



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID DE TLEMCCEN



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

Département De Biologie

Laboratoire des produits Naturels

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Science alimentaire

Option: nutrition et diététique

Thème :

*Etude in silico des activités antioxydante et anti-inflammatoire
des extraits des feuilles de Prunus persica et Rubus ulmefolius*

Présenté par : M^{lle} Mahammedi Chaimaa El Daouia et M^{lle} Laribi Rahma

Devant le jury composé de :

Mme Belarbi Meriem	Pr au département de biologie à l'Université de Tlemcen	Présidente
Mme Mansouri Hadjer	Dr au département de chimie à l'Université de Tlemcen	Encadrant
Mme Bendimerad Nahida	Dr au département des sciences de techniques appliquées à l'Université de Tlemcen	examinatrice

Année universitaire 2022-2023



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mon ciel, ma mère, qu'Allah prolonge sa vie.

A qui je porte son nom avec fierté, mon père, qu'Allah prolonge sa vie.

A mes frères hocine et younes et sœurs hayet et hanane.

A toute ma famille et mes amis.

Au mon meilleur binôme Rahma.

Chaimaa





Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents et ma grand-mère qu'Allah prolonge leur vie.

A mes chères sœurs Ines, Marwa, Imen pour leurs encouragements permanents.

A mes chers frères Mohammed et Abdarahim pour leur appui et leur encouragement.

À mon fiancé Ahmed et à sa famille.

A toute ma famille et mes amies

Au mon meilleur binôme chaimaa

Rahma



Remerciements

الحمد لله
« لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ »

Avant tout, nos remerciements à Allah qui nous a donné le courage, la force et la volonté de faire ce travail.

Nous remercions sincèrement Madame **Mansouri Hadjer** pour avoir accepté d'être notre directeur de mémoire, et pour son aide, ses conseils et sa patience.

Nous vifs remerciements vont également à Madame **Belarbi Meriem** Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont également à Madame **Bendimerad Nahida** Docteur à l'université A. Belkaïd de Tlemcen d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions tous nos enseignants, de l'enseignement primaire aux professeurs d'université.

Liste des abréviations

ADN	L'acide Désoxyribonucléique
ROS	Espèces Réactives De L'oxygène
RNS	Les Espèces Réactives De L'azote
RSS	Les Espèces Réactives Du Soufre
RCS	Espèces Réactives Du Carbone
XO	Xanthine Oxidase
NOS	Oxyde Nitrique Synthase
INOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
nNOS	Neuronal Nitric Oxide Synthase
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
SOD	Superoxyde Dismutase
CAT	La Catalase
Gpx	La Glutathion Peroxydase
GR	La Glutathion Réductase
BHT	Le Butylhydroxytoluène
BHA	Le Butylhydroxyanisole
NO	Monoxyde D'azote
AA	Acide Arachidonique
COX	Cyclooxygénase
PG	Prostaglandine.
PLA2	Phospholipase A2.
LOX	Lysoxygénase
Txs	Thromboxen
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIS	Anti-Inflammatoire Stéroïdien
POX	Peroxydase
HPETE	Acide Hydroxyeicosatétraénoïque
RMSE	root-mean-square deviation
PDB	Protein Data Bank
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry System.
R	Rubus ulmefolius
P	Prunus persica

Tableaux de matières

INTRODUCTION GENERALE	2
Références bibliographiques.....	4
CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
I. Généralités sur l'activité antioxydant	6
I.1. Le stress oxydative et les radicaux libres.....	6
I.1.1. Stress oxydatif	6
I.1.2. Effet du stress oxydatif sur l'organisme	6
I.1.3. Définition des radicaux libres	7
I.1.4. Les différents types des espèces réactives	7
I.1.5. Sources des radicaux libres	9
I.2. Les antioxydants	12
I.2.1. Définition des antioxydants	12
I.2.2 Défense antioxydants	13
I.3. Méthodes d'évaluation expérimentale de l'activité antioxydants	15
II. Généralités sur l'activité anti-inflammatoire	16
II.1. Définition de l'inflammation	16
II.2. Les cause	16
II.3. Symptômes et pathologie d'une inflammation	16
II.4. Les types de l'inflammation.....	17
II.5. Les réactions inflammatoire.....	17
II.6. les médiateurs inflammatoires.....	18
II.7. Mécanisme d'une réponse inflammatoire.....	19
II.8. Les enzymes responsables de l'inflammation	20
II.8.1 Cyclooxygénase (COX)	20
II.8.2. Lypo-oxygénase (LOX).....	21
II.9. Les anti-inflammatoire.....	22
II.9.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	22
II.9.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	23
III. Généralités sur Les plantes médicinale	24
III.1 La phytothérapie	24
III.2. Les plantes médicinales	24
III.3. La plante sélectionnée dans notre travail.....	24
III.3.1. <i>Prunus Persica</i>	24
III.3.1.1 Description et classification botanique	24
III.3.1.2 Propriétés thérapeutique	25
III.3.1.3 mode de préparation	26
III.3.1.4 Principaux composées phénoliques de l'espèce <i>Prunus Persica</i>	26
III.3.2 <i>Rubus ulmefolius</i>	26
III.3.2.1 Description et classification botanique.....	27
III.3.2.2 Propriétés thérapeutiques	27
III.3.2.3 mode de traitement	28
III.3.2.4 Principaux composées phénoliques de l'espèce <i>Rubus ulmefolius</i>	28
III.4 les composés des extraite des feuille	28
Références bibliographiques	30

Tableaux de matières

CHAPITRE II : METHODE DE CALCUL

I. Généralités	37
II. Docking moléculaire	37
II.1 Les outils du Docking moléculaire	38
II.1.1 le récepteur	38
II.1.2 Le ligand	38
II. 2 Type de docking moléculaire	39
II.2.1. Docking rigide	39
II.2.2. Docking semi flexible	39
II.2.3. Docking flexible	40
II.3. Interactions récepteur- ligand	40
II.3.1 Les liaisons hydrogènes	40
II.3.2 Les interactions de van Der Walls	40
II.3.3 Les interactions hydrophobes	40
II.3.4 Les interactions électrostatiques	41
II.4. Fonctions de score	41
II.5 RMSD: (Root Mean Square Deviation).....	41
III. Règles Druglikeness	42
III. 1 Propriétés physicochimiques de règle Druglikeness	42
III. 1. 1 Poids moléculaire (MW)	42
III.1.2 Hydrophobicité (Log P).....	42
III. 1. 3 Liaison Hydrogène.....	42
III.1.4 Paramètres géométriques.....	42
III.1.5 Surface Polaire Topologique (TPSA).....	42
III. 2 Description des différentes règles Druglikeness.....	43
IV. Pharmacocinétique et propriétés ADMET	43
IV.1 Signification A D M E T	44
IV.2 Paramètres A D M E T	45
IV.2 .1 Absorption	45
IV.2 .2 Distribution.....	45
IV.2 .3 Métabolisme	46
IV.2 .4 Excrétion.....	46
IV.2 .5 Toxicité.....	47
Références bibliographiques	48

Chapitre III : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Matériel et méthode.....	51
I.1. Matériel informatique (Hardwares).....	51
I.2. Programmes utilisés (Softwares)	51
I.3. Serveur	51
I.4. Bases de données	51
II. Méthodologie de calcul	52
II.1. Calcul quanta-chimique	52
II.2. Calcul de la modélisation moléculaire.....	52

Tableaux de matières

III. Résultats et discussions	52
III.1. Ligands et cibles biologique	52
III.2. Résultats d'évaluation de l'activité antioxydants.....	59
III.2.1. Résultats du docking moléculaire	61
III.2.2 Analyse des modes d'interactions des meilleurs ligands sélectionnés	62
IV. Résultats d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire	68
IV.1. Résultats du docking moléculaire	69
IV.2 Analyse des interactions des meilleurs ligands sélectionnés.....	70
V. Évaluation des paramètres pharmacocinétiques (ADME/Tox)	74
V.1. Propriétés physico-chimiques	75
V.2. La pharmacocinétique (ADME/Tox).....	76
Références bibliographiques.....	83
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	86

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

La recherche de nouvelles molécules médicamenteuses à partir des plantes médicinales naturelles a connu une croissance considérable des dernières décennies [1]. Les plantes médicinales ont démontré leurs multiples effets biologiques dans de nombreuses études décrites pour leurs propriétés pharmacologiques intéressantes et variées, parce qu'il contient des composés, connus sous le nom de métabolites secondaires et qui sont riches par leurs propriétés biologiques notamment leur potentiel antioxydant pour lutter contre le stress oxydatif [2] qui est le résultat d'un déséquilibre chimique entre la surproduction des radicaux libres et la défense antioxydant [3], aussi leur potentiel anti-inflammatoire contre l'inflammation [2] un mécanisme physiologique qui se produit en réponse à des stimuli nocifs [4].

La bioinformatique est une discipline en constante évolution, avec des outils et techniques informatiques et mathématiques pour la gestion et l'analyse des données biologiques. Le terme bioinformatique est relativement nouveau, qui signifie la biologie computationnelle, ou la biologie *in silico* [5]. Cette discipline s'intéresse à la conception et à la recherche de nouveaux médicaments à l'aide d'un ordinateur et en se basant sur la connaissance d'une cible biologique.

Dans sa forme la plus simple, la conception des médicaments consiste à concevoir des molécules dont la forme et la charge sont complémentaires de la cible moléculaire avec laquelle elles interagissent et se lient [6]. Le docking moléculaire est l'une des premières étapes de la conception de médicaments cette technique de modélisation est utilisée pour prédire les interactions probables entre des ligands et les acides aminés composant la structure du récepteur [7].

Dans notre travail nous avons examiné le pouvoir inhibiteur des composés identifiés dans l'extrait des feuilles des plantes médicinales *Prunus persica* et *Rubus ulmefolius*. Ces plantes algériennes constituent la 19^{ème} plus grande famille des plantes appartenant à la famille des rosacées (rosaceae) [8,9].

L'objectif principal de ce mémoire est de mener une étude *in silico* pour :

- L'évaluation des activités antioxydante et anti-inflammatoire des principaux composés présents dans les deux plantes *Prunus persica* et *Rubus ulmefolius* par le docking moléculaire afin de trouver de nouveaux inhibiteurs avec de meilleures affinités envers les enzymes responsables des phénomènes du stress oxydatif

Introduction Générale

(xanthine oxydase et inductible oxyde nitrique synthase) et l'inflammation (cyclooxygenase-2).

- L'analyse pharmacocinétique décrite par les paramètres ADMET, les propriétés physico-chimiques, et les règles *Druglikeness* des inhibiteurs sélectionnés, afin de voir si ces molécules possèdent un caractère thérapeutique et peuvent être utilisés autant que des médicaments.

Le manuscrit de ce travail est divisé en trois chapitres, comme suit

- Dans le premier chapitre nous avons donné une description générale de l'activité antioxydante, anti-inflammatoire et la présentation de chaque cible enzymatique responsable ainsi que leur mécanisme d'action. Aussi, nous avons présentés les deux plantes médicinales, leurs caractéristiques ainsi que leurs effets thérapeutiques.
- Le deuxième chapitre est consacré aux méthodes de calculs tel que la modélisation et le docking moléculaire, aussi nous avons présenté les règles *druglikeness* et les propriétés ADMET.
- Dans le troisième chapitre tous les résultats obtenus sont analysés et discutés en détail.

Nous terminons ce travail par une conclusion générale ainsi que les perspectives.

