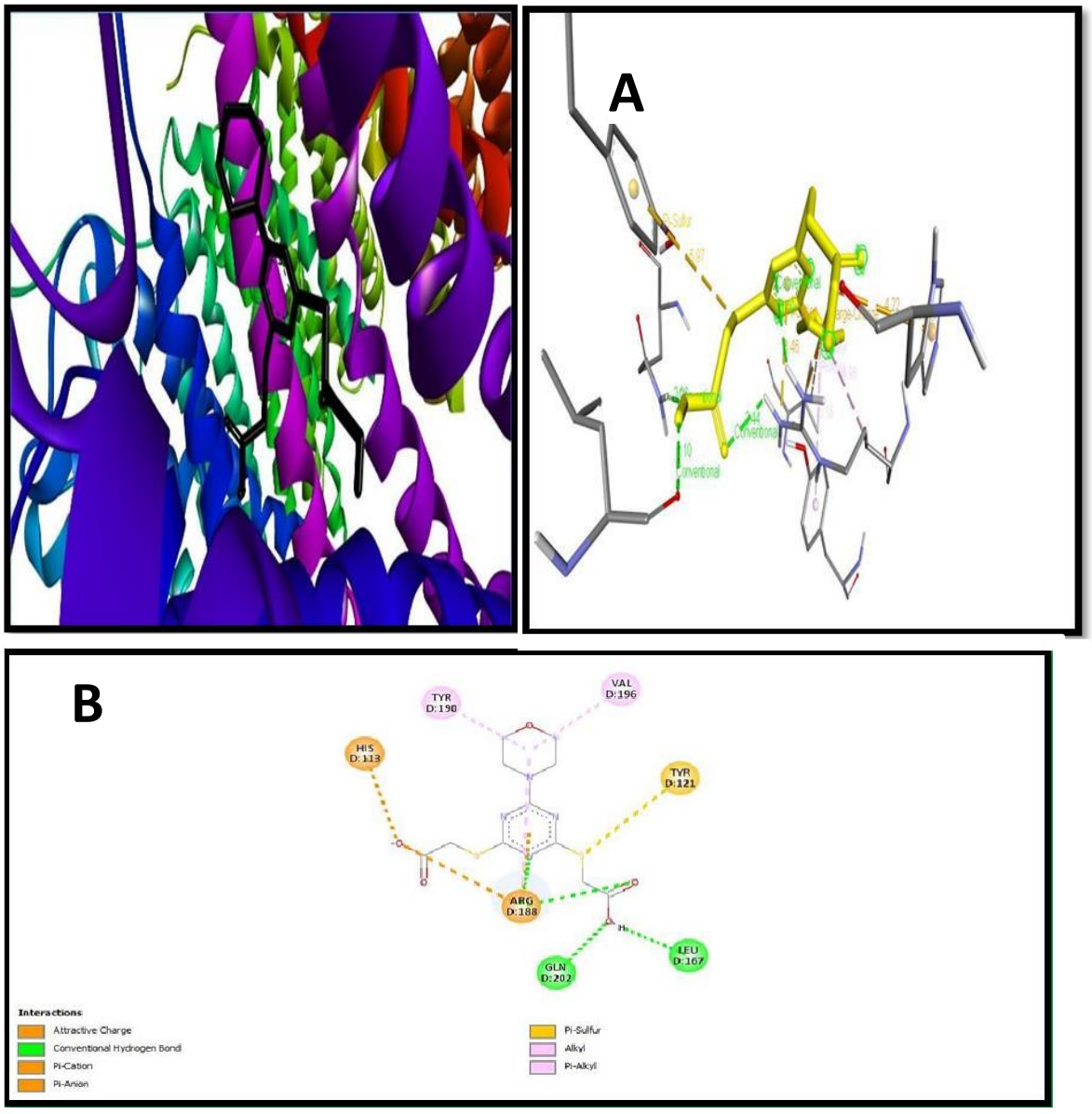


Figure 21 : Représentation en 3D **(A)** et 2D **(B)** de l'interaction de la molécule (CXCL12) avec le site actif de la protéine (CXCR4), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 11 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand **(CXCL12** et **CXCR4)** et le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	From	To
3.58071	Eelctrostatic	D: ARG188	UNK1
2.9926	Hydrogen BO....	D: ARG188:HH12	UNK1
2.43929	Hydrogen BO....	D: ARG188:HH22	UNK1
2.06398	Hydrogen Bo....	D: GLN202:HE22	UNK1
2.10377	Hydrogen Bo...	D: LEU167:O	UNK1
3.465	Eelctrostatic	D: ARG188:NH2	UNK1
4.21537	Eelctrostatic	D: HTS113	UNK1
5.96628	Other	D: TYR121	UNK1
4.97842	Hydrophobic	D: ARG188	UNK1
5.24981	Hydrophob	D: VAL196	UNK1
5.17615	Hydrophob	D: TYR190	UNK1

1-4 Docking de la PD-1 avec PD-L1 :

PD-1/PD-L1 a enregistré l'affinité la plus élevée de -9,5 kcal/mol, avec un RMSD de 0,000 Å, ce qui témoigne de la forte spécificité et stabilité de l'interaction. Les ponts hydrogène et les interactions hydrophobes sont cruciaux pour la régulation des réponses immunitaires.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 12 : Résultats de docking de la **(PD-1** avec **PD-L1)** (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de la liaison (kcal/mol)	RMSD I. b (Å).	RMSD u. b (Å).
01	-9,5	0,000	0,000
02	-8,2	26,928	30,399

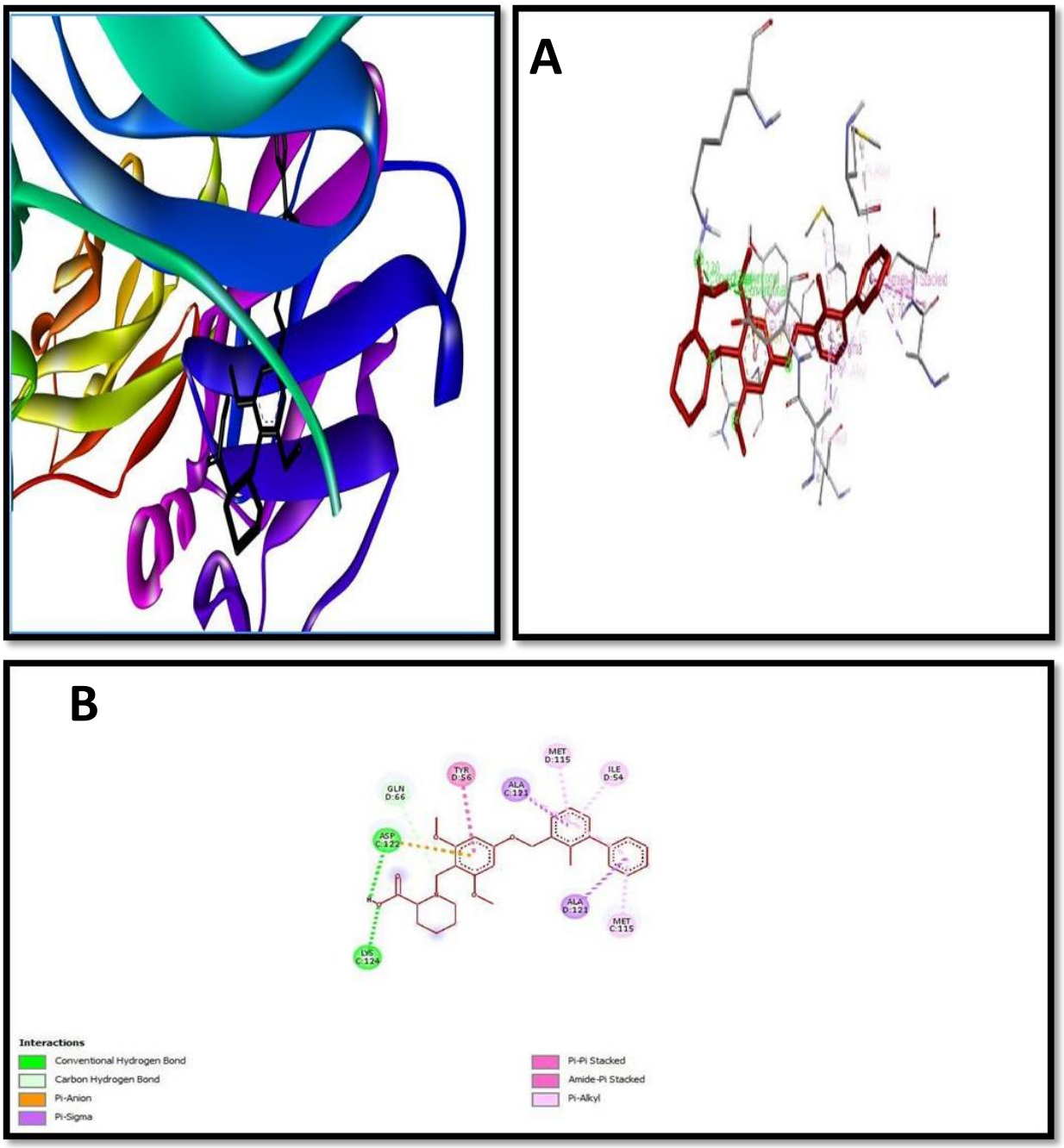


Figure 22 : Représentation en 3D (**A**) et 2D (**B**) de l'interaction de la molécule (PD-1) avec le site actif de la protéine (PD-L1), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 13 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (**PD-1** et **PD-L1**) et le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	From	To
2.30416	**Hydrogen bond**	**C: LYS124:HZ1**	**UNK1**
2.20487	**Hydrogen bond**	**C: ASP122:OD1**	**UNK1:O**
2.1923	**Hydrogen bond**	**D: GLN66:OE1**	**UNK1:H**
3.08448	**Hydrogen bond**	**C: ASP122:OD1**	**UNK1:C**
3.82372	**Electrostatic**	**C: ALA121:CB**	**UNK1**
3.7009	**Electrostatic**	**D: ALA121:CB**	**UNK1**
4.63526	**Hydrophobic**	**D: TYR56**	**UNK1**
5.099	**Hydrophobic**	**D: ALA121:CO: ASP122:N**	**UNK1**
5.32631	**Hydrophobic**	**D: ILE54**	**UNK1**
4.31046	**Hydrophobic**	**D: MET115**	**UNK1**
4.22639	**Hydrophobic**	**C: MET115**	**UNK1**
5.1538	**Hydrophobic**	**C: ALA121**	**UNK1**

