

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

UNIVERSITE de TLEMCCEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers



**Département de Biologie**

# MEMOIRE

Présenté par

**SAHI YAMINA NIHEL  
TERKI HASSAINE NEYLA LATIFA**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER en Biologie**

**«Infectiologie»**

**Thème**

**Les effets antioxydants de la quercétine**

Soutenu le, devant le jury composé de :

Présidente : Mme LOUKIDI Bouchra      Maître de conférences      Université de Tlemcen  
Examineur : Mme BOUAYED AGHA Baya      Maître de conférences      Université de Tlemcen  
Encadreur : Mr BENSENANE Bachir      Maître de conférences      Université de Tlemcen

**Année universitaire 2019-2020**

# Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mr BENSENANE Bachir**, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous fait **Mme LOUKIDI Bouchra** de présider ce jury et d'avoir accepté d'examiner ce travail

Nos remerciements les plus sincères pour Mme BOUAYED-AGHA Baya d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenues de près ou de loin

# Dédicaces

*Avec l'aide de dieu, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :*

- ❖ *A mes très chers **parents** pour leurs sacrifices,*
- ❖ *A mon très cher mari «**fayssal**» ,*
- ❖ *A mes chers frères «**youcef et Arslane**» ,*
- ❖ *A ma chère petite sœur «**Radia**» ,*

*A mes chères cousines «**NOOR EL HOUDA**» et «**SABAA**» ,*

- ❖ *A toute ma famille et ma belle famille ,*
- ❖ *A mes amis sans exception,*
- ❖ *A mon encadreur **Mr Bachir Bensenane**,*

*A mon binôme **Neyla** et toute sa famille*

*A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme  
la réalisation de ce travail.*

*Nihel*

# Dédicaces

*Avec l'aide de dieu, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :*

*A mes parents, en témoignage de ma gratitude pour leur écoute, leur soutien et leurs encouragements dans les moments difficiles, sans vous rien n'aurait été possible, merci pour votre soutien et votre amour que dieu vous procure bonne santé et longue vie.*

*A mes sœurs «Yousra» et «Hanane », mon neveu « Ramzi » et mon beau frère*

*A mes grand parents, mes tantes, mes oncles et toute ma famille*

*A tous mes amis, tout particulièrement « Youssef »*

*A mon encadreur Mr Bachir Bensenane*

*A mon binôme «**Nihel**» et toute sa famille*

*A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail merci pour vos encouragements*

*Neyla*

# *Liste des abréviations*

**ADN** : Acide désoxyribo nucléique

**Al** : Aluminium

**ATP**: Adénosine triphosphate

**Cu<sup>2+</sup>** : Ion cuivrique

**CuSO<sub>4</sub>** : Sulfate de cuivre

**CE50** : Concentration efficace médiane

**DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

**DMSO** : Diméthylsulfoxyde

**ERO** : Espèces réactives d'oxygènes.

**Fe** : Fer

**Fe<sup>2+</sup>** : Ion de Fer ferreux

**Fe<sup>3+</sup>**: Ion de Fer ferrique

**Fe-NTA** : Ferric nitrilotriacetate

**GCL** : Glutamate cystéine ligase

**GR** : Globule rouge

**GSH** : Glutathion réduit

**GSSH** : Disulfure de glutathion

**H<sub>2</sub>O** : Eau

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxyde d'hydrogène

**LMCT** : Ligand to metal charge transfer

**MA** : Maladie d'Alzheimer

**MeOH** : Méthanol

**Mg** : Milligramme

**NADPH** : Nicotinamide adénine diphosphate réduit

**NM** : Nanomètre

**NTA** : Acide nitrilotriacétique

**O<sub>2</sub>** : Oxygène

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Anion superoxyde

**OH<sup>-</sup>** : Anion hydroxyle

**OH·** : Radical hydroxyle

**ON·** : Radical monoxyde d'azote

**ONOO<sup>-</sup>** : La peroxydinitrite

**P450** : Les cytochromes

**RO<sub>2</sub>** : Radical libre

**ROS** : Espèces réactives d'oxygène

**SOD** : Superoxydedismutase

**UV-VIS** : Ultra violet Visible

**Zn** : Zinc

# Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Voie métabolique de l'oxygène et des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Camille et Mireille, 2011).....	6
<b>Figure 2 :</b> Les réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (Favier, 2003).....	7
<b>Figure 3 :</b> Origines et actions des ERO.(Barouki R, Morel Y).....	7
<b>Figure 4 :</b> Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques. (Alain, 2003).....	9
<b>Figure 5 :</b> Structure de base des flavonoïdes (Sandharet al., 2011).....	11
<b>Figure 6 :</b> Structure squelettique de base des flavonoïdes et de leurs classes.....	11
<b>Figure 7 :</b> Structure squelettique des flavones .....	12
<b>Figure 8 :</b> Structure de quercétine (Rzepecka-Stojko et al., 2015) .....	16
<b>Figure 9 :</b> Structure chimique et sources naturelles de quercétine (Alrawaiq1 et Abdullah1, 2014). 17	
<b>Figure 10 :</b> (A) Structure générale des flavonoïdes, (B) Structure chimique de quercétine possèdent 3 sites chélatants. (Dehghan et Khoshkam, 2012). .....	20
<b>Figure 11 :</b> Structure probable de certains complexes quercétine-Fe (Tarahovsky et al., 2014). .....	20
<b>Figure 12:</b> Représentation schématique des complexes (A) quercétine (Quer) et (B) hydratés Quer-Cu avec trois configurations de complexation possibles.....	21
<b>Figure 13:</b> Représentation schématique de la synthèse du complexe Cu-quercétine. ....	24
<b>Figure 14:</b> Méthode de variation continue .....	25
<b>Figure 15:</b> Figure 15:: Spectres UV – vis du ligand quercétine et du complexe Cu quercétine dans le méthanol Bande II de benzoyl cinnamoyle = bande de 256nm l=372nm. .... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
<b>Figure 16 :</b> Réaction entre DPPH et ligand quercétine.....	25
<b>Figure 17 :</b> Activité de piégeage de la DPPH des flavonoïdes étudiés et du standard: -Quercétine, & - Rutine, ▲ -Quercétine 3', 4'OH, ▼ - Catéchine, acide □ -Ascorbique, ◀- Quercétine 3 OH, ▶- Quercétine 3,5 OH, ● Quercétine 5OH. ....	27
<b>Figure 18 :</b> Dépendance du ligand quercétine et concentration complexe de Cu-quercétine dans la DPPH, activités de piégeage évaluées par la diminution de l'absorbance à 515 nm causée par l'ajout de quercétine et de Cu-quercétine .....	35

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> :La distribution nutritionnelle de certains flavonoïdes .....	14
<b>Tableau 2</b> : Complexation de la quercétine par le cuivre à température ambiante.....	23
<b>Tableau 3</b> : Constantes de stabilité des complexes flavonoïdes.....	29



# Sommaire

Introduction.....	1
1 Stress oxydant.....	4
1.1 Origine des espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	4
1.2 Les mécanismes antioxydants.....	8
1.2.1. Antioxydants primaires : .....	8
1.2.2. Antioxydants secondaires.....	9
2 Les flavonoïdes .....	10
2.1 Généralités .....	10
2.2 Classification des flavonoïdes.....	12
2.2.1 Flavones.....	12
2.2.2 Flavonones.....	12
2.2.3 Isoflavonoïdes.....	13
2.2.4 Néoflavonoïdes.....	13
2.2.5 Anthocyanes .....	13
2.2.6 Chalcones .....	13
2.3 Localisation et distribution des flavonoïdes.....	14
2.4 Activités biologiques des flavonoïdes .....	15
3 La quercétine .....	15
3.1 Métabolisme de la quercétine .....	16
3.2 Propriétés pharmacologique de la quercétine.....	17
3.3 Complexe d'ions métalliques avec la quercétine .....	18
4 Analyse expérimentale : .....	23
5 Discussion.....	34
6 Conclusion.....	38

# *Introduction*

Bien que nécessaire pour tous les organismes aérobies, l'oxygène peut se révéler toxique, cette toxicité porte un nom qu'est le stress oxydant.

En fait, tous les organismes consommateurs d'oxygène produisent des radicaux libres, qui sont de petits produits chimiques hautement oxydés au contact de l'oxygène, et nos cellules savent généralement comment éliminer ces radicaux libres. **(Docteur Wilferd Pavageau)**

Le stress oxydatif résulte d'une production excessive de radicaux libres et d'une dégradation des ROS ou du système de défense antioxydant et peut entraîner une augmentation des dommages oxydatifs **(Boots, Haenen et Bast )**. Il est impliqué dans un certain nombre de maladies, dont les maladies cardiaques, respiratoires, neurodégénératives et gastro-intestinales ainsi que le cancer, il a été associé au vieillissement et à la douleur **(Durand et al., 2013 ; Taha et Blaise., 2012)**. En effet, Les antioxydants sont des substances qui inhibent ou ralentissent l'oxydation d'un substrat **(Wainsten, J.)**. Les polyphénols sont des composés chimiques naturels dans les plantes **(Singla et al. 2019)**, depuis les racines jusqu'aux fruits, leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant, ces substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement, ils possèdent un large éventail d'activités biologiques (antibactériennes, anti-cancérogène, anti-inflammatoire, antioxydantes etc...) **(Hynes M,J .,O'Coinceanainn M)**. Malgré ces actions bénéfiques, la plupart des polyphénols ne sont pas facilement absorbés par l'intestin grêle, et ils s'accumulent en petites quantités dans les tissus corporels **(Manachet al., 2004; Surai., 2014)**. Ils comprenant plus de 8000 composés au total, sont divisés en 2 groupes principaux : les non-flavonoïdes et les flavonoïdes **(Singla et al. 2019)**, ces derniers sont les plus abondants.

Les flavonoïdes sont des pigments quasiment universels présents dans le monde végétal. Ils sont, pour certains, responsables de la couleur des fleurs et des fruits. Ils sont divisés en six sous-classes: anthocyanines, isoflavones, flavanones, flavonols, flavones et flavanols **(Simioni et al. 2018 ; Durazzo et coll. 2019 ; Singla et coll. 2019 )**. Les flavonols et les flavones sont les molécules les plus répandues du groupe des flavonoïdes, ils sont bien connus pour être des charognards puissants de radicaux libres. Cette activité biologique importante repose principalement sur les propriétés redox de leurs groupes hydroxylés

phénoliques et sur les relations structurelles entre différentes parties de leur structure chimique. (Mosawy., 2015).

La quercétine, qui fait partie de la sous-classe des flavonols des flavonoïdes, est commune dans la nature et se trouve dans de nombreux aliments tels que les légumes, les fruits et le thé (Ross et Kasum 2002 ; Nishimuro et coll. 2015 ). Elle présente une activité antioxydante à la fois in vitro et in vivo. La quercétine prévient des maladies cardiovasculaires et autres en éliminant les radicaux libres, en inhibant la peroxydation lipidique et d'autres effets antioxydants (Kobori et al. 2009). De plus, elle peut être efficace dans de nombreuses maladies telles que le diabète, les troubles neurologiques et l'obésité (Kelly 2011). La quercétine contient cinq groupes hydroxyles en position 3, 5, 7, 3' et 4' et un groupe carbonyle en quatrième position (Ravichandran et al., 2014), elle possède trois sites chélateurs métalliques possibles qui peuvent interagir avec les ions métalliques (Cornard et Merlin ( 2003 )). En raison de ces caractéristiques, la quercétine forme facilement des complexes avec de nombreux métaux tel que Al (III), Fe (II), Fe (III), Cu (II) ou Zn (II).. (Ravichandran et al., 2014). Cependant, les propriétés de complexation des métaux de cette molécule peuvent contribuer à son activité antioxydante totale. Les ions métalliques qui possèdent une activité redox en tant que cofacteurs pour diverses enzymes sont également cytotoxiques car ils génèrent des espèces réactives de l'oxygène. Généralement, les flavonoïdes empêchent la génération de radicaux libres catalysés par un métal et leurs réactions ultérieures par chélation des ions métalliques en protégeant ainsi des molécules biologiquement actives très importantes du stress oxydatif (Fiorani et al. 2002 ).

Ce travail a pour but d'étudier l'interaction de la quercétine avec les ions métalliques en mesurant l'activité anti-radicalaire par piégeage du radical DPPH•, l'activité antioxydante ainsi que son comportement chélateur.

*Partie*  
*Théorique*

## 1 Stress oxydant

Le stress oxydatif peut gérer le déséquilibre entre la production de radicaux libres et la défense antioxydante du corps, et le premier est biaisé à cet égard. À long terme, cela peut favoriser le développement de diverses pathologies. Par conséquent, dans un souci de prévention, il est nécessaire d'utiliser des outils de haute qualité pour évaluer précisément l'état de stress oxydatif de l'individu afin d'apporter les corrections nécessaires pour optimiser nos capacités de défense antioxydantes et réduire les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres. Au niveau macromoléculaire cellulaire (**Haleng, 2007**)

### 1.1 Origine des espèces réactives de l'oxygène (ERO).

À l'exception de certains organismes anaérobies, l'oxygène (ou dioxygène,  $O_2$ ) est indispensable à la production d'énergie par de nombreuses formes de vie (animaux, plantes, bactéries). Cette production d'énergie (sous forme d'ATP) appelée phosphorylation oxydative se fait notamment par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons présentes dans la membrane interne des mitochondries (**Mazat et Ransac., 2010**). En effet, au cours du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes consécutives(**Figure1**), ce qui peut réduire les intermédiaires, appelés radicaux libres primaires ou espèces réactives de l'oxygène(ERO) (**Camille Migdal\* et Mireille Serres**).

Les radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ (**Figure 1-1**) et le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$ , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote  $NO^{\bullet}$ . D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet ( $O_2$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou le nitro peroxyde ( $ONOOH$ ), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (**Sahnoun et al., 1997 ; Favier., 2003**). L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (**Figure 2**).

La dégradation de ces radicaux est contrôlée par des systèmes de défense, les antioxydants, qui s'adaptent au taux de radicaux présents. Ainsi, la production des radicaux superoxydes est régulée par des métalloenzymes, (**Camille Migdal et Mireille Serres, 2011**) les superoxydes dismutases (SOD) qui est impliquée dans la neutralisation de  $O_2^{\bullet-}$  en le transformant en

peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), évitant ainsi la formation de dérivés plus toxiques comme la peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ) ou le radical hydroxyle ( $HO\cdot$ ) (Afonso et al., 2007)

La réaction de Fenton est définie comme la réaction du fer ( $Fe^{2+}$ ) avec le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Dans cette réaction, des radicaux fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ) et hydroxyle sont produits. Par conséquent, le groupe hydroxyle réagit avec  $H_2O_2$  pour produire du superoxyde ( $O_2^-$ ) (Figure 1). Le superoxyde réagit alors à nouveau avec  $H_2O_2$  pour former des radicaux hydroxyle et des anions hydroxyle ( $OH^-$ ); cette partie de la réaction est appelée «réaction de Haber Weiss» (Das et al., 2015).