Introduction Générale

Référence :

- [1] Sohani S. Role of Medicinal Plant in Human Health Perspective. *Acta Scientific Agriculture*. 5(6), 65-68, 2021.
- [2] Bakli S. (2020). Activité antimicrobienne, antioxydante et anticoccidienne des extraits phénoliques de quelques plantes médicinales locales. Thèse de Doctorat, Université Ferhat ABBAS - Sétif 1.
- [3] Mansouri H. (2022). Rationalisation et prediction de l'activité antioxydante et antiradicalaire à l'aide des méthodes quanto-chimiques. Thèse de Doctorat, Université Abou bekrbelkaid.
- [4] KADA, S. Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques. Thèse de Doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1. 2018.
- [5] MIHI A. (2019). Détection d'événements par les méthodes intelligentes dans les séquences biomoléculaires. Thèse de Doctorat, Université FERHAT ABBAS SETIF-1.
- [6] Zhou S F, Zhong W Z. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. *Molecules*. 22(2), 279, 2017.
- [7] Bouchagra S. (2018). Modélisation des interactions protéine – petites molécules : étude de la relation structure – fonction dans le cas . Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar
- [8] Kant R, Shukla RK , Shukla A. A Review on Peach (*Prunus persica*): An Asset of Medicinal Phytochemicals. *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology*. 6(1), 2321-9653, 2018.
- [9] Evans KJ, Symon DE, Whalen MA, Hosking JR, Barket RM, Oliver JA. Systematics of the *Rubus fruticosus* aggregate (Rosaceae) and other exotic *Rubus* taxa in Australia. *Australian Systematic Botany*. 20(3), 187-251, 2007.

CHAPITRE I :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralités sur l'activité antioxydant

I.1. Le stress oxydatif et les radicaux libres

I.1.1. Stress oxydatif :

Le stress oxydatif est un terme relativement nouveau en biologie, introduit pour la première fois par Sies en 1991. Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre chimique entre les systèmes pro-oxydants et les antioxydants. (Figure 1) [1].

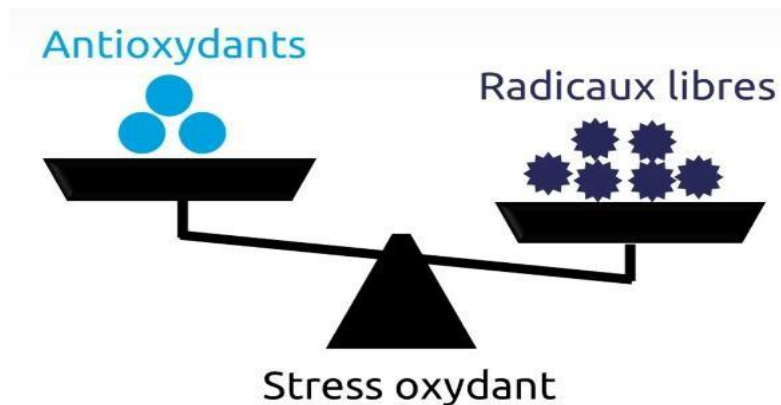


Figure 1 : déséquilibre de la balance pro-oxydant / antioxydants.

I.1.2. Effet du stress oxydatif sur l'organisme :

Le stress oxydatif a été défini comme nocif car une production excessive des radicaux libres endommage les molécules biologiques à savoir : l'oxydation des lipides, de l'ADN et des protéines [2,3].

❖ Peroxydation lipidique :

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui est décrit comme un processus par lequel les radicaux libres attaquent les lipides et principalement les acides gras polyinsaturés suivant une réaction en chaîne à travers trois étapes principales : initiation, propagation et terminaison [4].

❖ Oxydation d'ADN :

L'ADN est la mémoire de toute la composition biochimique d'un organisme. C'est une molécule très sensible aux dommages oxydatifs et aux attaques des radicaux libres oxygénés [5]. Les ROS réagissent avec la guanine, un composant de base de l'ADN, la convertissant en 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine, qui induit des mutations spécifiques. Les dommages à l'ADN peuvent entraîner des ruptures de brins, des liaisons croisées protéine-ADN et des modifications de bases [6].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

❖ Oxydation des protéines :

Les protéines sont également sensibles à l'oxydation par les ROS (espèce réactive oxygénée). La modification oxydative des protéines par les ROS conduit à l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine. Ces réactions d'oxydation, souvent influencées par des cations métalliques tels que Cu^{2+} et Fe^{2+} qui peuvent être divisés en deux catégories :

- Qui modifient la chaîne protéique et cassent les liaisons peptidiques
- Qui modifient les peptides en ajoutant des produits dérivés de la peroxydation lipidiques.

Ces modifications sont telles qu'elles entraînent des changements structurels des protéines dont les conséquences sont graves [3].

I.1.3. Définition des radicaux libres :

Les radicaux libres sont définis comme des molécules ayant un électron non apparié dans l'orbite externe (Figure 2), ils sont généralement instables et très réactifs [7]. Certains sont bons pour la santé, qui permet au corps humain de lutter contre l'inflammation, de tuer les bactéries...etc. En revanche, ils jouent un rôle essentiel dans plusieurs pathologies comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, la maladie d'Alzheimer, etc. [8].

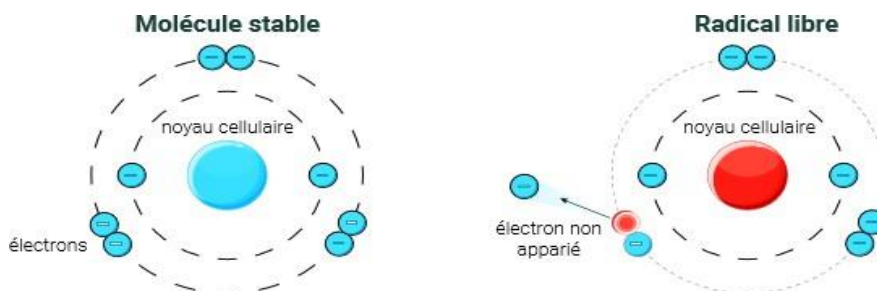


Figure 2 : La différence entre molécule stable et un radical libre

I.1.4. Les différents types des espèces réactives :

Il existe différentes familles ; comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les espèces réactives de l'azote (RNS), les espèces réactives du soufre (RSS) et espèces réactives du carbone (RCS). Ces espèces peuvent être radicalaire ou non radicalaire (Tableau 1) [4].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 1 : Types des espèces réactives [4].

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
Radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	Oxygène singulet (1O_2)
Radical hydroxyle ($\cdot OH$)	Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
Radical hydroperoxyde ($\cdot OOH$)	Acide hypobromeux ($HOBr$)
Oxyde nitrique ($\cdot NO$)	Le peroxydinitrite ($ONOO^{\cdot-}$)

- L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) qui est toxique résulte de la réduction monovalente de l'oxygène ($O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$).
- L'anion superoxyde est éliminé en présence de l'enzyme superoxydedismutase (SOD) et donne de l'eau oxygénée H_2O_2 ($O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \rightarrow H_2O_2 + O_2$).
- Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 peut également se produire de la réduction biélectronique de l'oxygène en présence de l'oxydase ($O_2 + 2 e^- + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2$).
- Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 est considéré comme un composé toxique à cause de sa capacité de générer le radical hydroxyle $\cdot OH$ en présence des métaux, particulièrement le Fe^{+2} suivant la réaction de Fenton ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + ^- OH$).

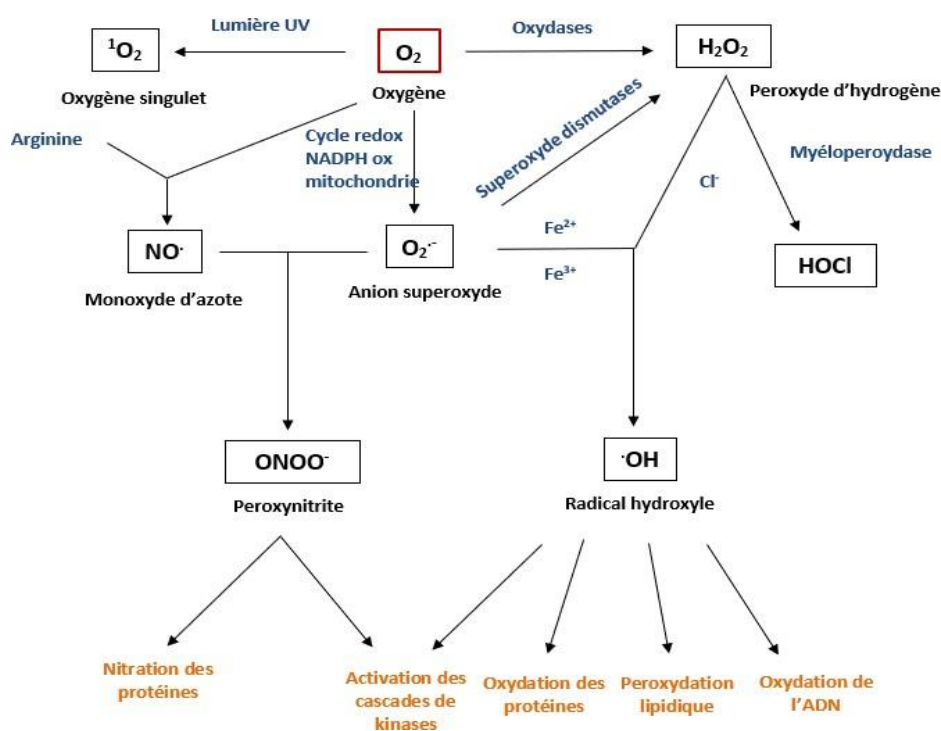


Figure 3 : Origine des différentes espèces réactives [4]

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1.5. Sources des radicaux libres :

Les principales sources des radicaux libres sont soit endogènes ou exogènes (voir tableau 2) [9].

Tableau 2 : Quelques sources des radicaux libres

Sources exogènes	Sources endogènes
Pollution de l'air et de l'eau	Enzymes (Xanthine oxydase (XO), Nitrique oxyde synthèse, NADH oxydase...)
Fumée de tabac	Mitochondrie
Irradiation	Réticulum endoplasmique
Drogue	Cytochrome P450
Métaux lourdes	

Parmi les enzymes responsables de la génération des ROS/RNS qui sont mis en jeu dans notre travail, entre autre : la xanthine oxydase (XO) et l'oxyde nitrique synthase iNOS.

a. Xanthine oxydase (XO) :

La xanthine oxydase (XO) est une enzyme présente chez toutes les espèces, plus particulièrement dans l'intestin et le foie des mammifères. La localisation cellulaire de cette enzyme est principalement cytoplasmique. C'est une enzyme soluble qui génère des ROS en réduisant l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique [10]. (Figure 4).

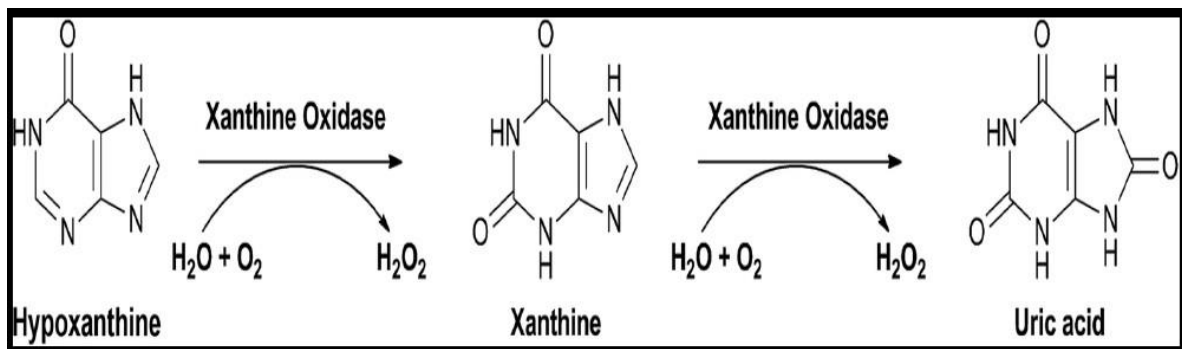


Figure 4 : Le processus enzymatique catalysé par la XO

Dans la deuxième réaction l'oxygène moléculaire agit comme un accepteur d'électrons en produisant l'anion superoxyde [10, 11].