1-5 Docking de la CD147 avec CYPA :

CD147/CYPA a révélé une affinité de -7,3 kcal/mol avec un RMSD de 0,000 Å. Des interactions hydrophobes et des liaisons hydrogène dominent, ce qui contribue à la stabilité et à la force de l'interaction.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau14 : Résultats de docking de la (**CD147** avec **CYPA**) (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de la liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å).	RMSD u. b (Å).
01	**-7,3**	**0,000**	**0,000**
02	**-7,0**	**1,404**	**2,102**

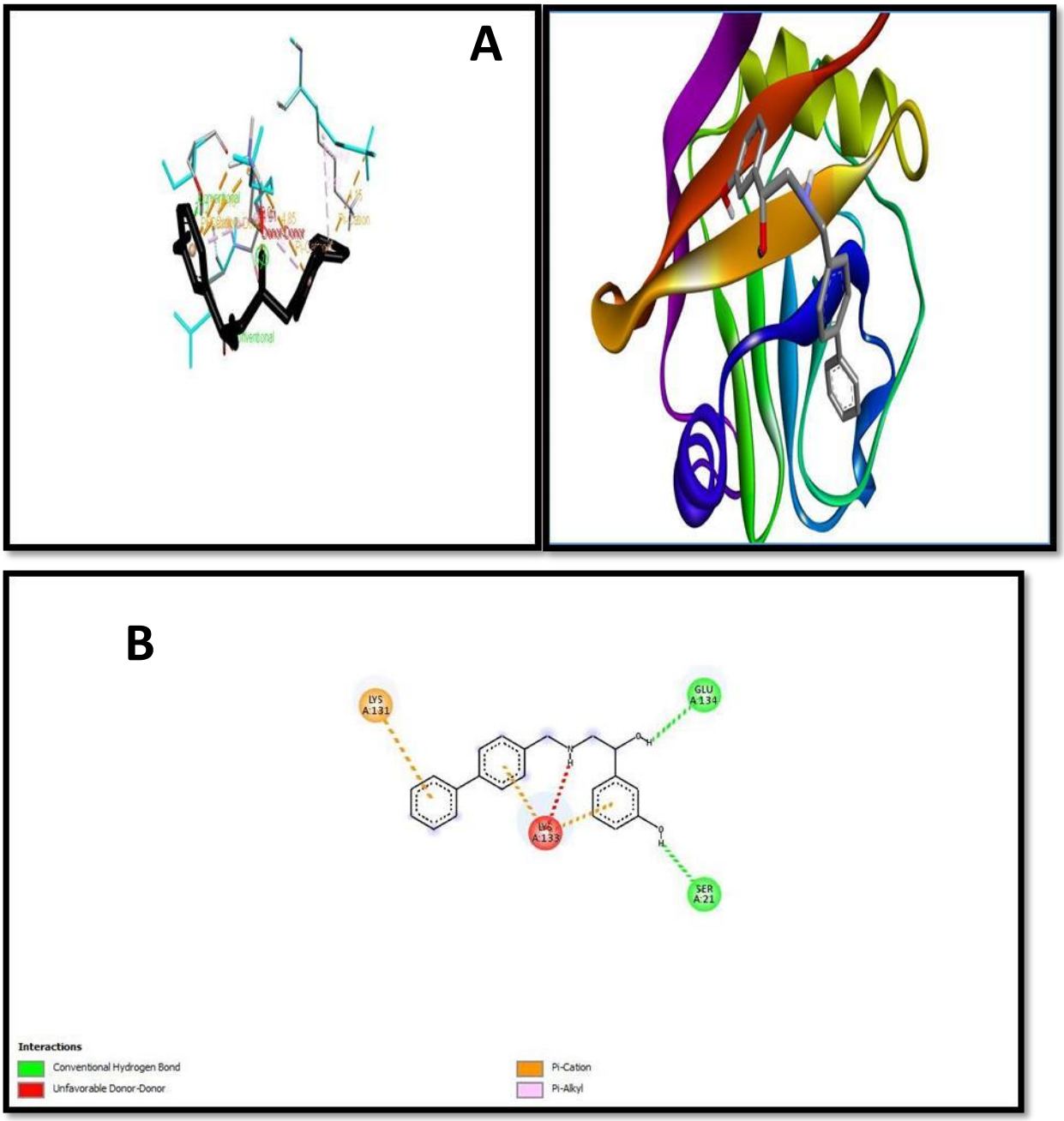


Figure 23 : Représentation en 3D **(A)** et 2D **(B)** de l'interaction de la molécule (CD147) avec le site actif de la protéine **(**CYPA**)**, montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 15 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (**CD147** et **CYPA**) le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	Form	To
2.37888	**Hydrogen bond**	**A: GLU134:OE2**	**UNK1**
2.1234	**Hydrogen bond**	**A: SER21:OG**	**UNK1**
4.14748	**Eectrostatic**	**A: LYS131:NZ: B**	**UNK1**
3.13822	**Hydrogen bond**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
4.84661	**Hydrogen bond**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
4.09819	**Hydrophobic**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
4.12087	**Hydrophobic**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
5.39855	**Hydrophobic**	**A: LYS131**	**UNK1**
4.71083	**Hydrophobic**	**A: LYS133**	**UNK1**

1-6 Docking de la GM-CSF avec GM-CSFR :

GM-CSF/GM-CSFR a montré une affinité de -7,5 kcal/mol, indiquant une forte interaction, avec un RMSD de 0,000 Å. Les interactions hydrogène et électrostatiques renforcent la stabilité du complexe, essentiel pour la modulation de l'inflammation.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Résultats de docking de la **(GM-CSF** avec **GM-CSFR)** (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de la liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å).	RMSD u. b (Å).
01	**-7,5**	**0,000**	**0,000**
02	**-7,4**	**2,446**	**7,837**

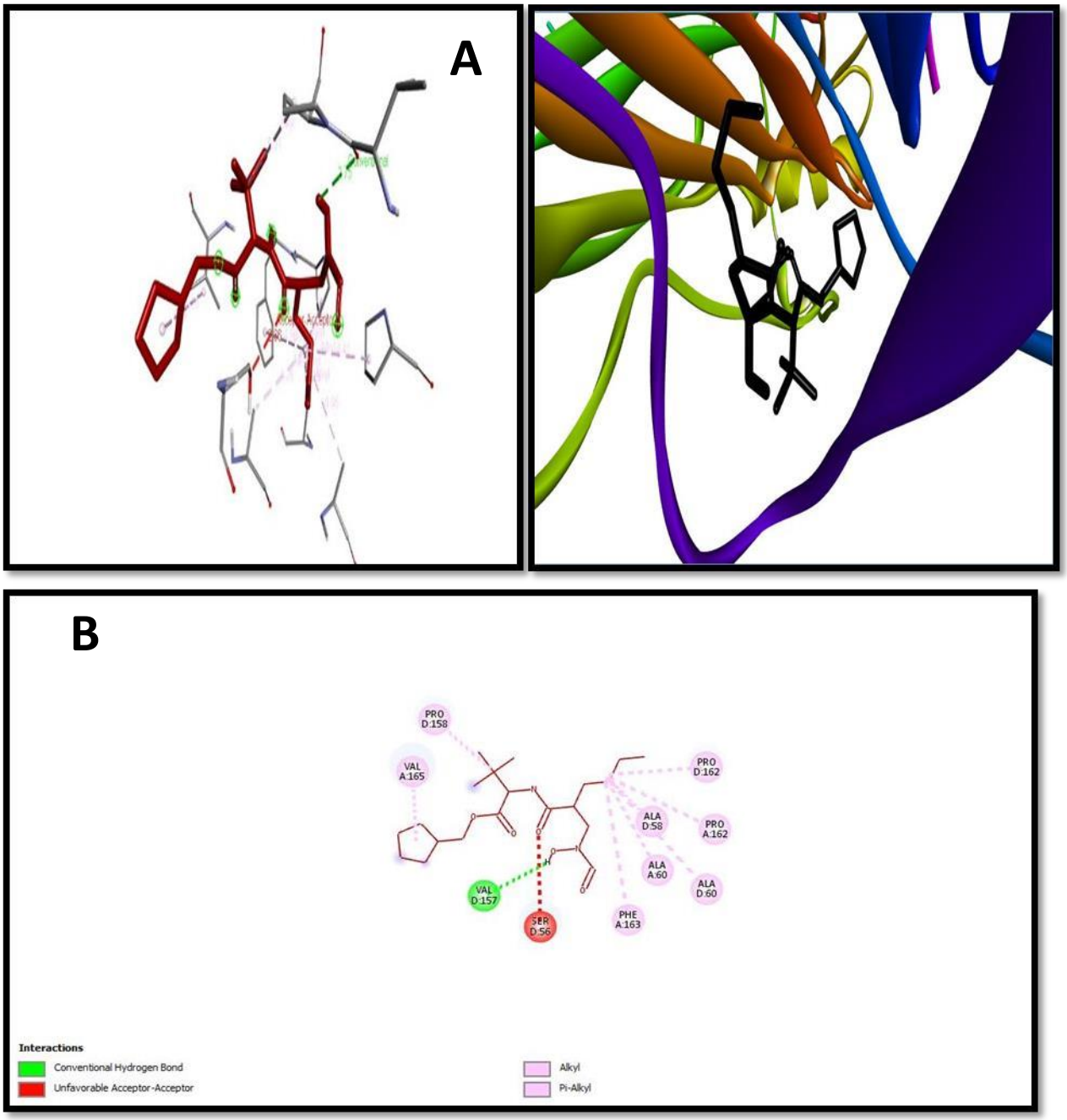


Figure 24 : Représentation en 3D (**A**) et 2D (**B**) de l'interaction de la molécule (GM-CSF) avec le site actif de la protéine (GM-CSFR), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 17 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (**CD147** et **CYPA**) le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Catégorie	Form	To
2.37888	**Hydrogen bond**	**A: GLU134:OE2**	**UNK1**
2.1234	**Hydrogen bond**	**A: SER21:OG**	**UNK1**
4.14748	**Eectrostatic**	**A: LYS131:NZ: B**	**UNK1**
3.13822	**Hydrogen bond**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
4.84661	**Hydrogen bond**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
4.09819	**Hydrophobic**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
4.12087	**Hydrophobic**	**A: LYS133:NZ: B**	**UNK1**
5.39855	**Hydrophobic**	**A: LYS131**	**UNK1**
4.71083	**Hydrophobic**	**A: LYS133**	**UNK1**