Les ERO peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l' $O_2$  et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ERO. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'ERO, mais dont l'intensité demeure controversée (voir plus loin). D'autres activités enzymatiques fournissent aussi des ERO, notamment les NADPH oxydases au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques. Ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'ERO (figure3) (Barouki R, Morel Y)

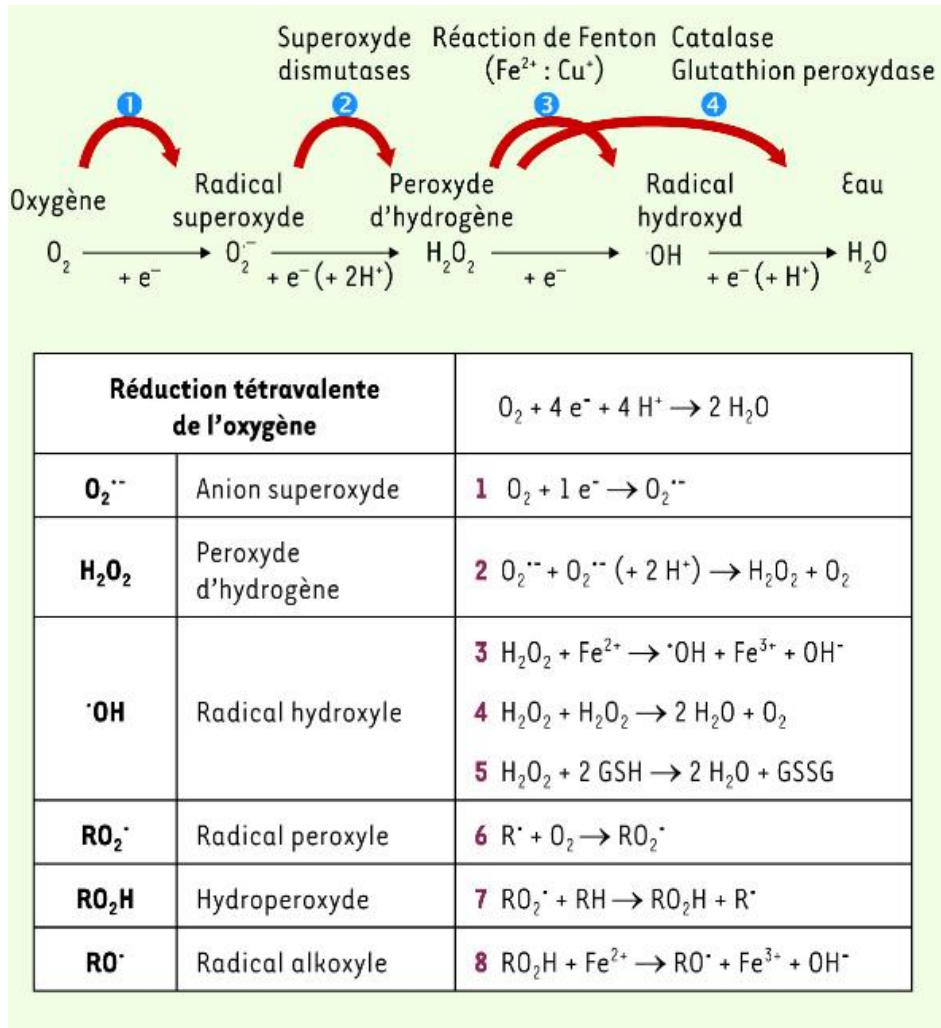


Figure 1: Voie métabolique de l'oxygène et des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Camille et Mireille, 2011).



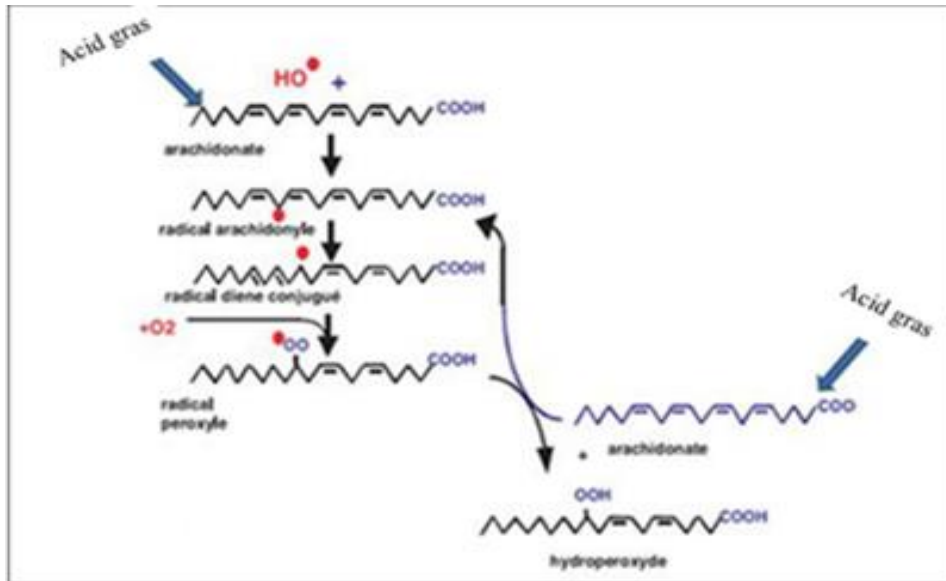


Figure 2 : Les réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (Favier, 2003)

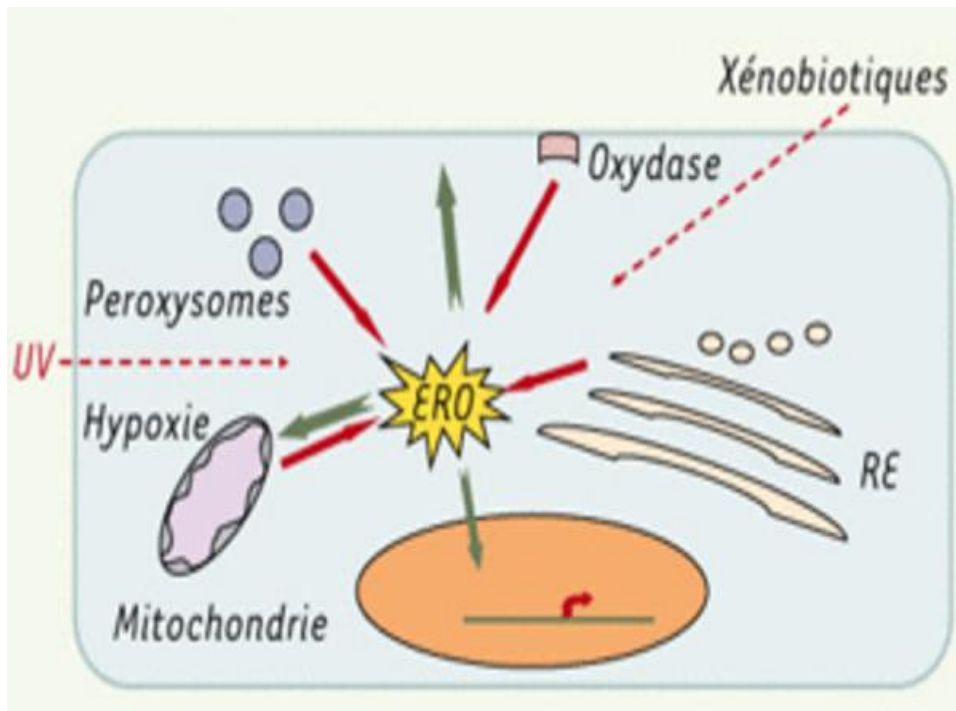


Figure 3 : Origines et actions des ERO. (Barouki R, Morel Y)

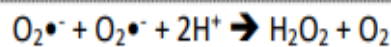
## 1.2 Les mécanismes antioxydants

Les antioxydants constituent un système de protection capable de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ROS. Ils sont présents sous de nombreuses formes et peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination (antioxydants primaires et secondaires). **(Wainsten , J. (2009))**

### 1.2.1. Antioxydants primaires :

Ce sont les principaux antioxydants, en effet la cellule est pourvue d'enzymes antioxydants qui sont des systèmes de défense très efficaces puisque ces enzymes ont la propriété de pouvoir réaliser un travail de façon permanente. Cette ligne de défense est constituée de superoxyde dismutase (SOD), de catalase et de peroxydase **(Sahnoun et al., 1998)**.

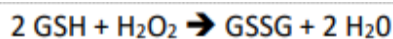
Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloenzymes (ce sont des enzymes utilisant des métaux comme cofacteurs). Il s'agit d'une des premières lignes de défense contre les ERO **(Johnson, F.Andgiulivi,C)**.



Les catalases sont localisées dans les peroxysomes et leur cible principale est le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Leur activité est coordonnée avec la concentration en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **(Lehucher-Michel M. P, Legards J. F., Delubac O., Stocker P., Durand P., Prost M. (2001))**



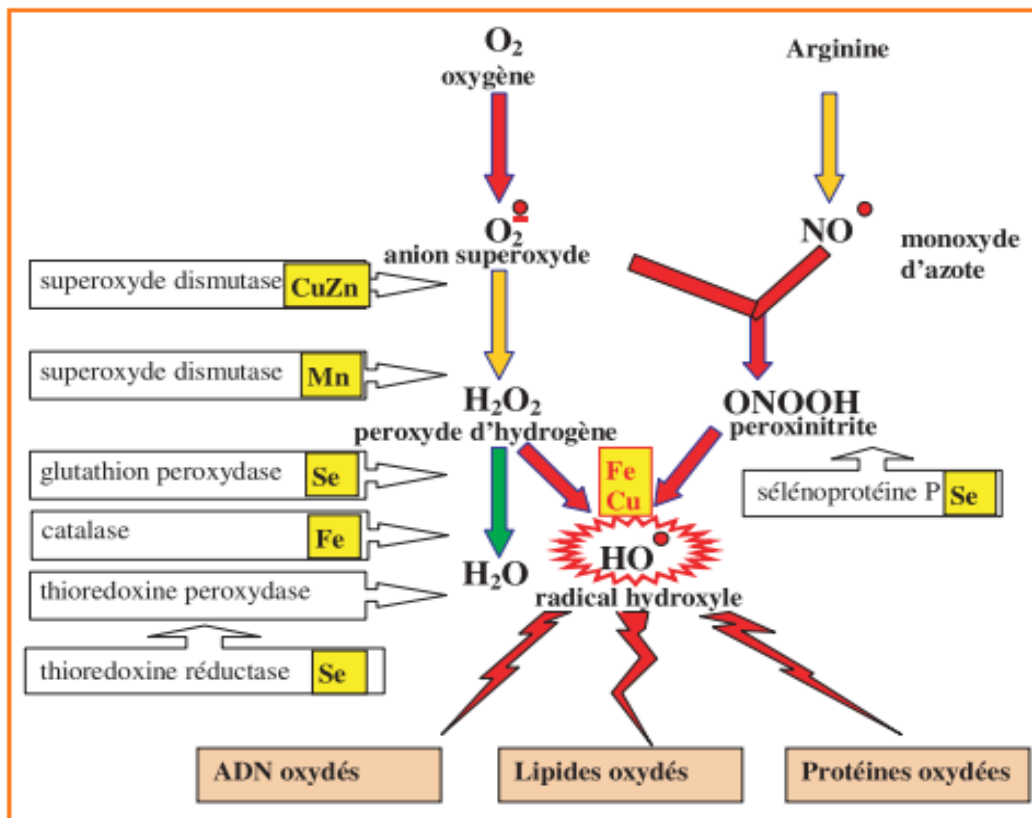
Les glutathions peroxydases permettent de réduire H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O en parallèle de l'oxydation du glutathion. **(Thérond P. (2003))**



Ces enzymes antioxydantes permettent l'élimination des radicaux libres primaires, de ce fait elles préviennent la formation de radicaux libres organiques à partir des lipides membranaires notamment et contribuent donc à la protection des membranes de la peroxydation lipidique **(Dacosta, 2003)**.

### 1.2.2. Antioxydants secondaires :

Ce sont des molécules exogènes, contrairement aux enzymes antioxydantes, une molécule d'antioxydant piège un seul radical libre. Pour pouvoir fonctionner à nouveau, cette molécule d'antioxydant doit donc être régénérée par d'autres systèmes. La détoxification passive ou dernière ligne de défense permet de réduire les radicaux libres qui ont réussi à franchir les deux premières barrières. On y retrouve les molécules antioxydantes telles que le bêta-carotène, l'acide L-ascorbique, l'alpha-tocophérol, les composés phénoliques ainsi que les flavonoïdes ,... etc. Elles peuvent stabiliser les membranes en diminuant leur perméabilité et elles ont également une capacité de lier les acides gras libres (**Atukeren et Yigitoglu, 2013**).



**Figure 4 :** Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques. (Alain, 2003)

## 2 Les flavonoïdes

### 2.1 Généralités

Les flavonoïdes sont une classe importante de produits naturels ; en particulier, ils appartiennent à une classe de métabolites secondaires végétaux à structure polyphénolique, largement présents dans les fruits, les légumes et certaines boissons. Ils ont divers effets biochimiques et antioxydants favorables associés à diverses maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer (MA), l'athérosclérose, etc.

Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux. On les trouve, d'une manière très générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits et aussi dans le miel. Aussi, ils varient quantitativement et qualitativement selon le stade de développement du végétal **(Fritch et Griesbach, 1975)**.

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone. Ce dernier est constitué de deux cycles en C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3, on parle alors de chalcones. Ces dernières représentent le précurseur commun de tous les autres flavonoïdes **(Heller et Forkmann 1993, Griesbach 1996, Hashimoto et al. 2004)**. La chalcone est métabolisée sous l'action de la chalcone isomérase en flavanone : naringénine. C'est sur cette dernière qu'agit ensuite la flavone synthase ou la (2S)- flavanone3-hydroxylase pour donner les flavones : apigénine, dihydroflavonol et (2R-3R)- dihydrokaempférol respectivement. Les deux enzymes citées fonctionnent différemment : la première introduit la double liaison entre les carbones 2 et 3, tandis que la deuxième catalyse l'hydroxylation du C3. Le dihydroflavonol en présence de la flavonol synthase ou la dihydroflavonol-4- reductase, se métabolise en flavonol, kaempférol ou en flavan-3,4-diol et leucoanthocyanidol respectivement **(Ono et al 2006, Seeram et al. 2006)**.

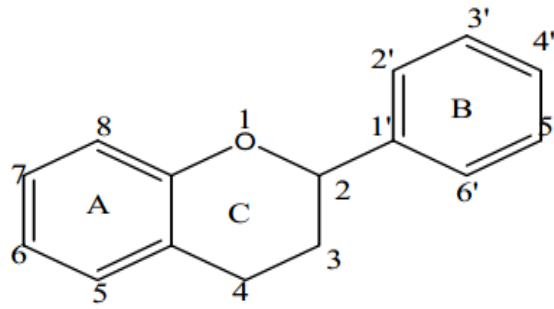


Figure 5 : Structure de base des flavonoïdes (Sandharet al., 2011).