Les inhibiteurs de la XO:

L'inhibition de la XO à un double rôle : la prévention des maladies liées au stress oxydatif et également réduire la concentration de l'acide urique afin de traiter toutes les maladies

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

associées à une hyper-uricémie. Parmi les inhibiteurs qui sont liés au traitement du stress oxydatif on retrouve :

❖ Les composés phénoliques :

○ Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes viennent du mot latin « *flavus* » qui signifie jaune. Ils constituent le plus grand groupe de polyphénols présents dans la plante à faible poids moléculaire. Généralement, ils ont un squelette commun de flavones C6-C3-C6, qui contient deux cycles aromatiques (A et C) et hétérocyclique (B) (figure 5). En fonction de l'oxydation et de la saturation dans le cycle C, les flavonoïdes sont principalement divisés en flavanols, flavones, flavonones, isoflavones, flavonols et flavanonols [7].

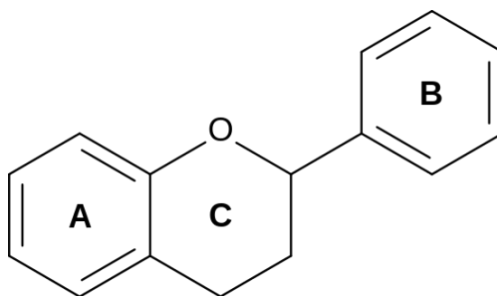


Figure 5 : Structure de base des flavonoïdes

Les flavonoïdes agissent de diverses manières dans le processus de régulation du stress oxydatif, soit en piégeant directement les espèces réactives de l'oxygène, soit en inhibant l'activité de la xanthine oxydase [12]. Des études d'inhibition de XO ont démontré que des similitudes structurelles existent entre le cycle A des flavonoïdes et le cycle purique des xanthines [13].

○ Les tannins :

Les tannins sont des composés phénoliques hydrosolubles. Sont classés en deux groupes principaux sur la base de leur structure : les tannins hydrolysables (ce sont des esters d'acide gallique et de ses dimères : acide diagalique, acide ellagique et de monosaccharides) et les tannins condensés [7,14].

Les tannins ont des effets inhibiteurs XO différents selon le type de tanin. Les tannins monomères hydrolysables inhibent puissamment l'activité XO [15]. Cependant les tannins hydrolysables dimériques ne montrent pas une activité inhibitrice élevée.

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

❖ L'acide urique :

L'acide urique est un inhibiteur compétitif de la XO car c'est un analogue structural du substrat [16].

b. Oxyde nitrique synthase iNOS:

Il existe trois isoformes de l'oxyde nitrique synthase (NOS) qui sont : la NOS neuronale (nNOS), la NOS endothéliale (eNOS) et la NOS inductible (iNOS) (voir tableau 3), ces enzymes sont responsables de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) [17] qui est un simple radical libre gazeux, ce radical est impliqué dans plusieurs processus physiologiques et physiopathologiques. Parmi ces trois isoformes, l'iNOS est une enzyme catalytique oxydoréductase, elle génère des niveaux élevés de NO par rapport aux autres isoformes [17].

Tableau 3: Caractéristiques des isoformes de la NOS [18]

Caractéristiques	nNOS	eNOS	iNOS
Synonyme	NOS-1	NOS-3	NOS-2
Chromosome	12	7	17
Poids moléculaire (kDa)	1434	1202	1153
Production de NO	+	+	+++

L'oxyde nitrique synthase (NOS) catalysent une réaction d'oxydation de la L-arginine en L-citrulline ce qui génère de l'oxyde nitrique (NO) (figure 6) [19].

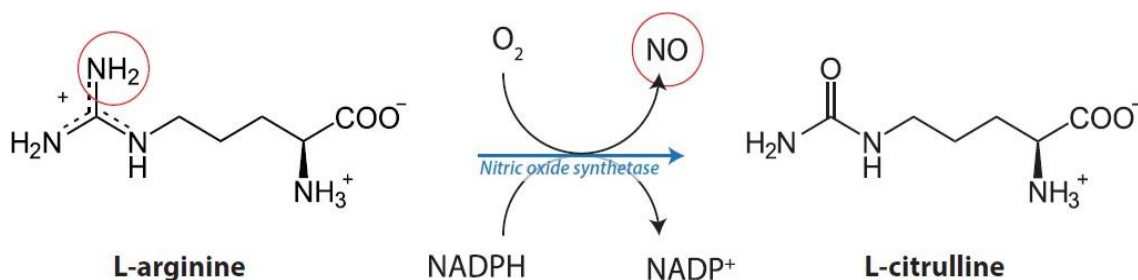


Figure 6 : Synthèse du monoxyde d'azote (NO) par l'oxyde nitrique synthase (NOS) [19]

Les inhibiteurs de l'iNOS:

Pour produire du NO, les enzymes NOS procèdent à l'oxydation de l'azote sur l'acide aminé L-arginine. Cela a conduit à la recherche d'inhibiteurs de NOS en utilisant des

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

analogues structuraux de la L-arginine car ces analogues entreraient en compétition avec la liaison de la L-arginine à l'enzyme [19].

❖ Analogue de la L-arginine :

La L-arginine est un acide semi-essentiel, il est synthétisé essentiellement au niveau rénal à partir de la citrulline, l-arginine est le substrat des synthèses (nNOS, eNOS, iNOS) du monoxyde d'azote (NO) [20]. Il existe différents types d'analogues de la L-arginine notamment : NG-monométhyl-L-arginine (L-NMA), NG-nitro-L-arginine (L-NNA) and L-N6- (liminoéthyl) lysine (L-NIL) [19]. (Voir figure 7)

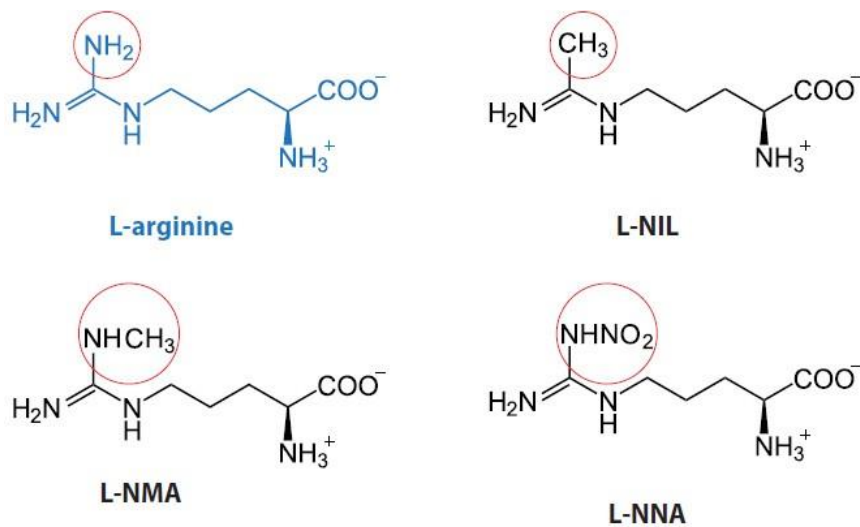


Figure 7 : Structure de la L-arginine et quelques analogues

I.2. Les antioxydants

I.2.1. Définition des antioxydants :

Un antioxydant est défini comme une molécule stable capable de donner un électron au radical libre pour le neutraliser afin de protéger la cellule des effets néfastes des radicaux libres [7].

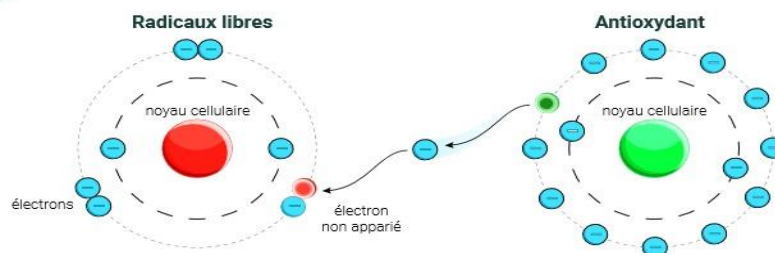


Figure 8 : Fonctionnement d'un antioxydant

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I.2.2 Défense antioxydants :

➤ Antioxydants enzymatique:

Les antioxydants enzymatiques ne sont produits que dans le corps humain [21]. À savoir le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR).

- **L'enzyme superoxyde dismutase (SOD)** : se trouve à la fois dans le derme et l'épiderme. Elle élimine le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et répare les cellules de l'organisme cellules endommagées par le radical libre [21].
- **L'enzyme catalase (CAT)** : La CAT est un antioxydant commun présent dans presque tous les tissus vivants qui utilisent de l'oxygène. Cette enzyme se trouve principalement dans les mitochondries et les peroxysomes [7].
- **La glutathion peroxydase (GPx)** : L'activité de l'enzyme dépend d'un cofacteur micronutritif appelé sélénium. La fonction biochimique de la GPx est de réduire le peroxyde d'hydrogène libre en eau et de réduire les hydroperoxydes lipidiques en alcools correspondants et, à son tour, oxyder le glutathion en disulfure de glutathion [7].
- **La glutathion réductase (GR)** : est une flavono protéine oxydoréductase joue un rôle essentiel dans le système de défense contre les ROS en maintenant le statut réduit de GSH [22].

➤ Antioxydants non enzymatiques :

Il s'agit d'une catégorie d'antioxydants qui ne se trouvent pas naturellement dans l'organisme, mais qui doivent être complétés pour un métabolisme correct. Certains des antioxydants non enzymatiques connus sont des minéraux, des vitamines (vitamine C, A et vitamine E) des caroténoïdes, les polyphénols et d'autres antioxydants [21].

- **Polyphénols :**

sont une famille de molécules très répandues dans le règne végétal. Comme leur nom l'indique, ils se caractérisent par la présence de nombreux groupements phénoliques fixés dans des structures plus ou moins complexes et sont généralement de haut poids moléculaire. Ces composés sont le produit du métabolisme secondaire des plantes, c'est ce qu'ils sont synthétisés par toutes les végétaux [23]. En plus il a plusieurs propriétés comme

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

illustre la figure 9. Les polyphénols sont divisés en cinq groupes : les flavonoïdes, les lignanes, les tanins, les acides phénoliques et les stilbènes [7]

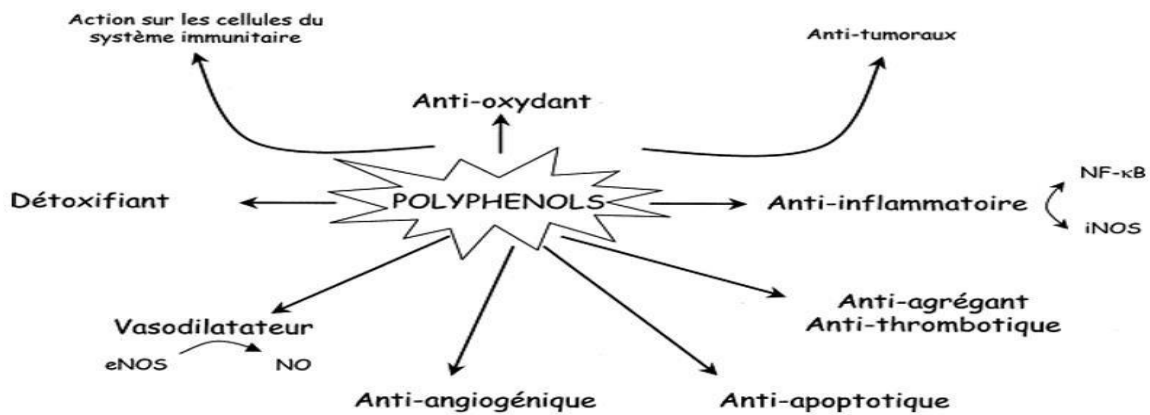


Figure 9 : Activités biologiques des polyphénols [22]

➤ Autres antioxydants:

• L'acide urique :

Est un composé organique hétérocyclique. Il est le produit final du métabolisme des purines ou catabolisme des nucléotides puriques (guanosine et adénosine). Diverses études ont montré que l'acide urique est un puissant antioxydant contre le stress oxydatif [7].

• Le coenzyme Q:

C'est un antioxydant oléosoluble. Il est produit dans l'organisme par la voie monovalente dans le cœur, le foie, les reins, le pancréas, etc. [21]

➤ Antioxydants synthétiques :

Il existe plusieurs molécules synthétiques possédant un caractère antioxydant. Parmi les molécules les plus couramment utilisées sont : Trolox, BHT et BHA.