1-6 docking de la GM-CSF avec GM-CSFR :

GM-CSF/GM-CSFR a montré une affinité de -7,5 kcal/mol, indiquant une forte interaction, avec un RMSD de 0,000 Å. Les interactions hydrogène et électrostatiques renforcent la stabilité du complexe, essentiel pour la modulation de l'inflammation.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Résultats de docking de la **(GM-CSF** avec **GM-CSFR)** (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de la liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å).	RMSD u. b (Å).
01	**-7,5**	**0,000**	**0,000**
02	**-7,4**	**2,446**	**7,837**

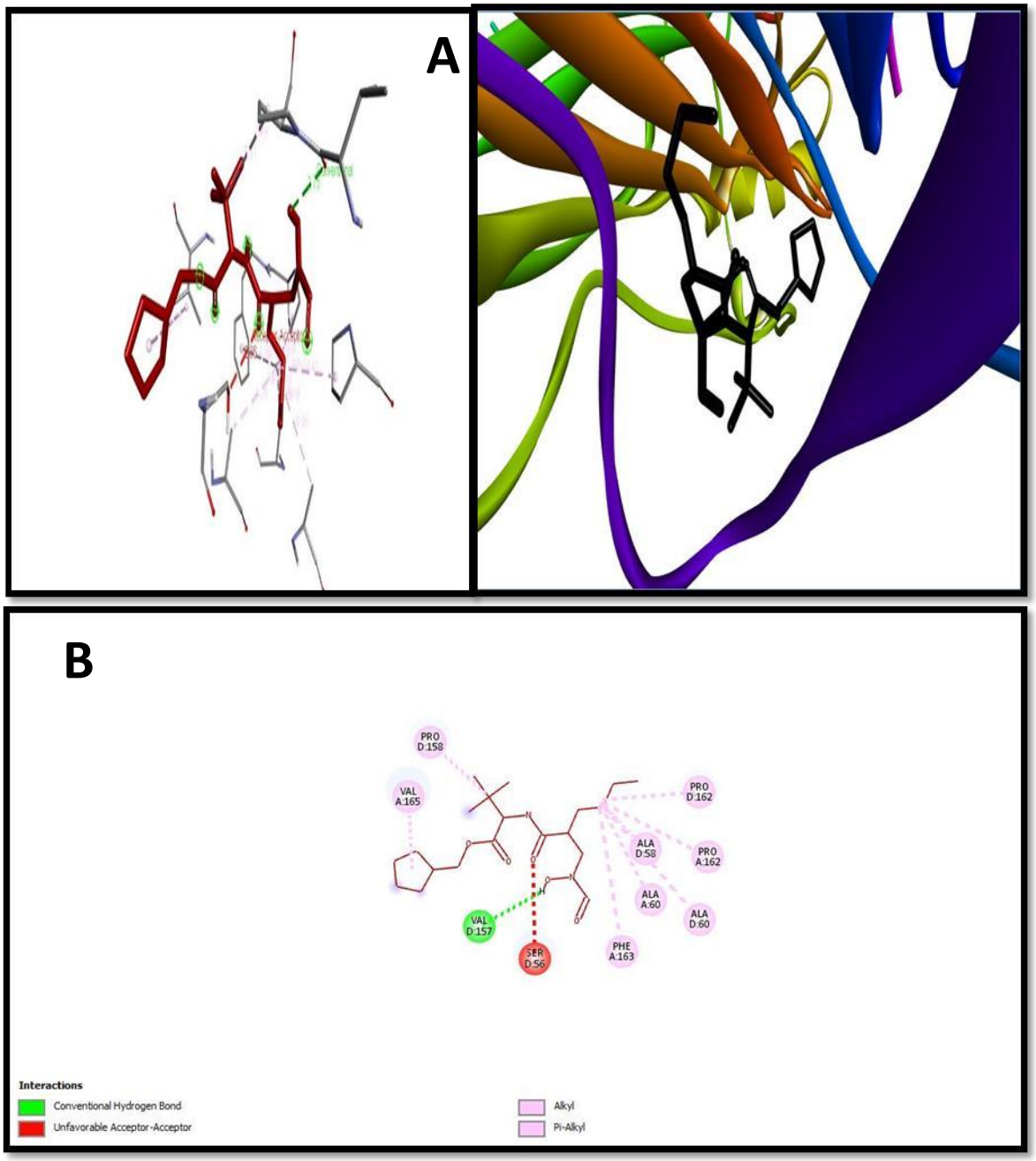


Figure 25 : Représentation en 3D (**A**) et 2D (**B**) de l'interaction de la molécule (GM-CSF) avec le site actif de la protéine (GM-CSFR), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 19 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (**GM-CSF** et **GM-CSFR**) et le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	From	To
2.75138	**Hydrogen bond**	**D: VAL157:O**	**UNK1:H**
4.38518	**Hydrophobic**	**A: PRO60**	**UNK1**
4.56489	**Hydrophobic**	**A: PRO162**	**UNK1**
5.27667	**Hydrophobic**	**A: VAL165**	**UNK1**
4.2631	**Hydrophobic**	**D: ALA58**	**UNK1**
4.84802	**Hydrophobic**	**D: ALA60**	**UNK1**
4.41488	**Hydrophobic**	**D: PRO126**	**UNK1**
5.01398	**Hydrophobic**	**D: PRO158**	**UNK1**
4.98645	**Hydrophobic**	**A: PHE163**	**UNK1**

2- Résultats des Molécules issues de la littérature :

Les résultats du docking des deux molécules sélectionnées à partir de la littérature sont présentés ci-dessous. Les meilleurs modes de liaison ont été retenus en fonction de l'affinité de liaison et des interactions identifiées au niveau du site actif.

2-1 docking de la S1P avec S1PR1 :

S1P/S1PR1, une affinité de liaison de -7,2 kcal/mol a été obtenue dans le mode 1, ce qui reflète une bonne interaction avec le site actif du récepteur. Les faibles valeurs de RMSD (0,000 Å) indiquent une stabilité et une reproductibilité élevées du mode de liaison retenu. Ce résultat est cohérent avec le rôle biologique connu de la S1P dans la signalisation immunitaire, particulièrement dans la régulation de la migration des lymphocytes, ce qui en fait une cible validée dans la SEP.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 20 : Résultats de docking de la (**S1P** avec **S1PR1**) (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de liaison (kcal/mol).	RMSD I. b (Å)	RMSD u. b (Å).
01	**-7,2**	**0,000**	**0,000**
02	**-6,8**	**4,336**	**6,201**