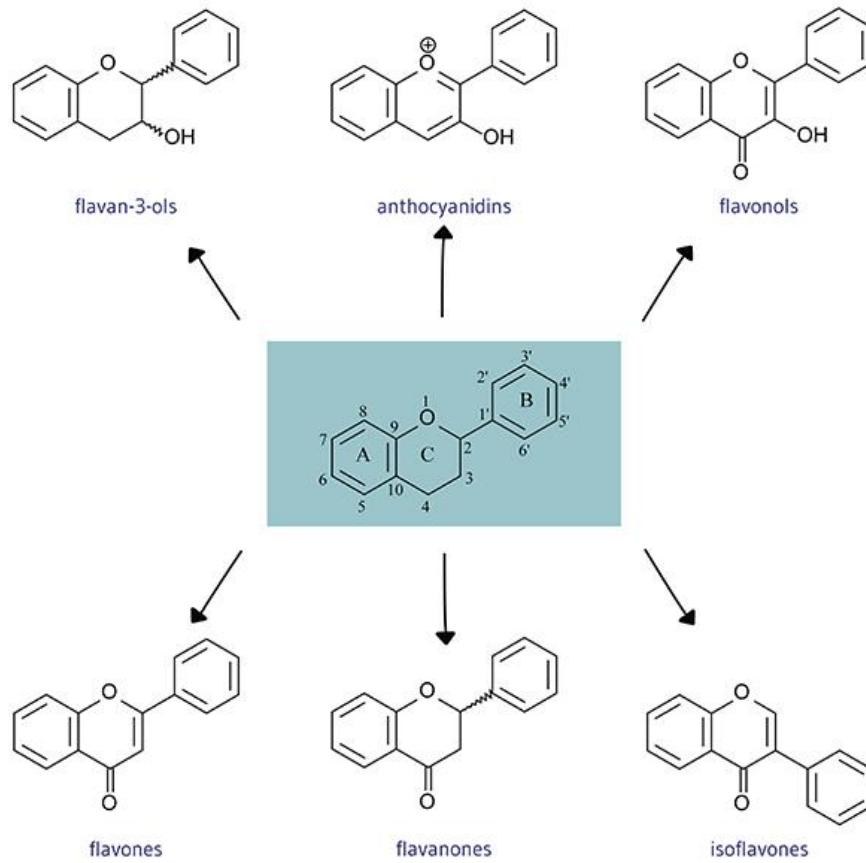


Figure 6 : Structure squelettique de base des flavonoïdes et de leurs classes.

## 2.2 Classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent être subdivisés en différents sous-groupes en fonction du carbone de l'anneau C sur lequel l'anneau B est attaché et du degré d'insaturation et d'oxydation de l'anneau C (**Manach C, Scalbert A, Morand C et al**)

- ✓ Isoflavones : dans lesquels l'anneau B est lié en position 3 à l'anneau C
- ✓ Néoflavonoïdes : Ceux dans lesquels l'anneau B est lié en position 4
- ✓ Tandis que ceux dans lesquels l'anneau B est lié en position 2 peuvent être subdivisés en plusieurs sous-groupes sur la base des caractéristiques structurales de l'anneau C. Ces sous-groupes sont: les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavanonols, les flavanols ou catéchines, les anthocyanes et les chalcones

### 2.2.1 Flavones

- **Caractéristiques** : ils diffèrent des flavonols que par l'absence d'hydroxylation en position 3 sur le cycle C.
- **Ils sont présents dans** : le céleri, le persil et l'artichaut et en conséquence, leur apport alimentaire est très faible
- **Dans la famille des flavones on distingue** : l'apigénine et la lutéoline

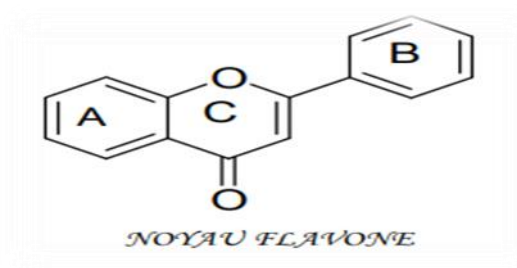


Figure 7 : Structure squelettique des flavones

### 2.2.2 Flavonones

- **Caractéristique** : Les flavonones sont des composés anti-radicalaires, le noyau FLAVONE est lui-même un dérivé du noyau FLAVANE de base.
- **Ils sont présents** : généralement dans tous les agrumes tels que les oranges, les citrons et les raisins
- **La famille des flavanones** : L'hespéritine, la naringénine et l'ériodictyol
- **Fonctions** : Les flavonones sont associés à un certain nombre d'avantages pour la santé en raison de leurs propriétés (**Iwashina T**)

### 2.2.3 Isoflavonoïdes

- **Caractéristique** : Les isoflavonoïdes sont un sous-groupe important et très distinctif de flavonoïdes. Les isoflavonoïdes ne bénéficient que d'une distribution limitée
- **Ils sont présents dans** : le règne végétal, le soja et d'autres plantes légumineuses. Certains isoflavonoïdes ont également été signalés comme étant présents dans les microbes.
- **Fonctions** : ils jouent un rôle important en tant que précurseurs du développement des phytoalexines lors d'interactions avec les microbes végétaux et présentent un énorme potentiel pour combattre un certain nombre de maladies. **(Mathies A, Clavel T, Gùtschow M, et al.)**

### 2.2.4 Néoflavonoïdes

- **Caractéristiques** : Les néoflavonoïdes sont une classe de composés polyphénoliques. Alors que les flavonoïdes ont un squelette 2-phénylchromén-4-one, les néoflavonoïdes ont un squelette 4-phénylchromène sans substitution de groupe hydroxyle en position 2.
- **Ils sont présents dans** : le calophyllolide de graines, et on le trouve également dans l'écorce et le bois de la plante endémique sri-lankaise **(M, Tanaka T, Hamada K et al.)**.

### 2.2.5 Anthocyanes

- **Caractéristiques** : Leur couleur dépend du pH et également de la méthylation ou de l'acylation au niveau des groupes hydroxyle sur les cycles A et B.
- **La famille des Anthocyanes** : La cyanidine , la delphinidine, la malvidine, la pélargonidine et la peonidine
- **Ils se produisent** principalement dans les couches cellulaires externes de divers fruits tels que les : les cassis, les raisins rouges et les fraises.
- **Fonction** : Sont des pigments responsables des couleurs des plantes, des fleurs et des fruits. **(Giusti M & Wrolstad R)**.

### 2.2.6 Chalcones

- **Caractéristiques** : Ils sont caractérisés par l'absence de " cycle C " de la structure du squelette, les chalcones et leurs dérivés ont suscité une attention considérable en raison de nombreux avantages nutritionnels et biologiques.

- **La famille des chalcones** : la phloridzine, l'arbutine, la phlorétine et la chalconaringénine.
- **Ils sont présents dans** : les tomates, les poires, les fraises, et certains produits du blé. (Hertog MG, Hollman PC et Van De PB).

### 2.3 Localisation et distribution des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont largement abondants dans les feuilles de légumes (salade, choux, épinards, etc), ainsi que dans les téguments externes des fruits. (Justen, 1998). Ces éléments font partie intégrante de notre alimentation quotidienne 1-2 g / jour. La consommation moyenne de flavonols et de flavones s'est avérée être de 23 mg / jour, parmi lesquels la quercétine, un flavonol qui a contribué à 16 mg / jour (Heim et al., 2002).

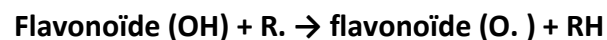
**Tableau 1** : La distribution nutritionnelle de certains flavonoïdes

<b>Flavonoïdes</b>	<b>Aliments</b>
<b>Flavanones</b>	
naringénine	fruits du genre <i>citrus</i>
<b>Flavones</b>	
chrysin	peau des fruits
apigénine	persil, thym, romarin, céleri
lutéoline	persil, céleri
<b>Flavonols</b>	
kaempférol	radis, brocoli, thé noir
quercétine	oignon, pomme, olive, vin rouge, tomate
myricétine	canneberge, vin rouge
<b>Flavan-3-ols</b>	
épicatéchine	thé vert, thé noir
catéchine	thé vert, thé noir
épigallocatechine	vin rouge
<b>Anthocyanidols</b>	
cyanidol	cassis, myrtilles
malvidol	raisins, fraises, cassis
apigénidol	framboises, fraises



## 2.4 Activités biologiques des flavonoïdes

Comme cela a été démontré dans de nombreux travaux, les flavonoïdes sont des molécules de défense contre les organismes pathogènes, leurs propriétés ont été exploitées pour leur potentiel en thérapeutique contre les microorganismes. On leur reconnaît des activités antivirales, anti-tumorales, anti-inflammatoires, antiallergiques et anticancéreuses. Les propriétés des flavonoïdes les mieux décrites sont leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles (OH·), anions superoxydes (O<sub>2</sub>·-) et radicaux peroxylipidiques (**Cao G, Sofic, E, Prior RL (1997)**), selon la réaction suivante :



Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles (OH·). (**Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, et al. (2001) ; Rice-Evans CA, Miller NJ (1996)**).

Plusieurs études montrent que Les flavonoïdes sont des inhibiteurs enzymatiques à l'égard de l'aldose réductase (**Nakai N, Fujii Y, Kobashi K, et al. (1985)**), de la phospholipase A2 et des enzymes de l'inflammation : la cyclooxygénase et la lipo-oxygénase (**Yeon SC, Hyon GJ, Kun HS, et al. (2001)**)

## 3 La quercétine

La quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) appartient à la famille des flavonoïdes qui ne peuvent pas être produits dans le corps humain (**Lakhanpal P, Rai DK**), des pigments qui donnent la coloration aux fleurs, aux fruits et aux légumes (**Ji et al., 2015**). En outre, La quercétine possède diverses propriétés biologiques, notamment des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirales, anti-radicalaires, gastroprotectrices et immunomodulatrices (**Anand David et al., 2016 ; Massi et al., 2017.**) et d'autres applications thérapeutiques, qui intéressent les industries pharmaceutique, cosmétique et alimentaire (**Biler et al.**)

### 3.1 Métabolisme de la quercétine

La quercétine se présente sous forme de glycoside (avec des sucres liés) (Kelly 2011) ou sous forme d'aglycone (sans sucres liés), ce dernier a une faible solubilité dans l'eau par rapport au glycoside de quercétine et une bonne solubilité dans l'alcool et l'huile (Li et al. 2016). Cependant, la liaison avec un groupe sucrier améliore l'absorption intestinale (Mendoza et Burd., 2011). Ces métabolites sont introduits dans le tube digestif, ensuite transportés vers le foie par les vaisseaux sanguins et subit une sulfatation et méthylation (Terao, Kawai et Murota) par des enzymes de biotransformation à la suite du métabolisme secondaire (Boots, Haenen et Bast). Les composés conjugués de quercétine peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (Wang et al. 2016). Le principal métabolite de la quercétine, est transporté vers les tissus cibles via le plasma pour exercer leur activité biologique (Kawabata, Mukai et Ishisaka).

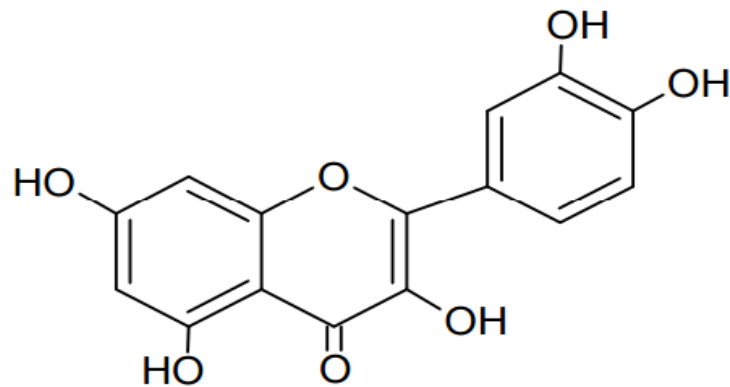


Figure 8 : Structure de la quercétine (Rzepecka-Stojko et al., 2015)

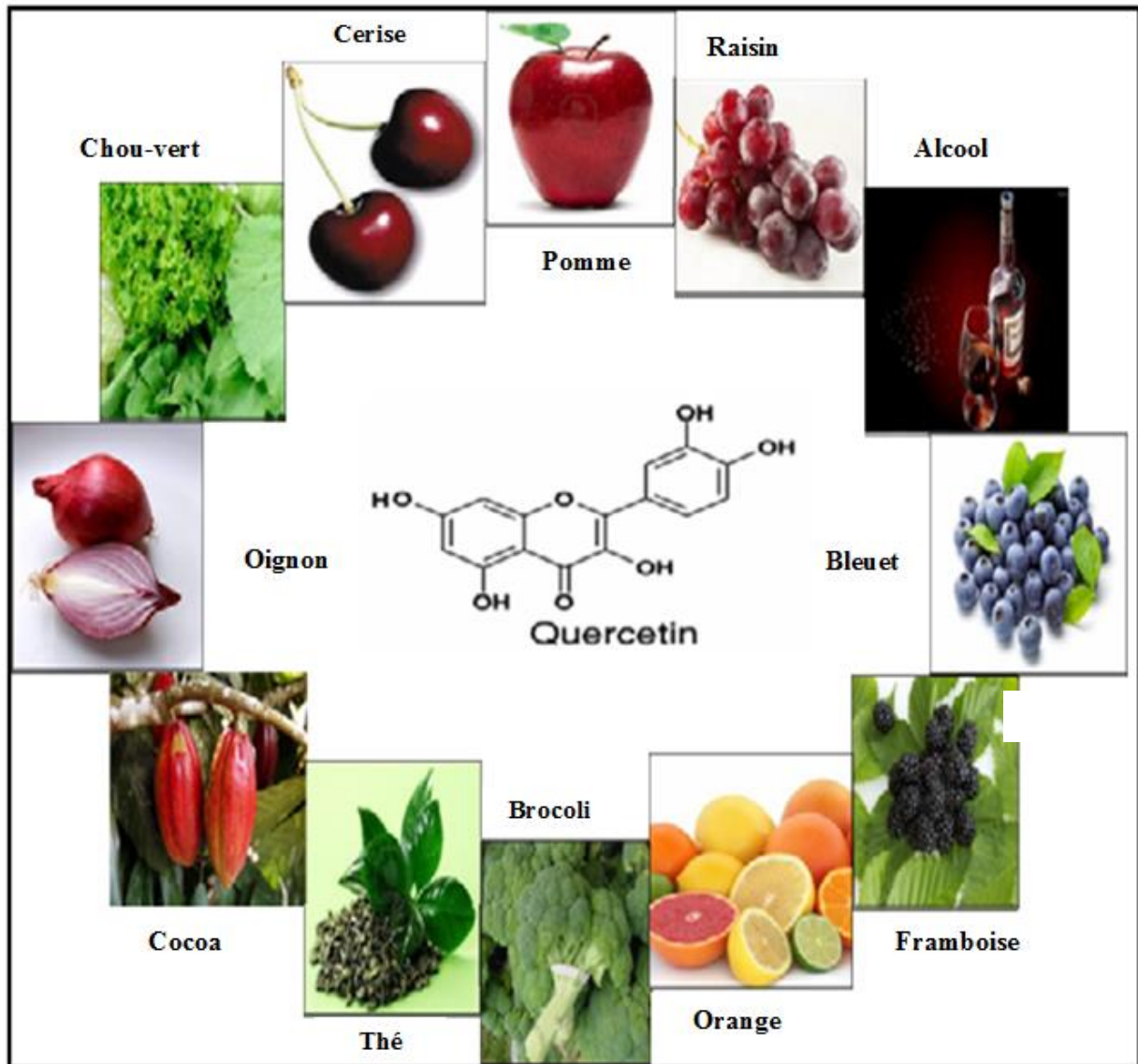


Figure 9 : Structure chimique et sources naturelles de la quercétine (Alrawaiq1 et Abdullah1, 2014).