- **Le Trolox** : c'est un analogue de la vitamine E. il possède un fort potentiel antioxydant et sert souvent d'antioxydant de référence lors des tests biologiques [24].
- **BHT** : appelée 2,6-di-tert-butyl-4-méthoxyphénol, est un antioxydant utilisé comme conservateur dans l'industrie agroalimentaire [24].
- **BHA** : est également utilisée dans le domaine agroalimentaire et possède deux isomères ; 3-tert-butyl-4-méthoxyphénol(I) et 2-tert-butyl-4-méthoxyphénol (II). L'isomère II a une activité antioxydante plus élevée que l'isomère I [24]

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

De fortes doses d'antioxydants synthétiques peuvent causer des dommages à l'ADN et induire un vieillissement prématuré. Le butylhydroxyanisole (BHA) et le butylhydroxytoluène (BHT) se sont déjà avérés être responsables d'effets néfastes sur le foie et de la cancérogenèse dans des études animales [25].

I.3. Méthodes d'évaluation expérimentale de l'activité antioxydante:

Les tests d'activité antioxydante ont été largement développés au cours des dernières décennies pour évaluer la puissance de nouveaux composés. De nombreuses méthodes sont disponibles dans différentes conditions pour évaluer différents aspects physico-chimiques de la capacité antioxydante. Parmi les méthodes expérimentales les plus répandues on peut citer [26] :

- **Test DPPH :** (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Cette méthode consiste à piéger le radical DPPH[•] qui est un radical stable. Ce radical est considéré parmi les premiers radicaux libres qui ont été utilisés pour déterminer l'activité antioxydante des composés. L'activité antioxydante d'une molécule est mesurée par sa capacité à donner un électron singulet au DPPH[•] qui a une couleur violette pour le stabiliser en DPPH qui a une couleur jaune-verte. Ce test est simple et rapide [4].

- **Test FRAP :** (Capacités réductrices ferriques d'antioxydants)

C'est une méthode basée sur un changement de couleur après la réduction du fer, par exemple d'un ion (Fe³⁺) à un ion (Fe²⁺) par transfert d'électrons. Cette réduction se produit en présence d'un antioxydant. Ce test est peu coûteux, simple, reproductible et rapide. [26, 27].

- **Test TRAP :** (paramètre antioxydant piégeant les radicaux peroxytes totaux)

Ce test mesure la capacité antioxydante du plasma et du sérum. Dans ce test, l'AAPH (2,2'-azobis-(2-amidinopropane) dihydrochloride) est solubilisé avec l'antioxydant et un indicateur (luminol) en milieu aqueux. L'AAPH génère les radicaux peroxytes et le luminol devient luminescent lorsqu'il est oxydé par les radicaux peroxytes. Les antioxydants empêchent l'oxydation du luminol par les radicaux peroxytes issus de l'AAPH. L'activité antioxydante est déterminée comme le temps d'épuisement de tous les antioxydants et la valeur est comparée à celle du Trolox pour obtenir la valeur TRAP. Cette méthode est relativement longue [4].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

II. Généralités sur l'activité anti-inflammatoire :

II.1. Définition de l'inflammation :

L'inflammation est un mécanisme physiologique qui se produit en réponse à des stimuli nocifs tels que l'infection et elle nécessite une régulation fine pour éviter les effets néfastes [28]. La fonction importante de l'inflammation est : éliminer l'agent agresseur et permettre la réparation des tissus [29].

II.2. Les causes :

L'agressivité qui provoque l'inflammation peut être : une infection, c'est-à-dire l'invasion d'un agent pathogène, comme une bactérie ou un virus, ou une substance physique, comme la chaleur ou le froid. L'inflammation peut également être causée par des éléments exogènes ou endogènes persistants, tels que : piqûres d'insectes, microorganismes pathogènes, etc. (Figure 10) [30].

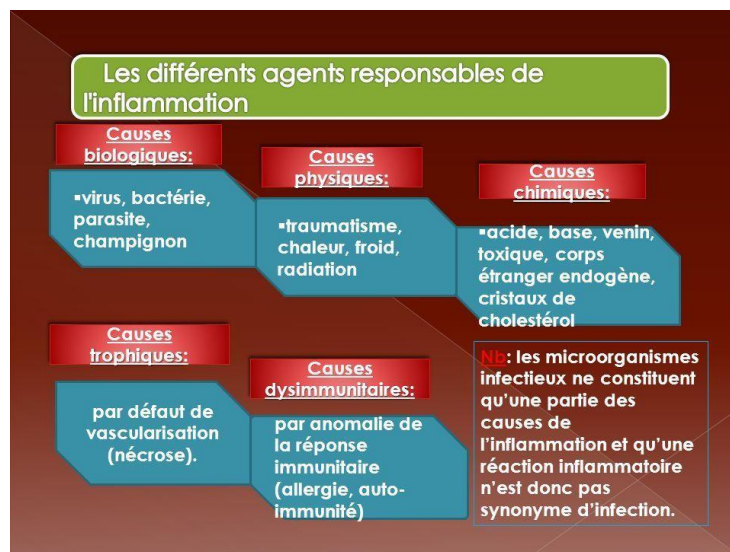


Figure 10 : les différents agents responsables de l'inflammation [31]

II.3. Symptômes et pathologie d'une inflammation :

Il y a quatre signes qui peuvent indiquer une inflammation : rougeur, chaleur, gonflement et douleur [32].

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

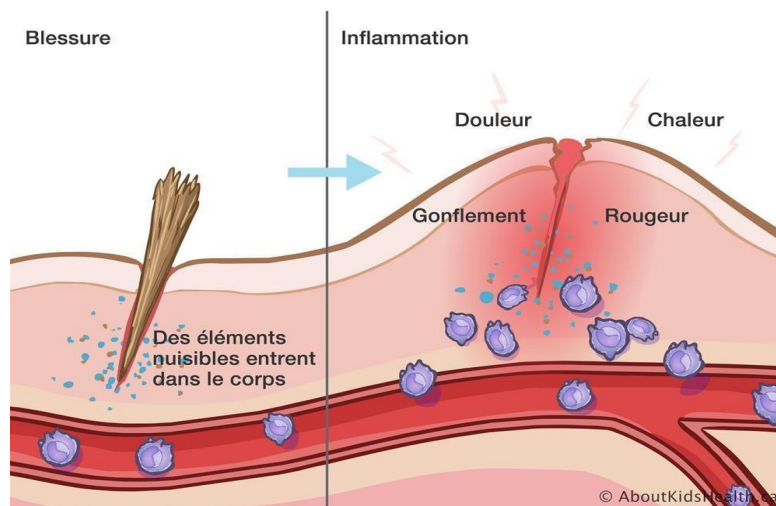


Figure 11 : les symptômes de l'inflammation [33]

Les problèmes inflammatoires causent de nombreuses maladies humaines comme le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, les maladies neurodégénératives, l'obésité et le vieillissement, etc. [34]

II.4. Les types de l'inflammation :

Il existe principalement deux types d'inflammation : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique [29] :

➤ L'inflammation aiguë :

Il s'agit d'une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (jours à semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo exsudatifs intenses avec l'inflammation aiguë guérissent spontanément ou avec un traitement [29].

➤ L'inflammation chronique :

L'inflammation chronique est définie par la présence de macrophages et lymphocytes et de plasmocytes dans les tissus. Dans de nombreux cas la réponse inflammatoire chronique peut être de longue durée (plusieurs mois ou années). Cela est dû à l'implication continue des réponses immunitaires innées et adaptatives [29].

II.5. Les réactions inflammatoire :

Il y a trois séquences d'évènements dans une réponse inflammatoire :

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

- ❖ . Phase initiale (phase vasculaire) : Activation des effecteurs primaires.
- ❖ phase d'amplification (phase cellulaire) : mobilisation des effecteurs secondaires
- ❖ Phase de résolution-réparation : restaurer l'intégrité du tissu agressé [30].

La réaction inflammatoire est caractérisée par les deux signes cliniques :

- ✓ Locaux : Rougeur, chaleur, douleur.
- ✓ Généraux : Fièvre, asthénie, amaigrissement [30].

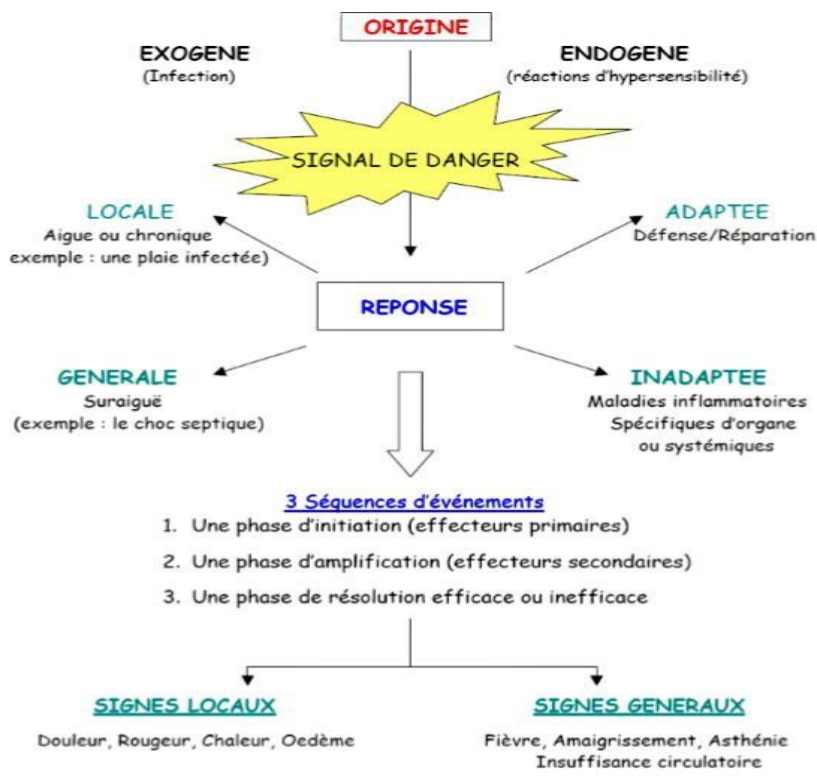


Figure 12 : schéma illustrant la réaction inflammatoire [30]

II.6. les médiateurs inflammatoires :

La réponse inflammatoire est contrôlée par différents médiateurs comme [35] :

- ❖ Les amines vaso-actives comme : histamine et sérotonin
- ❖ Les radicaux libres : le monoxyde d'azote (NO).
- ❖ Les lipidiques comme : les leucotriènes, les prostaglandines, acide arachidonique.
- ❖ Les protéines des compléments : anaphylatoxines.
- ❖ Les cytokines pro-inflammatoires, et aussi Les cytokines anti-inflammatoires.
- ❖ Kinines : dont la plus intéressante c'est la bradykinine (La bradykinine favorise la vasoconstriction)

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

II.7. Mécanisme d'une réponse inflammatoire :

Les médiateurs lipidiques jouent un rôle important dans la réponse inflammatoire. La synthèse des prostanoïdes qui sont des médiateurs lipidiques se déroulent en trois étapes :

- ❖ Mobilisation de substrat d'acide gras, généralement de l'acide arachidonique (AA) phospholipides membranaires par l'action de la phospholipase.
- ❖ Transformation de l'acide arachidonique par la cyclooxygénase (COX) dans une action fonctionnelle conduisant à la production de prostaglandine G2 instable (PGG2) dans une réaction de cyclooxygénase et sa conversion immédiate en prostaglandine H2 (PGH2) par la même enzyme dans une réaction de peroxydase.
- ❖ Transformation de PGH2 en prostanoïdes par l'action de synthèses et isomérase spécifiques [36].

L'acide arachidonique (AA) est libéré des membranes lipidiques sous l'influence d'une phospholipase telle que la phospholipase A2 (PLA2), la phospholipase C (PLC) ou la phospholipase D (PLD). Une fois libérés, les acide arachidonique (AA) peuvent être convertis en divers produits via deux voies biochimiques principales [37] :

- l'AA se lie à la 5-lipoxygénase (LOX), l'enzyme qui produit HPETE (acide hydroxyeicosatétraénoïque). Ils sont rapidement convertis en leucotriènes (LT), en lipoxines et en HETE.
- la conversion de l'AA par la cyclooxygénase (COX) conduisant à la formation de PGs et TXs (thromboxane) [37].