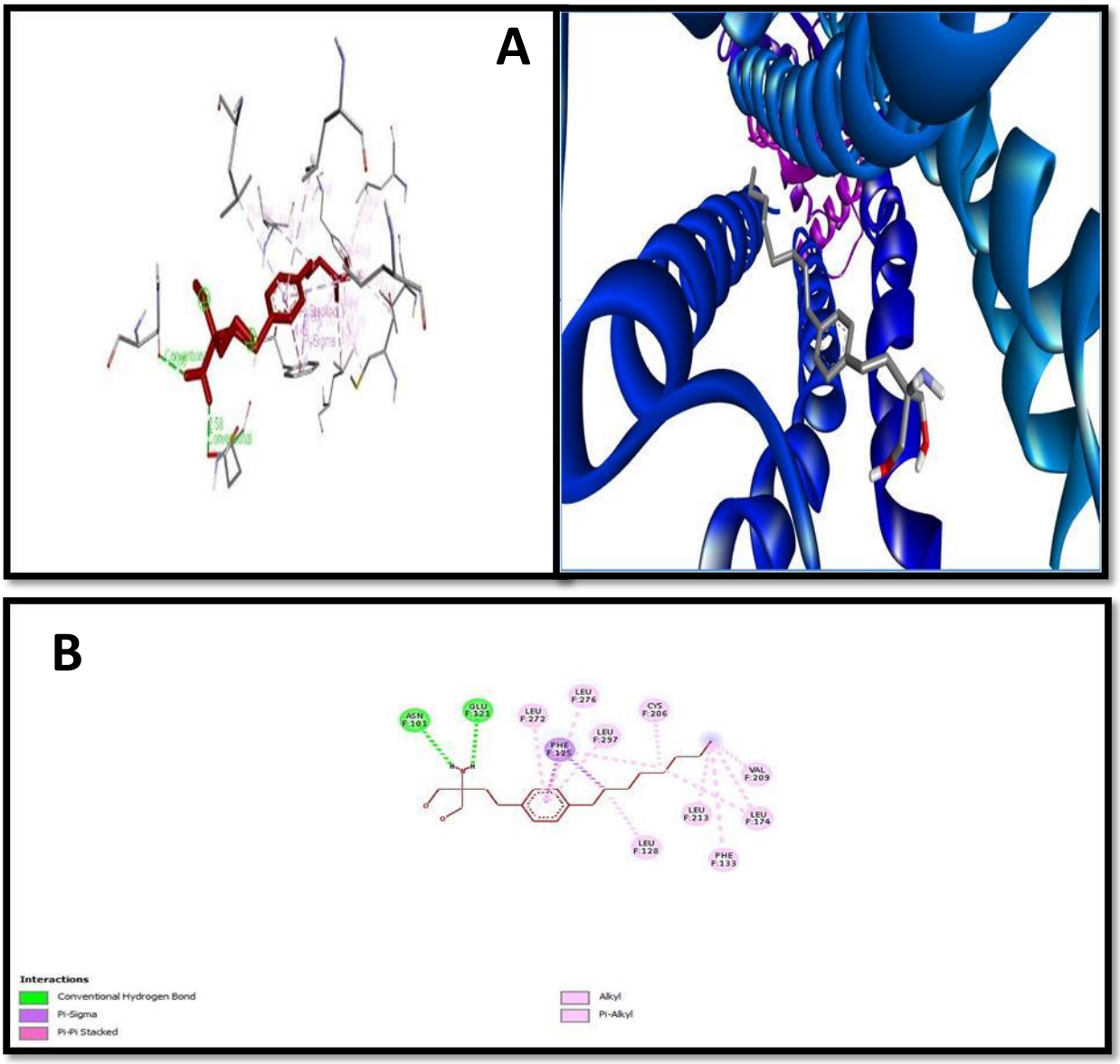


Figure 26 : Représentation en 3D (**A**) et 2D (**B**) de l'interaction de la molécule (S1P) avec le site actif de la protéine (S1PR1), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 21 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (**S1P** et **S1PR1**) le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Catégorie	From	To
2.57741	**hydrogen bond**	**F: GLU121:OE2**	**UNK1:H**
2.6581	**Hydrogen bond**	**F: ASN101:OD1**	**UNK1:H**
3.380112	**Hydrophobic**	**F: PHE125**	**UNK1:C**
4.47742	**Hydrophobic**	**F: PHE125**	**UNK1**
4.29868	**Hydrophobic**	**F: CYS206**	**UNK1**
4.77645	**Hydrophobic**	**F: LEU128**	**UNK1:C**
5.37397	**Hydrophobic**	**F: LEU174**	**UNK1:C**
5.06555	**Hydrophobic**	**F: LEU174**	**UNK1:C**
4.83208	**Hydrophobic**	**F: VAL209**	**UNK1**
5.03933	**Hydrophobic**	**F: LEU213**	**UNK1:C**
4.99793	**Hydrophobic**	**F: PHE125**	**UNK1**
5.30909	**Hydrophobic**	**F: PHE133**	**UNK1**
5.13196	**Hydrophobic**	**F: LEU272**	**UNK1**
5.42375	**Hydrophobic**	**F: LEU276**	**UNK1**
5.06505	**Hydrophobic**	**F: LEU297**	**UNK1**

2-2 Docking de la IL-17 avec IL-17R :

IL-17/IL-17R, l'affinité de liaison a été estimée à -7,0 kcal/mol, avec également un RMSD très bas en mode 1. Les interactions observées suggèrent une bonne reconnaissance ligand-récepteur. Ce résultat appuie les études précédentes démontrant l'implication majeure de la voie IL-17 dans les mécanismes inflammatoires de la sclérose en plaques, notamment dans la forme rémittente-récurrente.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 22 : Résultats de doking de la (**IL-17** avec **IL-17R**) (tableau personnel, 2025)

Mode	Affinité de liaison (kcal/mol)	RMSD I. b(Å).	RMSD u. b (Å).
01	**-7,0**	**0,000**	**0,000**
02	**-6,8**	**3,866**	**8,653**

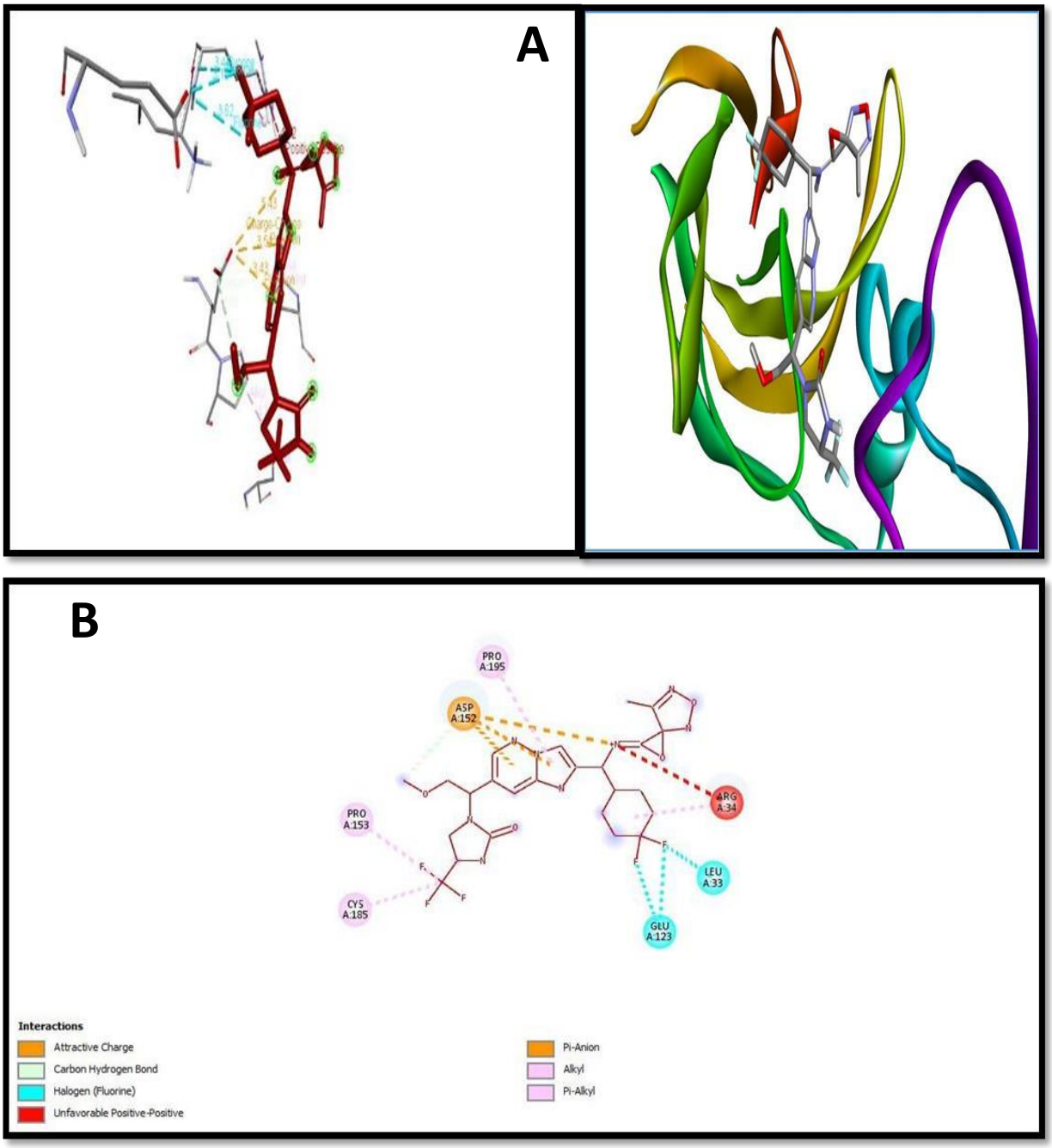


Figure 27 : Représentation en 3D (**A**) et 2D (**B**) de l'interaction de la molécule (IL17) avec le site actif de la protéine (IL17R), montrant les types d'interactions et les distances entre les groupes impliqués (photo personnelle, 2025).

Tableau 23 : Analyse des interactions non covalentes entre le ligand (**IL-17A** et **IL-17 R**) le site actif de la protéine (tableau personnel, 2025)

Distance	Category	Fom	To
5.4278	**Eelctrostatic**	**A: ASP152:OD1**	**UNK1:N**
3.65052	**Hydrogen bond**	**A: ASP152:OD2**	**UNK1:C**
344356	**Halogen**	**A: LEV33:O**	**UNK1:F**
3.15346	**Halogen**	**A: GLU123:OE1**	**UNK1:F**
3.6201	**Eelctrostatic**	**A: GLU123:OE1**	**UNK1**
3.54215	**Eelctrostatic**	**A: ASP152:OD1**	**UNK1**
3.42712	**Hydrophobic**	**A: ASP152:OD1**	**UNK1**
4.78776	**Hydrophobic**	**A: ARG34**	**UNK1:C**
4.35778	**Hydrophobic**	**A: PRO153**	**UNK1:C**
4.39197	**Hydrophobic**	**A: CYS185**	**UNK1:**
5.44052	**Hydrophobic**	**A: PRO195**	**UNK1**

3- COMPARAISON ET DISCUSSION des résultats de docking des molécules sélectionnées avec celles issues de la littérature scientifique

En comparaison avec les valeurs rapportées dans la littérature (S1P/S1PR1 : -7,2 kcal/mol (Brinkmann et al, 2010) et IL-17A/IL-17R : -7,0 kcal/mol (Gaffen et al, 2011)), certaines similitudes et différences peuvent être observées concernant les énergies de liaison et la nature des interactions entre les différents complexes protéiques étudiés. Les complexes Galectin-3/CD147 (-6,6 kcal/mol) et VISTA/VISTA-R (-6,7 kcal/mol) ont présenté des énergies de liaison inférieures à celles des complexes de référence, ce qui pourrait suggérer une stabilité ou une efficacité moindre dans des contextes spécifiques tels que la modulation de la réponse immunitaire dans la sclérose en plaques. Néanmoins, ces complexes conservent des interactions hydrogène et électrostatiques importantes, leur conférant une stabilité structurale satisfaisante.