### 3.2 Propriétés pharmacologique de la quercétine

La quercétine est rapportée comme substance bioactive avec des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antihypertensives, antiobésité, antihypercholestérolémiques, antiathérosclérotiques, anticancéreuses et antitumorales (David, Arulmoli et Parasuraman; Li et coll.), en raison de sa structure chimique spécifique, elle présente des effets protecteurs complets contre le stress oxydatif engendré par les espèces réactives d'oxygène (ERO) (Boots, Haenen et Bast).

La propriété antioxydante de la quercétine est due au groupe catéchol dans le cycle bêta et au groupe -OH en position 3 des cycles A et C (Heijnen et al.), elle présente des effets protecteurs complets contre l'oxydation des lipides, des fragments de lipoprotéines

(**Sakanashi et al.**) ainsi que la protection des érythrocytes et des dommages causés par le tabagisme (**Begum AN, Terao J.**)

La quercétine permet à la fois l'expression et l'activité des enzymes antioxydantes qui jouent un rôle clé dans la diminution du stress oxydatif et de ses conséquences telles que la glutamate cystéine ligase (GCL), qui est nécessaire pour la synthèse du glutathion (GSH), ce dernier est le principal antioxydant dans notre corps (**Alrawaiq et Abdullah., 2014**).

La quercétine, également connue sous le nom de chélateur du fer efficace, protège les cellules contre les dommages oxydatifs causés par une surcharge en fer. L'effet anti-cancérigène de la quercétine est associé à l'effet chélatant du fer ainsi qu'à son effet antioxydant (**Xiao et al. 2018**).

Des études montrent que la supplémentation en quercétine peut favoriser des effets antiviraux (**Uchide N, Toyoda H**) prometteurs dans l'inhibition des polymérases (**Mori A, Tawata S**), des protéases (**Sathiyamoorthy P, et al.**), de la transcriptase inverse (**Spedding G, Ratty A**), de la suppression de l'ADN gyrase et de la liaison aux protéines de capsid virales (**Cushnie TP ; Luini M, Romero E**) et que ces effets thérapeutiques peuvent être augmentés par la co-administration de vitamine C. De plus, en raison de leur absence d'effets secondaires sévères, nous suggérons fortement l'administration combinée de ces deux composés à la fois pour la prophylaxie et le traitement précoce des infections des voies respiratoires, qui sont aussi efficaces pour maîtriser cette nouvelle forme de coronavirus **COVID-19** (**Colunga Biancatelli, R. M. L et all .2020**).

### 3.3 Complexe d'ions métalliques avec la quercétine

Parmi les différents complexes, les complexes d'ion de métal-quercétine ont été les plus largement étudiés, suivis par la Morine. La plupart des complexes d'ion de métal-flavonol ont révélé présenter une activité antimicrobienne (**Selvaraj et al., 2014**). Les flavonoïdes antioxydants semblent être une combinaison de réactions directes avec les radicaux libres et des propriétés de chélation responsables de la production d'ERO (**Perron et Brumaghim, 2009**). En général, le processus de chélation métal- flavonoïde a été principalement attribué au nombre et à la position des groupes hydroxyles phénoliques de la structure cyclique de base du flavonoïde. La présence de groupes hydroxyles phénoliques dans les positions 3 ou 5 à proximité d'un groupe carbonyle (C = O) favorise généralement la formation de complexes

avec des ions métalliques impliquant ces groupes (**Selvaraj et al., 2014; Perron et Brumaghim, 2009**).

L'activité biologique de la quercétine affecte la présence d'ions métalliques. En raison des groupes hydroxyles présents dans sa structure, ces derniers sont capables de former des complexes avec des ions de métaux divers (Fer, Cuivre etc...). La quercétine possède trois sites chélateurs métalliques possibles qui peuvent interagir avec les ions métalliques (**Cornard et Merlin 2003**). La stabilité des sites chélatants et de ces complexes métalliques sont fortement dépendantes des propriétés des ions métalliques et du pouvoir chélatant de flavonoïde (**Liu et Guo, 2015; Symonowicz et Kolanek, 2012**). Le fer et le cuivre sont des métaux d'importance biologique impliqués dans de nombreux phénomènes de transport (dioxygène) et de transfert d'électrons (**Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S**). Dans des conditions fortement acides où le Fe III est un oxydant puissant, la quercétine réduit rapidement jusqu'à 7 équivalents de Fe III sans la participation du dioxygène. Dans des conditions légèrement acides (pH≈5), la quercétine se lie rapidement aux ions de fer sans auto-oxydation simultanée. Dans des conditions neutres, la quercétine se lie encore plus rapidement aux ions de fer et de cuivre (**Mira L, Fernandez MT, Santos M, Rocha R, Florencio MH, Jennings KR**). Après la complexation, la quercétine est oxydée par le dioxygène (autoxydation) par des mécanismes distincts (**Zhang L, Bandy B, Davison AJ**).

Dans le cas des ions fer, les complexes sont relativement inertes et réagissent avec le dioxygène encore plus lentement que la quercétine libre. L'ajout d'EDTA inhibe la liaison fer-quercétine et favorise l'autoxydation de la quercétine (**Hynes MJ, Coinceanainn MO**.)

Dans le cas d'ions de cuivre, les ions thermodynamiquement complexés et stables s'autoxydent rapidement, la réduction de Cu II par la quercétine étant l'étape susceptible de déterminer la vitesse. L'addition d'EDTA inhibe la liaison cuivre-quercétine et l'autoxydation de la quercétine (**Kamau P, Jordan RB**.)

Les complexes de flavonoïdes avec des ions métalliques différents sont rapportés pour réduire de manière significative la toxicité de l'ion métallique à la fois in vitro et dans des conditions in vivo (**Liu et Guo, 2015**)

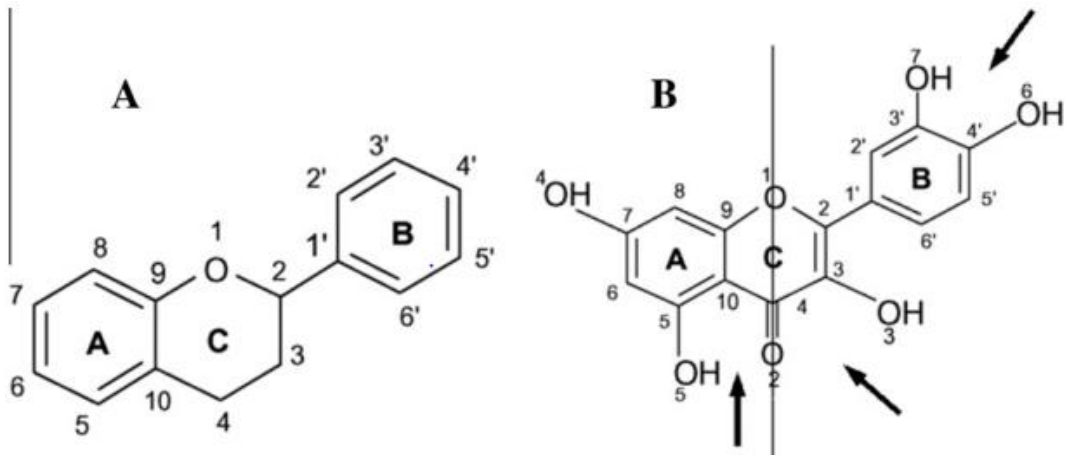


Figure 10 : (A) Structure générale des flavonoïdes, (B) Structure chimique de quercétine possédant 3 sites chélatants. (Dehghan et Khoshkam, 2012).

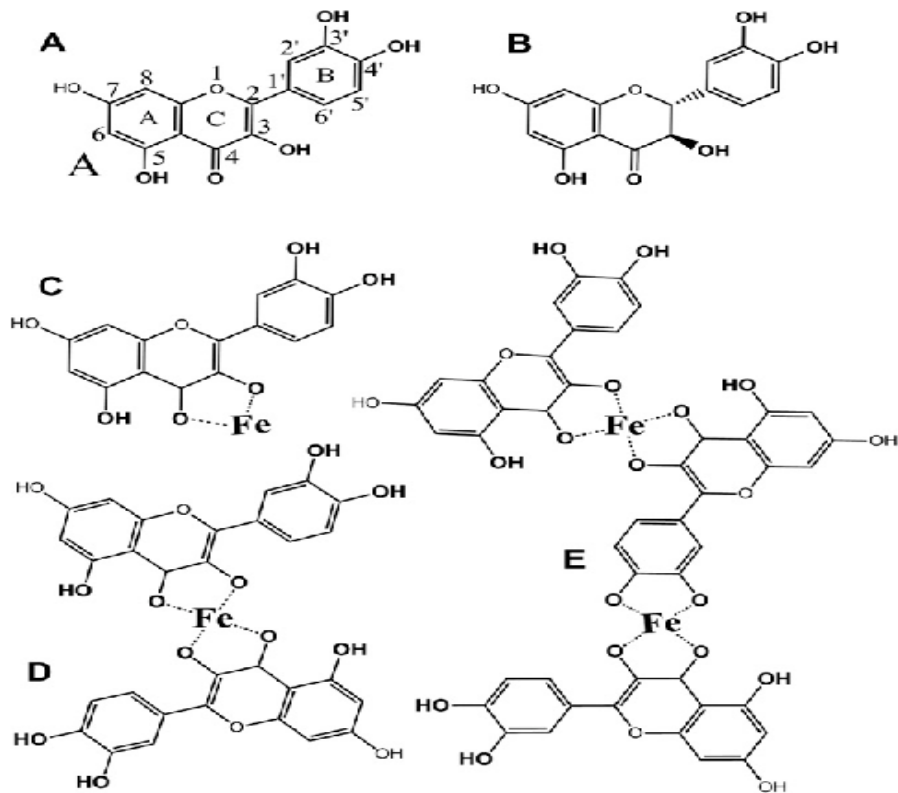
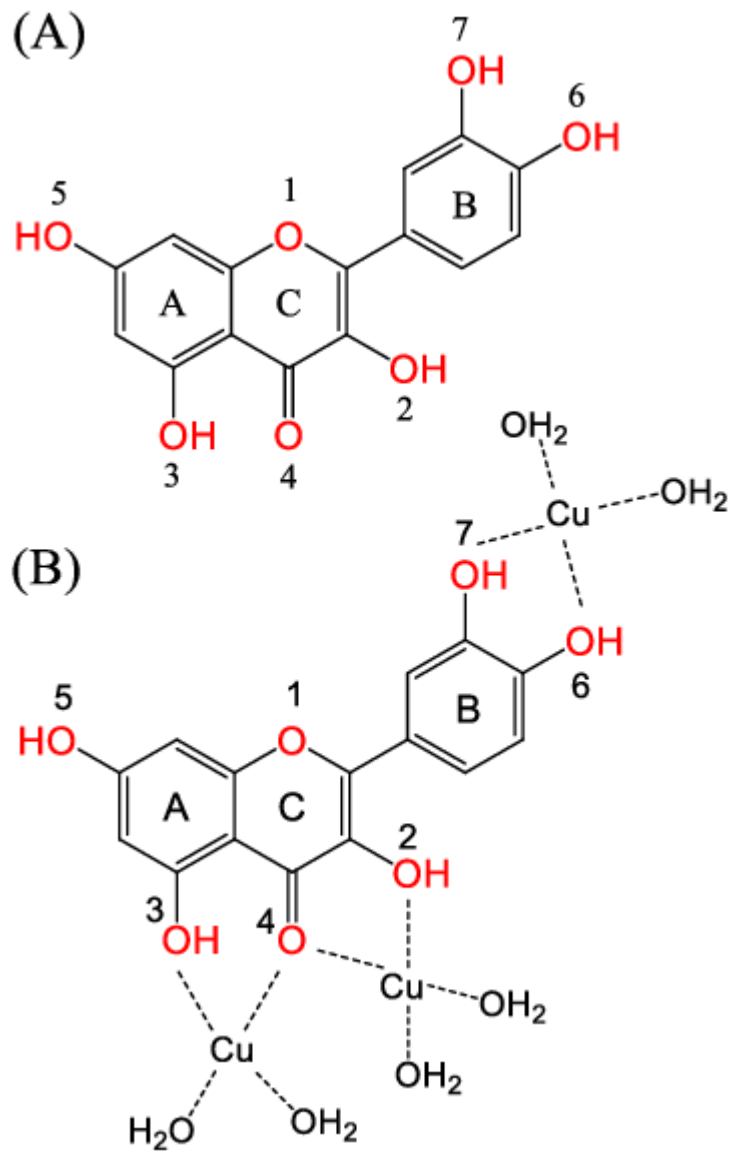


Figure 11 : Structures probables de certains complexes Fe-quercétine. (Tarahovsky et al., 2014).



**Figure 12:** Représentation schématique des complexes **(A)** : quercétine **(B)** hydratés de Cu-Quercétine avec trois configurations de complexation possibles.