La réaction subséquente de la peroxydase (POX) réduit la PGG2 en prostaglandine H2 (PGH2), qui est ensuite transformée par diverses isomérase et synthèses spécifiques aux cellules pour endors 5 prostaglandines : PG primaire biologiquement actif qui comprend la prostaglandine D2 (PGD2), la prostaglandine E2 (PGE2), la prostaglandine F2 α (PGF2 α), la prostacycline (PGI2) et le thromboxane A2 (TxA2). Ces produits agissent comme des messagers secondaires en interagissant avec les récepteurs couplés aux protéines G prostanoïdes et d'autres récepteurs [38].

Le thromboxane et PG et TXs sont des médiateurs importants de nombreux processus physiologiques ; réguler l'homéostasie vasculaire, la fonction rénale, l'ovulation et l'accouchement. Ils sont également responsables des douleurs et de la fièvre associées à l'inflammation et des réactions qui l'accompagnent [39].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

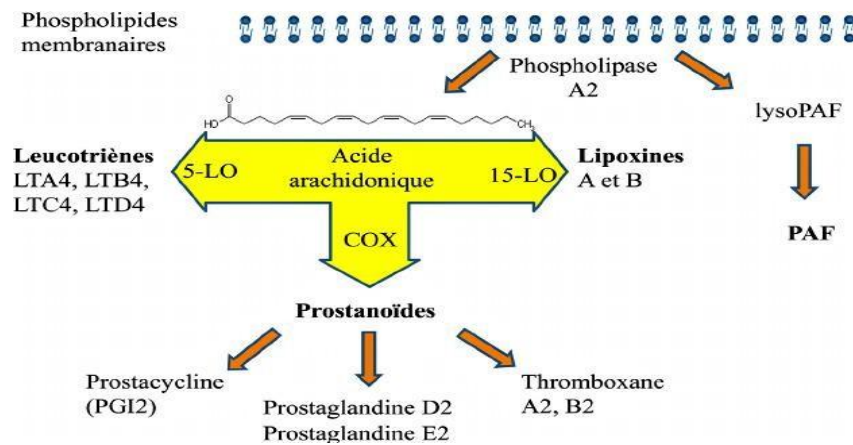


Figure 13 : Représentation simplifiée des voies de biosynthèse des prostaglandines

II.8. Les enzymes responsables de l'inflammation :

II.8.1 Cyclooxygénase (COX) :

La cyclooxygénase est la première enzyme impliquée dans la biotransformation de l'acide arachidonique, la prostaglandine H synthèse. Cette enzyme se présente sous 3 isoformes c'est la cyclooxygénase-1, appelée COX-1, et la cyclooxygénase-2 ou COX-2, et la cyclooxygénase-3, appelée COX-3.

En première les COX confèrent une activité dioxygénase à l'acide arachidonique, permettant son oxydation et sa conversion en prostaglandine G2 (PGG2). Deuxièmement, la COX fournit une activité peroxydase pour convertir PGG2 en prostaglandine H2 (PGH2) [32].

COX-1 est constitutif, c'est-à-dire présent de manière persistante dans la grande majorité des cellules. Aide à maintenir l'homéostasie dans le corps. En revanche, la COX-2 est inductible et uniquement activée par des facteurs inflammatoires tels que les cytokines et les polysaccharides en réponse à une réponse inflammatoire [32].

- **COX-1 :**

La COX-1 humaine se compose de 576 acides aminés et est codée par un gène sur le chromosome 9 et On le trouve principalement dans les tissus, le tube digestif, les reins et les plaquettes [40].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

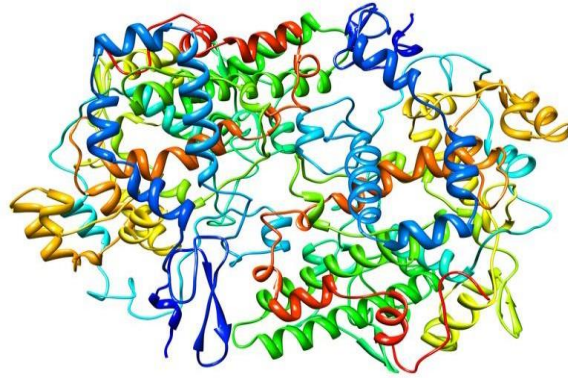


Figure 14 : structure cristalline de COX-1

- **COX-2 :**

La COX-2 humaine est constituée de 581 acides aminés. C'est une enzyme inductible codée par un gène sur le chromosome 1. Cependant, il est exprimé de manière constitutive dans certains tissus comme le cerveau ou les reins [40].

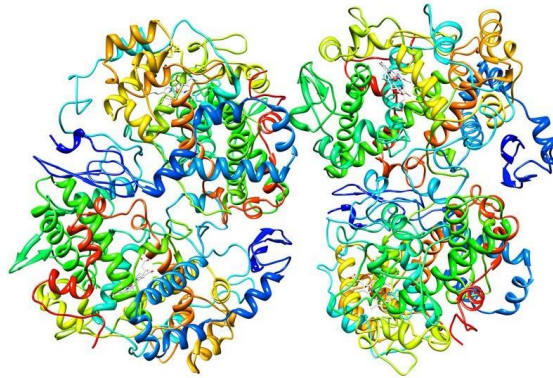


Figure 15 : structure cristalline de COX-2

- **COX-3 :**

Cette enzyme a été identifiée comme une variante d'épissage alternatif du gène COX-1. COX-3 qui a été découvert en 2002. Les deux isoenzymes sont issus du même gène, c'est n'est pas une enzyme fonctionnelle chez l'homme. Contrairement aux deux autres cyclooxygénases COX-1 et COX-2, elle est principalement exprimée de manière constitutive principalement dans le cortex et le cœur [41].

II.8.2. Lipo-oxygénase (LOX) :

Lipooxygénases sont des protéines enzymatiques qui catalysent l'oxydation des acides gras ou d'autres alcènes. Il y a quatre (4) isoformes se distinguent dans l'oxydation de l'acide

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

arachidonique à savoir : la 5-lipoxygénase, la 8-lipoxygénase, la 12-lipoxygénase et la 15-lipoxygénase. Chacune de ces quatre enzymes différentes ajoute un atome d'oxygène aux carbones 5, 8, 12 ou 15 de l'acide arachidonique.

- La 12-lipoxygénase a été découverte pour la première fois dans les tissus humains. Il a d'abord été découvert dans les plaquettes puis dans les leucocytes.
- la 15-lipoxygénase (15-LOX) est exposée dans les leucocytes et les réticulocytes.
- la 8-lipoxygénase se trouve principalement dans les kératinocytes épidermiques.
- La 5-lipoxygénase est une enzyme clé dans les maladies inflammatoires telles que l'asthme et l'athérosclérose. Ces pathologies dérivent de l'action des leucotriènes formés après le métabolisme de la 5-lipoxygénase [42].

➤ La relation entre COX et l'inflammation :

La cyclooxygénase (COX) est l'enzyme responsable dans la première étape de la conversion de l'acide arachidonique en diverses prostaglandines : La COX-1 est principalement exprimée dans de nombreux tissus et contribue physiologiquement au maintien de la fonction rénale, à la protection de la muqueuse gastrique et à la régulation de l'agrégation plaquettaire [43]. La COX-2, principalement détectée dans les monocytes activés par les cytokines, est principalement induite par certains stimuli qui augmentent son expression tissulaire, notamment lors de la réponse inflammatoire où son activité est multipliée par plus de vingt [44].

II.9. Les anti-inflammatoires :

Les anti-inflammatoires sont une classe importante de médicaments qui ont divers effets pharmacologiques comme : analgésique (diminution de certains types de douleur). Il existe plusieurs familles d'anti-inflammatoires. Selon leur mode d'action, ils sont divisés en deux catégories : les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [45].

II.9.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont des molécules synthétiques issues d'hormones naturelles (cortisone et cortisol) ou semi-synthétiques issues d'extraits d'animaux ou végétaux. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et immunosuppressives (sont des médicaments qui inhibent ou empêchent l'activité du système immunitaire).

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Les anti-inflammatoires stéroïdiens inhibent l'activation de la phospholipase A2 et bloquent les voies des prostaglandines et des leucotriènes. Les glucocorticoïdes agissent à plusieurs niveaux dans toutes les phases de l'inflammation, qu'elle soit aiguë ou chronique [28].

Les glucocorticoïdes constituent le traitement le plus efficace des maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes. Ils présentent toute fois l'inconvénient de réduire les défenses de l'organisme, ce qui entraîne des maladies aiguës par exemple : hypertension, régulation de la synthèse naturelle des glucocorticoïdes, ulcères gastriques) et des maladies chroniques telles que l'ostéoporose, la cataracte et la prise de poids [28].

II.9.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font fraction des groupes thérapeutiques les plus couramment utilisés dans le monde. Vous avez ces médicaments des effets antalgique et antipyrétique associé à un effet anti-inflammatoire. L'action des AINS repose principalement sur l'inhibition de la cyclooxygénase. Cette inhibition peut être irréversible [28]. Cependant, le bon effet des AINS est limité par leurs effets secondaires graves, principalement du tractus gastro-intestinal et dans une moindre mesure des reins. L'impossibilité de séparer les effets thérapeutiques des AINS de leurs effets secondaires s'explique par leur mécanisme d'action. En effet, les AINS inhibent de manière compétitive la biotransformation de l'acide arachidonique en prostaglandine H2 (PGH2) par la cyclooxygénase. Cette inhibition empêche la PGH2 d'être convertie en protanopies par des isomérases spécifiques [28].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

III. Généralités sur Les plantes médicinales :

III.1 La phytothérapie :

Le mot « phytothérapie » est étymologiquement composé de deux racines grecques. " *Phuton* " et " *Therapeia* ", signifiant respectivement "plante" et "traitement". La phytothérapie est possible par conséquent, il s'est imposé comme un traitement symptomatique visant à prévenir et à traiter des troubles spécifiques au moyen des plantes, parties de plantes ou élaboration à base de plantes pour consommation ou application externe. Depuis 1987[46].

III.2. Les plantes médicinales :

Une plante médicinale est une plante dont les organes (feuilles d'écorce ou fruits, etc.) ont des propriétés cicatrisantes et parfois toxiques selon la dose [47].

Définition légale des plantes médicinales au sens juridique. C'est une plante qui n'est pas classée comme médicament et qui est vendue par les pharmaciens sans ordonnance. En France, la définition officielle est donnée par la jurisprudence : « Une plante est considérée comme médicinale si elle est inscrite à la pharmacopée et son usage est exclusivement médicinal, c'est-à-dire contre les maladies humaines ou animales [48].

III.3. La plante sélectionnée dans notre travail :

III.3.1. *Prunus Persica* :

Prunus persica L (pêcher) est la troisième espèce fruitière cultivée à travers le monde [49]. Elle est originaire de la Chine depuis 4500 ans. Aujourd'hui, la pêche se trouve en Asie, en Europe et en Afrique du Nord [50].

III.3.1.1 Description et classification botanique :

Prunus persica est de hauteur comprise entre 3 et 7 m, large au sommet, souvent sans tronc central. C'est un arbre foncé et lisse, brun rougeâtre pour les vieux arbres. Les branches sont déployées et minces avec des brindilles rondes [50]. Le pêcher expose des feuilles caduques alternées, de couleur verte. Les fleurs sont sous forme de boutons de formes coniques ou obtuses et apparaissent avant les feuilles. Elles sont hermaphrodites à 5 pétales contenant pendant 20 et 25 étamines. La couleur évolue du blanc, au rose et au rougeâtre [50]. La couleur du fruit varie du blanc verdâtre au jaune orangé et les côtés exposés au soleil peuvent être rouges. La peau (épicarpe) est adhérente et la chair (mésocarpe) est blanc

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

verdâtre ou jaunâtre de couleur rouge. Le fruit est de forme elliptique ou ovoïde, parfois aplati avec un noyau aromatique et amer (figure 16) [50].