D'autre part, le complexe CXCL12/CXCR4 a montré une énergie de liaison de -7,1 kcal/mol, proche de celle du complexe S1P/S1PR1, indiquant ainsi une interaction forte. De manière plus marquée, le complexe CD147/CYPA a affiché une énergie de -7,3 kcal/mol et le complexe GM-CSF/GM-CSFR -7,5 kcal/mol, des valeurs qui soutiennent l'hypothèse selon laquelle ces complexes pourraient présenter des effets thérapeutiques comparables, voire

supérieurs, à ceux des composés de référence, notamment dans le contrôle des processus inflammatoires.

Parmi l'ensemble des résultats, le complexe PD-1/PD-L1 a enregistré la valeur la plus élevée avec -9,5 kcal/mol, ce qui en fait une cible thérapeutique particulièrement prometteuse dans la sclérose en plaques, compte tenu de sa forte affinité et de son potentiel dans la régulation des réponses immunitaires.

Ainsi, au regard des énergies de liaison obtenues, les complexes PD-1/PD-L1, GM- CSF/GM-CSFR et CD147/CYPA se distinguent par leurs performances supérieures, suivis par CXCL12/CXCR4, alors que Galectin-3/CD147 et VISTA/VISTA-R occupent les dernières positions. Ces résultats permettent de proposer ces complexes comme cibles thérapeutiques potentielles à explorer davantage dans le cadre de recherches futures.

Petite conclusion :

En résumé, cette comparaison met en évidence le potentiel thérapeutique significatif de certains complexes, notamment PD-1/PD-L1, GM-CSF/GM-CSFR et CD147/CYPA, qui mériteraient d'être approfondis via des simulations de dynamique moléculaire et des validations expérimentales in vitro et in vivo. Ces résultats offrent une base rationnelle pour le développement de stratégies immunomodulatrices ciblées dans la sclérose en plaques.

Limites et contraintes

Malgré la valeur prédictive des résultats obtenus par docking moléculaire, cette étude présente plusieurs limitations qu'il convient de souligner.

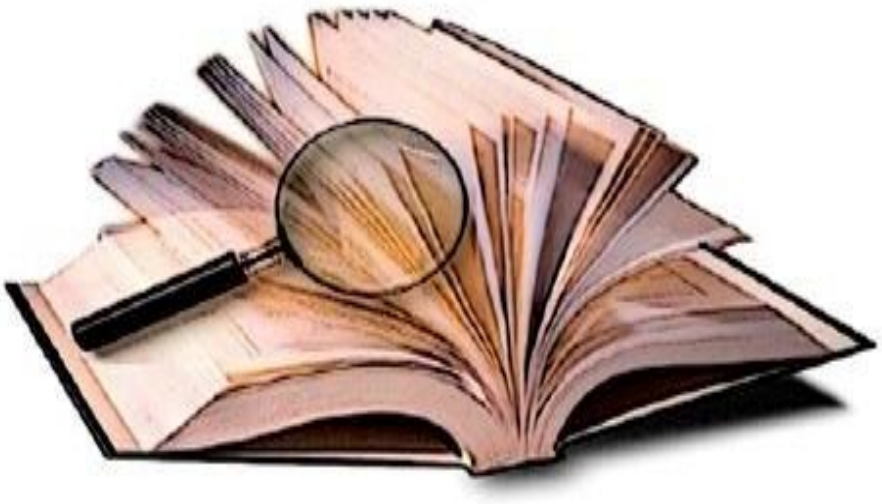
Premièrement, la dépendance aux modèles structurels théoriques limite la précision des prédictions, en particulier en l'absence de données cristallographiques de haute résolution pour certains récepteurs.

Deuxièmement, les outils de docking tels qu'AutoDock Vina reposent sur des modèles énergétiques simplifiés qui n'intègrent pas la dynamique moléculaire des protéines dans un environnement cellulaire complexe, ce qui peut affecter la précision des prédictions.

Par ailleurs, la négligence des effets de solubilité et des conditions physiologiques peut également réduire la fiabilité des résultats lorsqu'ils sont transposés au contexte biologique réel.

..

Conclusion



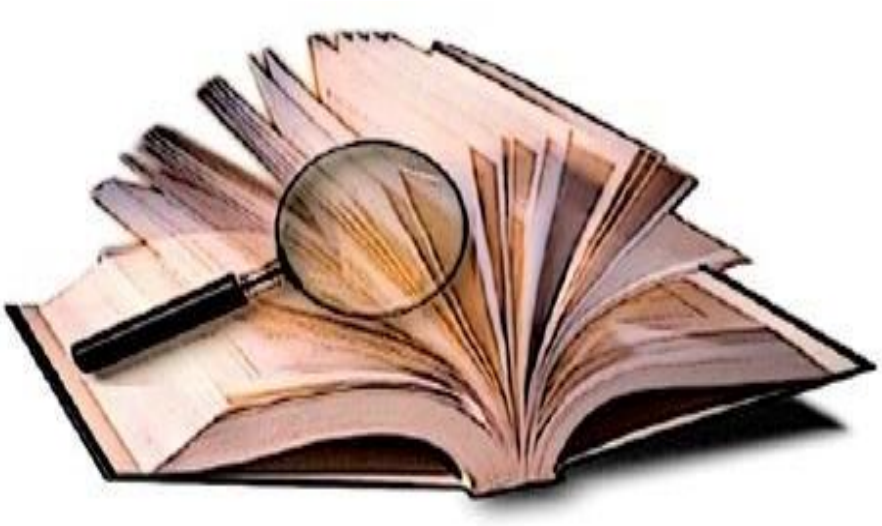
Conclusion

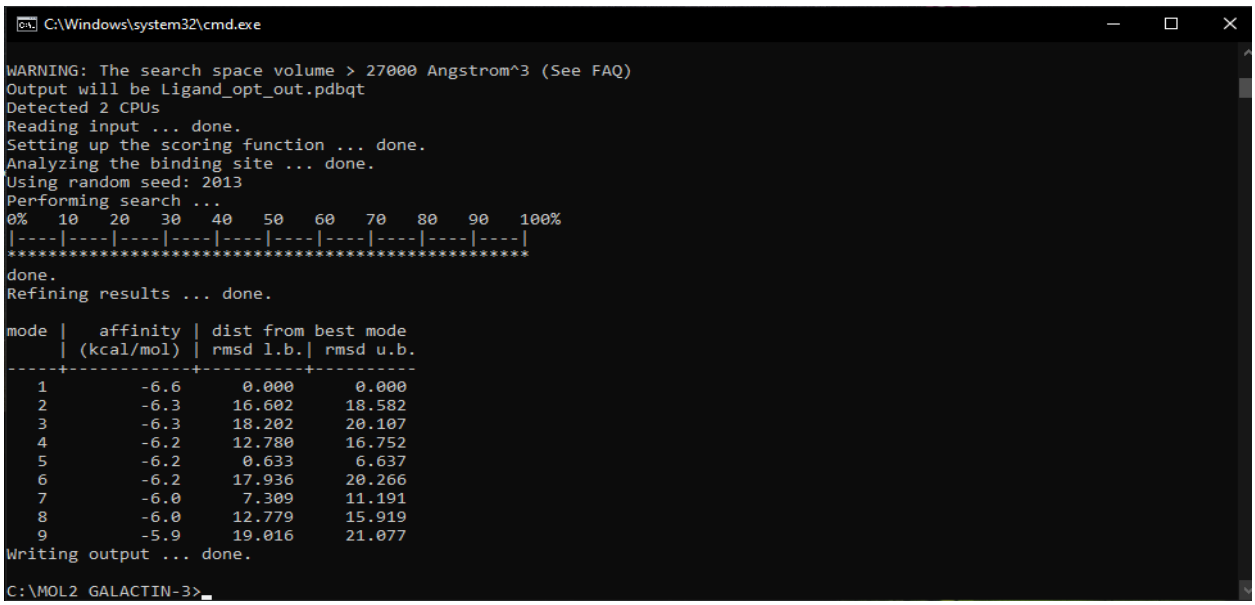
En conclusion, les résultats de cette étude ont permis d'identifier un ensemble de complexes moléculaires prometteurs en tant que cibles thérapeutiques potentielles dans le contexte de la sclérose en plaques, tout en confirmant l'intérêt du docking moléculaire comme outil performant de présélection des interactions biomoléculaires en phase préclinique. Les analyses ont révélé que le complexe PD-1/PD-L1 présentait la stabilité la plus élevée parmi l'ensemble des interactions étudiées, faisant de cette cible une priorité pour le développement de nouveaux inhibiteurs immun modulateurs. Il est suivi, en termes de performance, par les complexes GM-CSF/GM-CSFR et CD147/CYPA, qui ont montré des interactions supérieures à celles des complexes de référence S1P/S1PR1 et IL-17A/IL-17R, suggérant ainsi leur potentiel en tant qu'alternatives ou compléments thérapeutiques.

De son côté, le complexe CXCL12/CXCR4 s'est positionné à un niveau intermédiaire en matière de stabilité, ce qui justifie des investigations supplémentaires dans un contexte immun pathologique élargi. En revanche, les complexes Galectin-3/CD147 et VISTA/VISTA-R ont présenté des interactions moins favorables en termes d'énergie de liaison, bien qu'ils aient conservé des interactions hydrogène et électrostatiques relativement stables, ce qui pourrait néanmoins limiter leur efficacité dans ce cadre thérapeutique.