*Méthodologie :*  
*Analyse*  
*d'articles*



#### 4 Analyse expérimentale :

Dans cette partie on analyse trois études dont :

- La première est une étude spectroscopique sur les aspects d'oxydation et de coordination de la quercétine en présence d'ion Cu(II)



Contents lists available at ScienceDirect

### Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/saa](http://www.elsevier.com/locate/saa)



#### Synthesis, characterization and antioxidant activity copper–quercetin complex

S. Birjees Bukhari<sup>a,1</sup>, Shahabuddin Memon<sup>b,\*</sup>, M. Mahroof-Tahir<sup>c,2</sup>, M.I. Bhangar<sup>b,3</sup>

<sup>a</sup> Free Radical Research Laboratory, National Center of Excellence in Analytical Chemistry, University of Sindh, Jamshoro 76080, Pakistan

<sup>b</sup> National Center of Excellence in Analytical Chemistry, University of Sindh, Jamshoro 76080, Pakistan

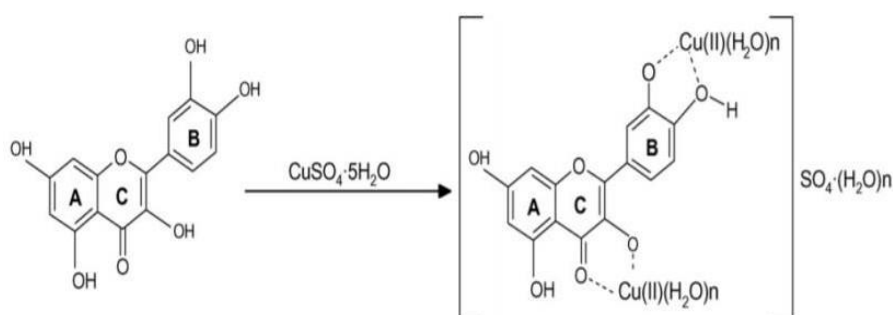
<sup>c</sup> Department of Chemistry, 720 Fourth Avenue South Street, Cloud State University, St. Cloud, MN 56301, USA

L'activité antioxydante du complexe cu-quercétine (**figure13**) a été évaluée par la méthode de Jobs (**D.C.Harris**) pour déterminer le rapport stoechiométrique du complexe. Dans une bouteille à fond rond de 50 cm<sup>3</sup> à deux cols avec agitateur électromagnétique et un thermomètre, on ajoute la quercétine·2H<sub>2</sub>O à une solution de MeOH (20 ml) jusqu'à ce que la quercétine soit complètement dissoute, puis on ajoute rapidement CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O au mélange réactionnel. La solution a été agitée à température ambiante pendant 90 min, le mélange réactionnel a été filtré et le filtrat a été évaporé lentement à température ambiante, le produit jaune a été lavé avec t-butanol et séché dans un dessiccateur sous vide, un complexe cu-quercétine jaune-brun a été mis en évidence et obtenu avec un rendement de 77%. (**Tableau 2**)

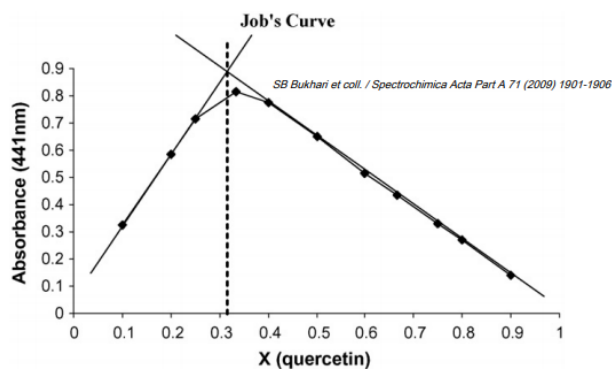
**Tableau 2:** Complexation de la quercétine par le cuivre à température ambiante

<u>Temps( min)</u>	<u>melanges</u>	<u>Opération</u>	<u>état</u>	<u>La couleur</u>
<u>T=0min</u>	<u>Quercetin 2H2O (0.17g ;0.01mol)+20ml methanol</u>	<u>agitation</u>	<u>solide</u>	<u>/</u>
<u>T=15min</u>	<u>Quercetin 2H2O (0.17g ;0.01mol)+20ml methanol</u>	<u>agitation</u>	<u>liquide</u>	<u>Jaune clair</u>
<u>T=90min</u>	<u>Quercetin 2H2O (0.17g ;0.01mol)+20ml methanol+CuSO4.5H2O(0.25g,0.02mol)</u>	<u>agitation</u>	<u>liquide</u>	<u>Jaune brunatre</u>
		<u>filtration</u>	<u>Evaporation du filtrat</u>	<u>Brunatre foncé</u>
	<u>Quercetin 2H2O (0.17g ;0.01mol)+20ml methanol+CuSO4.5H2O(0.25g,0.02mol)filter+tbuthanol</u>	<u>Lavage+sechage</u>	<u>/</u>	<u>Brun jaunatre</u>

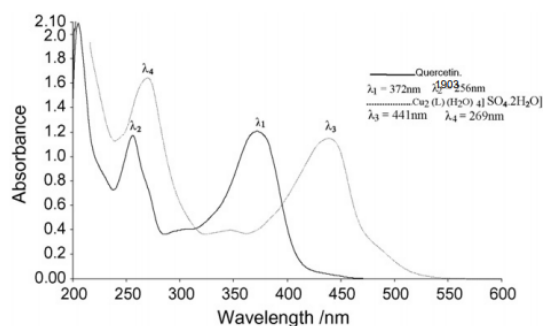
Les capacités de piégeage des radicaux libres du complexe ont été déterminées par une procédure précédemment rapportée en utilisant le Radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH •) ( S.V. Jovanovic, S. Steenken, et al) où 0,1ml de la solution d'extrait méthanolique testé à différentes concentrations (2, 4,6, 8, 10, 15, 20, 30 et 40 mol/l) sont mélangées avec 3,9 ml d'une solution méthanolique de DPPH. La réduction du DPPH est facilement mesurée par spectrophotométrie UV-Vis à 515 nm jusqu'à ce que la réaction atteigne un plateau. La réaction entre la quercétine et le DPPH se produit en deux étapes : l'absorbance de DPPH diminue rapidement et est principalement liée à l'extraction des atomes H, qui est l'antioxydant le plus efficace et l'absorbance de DPPH diminue lentement pour atteindre une valeur constante, reflétant l'activité restante dans les produits de dégradation oxydative.



**Figure 13:** Représentation schématique de la synthèse du complexe Cu-quercétine.

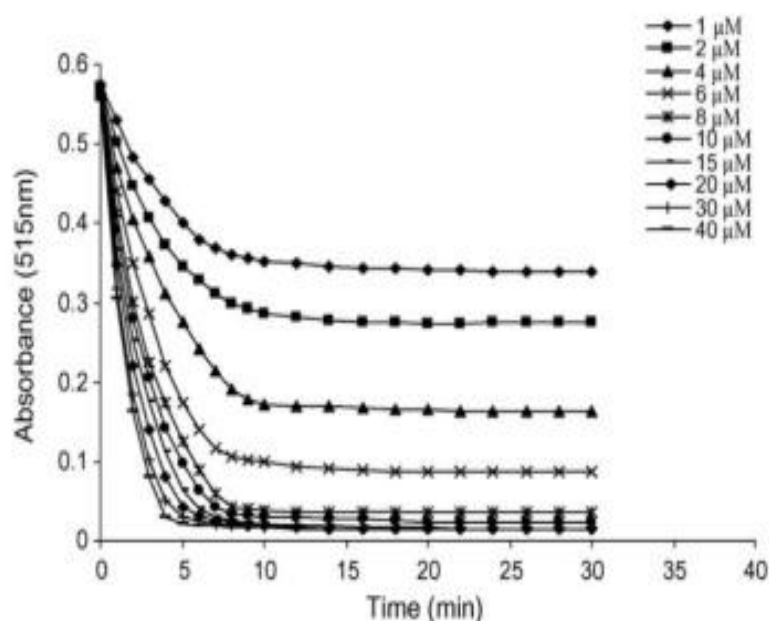


**Figure 14:** Méthode de variation continue  
Courbe de Job's



**Figure 15 :** Spectres UV – vis du ligand quercétine et du complexe Cu quercétine dans le méthanol. Bande II de benzoyl cinnamoyle = bande de 256 nm  $\lambda$ =372nm.

Afin de confirmer la composition stoechiométrique du complexe formé, on a tracé la courbe de Job's en reportant les valeurs des absorbances à 441 nm en fonction de la fraction molaire de quercétine (fig.14). La bande d'absorbance de la quercétine diminue à 372 nm (fig.15) et un nouveau complexe de la quercétine a une absorbance maximale à  $A = 0,333$  a été observé à la longueur d'onde de 441 nm de la fraction molaire, confirmant que le rapport stoechiométrique pour la complexation de Cu (II) et de quercétine est de 2: 1.



**Figure 15 :** Réaction entre DPPH et ligand quercétine.

- La deuxième est une étude fondamentale qui a permis de mettre en évidence l'efficacité des flavonoïdes et leur capacité à complexer les ions de transition métalliques et à prévenir l'hémolyse des globules rouges.



RESEARCH ARTICLE

## *In Vitro* Antioxidant versus Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation

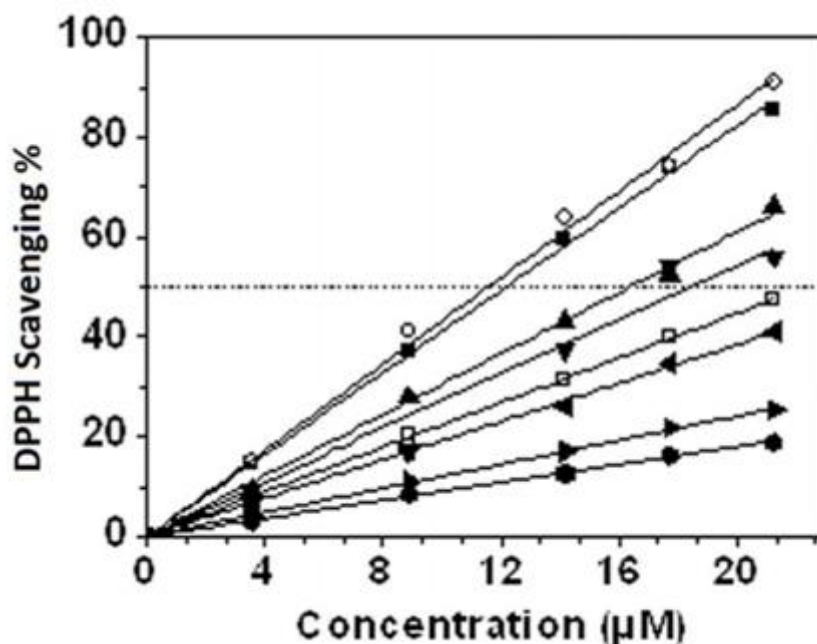
Sabri Ahmed Cherrak<sup>1</sup>, Nassima Mokhtari-Soulimane<sup>1\*</sup>, Farid Berroukeche<sup>1</sup>, Bachir Bensenane<sup>1</sup>, Angéline Cherbonnel<sup>2</sup>, Hafida Merzouk<sup>1</sup>, Mourad Elhabiri<sup>2\*</sup>

**1** Laboratory of Physiology, Pathophysiology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, Abou Bekr Belkaid University, 13000 Tlemcen, Algeria, **2** Laboratory of Bioorganic and Medicinal Chemistry, UMR 7509 CNRS, ECPM, 25 rue Becquerel, 67200 Strasbourg, France

\* [nassima\\_amel@yahoo.fr](mailto:nassima_amel@yahoo.fr) (NMS); [elhabiri@unistra.fr](mailto:elhabiri@unistra.fr) (ME)



Les propriétés antioxydantes des flavonoïdes, estimées par la méthode de l'activité de piégeage des radicaux à l'aide du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle et comparée à celle des microvolumes de solutions méthanoliques mères ou sont ajoutés à 2mL d'une solution méthanolique de DPPH<sup>•</sup> (125 μM). Les solutions mères de DPPH<sup>•</sup> ont été préparées quotidiennement et conservées à 4 ° C jusqu'à leur utilisation. L'absorbance mesurées à 515 nm sur un spectrophotomètre UV-Vis toutes les 16 minutes jusqu'à ce que l'équilibre thermodynamique soit atteint. Le pourcentage de DPPH<sup>•</sup> restant nous permet alors d'évaluer les CE<sub>50</sub>. Les faibles valeurs de CE<sub>50</sub> reflètent les capacités antioxydantes élevées des systèmes considérés.



**Figure 16** : Activité de piégeage de la DPPH des flavonoïdes étudiés et du standard: -Quercétine, & -Rutine, ▲ -Quercétine 3',4'-OH, ▼ - Catéchine, acide □ -Ascorbique, ◀ - Quercétine 3 OH, ▶ - Quercétine 3,5 OH, ● Quercétine 5OH.

Pour une analyse biochimique des flavonoïdes et des solutions métalliques, la quercétine est d'abord préparée dans le DMSO, puis diluée à une concentration finale de DMSO à 0,1% dans le milieu réactionnel. A cette concentration, le DMSO n'a eu aucun effet d'hémolyse sur les Globules rouges. Dans un tube de réaction, les flavonoïdes ont été utilisés à deux concentrations finales (200 µM et 100 µM) et les solutions mères de Fe, Cu et Zn ont d'abord été préparées dans de l'eau distillée, puis diluées à 400 µM.

Dans le corps humain, le Fe (III) est principalement exposé à un pH neutre. Pour maintenir sa solubilité dans des conditions physiologiques, le fer est donc constamment lié aux protéines et aux chélateurs (les citrates). Le fer non lié aux protéines pourrait être la cible de chélateurs exogènes (les polyphénols). Actuellement des ligands de type polyaminocarboxylate tels que le citrate et le NTA sont utilisés pour assurer la solubilité du Fe (III).

Le titrage d'absorption de la quercétine 3'4'-OH avec FeNTA a révélé, en plus du décalage bathochrome des transitions  $\pi-\pi^*$  situées à  $\sim 350$  nm, caractérisé par la liaison du Fe (III) par les systèmes à base de catécholate qui forme une large bande d'absorption dans la région visible et peuvent en effet être attribuées au transfert de charges des orbitales  $p\pi$ ,  $d\pi$ ,  $d\sigma$  du fer (III) et sont une signature spectrophotométrique claire des complexes de métaux ferriques.

La complexation de Fe (III) induit les transitions des composés polyphénoliques. Des effets similaires sont en effet observés lors de la déprotonation des sites phénoliques. Transitions LMCT ainsi que déplacements bathochromiques des flavonoïdes  $\pi$ - $\pi^*$  et des autres complexes ferriques avec FeNTA .

En présence de FeNTA, la quercétine-n3OH et la quercétine3,5OH ont également montré des transitions LCMT dans la région visible, par son unité  $\alpha$ -hydroxycarbonyle, cette molécule se lie également au FeNTA, cependant ça donne un complexe ferrique moins stable.