Figure 16 : Les feuilles, les fleurs et les fruits de prunus persica

Le tableau 4 illustre la classification botanique du *prunus persica*.

Tableau 4 : Classification botanique de *Prunus persica* [50].

Règne	Plante
Sous- règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sous- classe	<i>Rosidae</i>
Ordre	<i>Rosales</i>
Famille	<i>Rosacée</i>
Genre	<i>Prunus</i>

III.3.1.2 Propriétés thérapeutique :

Le fruit de *Prunus persica* L est considéré comme un aliment fonctionnel en raison de sa faible teneur en calories et de sa teneur élevée en antioxydants, vitamines, minéraux et fibres. Ces ingrédients sont importants dans la lutte contre les maladies dégénératives (maladies cardiovasculaires et cancer) et une source potentielle de composés bioactifs tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes et les anthocyanes qui peuvent contrecarrer l'activation métabolique de agents cancérogènes [51].

Ses feuilles ont été utilisées traditionnellement comme : émollient, diurétique, expectorant, laxatif, vermifuge, insecticide, sédatif, et aussi comme antipyrétique. Ils sont utilisés pour le traitement de la gastrite, de la coqueluche, de la toux et de la bronchite chronique [52]. La pâte de feuilles est utilisée pour tuer les vers dans les plaies et les infections fongiques [53].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Les différentes parties de la plante *Prunus persica* L. sont connus pour leurs propriétés médicinales utiles telles que des propriétés anticancéreuses, antiallergiques, anti-tumorales, anti-oxydantes, anti-bactériennes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires [54].

III.3.1.3 Mode de préparation :

Prunus persica L était utilisée par les anciens pour traiter de nombreux problèmes de santé pouvant affecter le corps. Il existe des recettes simples et faciles, entre autre :

- Versez de l'eau bouillante directement sur les feuilles de pêcher et laissez infuser pendant 3 à 10 minutes, filtrez et buvez [55].

III.3.1.4 Principaux composés phénoliques de l'espèce *Prunus Persica* :

L'intérêt de la composition phénolique des fruits découle de la corrélation entre la teneur en polyphénols totaux et l'activité antioxydant. Les principaux composés phénoliques de *Prunus Persica* sont les acides chlorogéniques, tanins condensés et certains et pigments anthocyanosides et flavanols.

- Les pêches fraîches contiennent des acides chlorogéniques. Ces acides (à fortes doses) ont des effets antioxydants et anxiolytiques.
- Les pêches fraîches contiennent des flavanols (catéchol, épicatechol) et les oligomères de flavanol, appelés tanins condensés ou proanthocyanidols, ont un effet vasodilatateur.
- Les anthocyanosides sont responsables de la couleur rouge des pêches. Le composé anthocyanoside le plus important est le cyanidol-3-O-glycoside avec le cyanidol-3-O-rutoside [56].
- Les feuilles de pêcher contiennent des antioxydants importants tels que la prunetine, la quercétine et le kaempférol [57].

III.3.2 *Rubus ulmefolius* :

Rubus ulmefolius schoot L connu sous le nom de ronce à feuilles d'orme ou Allaiq, appartient à la famille des rosacées elle est originaire d'Europe et de la Méditerranée. En Algérie, elle est commune dans les massifs du Tell et des Aurès. On la trouve dans les forêts et les broussailles [58].

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

III.3.2.1 Description et classification botanique :

Globalement c'est une plante très variable hautement arquée, robuste pouvant structurer des ronciers denses et étendus. Turion nettement anguleux, relativement épais, rouge violacé bleuté, densément couvert de poils étoilés. Les feuilles ont une face inférieure blanche et avec une face supérieure verte, à 5 folioles (très rarement à 4 ou 3 folioles) digitées ou pédalées [59]. La couleur des fleurs sont rose souvent profond et des styles, rougeâtres au moins à la base les aiguillons de l'inflorescence sont abondants, disposés sur les angles du turion, parfois absents ou très épars robustes, courbés à crochus [60]. Son fruit comestible, elle se caractérise par sa petite taille, sa couleur noire attrayante et sa saveur agréable légèrement acide (Figure 17) [61].



Figure 17 : Turion, Feuilles, fleurs et fruits de *Rubus ulmifolius*

Le tableau 5 illustre la classification botanique du *Rubus ulmifolius*.

Tableau 5 : classification botanique du *Rubus ulmifolius* [62]

Règne	Plante
Sous- règne	<i>Viridaplantae</i>
Division	<i>Tracheophta</i>
Sous Division	<i>Spermatophytina</i>
infra- division	<i>Angiospermae</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Rosales</i>
Famille	<i>Rosaceae</i>
Genre	<i>Rubus L</i>

III.3.2.2 Propriétés thérapeutiques :

Rubus ulmifolius, est aujourd'hui qualifié de "super fruit" principalement en raison de ses effets thérapeutiques dus aux composés phénoliques qu'il contient :

- Activité antioxydants [63]
- Activité anti-inflammatoire [64]

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

- Activité antimicrobienne [65], etc.

En plus, les feuilles sont très astringentes et peuvent être utilisées pour traiter les aphtes, fortifier les gencives. Arrêter la diarrhée et calmer les hémorroïdes. En tisane sont utilisées pour la toux, les maux de gorge et les affections buccales. Dans une application externe pour le traitement les aphtes gingivites, pharyngites et les plaies [46].

III.3.2.3 mode de traitement :

Rubus ulmefolius L étaient utilisées par les anciens pour traiter de nombreux problèmes de santé pouvant affecter le corps. Il existe des recettes simples et faciles, notamment :

- Extrait de 1 tasse de feuilles en infusion, 2 fois par jour pour traiter le diabète [66].
- Les feuilles en poudre à usage externe, pour les brûlures [67].
- Le décoté des feuilles est utilisé par rinçage local, Pour raffermir la peau du visage [68].
- placées les feuilles de murier dans une casserole et de l'eau bouillante est ajoutée pendant dix minutes, puis filtrée et appliquée sur les cheveux pour préserver leur couleur et se débarrasser de la couleur blanche, etc.

III.3.2.4 Principaux composés phénoliques de l'espèce *Rubus ulmefolius* :

Rubus ulmifolius contient des acides organiques, de l'acide ascorbique, des huiles volatiles et des tanins. Elle contient des composés phénoliques et des flavonoïdes à s'avoir : l'acide caféique, l'acide férulique, la quercétine-3-O-glucuronide, le kaempférol-3-O- β -D-glucuronide, l'acide gallique, et le tiliroside [69].

III.4 les composés extraits des feuilles :

Dans notre travail nous avons choisi 17 ligands qui sont des extraits des feuilles de deux plantes *Prunus Persica* et *Rubus ulmefolius* L comme la suite :

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 6 : présentation des composés existant dans les deux plantes

Les ligands	Les sous famille	Les plantes	
		<i>Prunus Persica</i>	<i>Rubus ulmefolius</i>
Luteolin	(flavonoïde) Flavone	+ [70]	
Apigenin	(flavonoïde) Flavone	+ [71]	
Ellagic _acid,	(phénolique acid)		+ [72]
Quercetin	(flavonoïde) flavonol	+ [73]	+ [81]
Hesperidin	(flavonoïde) flavanone	+ [74]	
kaempferol	(flavonoïde) flavonol	+ [73]	+ [78]
Urosolic_ acid	(triterpène)	+ [73]	
Naringenin	(flavonoïde)	+ [81]	+ [76]
Persicaside	(Flavonoïdes glycoside)	+ [80]	
Isoquercitroside	(flavonoïde glycoside)		+ [79]
Caffeic_ acid	(hydroxycinnamic acid)		+ [77]
Ferulic acid	(hydroxycinnamic acid)		+ [77]
quercetin 3-O-glucuronide	(flavonoïde glycoside)		+ [77]
Nicotiflorin	(flavonoïde glycoside)		+ [76]
Astragaline	(flavonoïde glycoside)	+ [75]	
Rutin	(flavonoïde) flavonol	+ [74]	+ [72]
zeaxanthin	(caroténoïde)	+ [73]	

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

References:

- [1] Kelly A, Frank J. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med.* 60(8), 612–616, 2003.
- [2] Yoshikawa T, Naito Y. What Is Oxidative Stress? *Oxidative Stress.* 45(7), 271–276, 2002.
- [3] Benmeziane F. (2015). Effet de la nature du sol sur la teneur en antioxydants de quelques variétés de raisin de la région d'el-tarf. Thèse de Doctorat, Université BADJI –mokhtar annaba.
- [4] Mansouri H. (2022). Rationalisation et prediction de l'activité antioxydante et antiradicalaire à l'aide des méthodes quanto-chimiques. Thèse de Doctorat, Université Abou bekrbelkaid.
- [5] Favier A. Le stress oxydant son intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique.* 108-115, 2003.
- [6] Mohammedi Z. (2013). Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud-ouest de l'Algérie. Thèse de Doctorat, Université Abou bekrbelkaid.
- [7] Saoudi S. (2019). Effect of treatment with fruits extracts on some biochemical and antioxidant parameters in rats. Thèse de Doctorat, Université Farhat abbas sétif.
- [8] Majaz A, Khurshid M. Free Radicals and their Management. *American journal of pharmacy and health research.* 6 (4), 2321–3647, 2018.
- [9] Martemucci G, Costagliola C. Mariano M, D'andrea L, Napolitano P, D'Alessandro A G. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen.* 2(2), 48–78, 2022.
- [10] Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now. *Free Radic-bio-med.* 33(6), 774-797, 2002.
- [11] Da Silva S L , Da Silva A, Homorio K M, Marangoni S, Toyama M H, Da Silva A B F. The influence of electronic, steric and hydrophobic properties of flavonoid compounds in the inhibition of the xanthine oxidase . *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 684(1-3), 1-7, 2004.
- [12] Karmella L A, Christine L H. Xanthine oxidase inhibition of selected Philippine medicinal plants. *Full Length Research Paper.* 5(2), 289-292, 2010.
- [13] Zerargui F. (2015). Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives. Thèse de Doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1.
- [14] RIRA M. (2019). Les tanins hydrolysables et condensés : une piste pour la réduction de la production du méthane entérique par les ruminants en milieu tropical. Thèse de Doctorat, Université Clermont Auvergne.
- [15] Macheix J J, Fleuriet A, Jay-Allemand C. Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *PPUR Presses polytechniques.* 1, 192, 2005.