Cependant, il convient d'interpréter ces résultats avec prudence compte tenu de la simplification des conditions physiologiques dans les simulations et de l'absence de validation expérimentale directe. Il serait donc pertinent de compléter ces données par des analyses de dynamique moléculaire post-docking afin d'améliorer la prédiction de la stabilité des complexes dans des environnements dynamiques. Par ailleurs, l'élargissement de l'étude à des dérivés ou des analogues des molécules testées permettrait de renforcer l'affinité de liaison et d'optimiser la sélectivité biologique. La réalisation d'études expérimentales complémentaires in vitro et in vivo demeure également indispensable pour confirmer la validité des prédictions issues de la modélisation in silico, notamment pour les complexes ayant affiché les meilleures affinités de liaison, à savoir PD-1/PD-L1, GM-CSF/GM-CSFR et CD147/CYPA. Enfin, ces données pourraient contribuer à améliorer les logiciels de modélisation actuels et à actualiser les critères d'évaluation des interactions moléculaires à visée thérapeutique.

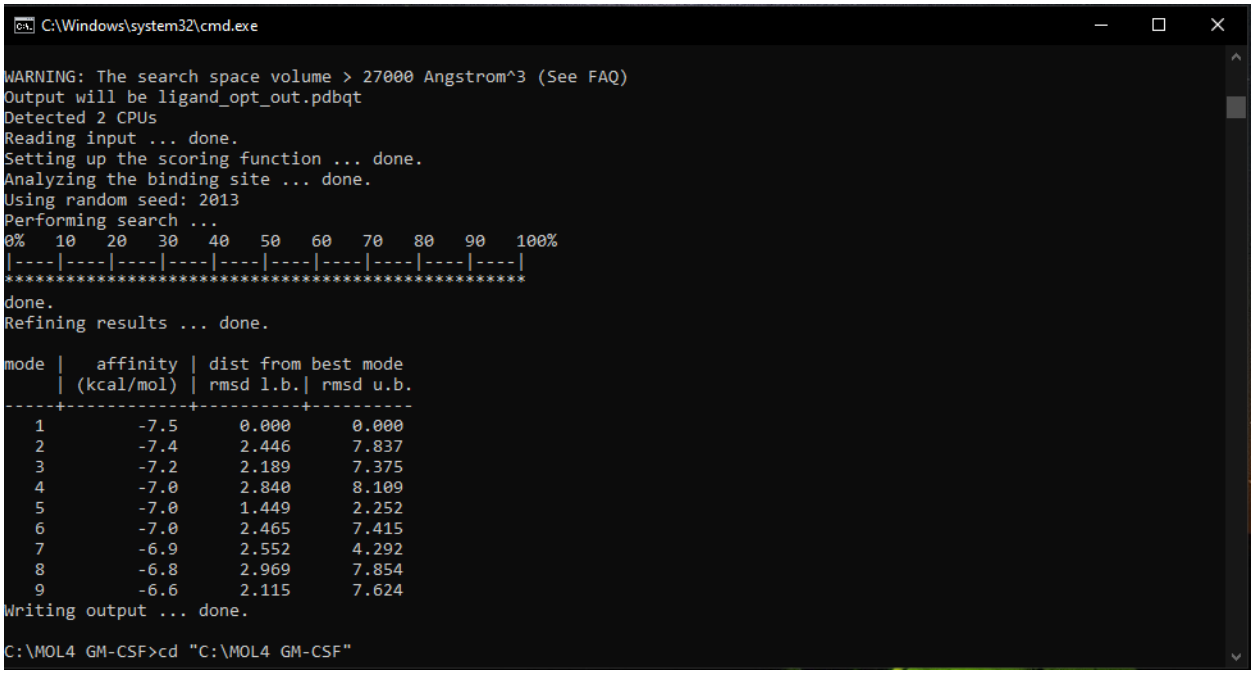
Annexes



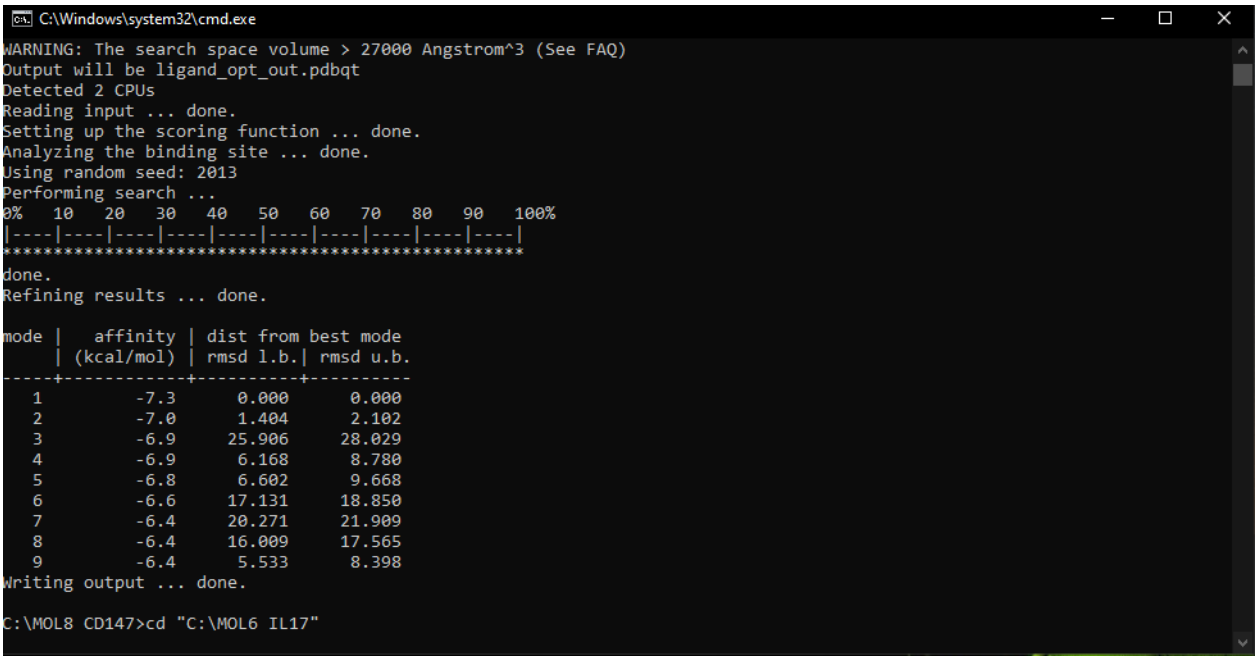


ANNEXES

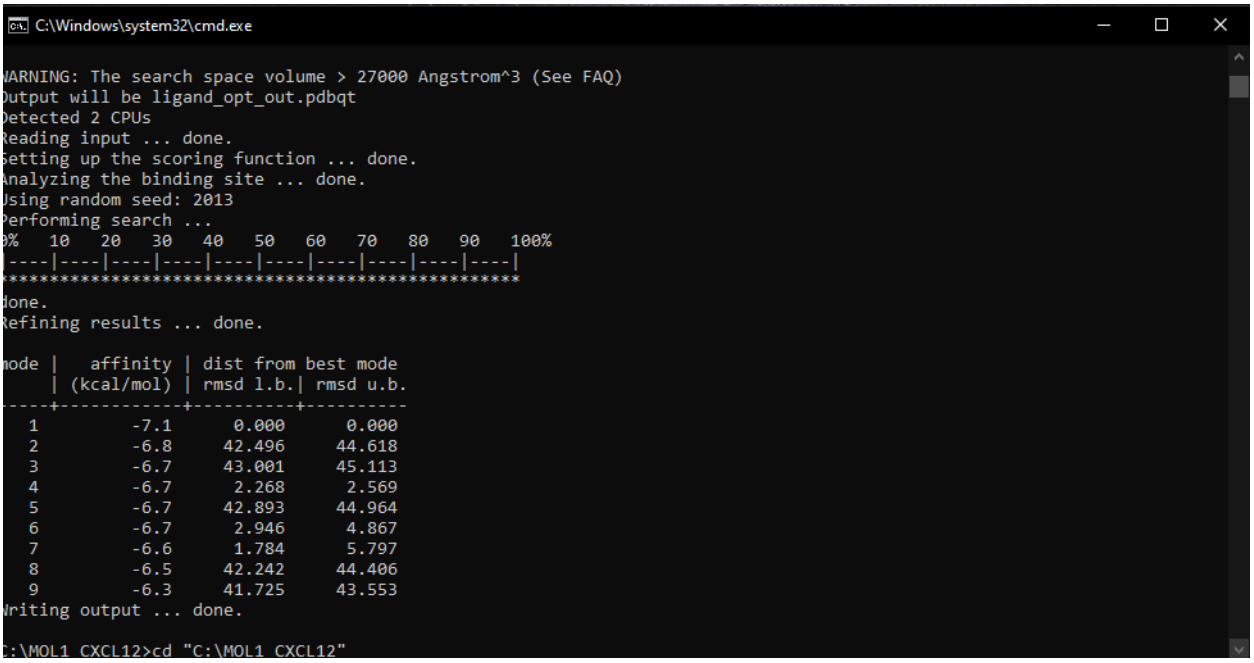
Annexes 01 : Résultat de docking de la Galactine-3 avec cd147