- La dernière c'est une étude sur le spectre d'activités possibles et d'applications potentielles de flavonoides coordonnées aux ions métalliques

Journal Name

RSCPublishing

ARTICLE

## Properties and applications of flavonoid metal complexes

Cite this: DOI: 10.1039/x0xx00000x

Received 00th January 2012,  
Accepted 00th January 2012

DOI: 10.1039/x0xx00000x

[www.rsc.org/](http://www.rsc.org/)Maria M. Kasprzak,<sup>a</sup> Andrea Erxleben<sup>c</sup>, Justyn Ochocki<sup>a</sup><sup>a</sup> Department of Bioinorganic Chemistry, Medical University of Lodz,  
Ul. Muszynskiego 1, Lodz, Poland<sup>c</sup> School of Chemistry, National University of Ireland, Galway, IrelandCorresponding author: [maria.kasprzak@umed.lodz.pl](mailto:maria.kasprzak@umed.lodz.pl)

La variation des conditions expérimentales dans les différentes études donnent des résultats apparemment contradictoires, souvent obtenus en termes de site de liaison et de stoechiométrie métal / ligand (**A. Rygula, T. P. et al .**). Il est généralement admis qu'en solution alcaline, les ions Fe<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup> et Al<sup>3+</sup> ont la plus forte affinité pour le groupe ortho-dihydroxyle de la quercétine (**A. Torreggiani, A. Trincherro, et al.**). Selon **Bodini et al.** , le catéchol est toujours le principal site de chélation de Fe<sup>3+</sup> dans les solutions acides (**M. E. Bodini, G. et al**), tandis que **Dimitric Markovic et al.**, présentent des données opposées. Ils ont rapporté qu'un complexe 1: 2 de Fe<sup>3+</sup>-quercétine est formé dans une solution acide et coordonné aux positions 3-4 ou 4-5, et à des valeurs de pH plus élevées (**J. M. Dimitric Markovic, Z. S. et al.**), liée au groupe catéchol dans un rapport métal / ligand 1: 1 . Cependant, ils ont observé aussi la formation d'un complexe de fisétine Fe 1: 2 impliquant une coordination à travers le site 3-4 en solution

acide. La réduction de  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  par la fisétine à pH acide a été décrite, tandis qu'à un pH plus élevé, les complexes  $\text{Fe}^{3+}$  et  $\text{Fe}^{2+}$  coexistent et la coordination se produit à travers le groupe ortho-dihydroxyle avec une stœchiométrie métal / ligand 1: 1.

**Tableau 3:** Constantes de stabilité des complexes flavonoïdes

M	M:L	pH / medium <sup>a</sup>	log $\beta$ / logK	ref.
<i>quercetin</i>				
$\text{Al}^{3+}$	1:1	EtOH	- 5.79 <sup>b</sup>	60
$\text{Al}^{3+}$	1:2		24.1	65
$\text{Ca}^{2+}$	1:1		2.91	61
$\text{Cd}^{2+}$	1:1	pH 4.4	6.35	62
		pH 7.4	6.89	
$\text{Co}^{2+}$	1:1	pH 5.0	4.87	63
$\text{Co}^{2+}$	1:1	<sup>b</sup>	8.37	35
$\text{Cu}^{2+}$	1:1	<sup>b</sup>	19.30	35
$\text{Fe}^{3+}$	1:2	pH 4 <sup>c</sup>	9.56	33
$\text{Fe}^{2+}$	1:2	pH 4 <sup>d</sup>	10.70	64
$\text{Fe}^{3+}$	1:1	pH 8 <sup>c</sup>	5.50	33
$\text{Fe}^{2+}$	1:1	pH 8 <sup>d</sup>	6.30	64
$\text{Fe}^{3+}$	1:1	<sup>c</sup>	44.2	35
$\text{Fe}^{2+}$	1:2		13.3	65
$\text{Fe}^{2+}$	1:1	pH 7.2	6.65 <sup>e</sup>	64
$\text{Fe}^{2+}$	1:2	pH 7.2	10.70	64
$\text{La}^{3+}$	1:2	$\text{H}_2\text{O}/\text{diox}$ (1:1)	13.77	66
$\text{Ni}^{2+}$	1:1	5.0	5.57	63
$\text{Mg}^{2+}$	1:1		3.51	61
$\text{Ni}^{2+}$	1:1	<sup>b</sup>	9.53	35
$\text{Pb}^{2+}$	1:1	MeOH	4.87	52
$\text{Pb}^{2+}$	1:2	MeOH	7.71	52
$\text{Pb}^{2+}$	2:1	MeOH	8.23	52

Pd <sup>2+</sup>	1:1	pH 5.0	6.05	63
<i>3-hydroxyflavone</i>				
Al <sup>3+</sup>	1:2	MeOH	12.3	67
			11.2	68
Al <sup>3+</sup>	1:1	pH 6, MeOH/H <sub>2</sub> O	5.17	69
Al <sup>3+</sup>	1:2	pH 6, MeOH/H <sub>2</sub> O	9.91	69
Cd <sup>2+</sup>	1:1	pH 6.2	5.90	63
Co <sup>2+</sup>	1:1	pH 6.2	10.87	63
Eu <sup>3+</sup>	1:2	pH 6.0	13.47	63
Fe <sup>2+</sup>	1:2	pH 7.2	11.30	64
Fe <sup>3+</sup>	1:1	EtOH/H <sub>2</sub> O	13.29	37
Ni <sup>2+</sup>	1:1	pH 6.1	7.63	63
Pb <sup>2+</sup>	1:1	pH 6.1	7.74	63
Pb <sup>2+</sup>	1:1	MeOH	4.97	67
Zn <sup>2+</sup>	1:1		6.60	67
Zn <sup>2+</sup>	1:1	pH 5.8	8.51	63
<i>5-hydroxyflavone</i>				
Al <sup>3+</sup>	1:1	MeOH	6.5	67
Al <sup>3+</sup>	1:2	pH 6, MeOH/H <sub>2</sub> O	8.37	69
Pb <sup>2+</sup>	1:1	MeOH	4.51	67
Zn <sup>2+</sup>	1:1	MeOH	5.33	71
<i>3,4'-dihydroxyflavone</i>				
Al <sup>3+</sup>	1:1	MeOH	6.7	67
Al <sup>3+</sup>	1:1	pH 6, MeOH/H <sub>2</sub> O	4.85	69
Al <sup>3+</sup>	1:2	pH 6, MeOH/H <sub>2</sub> O	9.24	69
Fe <sup>2+</sup>	1:2	pH 7.2	11.08 <sup>e</sup>	64
Fe <sup>3+</sup>	1:1	EtOH/H <sub>2</sub> O	20.87	37
Pb <sup>2+</sup>	1:1	MeOH	5.09	67
Pb <sup>2+</sup>	1:2	MeOH	8.82	67
Zn <sup>2+</sup>	1:1	MeOH	5.19	71
<i>3,7-dihydroxyflavone</i>				
La <sup>3+</sup>	1:1	diox/H <sub>2</sub> O	7.27	66
<i>5,7-dihydroxyflavone</i>				
Al <sup>3+</sup>	1:2	MeOH	11.67	72
Fe <sup>3+</sup>	1:1	EtOH/H <sub>2</sub> O	11.40	37
<i>3,7,3'-trihydroxyflavone</i>				
Ga <sup>3+</sup>	1:2	MeOH	7.74	75
La <sup>3+</sup>	1:2	diox/H <sub>2</sub> O	14.36	66
<i>baicalein</i>				
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 6.0	4.43	33
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 6.0 <sup>d</sup>	6.47; 6.00 <sup>g</sup>	73
<i>morin</i>				
Cu <sup>2+</sup>	1:2	pH 5.8	4.94	63
Fe <sup>3+</sup>	2:1	EtOH/ H <sub>2</sub> O	8.22	74
Zn <sup>2+</sup>	1:2	pH 5.5	6.74	63
La <sup>3+</sup>	1:2	diox/H <sub>2</sub> O	12.24	66
<i>3,3'-dihydroxyflavone</i>				
Ga <sup>3+</sup>	1:2	MeOH	8.46	75
La <sup>3+</sup>	1:1	MeOH	6.36	76
<i>luteolin</i>				
Fe <sup>3+</sup>	1:1	EtOH	8.4	77
<i>rutin</i>				
Co <sup>2+</sup>	1:1	pH 5.0	6.04	63
Co <sup>2+</sup>	1:1	<sup>b</sup>	8.23	35
Cu <sup>2+</sup>	1:2	pH 6.1	10.76	63
Cu <sup>2+</sup>	1:1	<sup>f</sup>	23.51	35



Fe <sup>2+</sup>	1:2	pH 7.2	11.85 <sup>e</sup>	64
Fe <sup>3+</sup>	1:1	<sup>c</sup>	44.1	35
Ni <sup>2+</sup>	1:2	pH 6.2	8.95	63
Pb <sup>2+</sup>	1:2	pH 4.5	13.81	63
Zn <sup>2+</sup>	1:1	pH 6.2	4.68	63
<i>fisetin</i>				
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 7.0 <sup>c</sup>	4.78	44
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 9.0 <sup>c</sup>	4.95	44
Fe <sup>3+</sup>	1:2	pH 4.0 <sup>c</sup>	9.85	44
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 7.0 <sup>d</sup>	4.80	44
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 9.0 <sup>d</sup>	4.79	44
Al <sup>3+</sup>	1:1	pH 2.0	4.32	46
Al <sup>3+</sup>	1:1	pH 5.0	5.05	46
Al <sup>3+</sup>	1:2	pH 5.0	6.52	46
Al <sup>3+</sup>	1:1	pH 8.0	7.13	46
Al <sup>3+</sup>	1:2	pH 8.0	10.41	46
<i>kaempferol</i>				
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 8.0	4.10	78
Fe <sup>3+</sup>	1:1	pH 4.0	3.35	78

Le tableau 3 donne un aperçu des constantes de stabilité des complexes de flavonoïdes. En raison de la faible solubilité aqueuse des flavonoïdes dans de nombreux cas, des stabilités de complexes ont été déterminées dans une solution alcoolique ou dans des mélanges eau / alcool et souvent une comparaison directe des données est difficile. Le Fe<sup>3+</sup> biologiquement pertinent en tant qu'acide de Lewis dur a une forte affinité pour les atomes donneurs d'oxygène dur des flavonoïdes et forme des complexes très stables, tandis que les complexes correspondants de Fe<sup>2+</sup> en tant qu'acide de Lewis limite dur / mou ont des stabilités plus faibles. Il apparaît qu'en général, un pH faiblement acide permet une formation de complexe stable. La présence d'un catéchol ou le groupe trihydroxy dans le cycle B est avantageux pour la liaison Fe. Les complexes de 5-hydroxyflavone ont des constantes de stabilité plus faibles que les complexes de 3-hydroxyflavone en raison de la présence d'une forte liaison hydrogène O5-H... O4 dans la 5-hydroxyflavone (**M. Shoja, Acta Cryst**). Extrapolé à la quercétine, cela peut suggérer qu'en solution acide, les ions de Fe<sup>2+</sup> biologiquement pertinents devraient préférer le site 3-4 de la quercétine au site 4-5. Mladenka et coll., ont comparé les flavonoïdes afin d'élucider la contribution des différents sites de liaison à l'activité globale de liaison du Fe (**P. Mladenka, K. Macakova, et al.**). Ils ont montré que le pouvoir chélatant de Fe diminue dans l'ordre bacailéine > 7-méthoxybacailéine > 5hydroxyflavone et ont conclu que les flavonoïdes avec un groupe 6,7-dihydroxyle sont les chélateurs de Fe les plus puissants en raison de la déprotonation favorable du groupe 7-hydroxyle.

La liaison de  $\text{Cu}^{2+}$  au site 3-4 de la quercétine conduit à la réduction rapide de  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^+$  accompagnée de l'oxydation du flavonoïde en produits de type benzoquinone (**Pekal et ses collaborateurs**). La formation initiale d'un complexe 2: 1 de  $\text{Fe}^{3+}$ -quercétine est suivie d'une étape de transfert d'électrons conduisant à la décomposition du complexe. D'autre part, il a été démontré que la liaison de  $\text{Fe}^{2+}$  aux ligands polyphénols favorisait son oxydation en  $\text{Fe}^{3+}$ , ce qui est cohérent avec la plus grande stabilité des complexes  $\text{Fe}^{3+}$  par rapport aux complexes  $\text{Fe}^{2+}$  (**Ryan et Hynes**). Les complexes de Fe et Cu ont un rôle majeur dans la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les organismes vivants, où leurs coordinations avec un ligand peuvent affecter la cinétique ainsi que la thermodynamique de la réaction. Ainsi, les flavonoïdes sont considérés comme des antioxydants, non seulement en raison du piégeage direct des radicaux, mais également en raison de leurs propriétés chélatantes, en particulier pour les ions Fe. Une étude montre que la capacité des flavonoïdes à protéger l'ADN cellulaire n'a aucune corrélation entre la capacité de piégeage et la prévention des dommages à l'ADN, par contre, elle semble être en corrélation avec la capacité de chélater les ions de Fe actifs redox intracellulaires (**Melidou et coll.**) Le principal problème dans l'établissement des relations structure-activité antioxydante est le fait que les propriétés d'activité antioxydante dépendent des constantes de vitesse de piégeage des radicaux, de la stabilité du radical flavonoïde résultant et du potentiel redox. Cependant, l'activité protectrice doit être basée sur la capacité à former des complexes avec ces ions. Les complexes avec une stoechiométrie 1:1 semblent être de meilleurs antioxydants et cytoprotecteurs que les complexes 2:1 (**J. Joseph and K**)

# *Discussion*

Le test DPPH° permet de mesurer le **pouvoir antiradicalaire** de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle (solvant organique, température ambiante). Il mesure la capacité d'un antioxydant à réduire le radical chimique DPPH° (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par transfert d'un hydrogène. Le **DPPH°**, initialement violet, se transforme en **DPPH-H**, jaune pâle.

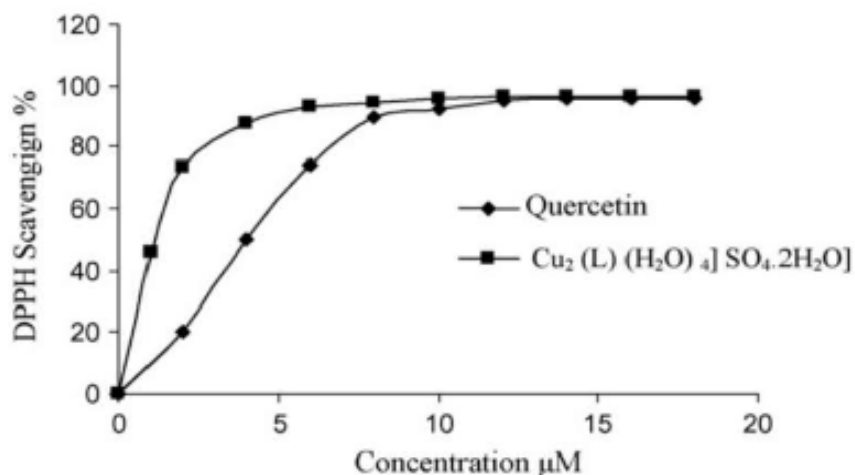
Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle ( $\alpha,\alpha$ -diphényl- $\beta$ -picrylhydrazyle) fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques.