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

- [16] Radi R, Tan S, Prodanov E, Evan R A, Parks D A. Inhibition of xanthine oxidase by uric acid and its influence on superoxide radical production. *Biochemical and Biophysical Acta*. 1122(2), 178-182, 1992.
- [17] Elsa G. La clé vers de nouveaux inhibiteurs de iNOS. *Nouvelle*. 25(6-7), 562-564, 2009.
- [18] Dallaire P. (2006). Invalidation génétique ou pharmacologique de iNOS dans le traitement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité et l'endotoxémie. Thèse de doctorat, Université Laval Québec, Faculté de médecine.
- [19] Bentz M. (2015). L'inhibition sélective de l'oxyde nitrique synthétase inductible inhibe la peroxydation. Mémoire de master, université de Montréal.
- [20] Tadiéa J M, Guerot E, Delclaux C. Supplémentation en L-arginine en réanimation. *Réanimation*. 18(6), 511-517, 2009.
- [21] Mamata P, Kshipra M, Gurpreet SD, Satinder KB, Mausam V. Antioxydants. Chapter 6. In: Brar SK, Dhillon GS, Soccol CK. Biotransformation of waste biomass into high value Biochemicals. Hard Cover, (2014), 117-138.
- [22] Gill SS, Tuteja N. Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant physiology and biochemistry*. 48(12), 909-930, 2010.
- [23] Zerargui F. (2015). Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives. Thèse de Doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif
- [24] Kelly M. (2017). Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde. Evaluation de leurs propriétés antioxydants et anti-inflammatoires. Thèse de Doctorat, Université Toulouse 3 Paul Sabatier.
- [25] Spfia C L, Margarida M M, Vitor D A. Antioxydants of Natural plant origins : From sources to food industry applications. *Molecules*. 24(22), 4132, 2019.
- [26] Desmier T. (2016). Les Antioxydants De Nos Jours, Définition et Applications. Thèse de doctorat, Université de Limoges.
- [27] Belhadj-Tahar S. (2018). Caractérisation structurale de quelques métabolites secondaires issus de quelques plantes de la famille 'Amarantaceae' du Sahara septentrional. Thèse de Doctorat, Université Kasdi Merbah – Ouargla.
- [28] Kada S. (2018). Recherche d'extraits de plantes médicinales doués d'activités biologiques. Thèse de Doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1.
- [29] Mansour S. (2015). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L, *Artemisia herba alba* Asso et *Hypericum scabroides*- Etude in vivo. Thèse de Doctorat, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf.
- [30] Zerbato M. (2010). Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie, conseils à l'officine. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1.
- [31] IMG. https://images.slideplayer.fr/24/8073687/slides/slide_6.jpg

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

- [32] Grandin M. (2013). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. Document étayé par une analyse d'ordonnances d'une pharmacie rurale. Thèse de Doctorat, Université Angers.
- [33] How Your Diet Can Impact Inflammation and Healing . <https://mend.me/how-your-diet-can-impact-inflammation-and-healing/>
- [34] Les 5 signes et symptômes de l'inflammation. <https://toutpourmasante.fr/inflammation-symptomes-causes-definition/>. 21 /1/ 2022.
- [35] Mangeolle M. (2018). Intérêt des anti-inflammatoires naturels dans les douleurs inflammatoires liées à la pratique sportive, conseils à l'officine. Thèse de Doctorat, Université Grenoble Alpes.
- [36] Zarghi A, Arfaei S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Pharmaceutical Research*. 10(4), 655-683, 2011.
- [37] Lagrade N. (2014). Méthodes de criblage virtuel in silico : importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine. Thèse de doctorat, Université Abbé Grégoire.
- [38] Rao PNP, Knaus EE. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 11(2), 81-110, 2008.
- [39] Meek I L, Van de laar M A F J, Vonkeman H E. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, 3(7), 2146–2162.2010.
- [40] Akriche S. Reguig I. (2015). Interactions Ligands-Protéine .Mémoire de Mest. Université des Frères Mentouri Constantine.
- [41] Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic Drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99(21), 13926-13931, 2002.
- [42] Bayala B. (2014). Etude des propriétés anti-oxydantes, anti-infl ammatoires, anti-prolifératives et anti-migratoires des huiles essentielles de quelques plantes médicinales du Burkina Faso sur des lignées cellulaires du cancer de la prostate et de glioblastomes .Thèse de Doctorat, Université Blaise Pascal.
- [43] Cédric H. Bénéfices, risques et indications des anti-inflammatoires COX-2 sélectifs revisités : focus sur le Célécoxib. *louvain med*. 136 (5) : 302-309, 2017.
- [44] Meier P, Starten A M Z, Burnier M. Inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 et facteurs de risque cardiovasculaires. *Revue Médicale Suisse*. 543-550, 2005.
- [45] Akriche S, Reguig I. (2015). Interactions Ligands-Protéine. Mémoire de Mest, Université des Frères Mentouri Constantine.
- [46] Souilah N. (2018). Etude de la composition chimique et des propriétés thérapeutiques traditionnelles et modernes des huiles essentielles et des composés phénoliques de quelques espèces du Nord-est algérien. Thèse de Doctorat, Université des Frères Mentouri Constantine 1.

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

- [47] Bouziane Z. (2017). Contribution à l'étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région d'Azail (Tlemcen –Algérie). Mémoire de mestre, université Aboubakr Belkaïd Tlemcen.
- [48] Jean-Yves ch. (2010). Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy1.
- [49] NIA B. (2018). Effets des extraits phénoliques sur le potentiel biotique du puceron vert du pêcher (*Myzus persicae* Sulzer, 1776) (Homoptera : Aphididae). Thèse de Doctorat, Université Mohamed KHIDER, Biskra.
- [50] Zaghdoudi K. (2015). Optimisation de l'extraction des caroténoïdes à partir du persimmon (*Diospyros kaki* L.), de labricot (*Prunus armeniaca* L.) et de la pêche (*Prunus persica* L.). Etude photophysique et vue d'application en thérapie photodynamique (PDT). Thèse de Doctorat, Université de Lorraine.
- [51] Bento C, Gonçalves A C, Silva B, Silva L R. Peach (*Prunus Persica* L.): Phytochemicals and Health Benefits. *Food Reviews International*. 1-32, 2020
- [52] Eman S M, Maher A, Mostafa D, Gad S S, Nawwar M A M, Swilam N. A Unique Acylated Flavonol Glycoside from *Prunus persica* L. Var Florida Prince: A New Solid Lipid Nanoparticle Cosmeceutical Formulation For Skincare. *Antioxidants*. 10 (3), 436, 2021.
- [53] Qaiser J, Arif S, Anjum F. Chemically induced peptic Ulcer: gastroprotective effects of peach fruit. *Curr Tr Gatsr & Hepatol*. 1(2), 22-30, 2018.
- [54] Kant R., Shukla R.K., Shukla A. A review on peach (*Prunus persica*): an asset of medicinal phytochemicals. *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology*. 6 (1), 2186-2200, 2018.
- [55] Pêcher feuille vrac, plantes médicinales - François Nature. <https://www.francois-nature.fr/produit/pecher-feuille-vrac-francois-nature/1921>.
- [56] Carbonaro M, Mattera M. Polyphenoloxidase activity and polyphenol levels in organically and conventionally grown peach (*Prunus persica* L., cv. Regina bianca) and pear (*Pyrus communis* L., cv. Williams). *Food Chemistry*. 72(4), 419–424, 2001.
- [57] Jung HA, Kim A R, Chung H Y, Choi J S. In vitro anti-oxidant activity of some selected *Prunus* species in Korea. *Archives of Pharmacal Research*. 25(6), 865–872, 2002.
- [58] Livre Chorfi A, Bagot A. Guide illustré de la flore algérienne. Paris: Délégation générale aux relations internationales. (2012). 95p.
- [59] Ferrez Y, Royer JM. Identification de dix espèces communes de *Rubus* du nord-est de la France. *Les Nouvelles Archives de la Flore jurassienne et du nord est de la France*. (13), 121-142, 2016.
- [60] Ferrez Y, Bornand C. Nouvelles observations de taxons de *Rubus* (sous-genre *Rubus*) dans le canton de Vaud. *Bulletin du Cercle vaudois de botanique*. 48: 125-140, 2019.
- [61] Bellido EE, González MF, Carrera C, Palma M, Álvarez JA, Gerardo FB, Ayuso J. Extraction of Antioxidants from Blackberry (*Rubus ulmifolius* L.): Comparison between Ultrasound- and Microwave-Assisted Extraction Techniques. *Agronomy*. 9(11), 745, 2019.

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

- [62] Evans KJ, Symon DE, Whalen MA, Hosking JR, Barket RM, Oliver JA. Systematics of the *Rubus fruticosus* aggregate (Rosaceae) and other exotic *Rubus* taxa in Australia. *Australian Systematic Botany*. 20(3), 187-251, 2007.
- [63] Martins A, Barros L, Carvalho AM, Buelga CS, Fernandes IP, Barreiro F, Ferreira I C F R. Phenolic extracts of *Rubus ulmifolius* Schott flowers: characterization, microencapsulation and incorporation into yogurts as nutraceutical sources. *Food & Function*. 5(6), 1091-100, 2014.
- [64] Pandey R, Pandey R, Shukla SS. Anti-inflammatory potential of ethanol extract of *Rubus ulmifolius* (Schott). *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 6(3): 300-303, 2013.
- [65] Ibba A, Piras A, Rosa A, Maxia A, Fais S, Orrù G, Porcedda S. (2021). Fatty Acid Profile and Antimicrobial Activity of *Rubus ulmifolius* Schott Extracts Against Cariogenic Bacterium *Streptococcus mutans*. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 12(1), 25-33, 2022.
- [66] Allali H, Benmehdi H, Dib M A, Tabti B, Ghalem S, Benabadji N. Phototherapy of Diabetes in West Algeria. *Asian journal of chemistry*. 20(4), 2701- 2710, 2008.
- [67] Sarri M, Hendel N, Boudjelal A, Sarri D. Inventory of medicinal plants used for traditional treatment of eczema in the region of Hodna (MSila-Algeria). *GJRMI*. 1(4), 97-100, 2012.
- [68] Bouayyadi L, El Hafian M, Zidane L. Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale dans la région du Gharb, Maroc. *Journal of Applied Biosciences*. 93(1997–5902), 8760 – 8769, 2015.
- [69] Ali N, Shaoib M, Shah S WA, Shah I, Shuaib M. Pharmacological profile of the aerial parts of *Rubus ulmifolius* Schott. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 17(1), 2-7, 2017.
- [70] Song S, Wang J, Liu G, Ding L, Li Y et al. Protective Effects of the Wenfei Buqi Tongluo Formula on the Inflammation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis through Inhibiting the TLR4/MyD88/NF-κB Pathway », *BioMed Research International*. 1-13, 2022.
- [71] Elshamy A I, Abdallah H M I, El Gendy A E.-N G, El-Kashak, Muscatello B, De Leo M, Pistelli L. Evaluation of Anti-inflammatory, Antinociceptive, and Antipyretic Activities of *Prunus persica* var. *nucipersica* (Nectarine) Kernel. *Planta Medica*. 85 (11-12), 2019.
- [72] Martini S, D'Addario C, Colacevich A, Focardi S, Borghini F, Santucci A, Rossi C. Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 34(1), 50-59, 2009.
- [73] Al-Snafi A E. Constituents, nutritional and pharmacological importance of *Prunus persica* - A review. *World Journal of Advanced Pharmaceutical and Medical Research*. 03(01), 019–029, 2022.
- [74] El-Hawary S, Mousa O, El-Fitiany R, El Gedaily R. Cytotoxic, antimicrobial activities, and phytochemical investigation of three peach cultivars and acerola leaves. *Journal Of Reports In Pharmaceutical Sciences*. 9(2), 221-234, 2022.

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

- [75] Upry TV, Jelev S L, Lenchyk L V. Study of Biologically Active Compounds in Prunus persica Leaves Extract. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 12(7), 3273, 2019.
- [76] Tabarki S, Aouadhi C, Mechergui K, Hammi KM, Ksouri R, Raies A, Toumi L. Comparison of Phytochemical Composition and Biological Activities of Rubus ulmifolius Extracts Originating from Four Regions of Tunisia. *Chemistry & Biodiversity*. 14(1), 1-2, 2016.
- [77] El Guiche R, Tahrouch S, Amri O, El Mehrach KH, Abdelhakim H. Antioxidant Activity and Total Phenolic and Flavonoid Contents of 30 Medicinal and Aromatic Plants Located in the South of Morocco. *International Journal of New Technology and Research*. 1(3), 07-11, 2015.
- [78] Quave C L, Estévez-Carmona M, Compadre C M, Hobby G, Hendrickson H, Beenken K E, Smeltzer M S. Ellagic Acid Derivatives from Rubus ulmifolius Inhibit Staphylococcus aureus Biofilm Formation and Improve Response to Antibiotics. *Plos One*. 7(1), 2012.
- [79] Boscaro V, Rivoira M, Sgorbini B, Bordano V, Dadone F, Gallicchio M, Pons A, Benetti E, Rosa A C. Evidence-Based Anti-Diabetic Properties of Plant from the Occitan Valleys of the Piedmont Alps. *Pharmaceutics*. 14(11), 2371, 2022.
- [80] Seo K, Choi S Y, Jin Y. Anti-inflammatory role of Prunus persica L. Batsch methanol extract on lipopolysaccharide stimulated glial cells. *Mol Med Report*. 21(5), 2030–2040, 2022.
- [81] Lee D, Qi Y, Kim R, Song J, Kim H, Kim H Y. Methyl Caffeate Isolated from the Flowers of Prunus persica (L.) Batsch Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Biomolecules*. 11(2), 279, 2021.