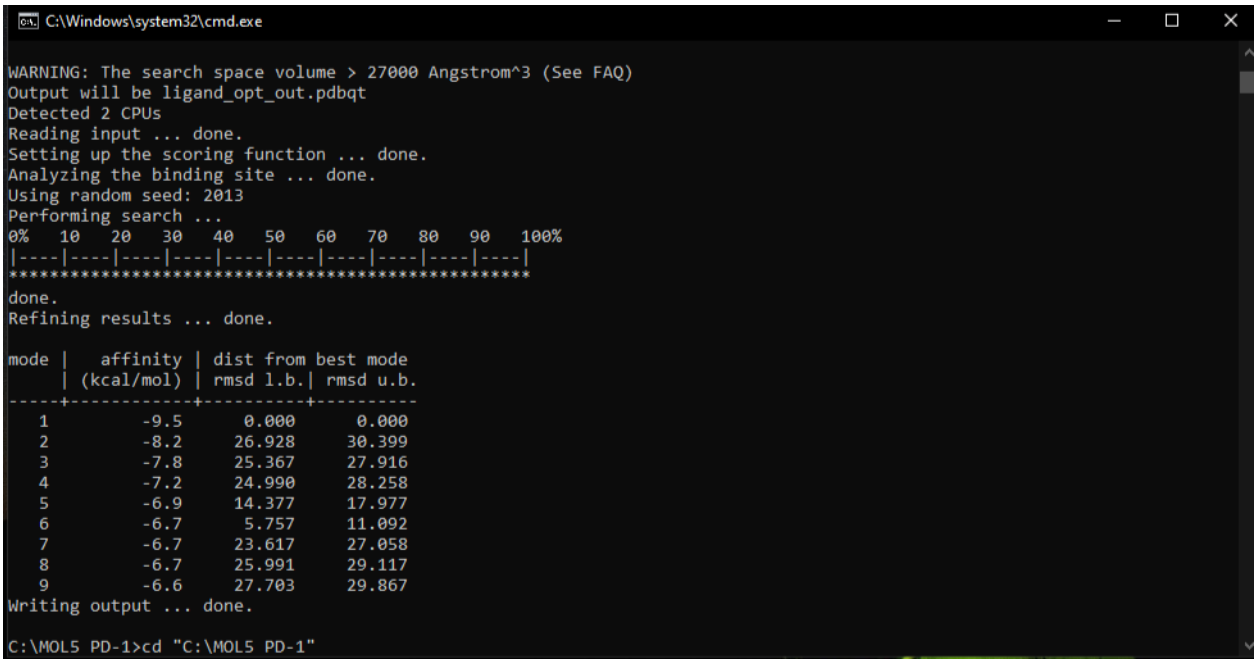
Annexes 02 : Résultats de docking de la GM-CSF avec GM-CSFR.



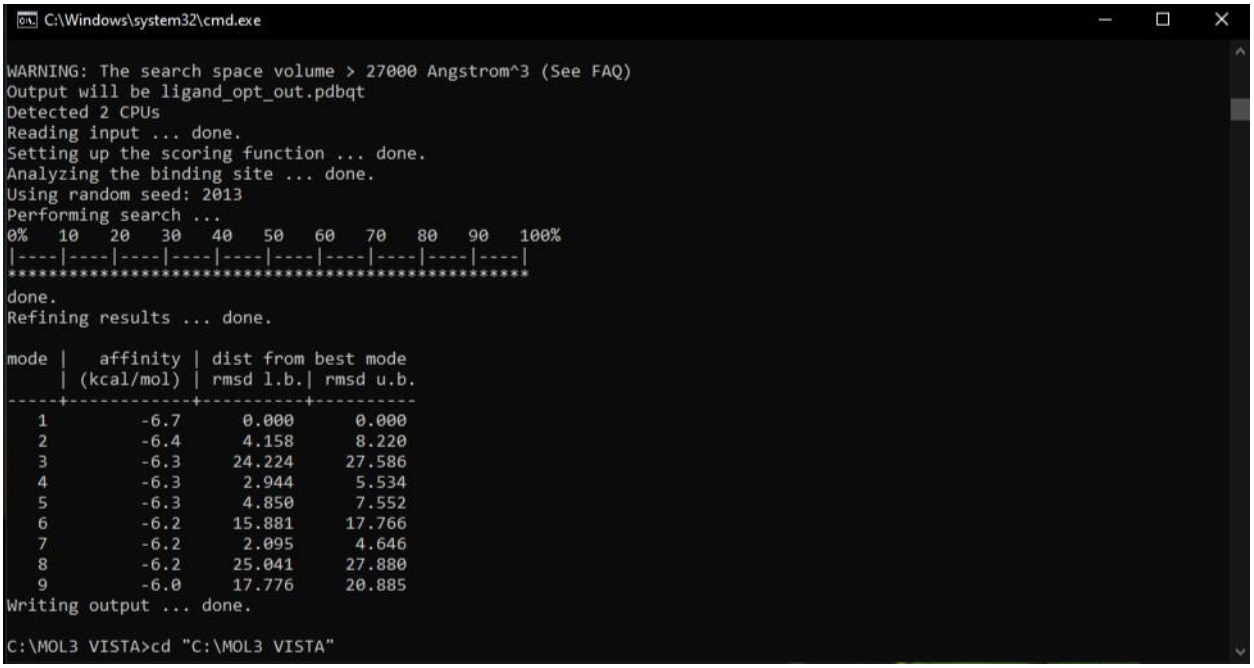
Annexes 03 : Résultats de docking de la CD147avec CYPA



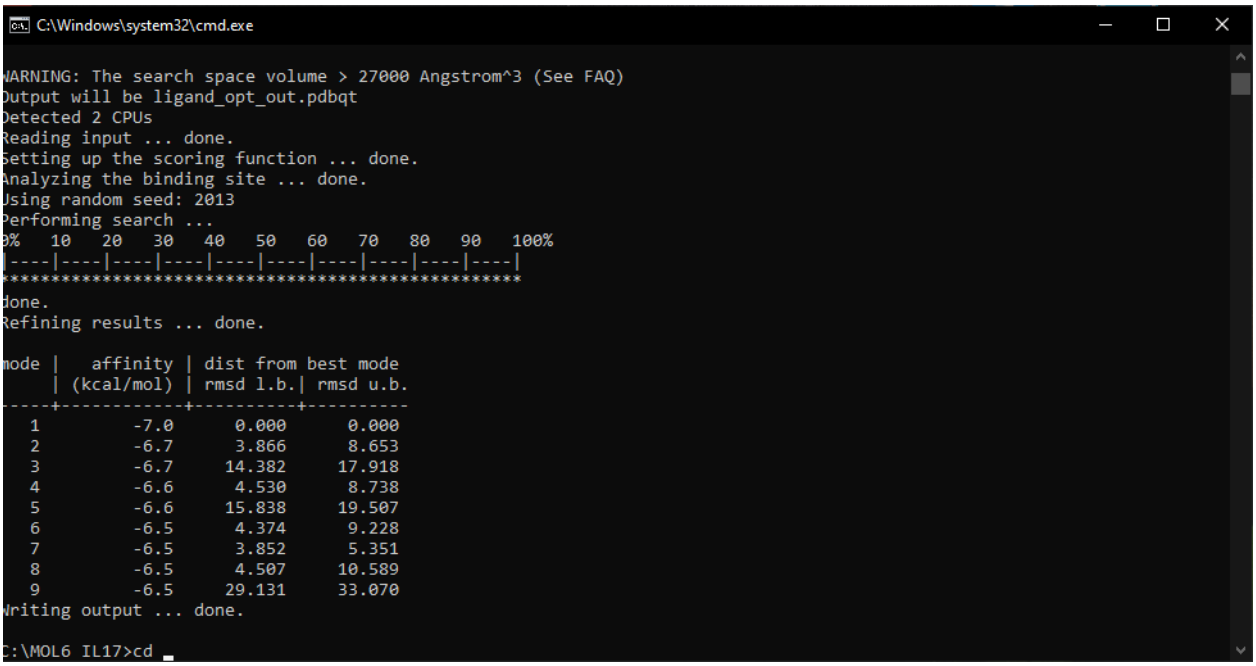
Annexes 04 : Résultats de docking de la CXCL12 avec CXCR4.



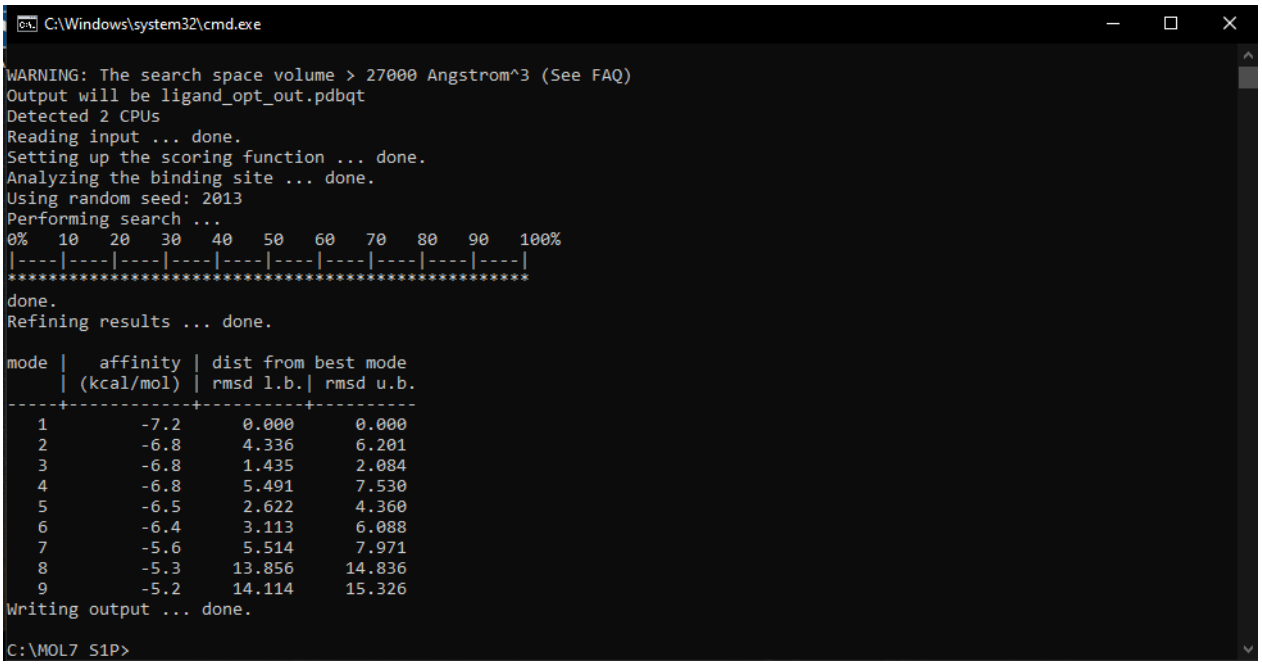
Annexes 05 : Résultats de docking de la PD-1 avec PD-L1



Annexes : 06 Résultats de docking de la VISTA avec VISITA récepteur



Annexes 07 : Résultats de docking de la IL-17 avec IL-17R.