La première étude montre que l'activité antioxydante de la quercétine et de son complexe a été mesurée en termes de don d'hydrogène ou de capacité de piégeage des radicaux par spectrophotomètre UV-vis utilisant le DPPH stable. Le complexe quercétine libre et Cu – quercétine dans MeOH est décrit dans les Figures.14 et 15 à l'aide de la spectrophotométrie UV-Vis. La quercétine, bandes d'absorption dans la région UV-vis, à 372 nm représentant l'absorption de l'anneau B et à 256 nm est considérée comme associée à l'absorption impliquant le système benzoyle de l'anneau A (**K.R. Markham, J.B. Harborne**)

Les spectres sont caractérisés par les transitions  $\pi$ - $\pi^*$  au sein du cycle aromatique des molécules de ligand caractéristique de la formation d'un complexe.

Les spectres UV-vis donnent des informations significatives sur les sites de coordination des flavonoïdes. Comme le groupe 3-hydroxy a un proton plus acide, les groupes 3OH et 4-oxo sont donc les premiers sites à être impliqués dans le processus de complexation. Les 3, 4 groupes dihydroxy se lient à un deuxième ion métallique. Le groupe 5-OH n'est pas impliqué en raison de la moindre acidité des protons et de l'encombrement stérique provoqué par la première complexation.

L'activité de piégeage de DPPH des différentes concentrations de quercétine et du complexe Cu – quercétine est illustrée dans la **Figure 18** . L'activité de piégeage des radicaux libres du complexe Cu-quercétine était supérieure à celle de la quercétine libre.



**Figure 17 :** Dépendance du ligand quercétine et concentration complexe de Cu-quercétine dans la DPPH, activités de piégeage évaluées par la diminution de l'absorbance à 515 nm causée par l'ajout de quercétine et de Cu-quercétine

Cela suggère que les ions métalliques (Cu [II]) changent de manière significative et modifient considérablement les propriétés chimiques de la quercétine.

Dans la deuxième étude l'ensembles des données spectrophotométriques d'absorption de la quercétine et de ses analogues méthylés, la (+) - catéchine et la rutine ont été traités statistiquement pour déterminer les constantes de stabilité successives. Les complexes stoechiométriques 1: 1: 1 FeNTA ont été systématiquement mis en évidence et ont confirmé les études précédentes sur les systèmes à base de catécholates ou d'hydroxamate avec FeNTA. La quercétine, la rutine et la (+) catéchine se sont révélées être les meilleurs chélateurs de Fe (III) examinés ici, suggérant que le catécholates est un site de liaison plus efficace pour FeNTA. En présence de FeNTA, la quercétine-3OH et la quercétine-3,5OH ont également montré des transitions LCMT dans la région visible, ce qui indique que cette molécule, par son unité  $\alpha$ -hydroxycarbonyle, se lie également au FeNTA. Cependant, ce site de liaison a donné un ferrique moins stable.

L'acide ascorbique a été utilisé à des fins de comparaison. Tous les composés étudiés dans ce travail présentaient de puissantes activités anti radicalaires. Les valeurs de CE50 sont inversement proportionnelles à l'activité antioxydante. Parmi les composés testés, la quercétine et la rutine qui ont présenté l'activité de piégeage des radicaux la plus élevée (figure 1) et s'est avérée être deux fois plus efficace que l'acide ascorbique standard. D'une manière générale, les composés portant une sous-unité catéchol B se sont révélés plus

efficaces que l'acide ascorbique. La séquence d'activité anti radicalaire a été établie comme suit:

quercétine>rutine>quercétine3'4'OH>(+)catéchineacideascorbique>quercétine3OH>quercétine3,5OH>quercétine5OH et correspond parfaitement à celle établie pour la liaison Fe (III). Il démontre ainsi que, dans la sous-famille des flavonoïdes, un composé antiradical/antioxydant efficace est également un chélateur efficace du Fe (III).

Dans la dernière étude, les propriétés des flavonoïdes et des ions montrent que la réaction peut inclure la formation de liaisons de coordination et/ou un processus redox. Elle est confirmée en solution, mais les complexes sont souvent aussi isolés et purifiés. L'emplacement et le nombre de sites de coordination ou de chélation dans les molécules des flavonoïdes dépend de l'emplacement et du nombre de dons de groupes d'électrons, généralement les groupements carbonyle et hydroxyle. Ces complexes présentent également un large spectre de produits chimiques et biologiques à l'activité in vitro et in vivo. Ce sont généralement des antioxydants, souvent plus puissants que les flavonoïdes d'origine, mais ils peuvent aussi bien être des pro-oxydants. Dans les systèmes biologiques, ces complexes peuvent agir comme des agents chimio-protecteurs, mais parfois ils peuvent améliorer l'oxydation endommageant des biomolécules. Certains complexes de flavonoïdes avec Cu ou Fe acquièrent une activité superoxydante et des complexes de flavonolates spécifiques peuvent imiter l'activité enzymatique de l'oxygénase. Cela indique une dépendance complexe entre le ligand, l'ion métallique et l'environnement direct, et les interactions de tous ces facteurs entraînent des propriétés particulières d'un complexe donné. Les propriétés Redox structurelles des complexes flavonoïdes permettent aux composés d'interagir avec de nombreuses cibles biologiques vitales, notamment l'ADN, les protéines et les lipides. La chélation des ions métalliques est probablement une raison pour les propriétés chimio-protectrices des flavonoïdes. La recherche scientifique principale porte maintenant sur le développement d'applications des nombreux composés flavonoïdes prometteurs, chimiquement et biologiquement actifs.

# *Conclusion*

La quercétine est le flavonoïde le plus abondant dans le règne végétal et qui possède de nombreux effets moléculaires et physiologiques sur divers organismes, elle présente des effets protecteurs complets contre le stress oxydatif en raison de sa grande capacité à piéger les radicaux libres en chélatant les métaux responsables de la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par son pouvoir antioxydant.

Dans ce mémoire, nous avons présenté de nouvelles études menées sur les flavonoïdes, et plus particulièrement sur la quercétine, considérée comme modèle, afin de mieux comprendre l'activité antioxydante de la quercétine et du complexe par piégeage du radical DPPH en accord avec la stœchiométrie métal / ligand. Les résultats obtenus suggèrent que les ions métalliques (Cu [II]) changent de manière significative et modifient considérablement les propriétés chimiques de la quercétine, et un composé anti radical / antioxydant efficace est également un chélateur efficace du Fe (III). Ainsi, l'interaction de la quercétine avec les ions de métaux de transition joue un rôle important sur le pouvoir antioxydant des polyphénols. En effet, les ions de fer et du cuivre sont susceptibles d'entrer dans des cycles Redox. Les complexes avec une stœchiométrie 1:1 semblent être de meilleurs antioxydants et cytoprotecteurs que les complexes 2: 1.



*Références*  
*Bibliographique*

A

- **Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S.** Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016;10(20):84-9.
- **Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydesdismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du rhumatisme*, 74(7), 636-643.
- **AtukerenPinar and Yigitoglu M.(2013).** The Stance of Antioxidants in Brain Tumors, Clinical Management and Evolving Novel Therapeutic Strategies for Patients with Brain Tumors, Dr. Terry Lichtor (Ed.), ISBN: 978-953-51-1058-3, InTech, DOI: 10.5772/54791.
- **Alrawaiq1 N S , Abdullah1 A (2014).** A Review of Flavonoid Quercetin Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, /Int.J. PharmTech Res.6(3) : 933-941.
- **A. Torreggiani, A. Trincherro, et al. M. Tamba and P. Taddei, J. Raman Spectrosc.,** 2005, 36, 380-388.
- **A. Rygula, T. P. et al. Wrobel, J. Szklarzewicz and M. Baranska, Vibr. Spectrosc.,** 2013, 64, 21-26

B

- **Barouki R, Morel Y** Stress oxydant et vieillissement. *médecine/sciences*, 22(3), pp.266- 272.
- **Biler M, Biedermann D, Valentová K, Křen V, Kubala M.** Quercetin and its analogues: optical and acido-basic properties. *Phys Chem Chem Phys.* 2017;19:26870–26879.
- **Boots, AW, M. Drent, VC de Boer, A. Bast et GR Haenen. 2011.** La quercétine réduit les marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation dans la sarcoïdose. *Nutrition clinique* 30 (4): 506 - 12. doi: 10.1016 / j. clnu.2011.01.010
- **Begum, AN and J. Terao (2002)** Protective effect of quercetin against cigarette tar extract-induced impairment of erythrocyte deformability. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13: 265-272.

C

- **Camille Migdal, Mireille Serres (2011).** Reactive oxygen species and oxidative

stress, Université Lyon 1, EA 41-69, Laboratoire de recherche dermatologique, pavillon R, Hôpital Édouard Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France ,27: 405-412

- **Cushnie TP, Lamb AJ.** Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrobial Agents* 26: 343–356, 2005.
- **Cornard JP, Merlin JC (2003)** Comparaison du chélateur pouvoir des hydroxyflavones. *J Mol Struct* 651–653: 381–387 De Souza RFV, De Giovanni WF (2005) Synthèse, spectrale et propriétés électrochimiques des complexes Al (III) et Zn (II) avec les flavonoïdes. *Spectrochim Acta Part A* 61: 1985–1990
- **Cao G, Sofic, E, Prior RL (1997)** Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med* 22: 749-60
- **Colunga Biancatelli, R. M. L., Berrill, M., Catravas, J. D., & Marik, P. E. (2020).** Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11. doi:10.3389/fimmu.2020.01451

#### D

- **Durand, D., Damon, M., & Gobert, M. (2013).** Le stress oxydant chez les animaux de rente: principes généraux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 48(5), 218-224.
- **Das, T. K., Wati, M. R., & Fatima-Shad, K. (2015).** Oxidative stress gated by Fenton and Haber Weiss reactions and its association with Alzheimer's disease. *Archives of Neuroscience*, 2(2).
- **Durazzo, A., M. Lucarini, EB Souto, C. Cicala, E. Caiazza, AA Izzo, E. Novellino et A. Santini. 2019.** Polyphénols: un aperçu concis sur la chimie, l'occurrence et la santé humaine. *Recherche en phytothérapie* 33 (9): 2221. est ce que je: 10.1002 / pt.6419.
- **Docteur Wilfrid Pavageau 2015,** Stress Oxydatif
- **Dacosta Y., (2003).** Les phytonutriments bioactifs. Ed Yves Dacosta. Paris. 317 pages
- **D. C. Harris.** *Quantitative Chemical Analysis*, 4th ed. (1995) 529.
- **Dehghan, G., & Khoshkam, Z. (2012).** Tin (II)–quercetin complex: Synthesis, spectral characterisation and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 131(2), 422-426.

F

- **Fiorani MT, de Sancitis R, de Bellis R, Dacha M (2002)** Intracellular flavonoids as electron donors for extracellular ferricyanide reduction in human erythrocytes. *Free Radic Biol Med* 32:64–72
- **Fritch et Griesbach, 1975** Biosynthesis of cyaniding in cell cultures of *Haplopappus gracilis*. *Phytochem.* 1975, 14: 2437-42.
- **Favier A. (2003).** Le stress oxydant. *Actualité chimique (Nov-Déc)* :108-115.

G

- **Giusti M & Wrolstad R (2003)** Anthocyanes acylées de sources comestibles et leurs applications dans les systèmes alimentaires . *Biochem Eng J* 14 , 217–225.
- **Griesbach RJ.** The inheritance of flower color in *Petunia hybrida* vilm. *J. Hered.* 1996, 87 (3): 241-45.

H

- **Haleng J, Pincemail J, Defraigne J O, Charlier C , ChaPelle JP (2007).** Le stress oxydant. *Rev Med Liege.* 62 : 10 : 628-638.
- **Hynes M.J., O’Coinceanainn M. (2001).** The kinetics and mechanisms of the reaction of iron(III) with gallic acid, gallic acid methyl ester and catechin. *Journal of Inorganic Biochemistry.* 85: 131–142.
- **Heller W, Forkmann G.** The flavonoids. Advances in research since 1986. In Harborne JB. *Secondary Plant Products. Encyclopedia of plant physiology.* Ed. Chapman & Hall, London, 1993, 399-425.
- **Hashimoto F, Jamal Uddin AFM, Shimizu K, Sakaba Y.** Multiple allelism in flavonoid hydroxylation in *Eustoma grandiflorum* (Raf.) Shinn. *Flowers. J. Japan Soc. Hort. Sci.* 2004, 73 (3): 235-240.
- **Hertog MG, Hollman PC et Van De PB (1993)** Contenu en flavonoïdes potentiellement anticarcinogènes des infusions de thé, des vins et des jus de fruits . *J Agric Food Chem* 41 , 1242-1246

- **Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ (2002)** Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem* 13: 572–584. doi:10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
- **Heijnen CG, Haenen GR, Acker VFA, Vijgh VWJ, Bast A.(2001).** Flavonoids as peroxynitrite scavengers: the role of the hydroxyl groups. *Toxicol In vitro* ;15:3-6
- **Hanasaki Y, Ogawa S, Fukui S.** La corrélation entre les effets de piégeage d'oxygène et antioxydants des flavonoïdes. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 845–850.
- **Hynes MJ, Coinceanainn MO.**La cinétique et les mécanismes de la réaction du fer (III) avec l'acide gallique, l'ester méthylique de l'acide gallique et la catéchine. *J Inorg Chem* 2001; 85: 131-142.
- **H. Kipton, J. Powell and M. C. Taylor, Austr.** *J. Chem.*, 1982, 35, 739-756.

### I

- **Iwashina T (2013)** Propriétés flavonoïdes de cinq familles nouvellement incorporées dans l'ordre Caryophyllales (Revue) . *Bull Natl Mus Nat Sci* 39 , 25–51

### J

- **Johnson, F. AND Giulivil, C. 2005.** Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), pp.340-352.
- **Justen.U, Knuthsen.P, Leth.T.** Quantitative analysis of flavonols, flavones and flavanones in fruits, vegetables and beverages by high-performance liquid chromatography with photo-diode array and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A* 1998
- **J. M. Dimitric Markovic, Z. S. Markovic, T. P. Brdaric, V. M. Pavelkic and M. B. Jadranin,** *Food Chemistry*, 2011, 129, 1567-1577.
- **J. Joseph and K. Nagashri,** *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2012, 167, 1446-1458.
- **Ji LL, Sheng YC, Zheng ZY, Shi L, Wang ZT. (2015).**The involvement of p62antioxidative signaling pathway and JNC in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity. *Free.Rad.Biol. Med.* 85:12-23.

### K

- **Kobori, M., Masumoto, S., Akimoto, Y., & Takahashi, Y. (2009).** Dietary quercetin alleviates diabetic symptoms and reduces streptozotocin-induced disturbance of

hepatic gene expression in mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(7), 859–868. doi:10.1002/mnfr.200800310

- **Kelly GS (2011)** Quercetin. *Monograph Altern Med Rev A Journal of Clinical Therapeutic* 16:172–194
- **Kawabata, K., Mukai, R., & Ishisaka, A. (2015).** Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food & Function*, 6(5), 1399–1417. doi:10.1039/c4fo01178c
- **Kamau P, Jordan RB.** Etude cinétique de l'oxydation de catéchol par du cuivre aqueux (II). *Inorg Chem* 2002; 41: 3076-3083.
- **K.R. Markham, J.B. Harborne (Eds.),** *Methods in Plant Biochemistry Plant Phenolics*, vol. 1, Academic Press, New York, 1989, p. 197.

## L

- **Lehucher-Michel L M. P, Lesgards J. F., Delubac O., Stocker P., Durand P., Prost M. (2001).** Stress oxydant et pathologies humaines: Bilan et perspectives préventives. *La Presse médicale*, vol. 30, no21, pp. 1076-1081
- **Li, Y, J. Yao, C. Han, J. Yang, M.T. Chaudhry, S. Wang, et al.** Quercetin, inflammation and immunity *Nutrients*, 8 (3) (2016), p. 167,
- **Linuma M, Tanaka T, Hamada K et al. (1987)** Structure révisée de la néoflavone chez *Coutarea hexandra* . *Phytochemistry* 26 , 3096–3097
- **Liu Y, Guo M (2015).** Studies on transition metal-quercetin complexes using electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Molecules*. 20: 8583-8594.
- **DK Lakhanpal P., Rai D.K.** Quercetin: A versatile flavonoid. *Internet J. Med. Update*. 2007;2:22–37. doi: 10.4314/ijmu.v2i2.39851.
- **Liu, Y., et Guo, M. (2015).** Studies on transition metal-quercetin complexes using electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Molecules*, 20(5), 8583-8594.
- **Luini M, and Romero E.** Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication. *Microbiologica* 13: 207-213, 1990.

## M

- **Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004).** Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.
- **Mosawy, S. (2015).** Effect of the flavonol quercetin on human platelet function: a review. *Food and Public Health*, 5(1), 1-9.
- **Mazat JP, Ransac S. (2010).** Le complexe bc1 de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell. La preuve par une approche stochastique. *Med Sci (Paris)* ; 26 : 1079-1086.
- **Matthies A, Clavel T, Gütschow M, et al. (2008)** Conversion de la daidzéine et de la génistéine par une bactérie anaérobie nouvellement isolée de l'intestin de souris. *Appl Environ Microbiol* 74 , 4847–4852.
- **Massi A, Bortolini O, Ragno D, Bernardi T, Sacchetti G, Tacchini M, et al.** Progrès de la recherche dans la modification de la quercétine conduisant à des agents anticancéreux. *Molécules*. 2017; 22 (8): E1270.
- **M, Tanaka T, Hamada K et al Linuma, M, et al. (1987)** Revised structure of neoflavone in *Coutarea hexandra*. *Phytochemistry* 26, 3096–3097.
- **Mendoza, E., Burd, R. (2011).** Quercetin as a systemic chemopreventative agent: structural and functional mechanisms. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 11(14), 1216-1221.
- **Mori A, Nishino C, Enoki N, Tawata S.** Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry* 1987;26:2231–4.
- **Mira L, Fernandez MT, Santos M, Rocha R, Florencio MH, Jennings KR.** Interactions des flavonoïdes avec les ions fer et cuivre: mécanisme de leur activité antioxydante. *Free Radic Res* 2002; 36: 1199-1208
- **Kasprzak, M. M., Erxleben, A., & Ochocki, J. (2015).** Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Advances*, 5(57), 45853–45877. doi:10.1039/c5ra05069c

- **Migdal, C. et Serres, M. (2011).** Reactive oxygen species and oxidative stress. *Medecine sciences: M/S*, 27(4), 405-412.
- **M. E. Bodini, G. Copia, R. Tapia, F. Leighton and L. Herrera,** *Polyhedron*, 1999, 18, 2233-2239.
- **M. Shoja,** *Acta Cryst.*, 1990, C46, 517-519.
- **M. Melidou, K. Riganakos and D. Galaris,** *Free Radic. Biol. Med.*, 2005, **39**, 1591-1600.

### N

- **Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, et al. (2001)** Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nut* 74 (4): 418-25
- **Nakai N, Fujii Y, Kobashi K, et al. (1985)** Aldose reductase inhibitors: flavonoids, alkaloids, acetophenones, benzophenones, and spirohydantoin of chroman. *Arch Biochem Bioph* 239 (2): 491-6
- **Nishimuro, H. Ohnishi, M. Sato, M. Ohnishi Kameyama, I. Matsunaga, S. Naito, K. Ip poushi, H. Oike, T. Nagata, H. Akasaka, S. Saitoh, K. Shimamoto, M. Kobori** Estimate d daily intake and seasonal food sources of quercetin in Japan *Nutrients*, 7 (2015), pp. 23452358,

### O

- **O. Ryan and M. J. Hynes,** *J. Inorg. Biochem.*, 2008, **102**, 127-136. 158. A. Pekal, M. Biesaga and K. Pyrzynska, *Biometals*, 2011, **24**, 41- 49.
- **Ono, E., Hatayama, M., Isono, Y., Sato, T., Watanabe, R., Yonekura-Sakakibara, K., Fukuchi-Mizutani, M., Tanaka, Y., Kusumi, T., Nishino, T., Nakayama, T. (2006).** Localization of a flavonoid biosynthetic polyphenol oxidase in vacuoles. *Plant J*, 45: 133-43.

### P

- **P. Mladenka, K. Macakova, et al.) T. Filipicky, L. Zatloukalova, L. Jahodar, P. Bovicelli, I. Proietti Silvestri R. Hrdina and L. Saso,** *J. Inorg. Biochem.*, 2011, 105, 693-701
- **Perron et Brumaghim, 2009 Perron N.R., Brumaghim J.L. (2009).** A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochem Biophys* 53, 75-100 \$



R

- **Ross JA & Kasum CM (2002)** Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 22, 19–34.
- **Ravichandran et al., 2014Rahman, T., Hosen, I., Islam, M. T., & Shekhar, H. U. (2012)**. Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3(7A), 997.
- **Ravichandran, R., Rajendran, M., & Devapiriam, D. (2014)**. Antioxidant study of quercetin and their metal complex and determination of stability constant by spectrophotometry method. *Food chemistry*, 146, 472-478.
- **Rzepecka-Stojko, A., Stojko, J., Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Kabała-Dzik, A., Kubina, R., ... & Buszman, E. (2015)**. Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and Polyphenols from bee pollen: structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, 20(12), 21732-21749

S

- **Singla, RK, AK Dubey, A. Garg, RK Sharma, M. Fiorino, SM Ameen, MA Haddad et M. Al-Hiary. 2019**. Polyphénols naturels: classification chimique, définition des classes, sous-catégories et structures. *Journal de l'AOAC International* 102 (5): 1397. est ce que je: 10. 5740 / jaoacint.19-0133 .
- **Simioni, C., G. Zauli, AM Martelli, M. Vitale, G. Sacchetti, A. Gonelli et LM Neri. 2018**. Stress oxydatif: rôle de l'exercice physique et des nutraceutiques antioxydants à l'âge adulte et au vieillissement. *Oncotarget* 9 (24): 17181 - 98. doi: 10.18632 / oncotarget.24729 .
- **Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. (1997)**. Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects. *Thérapie*; 52(4):251-70.
- **Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. (1998)**. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects .*Thérapie*.53 (4):315-39.
- **Sakanashi, Y., K. Oyama, H. Matsui, TB Oyama, TM Oyama, Y. Nishimura, H. Sakai et Y. Oyama. 2008**. Utilisation possible de la quercétine, un antioxydant, pour la protection des cellules souffrant de surcharge en Ca<sup>2+</sup> intracellulaire β: une expérience modèle. *Sciences de la vie* 83 (5 - 6): 164 - 9. doi: 10.1016 / j.lfs.2008.05.009 .

- **Sandhar H K, Kumar B , Prasher S, Tiwari P, Salhan M and Sharma P (2011).** A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1 (1), 25-41.
- **Surai, P. F. (2014).** Polyphenol compounds in the chicken/animal diet: from the past to the future. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 98(1), 19-31
- **Symonowicz M, Kolanek M (2012).** Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnol Food Sci.* 76: 35-41.
- **Sathiyamoorthy P, et al Bachmetov L, Gal-Tanamy M, Shapira A, Vorobeychik M, Giterman-Galam T, et al.** La suppression du virus de l'hépatite C par la quercétine flavonoïde est médiée par l'inhibition de l'activité de la protéase NS3. *J Viral Hepat.* (2012) 19: e81–8. doi: 10.1111 / j.1365-2893.2011.01507.
- **Spedding G, Ratty A, Middleton E Jr.** Inhibition of reverse transcriptases by flavonoids. *Antiviral Res.* (1989) 12:99–110. doi: 10.1016/0166-3542(89)90073-9
- **Selvaraj,G, S. Kaliamurthi, R. Thirungnasambandam, L. Vivekanandan, T. Balsubramanian** Anti-nociceptive effect in mice of thillai flavonoid rutin *Biomed. Environ. Sci.*, 27 (4) (2014), pp. 295-299
- **S. Birjees Bukhari, Shahabuddin Memonb, M. Mahroof-Tahir, M.I. Bhangar Bukhari, S. B., Memon, S., Mahroof-Tahir, M., & Bhangar, M. I. (2009).** Synthesis, characterization and antioxidant activity copper–quercetin complex. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 71(5), 1901–1906.
- **S.V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tomic, B. Marjanovic, M.G. Simic, J. Am. Chem.Soc.** 116 (1994) 4846.
- **Seeram, N.P., Henning, S.M., Zhang, Y., Suchard, M., Li, Z., Heber, D. (2006).** Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J. Nutr.* 136 (10): 2481-5.
- **S. A. Cherrak, Mokhtari-Soulimane, N., Berroukeche, F., Bensenane, B., Cherbonnel, A., Merzouk, H., & Elhabiri, M. (2016).** In Vitro Antioxidant versus Metal Ion Chelating Properties of Flavonoids: A Structure-Activity Investigation. *PLOS ONE*, 11(10), e0165575.

T

- **Thérond P. (2003)** Le sélénium : Un oligo-élément essentiel pour la santé humaine. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 38 (4), p. 250-256
- **Taha, R., & Blaise, G. A. (2012).** Update on the pathogenesis of complex regional pain syndrome: role of oxidative stress. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 59(9), 875-881.
- **Terao, J., Y. Kawai et K. Murota. 2008.** Flavonoïdes végétaux et voiture maladie cardiovasculaire. Journal Asie-Pacifique de la nutrition clinique 17 (S1): 291 - 3.
- **Tarahovsky, Y. S., Kim, Y. A., Yagolnik, E. A., & Muzafarov, E. N. (2014).** Flavonoid–membrane interactions: Involvement of flavonoid–metal complexes in raft signaling. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1838(5), 1235-1246.
- **Terao, J. (2009).** Dietary flavonoids as antioxidants. Yoshikawa T (ed): Food factors for health promotion. Forum Nutr. Basel, Karger, 61, 87-94.
- **T. Kawataba, V. Schepkin, N. Haramaki, R. S. Phadke and L. Packer, Biochem. Pharmacol., 1996, 51, 1569-1577**

U

- **Uchide N, Toyoda H.** Molecules. 2011;16:2032–2052. doi: 10.3390/molecules16032032.

W

- **Wainsten, J. (2009).** Le Larousse Médical. Paris : Larousse
- **Wang W., C. Sun, L. Mao, P. Ma, F. Liu, J. Yang et Y. Gao. 2016.** Les activités biologiques, la stabilité chimique, le métabolisme et les systèmes de livraison de la quercétine: une revue. Tendances en science et technologie alimentaires 56:21 - 38. doi: 10.1016 / j.tifs.2016.07.004 .

X

- **Xiao G. Luo, Y. Tang et P. Yao. 2018.** Quercétine et fer métabolisme: ce que nous savons et ce que nous devons savoir. Toxicologie alimentaire et chimique 114: 190 - 203. doi: 10.1016 / j.fct.2018.02.022

Y

- **Yeon SC, Hyon GJ, Kun HS, et al. (2001)** Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: Cyclooxygenases and lipoxygenases. Biochem Pharmacol 62 (9): 1185-91

Z

- **Zhang L, Bandy B, Davison AJ.** Effets des métaux, ligands et antioxydants sur la réaction de l'oxygène avec le 1,2,4-benzène triol. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 495–505.



## ملخص

اشتمل هذا العمل ، في البداية ، على استخراج وتحديد مركبات الفلافونويد وتقييم أنشطتها البيولوجية. تعتمد هذه الأنشطة أيضًا على طبيعة مركبات الفلافونويد الموجودة ؛ وبالتالي ، فإن النشاط التثبيطي القوي للغاية ، وقدرته الكبيرة على حبس جذور DPPH وفقًا لقياسات العناصر المتكافئة للمعادن / يجند وقدرتها على أيونات انتقال المعادن المعقدة (Cu و Fe). تحتوي مركبات الفلافونويد على تشابه بنيوي كبير مع الكيرسيتين ، والذي تمت دراسته بشكل خاص بفضل هذه التأثيرات المفيدة والمتعددة على صحة الإنسان ، وهو الجزيء الأكثر توزيعًا في الطبيعة والذي يحتوي على أفضل نشاط مضاد للجذور الحرة ومضاد للالتهابات أيضًا. جزيئات أخرى من نفس العائلة. وبالتالي ، فهو جزيء معروف جيدًا بأنشطته المضادة للأكسدة القوية للغاية وسلوكه الخلاب.

**الكلمات المفتاحية :** الفلافونويد ، كيرسيتين ، الحديد ، النحاس ، الأنشطة المضادة للأكسدة

## Résumé

Ce travail a consisté, dans un premier temps, à extraire et à identifier les flavonoïdes et à évaluer leurs activités biologiques. Ces activités dépendent également de la nature des flavonoïdes présents ; ainsi, la très forte activité d'inhibition, sa grande capacité à piéger le radical DPPH en accord avec la stœchiométrie métal/ligand et leurs capacité a complexer les ions de transitions métalliques(Fe et Cu). Les flavonoïdes présentant une grande analogie structurale avec la quercétine, qui est étudiée notamment grâce à ces effets bénéfiques et multiples sur la santé humaine, c'est la molécule la plus distribuée dans la nature qui présente la meilleure activité anti radicalaire et aussi antinflammatoire que les autres molécules de la même famille. Ainsi ,c'est une molécule bien connue pour ses activités antioxydantes très puissantes et son comportement chélateur.

**Mots clés :** Flavonoides, Quercétine, Fe, Cu, Activités antioxydantes

## Abstract

This work consisted, initially, in extracting and identifying the flavonoids and in evaluating their biological activities. These activities also depend on the nature of the flavonoids present; thus, the very strong inhibitory activity, its great capacity to trap the DPPH radical in accordance with the metal / ligand stoichiometry and their capacity to complex metal transition ions (Fe and Cu). Flavonoids having a great structural analogy with quercetin, which is studied in particular thanks to these beneficial and multiple effects on human health, it is the most widely distributed molecule in nature which has the best anti-radical activity and also anti-inflammatory as other molecules of the same family. Thus, it is a molecule well known for its very potent antioxidant activities and its chelating behavior.

**Keywords:** Flavonoids, Quercetin, Fe, Cu, Antioxidant activitie