Annexes 08 : Résultats de docking de la S1P avec S1PR1.

Annexes 09 : Comparaison des affinités de liaison et types d'interactions des complexes testés avec les ligands issus de la littérature (tableau personnel, 2025)

Complexe.	Affinité (kcal/mol).	Interaction principales	Affinité S1P/S1PR1 (-7,2kcal/mol).	Affinité IL-17A/IL-17R (-7,0 kcal /mol)	Commentaire de comparaison
Galactine-3/CD147	-6,6	Hydrogéne, électrostatique	Moins affiné	Moins affiné	Affinité correcte mais. Inférieure à celle de S1P/S1PR1 et IL-17/IL-17R
VISTA/VISTA R.	-6,7	Hydrogéne, ioniques	Moins affiné	Moins affiné	Affinité comparable à Galectin-3/CD147, légèrement inférieure aux molécules de Littérature
Cxcl12/cxcr4	-7,1	Électrostatiques, hydrogéne	Equivalente	Supérieure	Affinité presque équivalente à S1P/S1PR1 et supérieure à IL-17/IL-17R
PD-1/PD-L1	-9,5	Hydrogéne, hydrophopes	Supérieux	Supérieure	Affinité nettement supérieure à toutes les molécules comparées, potentiel thérapeutique
GM-CSF/GM-CSFR	-7,5	Hydrogéne, électrostatiques	Supérieux	Supérieure	Affinité meilleure que S1P/S1PR1 et IL-17/IL-17R, interactions stables
CD147/CYPA	-7,3	Hydrophopes, Hydrogéne	Supérieure	Supérieure	Affinité légèrement meilleure que les molécules de littérature

Référence Bibliographique



Référence Bibliographique

A

Accelrys Inc. (2021). Discovery Studio Modeling Environment (Version 21.1.0) [Software]. San Diego: Dassault Systèmes.

B

Bar-Or, A. and Li, R. (2021). Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, mechanisms and therapies. Nature Reviews Immunology, 21(9), 545–558.

Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, 28(1), 235–242.

Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., et al. (2019). Association of initial disease- modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA, 321(2), 175-187.

Buckle, K. L., Leadbitter, K., & Pellicano, E. (2021). First-Hand Accounts of Autistic Inertia. Autism, 25(1), 117–127.

C

Charabati, M., Wheeler, M. A., Weiner, H. L., & Quintana, F. J. (2023). Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. Cell, 186(7), 1309–1327.

Chun, J., Giovannoni, G., & Hunter, S. F. (2021). Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. Drugs, 81(2), 207–231.

Cui, Q. L., et al. (2020). Immuno-metabolic impact of the multiple sclerosis patients' sera on blood-brain barrier function. Journal of Neuroinflammation, 17(1), 1–14.

D

Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis–a review. European Journal of Neurology, 26(1), 27-40.

E

Eberhardt, J. L., Thomas, P. E., & Willson, T. M. (2021). Advances in molecular docking and scoring functions for virtual screening. Nature Reviews Drug Discovery, 20(4), 227-248.

F

Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., et al. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurology, 15(3), 292–303.

Filippi, M. and Rocca, M.A. (2011). MR imaging of multiple sclerosis. Radiology, 259(3), 659–681.

G

Gaffen, S. L., Jain, R., Garg, A. V., & Cua, D. J. (2011). The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. Nature Reviews Immunology, 14(9), 585–600.

Gelfand, J. M., Cree, B. A. C., & Hauser, S. L. (2017). Ocrelizumab and other CD20+ B- cell-depleting therapies in multiple sclerosis. Neurotherapeutics, 14(4), 835-841.

Ghasemi, M., et al. (2022). Anxiety and hippocampal neuronal activity: Relationship and potential mechanisms. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 22(3), 431–449.

H

Hauser, S. L., et al. (2017). Ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 376(3), 209-220.

J

Jacobs, L., et al. (1993). Interferon beta-1b for the treatment of multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, 329(5), 280-285.

Johnson, K. P. (1995). Therapeutic advances in multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine, 343(13), 988–999.

K

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., Li, Q., ... & Bolton, E. E. (2021). PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. Nucleic Acids Research, 49(D1), D1388–D1395.

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery, 3(11), 935–949.

L

Lieu, J., et al. (2019). Evaluating Consistency in Environmental Policy Mixes through Policy, Stakeholder, and Contextual Interactions. Sustainability, 11(6), 1710.

Lines, J. L., Sempere, L. F., Broughton, T., Wang, L., & Noelle, R. J. (2014). VISTA is a novel broad-spectrum negative checkpoint regulator for cancer immunotherapy. Cancer Immunology Research, 2(6), 510–517.

Lubetzki C, Frenay C. (2017). Les formes cliniques de la sclérose en plaques. Rev Neurol (Paris), 173(5), 329-337.

M

Mahad, D., Lassmann, H., and Turnbull, D. (2008). Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis. Neuropathology and Applied Neurobiology, 34(6), 577–589.

Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. Current Computer-Aided Drug Design, 7(2), 146-157.

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry, 30(16), 2785-2791.

Murray, T. (2005). Historical perspective of multiple sclerosis. Journal of the History of Neurosciences, 14(3), 257-268.

N

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. (2000). Multiple sclerosis. N Engl J Med, 343(13), 938–952.

O

Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nature Reviews Neurology, 13(1), 25- 36.

Papeix, C., & Lubetzki, C. (2009). Anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. Med Sci (Paris), 25, 1113-1115.

P

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 354(9), 899-910.

Poser, C. (1994). The Charcot triad and multiple sclerosis. Journal of Neurology, 241(8), 531-533.

Poser, J. (1996). La sclérose en plaques rémittente et ses formes. Revue neurologique, 152(2), 118-124.

Q

Qin, X., et al. (2023). Assessing the Association of Coffee Consumption on the Relationship of Chronic Pain with Depression and Anxiety. Nutritional Neuroscience.

R

Rivers, T., et al. (1935). An experimental allergic encephalomyelitis (encephalomyelitis periaxialis). Archives of Neurology, 34(1), 1-14.

Rommer, P. S., Milo, R., Han, M. H., et al. (2019). Immunological aspects of approved MS therapeutics. Front Immunol, 10, 1564.

S

Sospedra, M., & Martin, R. (2016). Immunology of multiple sclerosis. Annual Review of Immunology, 34, 563-595.

Sterling, T., & Irwin, J. J. (2015). ZINC 15 – Ligand discovery for everyone. Journal of Chemical Information and Modeling, 55(11), 2324–2337.

T

Talmont F., Desguillot F., & L'Haridon J. (2012). Advances in understanding of molecular docking techniques. Journal of Molecular Modeling, 18(3), 789-798.

W

Weber, M. S., Hohlfeld, R., & Zamvil, S. S. (2007). Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. Neurotherapeutics, 4, 647–653.

Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., et al. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Research, 46(D1), D1074–D1082.

Y

Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M., & Steiner, R. E. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. The Lancet, 318(8250), 1063–1066.

Z

Zhang, Q., Li, X., Liu, X., Liu, S., Zhang, M., Liu, Y., Zhu, C., & Wang, K. (2022). The Effect of Non-Invasive Brain Stimulation on the Downregulation of Negative Emotions: A Meta-Analysis. Brain Sciences, 12(6), 786.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
PEOPLE'S DEMOCRATIC REPUBLIC OF ALGERIA
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION AND SCIENTIFIC RESEARCH
جامعة الشهيد الشيخ العربي التبسي
ECHAHID CHEIKH LARBI TEBESSI UNIVERSITY, TEBESSA
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
FACULTY OF EXACT SCIENCES, NATURAL AND LIFE SCIENCES

Département de la biologie appliquée
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Année universitaire 2024/2025

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
(A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)
Nom et prénom : Harbaoui Amer
Régulièrement inscrit (e) : .....
N° de carte d'étudiant : 202034019443
Année universitaire : 2024/2025
Domaine : Sciences de la Nature et de la vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Intitulé : Application du docking Moléculaire pour la mise en évidence de nouveaux inhibiteurs pour le traitement de la sécheresse en plaque

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 20/06/2025

Signature de l'étudiant (e)

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
PEOPLE'S DEMOCRATIC REPUBLIC OF ALGERIA
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION AND SCIENTIFIC RESEARCH
جامعة الشهيد الشيخ العربي التبسي
ECHAHID CHEIKH LARBI TEBESSI UNIVERSITY, TEBESSA
كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
FACULTY OF EXACT SCIENCES, NATURAL AND LIFE SCIENCES

Département de la biologie appliquée
Filière : Sciences Biologiques.
Spécialité : biologie moléculaires et cellulaire.
Année universitaire 2024/2025.

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat
(A joindre obligatoirement avec le mémoire)

Je, soussigné(e)
Nom et prénom : Zeouari Amira.
Régulièrement inscrit (e) : .....
N° de carte d'étudiant : 202034015667.
Année universitaire : 2024/2025.
Domaine : Sciences de la nature et de la Vie.
Filière : Sciences Biologiques.
Spécialité : biologie moléculaire et cellulaire.
Intitulé : .....

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité, je certifie également que je n'ai ni copié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité de plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de refaire sur un sujet différent.
- L'exclusion d'une année de Master.
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 18/06/2025

Signature de l'étudiant (e)