CHAPITRE II :

METHODES DE CALCULS

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

I. Généralités :

La bioinformatique est une science pluridisciplinaire qui regroupe la biologie, la chimie et bien d'autres disciplines. Elle est constituée par l'ensemble des concepts et des techniques nécessaires à l'interprétation informatique et à la prédiction des informations issues des données de la biologie expérimentale, afin d'établir des liens entre la structure des macromolécules biologiques, leurs fonctions et leurs activités cellulaires dans l'organisme [1].

La modélisation moléculaire est un domaine scientifique multidisciplinaire, qui se base sur les lois de la chimie, la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spéciaux pour calculer les structures et les propriétés d'entités chimiques et biochimiques (protéines, acide nucléique, complexes moléculaires, etc.). Il s'agit de comprendre ou de prévoir les phénomènes qui concernent ces disciplines [2]. Ce domaine, n'a cessé d'évoluer depuis les années 1980, non seulement comme un précieux outil scientifique fondamental (par exemple la chimie et la biologie) ou appliqué (tel que la pharmacie), mais aussi comme un domaine scientifique indépendant dédié à l'amélioration de la fiabilité des logiciels et à la performance des processeurs [2].

II. Docking moléculaire :

Le docking ou en français appelé l'amarrage moléculaire, est le nom donné aux simulations moléculaires qui combinent différentes approches pour étudier l'interaction de deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire, principalement une protéine (cible) et d'une petite molécule (ligand). Le terme docking est couramment employé pour désigner un « docking protéine-ligand. [3]

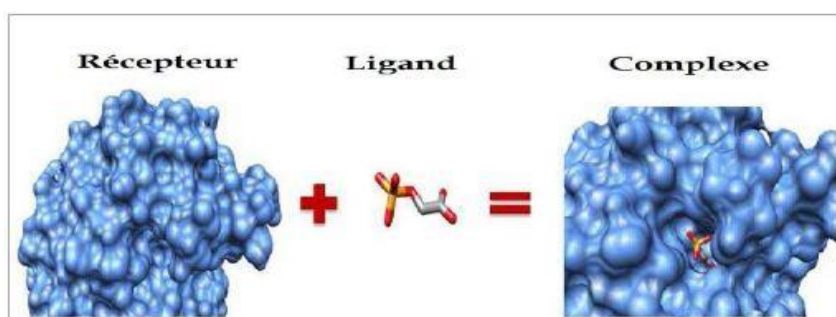


Figure 1 : Schéma de docking moléculaire

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

Cela se produit en deux étapes distinctes :

- La première étape, de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine.
- La deuxième étape, d'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la protéine [4].

Les méthodes utilisées pour ces deux étapes diffèrent en fonction du programme de docking utilisé, il y a actuellement plus de 30 logiciels de docking disponibles [5].

Tableau 1 : Principaux programmes de docking moléculaire [5] :

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

Le docking moléculaire in silico vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à travers des molécules isolées, comme c'est plus rapide et plus facile à mettre en œuvre et moins cher que l'utilisation de méthodes expérimentales in vitro [6].

II.1 Les outils du Docking moléculaire

II.1.1 le récepteur :

Un récepteur est une molécule, ou une cellule qui assure la réception d'information. Dans le cas d'une molécule, le récepteur est une protéine spécialisée capable de se lier spécifiquement et de manière réversible à une autre molécule appelée ligand. Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB « Protein Data Bank » [7].

II.1.2 Le ligand :

Le ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule cible, et assure des fonctions fonctionnel : catalyse, modulation de l'activité enzymatique, stabilisation structurale, transmission d'un signal.

La structure chimique d'un ligand donné peut être déterminée de deux manières :

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

- Premièrement : l'utilisation des ligands de la PDB ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (*pdb*, *mol*, *mol2*..., etc.) à l'aide des logiciels de construction moléculaire.
- Deuxièmement : l'utilisation des bases de données de structures chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimique. PubChem étant le plus couramment utilisé [8]

II. 2 Type de docking moléculaire

On peut définir trois approches : [9]

- Rigide : les deux molécules sont considérées comme rigides
- Semi-flexible : une molécule est rigide et l'autre flexible
- Flexible : les deux molécules sont flexibles

II.2.1. Docking rigide

Le récepteur et le ligand sont traités comme deux corps rigides [1]. L'amarrage rigide limite la recherche de la meilleure méthode de montage au positionnement. Cette opération consiste en une recherche exhaustive dans un espace discrétisé à 6 degrés de liberté. Certains programmes, s'ils ne font pas partie de la famille des techniques de docking rigide, utilisent plusieurs passes consécutives d'optimisation dont les premières peuvent être similaires à docking rigide [7].

Cette approche de docking est peu coûteuse en temps de calcul et fournit un filtre pour éviter la rétention de grosses molécules et la mauvaise complémentarité avec le site récepteur [1].



Figure 2 : modèle de docking rigide

II.2.2. Docking semi flexible

Dans cette méthode, le système moléculaire est divisé en deux parties, la première une partie flexible contenant le ligand et les résidus flexibles du site actif et la deuxième une partie rigide contenant le reste de la protéine [1,7].

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

II.2.3. Docking flexible

Cette méthode tient compte de la flexibilité globale des deux entités (la protéine et le ligand) en réduisant certains termes de répulsion. Cela permet au ligand de pénétrer facilement la surface des protéines, qui se déforment et changent de conformation au cours des réactions enzymatiques pour s'adapter au ligand, créant des interactions spécifiques sans gênes stériques afin d'améliorer la complémentarité de la surface d'activation et la formation des liaisons hydrogènes [1].

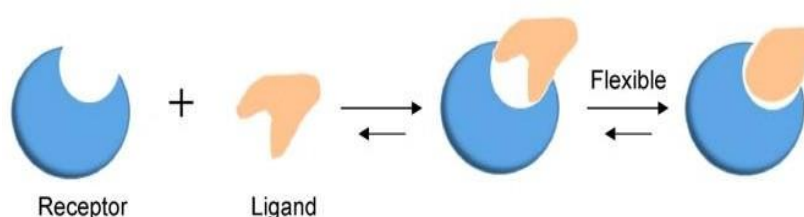


Figure 3: modèle de docking flexible

II.3. Interactions récepteur- ligand :

De nombreux type d'interaction non covalente, ont été mis en évidence dans les complexes récepteur - ligand, parmi c'est interactions :

II.3.1 Les liaisons hydrogènes :

Une liaison hydrogène est une interaction intermoléculaire entre un atome électronégatif dit < accepteur> et un atome d'hydrogène polaire qui est lié à un atome électronégatif dit <donneur> [10]. Elle fonctionne à une très courte distance (0,8 à 2,8 Å) [11].

II.3.2 Les interactions de van Der Walls :

Elles résultent de l'interaction des nuages d'électrons de deux atomes voisins, qui conduisant à l'existence d'une force d'attraction à distances de 3-4 Å. Ces interactions sont généralement faibles, Leur importance vient du nombre cumulé de liens créés [11].

II.3.3 Les interactions hydrophobes :

Les molécules ou groupes d'atomes non polaires ne sont pas capables de former des liaisons hydrogène et ne peuvent donc pas s'hydrater. Pour cette raison, ils sont appelés substances hydrophobes. L'effet hydrophobe est la tendance qu'ont ces groupes à se ressembler par coalescence. Les liaisons hydrophobe possèdent une énergie de l'ordre de 7 Kcal/ mol [10].

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

II.3.4 Les interactions électrostatiques :

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

II.4. Fonctions de score :

C'est une donnée numérique utile pour quantifier le degré de complexation du ligand avec le récepteur. Il s'agit d'une approximation globale de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre du récepteur et du ligand à la forme liée au complexe [5]

Cette fonction de score est classée suivant plusieurs catégories, par exemple :

❖ Les fonctions qui basées sur un champ de force :

Un champ de force classique est utilisé pour quantifier la somme de l'énergie d'interaction entre le récepteur, le ligand et de l'énergie interne du ligand. Le champ de force se compose généralement du terme de Coulomb pour les interactions électrostatique et d'un terme de Lennard-Jones pour les interactions de Van der Walls [10].

❖ Les fonctions de score empirique:

Ils utilisent des paramètres déterminés expérimentalement tels que l'énergie de liaison. Cette approche a l'avantage d'être très rapide car les conditions sont faciles à calculer. Cependant, beaucoup dépend des conditions expérimentales lors de la paramétrisation [10].

❖ Les fonctions de type knowledge-based :

Il est obtenu à partir de l'analyse de la structure tridimensionnelle de complexe récepteur-ligand déterminé expérimentalement. Les règles qui déterminés la géométrie préférée des interactions sont dérivées de ces structures en utilisant des moyens statistiques. Cette alternative aux fonctions empiriques est plus tolérante aux interactions qui existent dans le complexe [12].

II.5 RMSD: (Root Mean Square Deviation)

Il est utilisé pour valider le protocole du docking en comparant la conformation d'un complexe protéine-ligand conçu par le logiciel du docking vis-à-vis de la conformation cristallographique. L'amarrage est validé si le protocole utilisé peut produire des poses similaires à la configuration expérimentale. Notons que les meilleurs protocoles du docking produisent des valeurs RMSD inférieures à 2 Å° [13,14].

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

III. Règles *druglikeness* :

III. 1 Propriétés physicochimiques des règles *druglikeness* :

Le domaine de la conception des médicaments a connu un essor considérable au cours des dernières décennies. *Druglikeness* ou la ressemblance à un médicament est un concept qualitatif utilisé dans la conception des médicaments pour déterminer à quel point une substance est « médicamenteuse » par rapport à des propriétés physicochimiques telles que la solubilité, et la perméabilité. En effet, le concept *druglikeness* est souvent utilisé comme indicateur de la biodisponibilité orale qui est parmi les critères les plus importants. Il est estimé à partir de la structure moléculaire avant même que la substance ne soit synthétisée et testée [15].

III.1.1 Poids moléculaire (MW) :

Le poids moléculaire d'un médicament ou d'un produit chimique est la somme des poids atomiques des éléments individuels qui composent les atomes du médicament ou de la substance. Le poids moléculaire est généralement exprimé en grammes par mole (g/mol) [16, 17].

III.1.2 Hydrophobicité (Log P) :

Le coefficient de partage est la concentration à l'équilibre d'un soluté dans un solvant non polaire (octanol) divisée par la concentration de la même substance dans un solvant polaire (l'eau) ; ce paramètre montre la gamme relative entre la solubilité dans l'eau du substrat et l'absorption intestinale dans le corps humain [18,19].

- deal : $0 < \text{Log P} < 3$
- $\text{Log P} < 0$ c'est à dire mauvaise perméabilité équilibre lipidique.
- $\text{Log P} > 3$: faible solubilité aqueuse [20].

III.1.3 Liaison hydrogène :

- n.Ha : Nombre d'accepteurs de liaison d'hydrogène. Somme de tous O et N.
- n.Hd : Nombre de donneurs de liaisons hydrogène [20].

III.1.4 Paramètres géométriques :

- n Rot : Nombre de liaisons rotatives [20].

III.1.5 Surface Polaire Topologique (TPSA) :

La surface polaire (PSA) est un descripteur moléculaire couramment utilisé dans l'étude des propriétés de transport de médicaments telles que l'absorption intestinale et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BBB). C'est la somme des contributions

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

de la surface moléculaire des atomes polaires tels que l'oxygène, l'azote et leurs hydrogènes apparentés [21]

III. 2 Description des différentes règles *druglikeness* :

Les règles Druglikeness : Il existe cinq règles : Lipinski, Ghose, Oprea, Veber et Varma qui basées sur l'observation des propriétés physicochimiques impliquées dans les caractéristiques de ressemblance des médicaments

Tableau 2 : Les différentes règles *druglikeness* [22] :

Règles	Lipinski	Ghose	Oprea	Veber	Varma
critères	$MW \leq 500$	$-5.6 \leq MclogP \leq -0.4$	$n.Cyl \geq 3$	$n.LR \leq 10$	$MW \leq 500$
	$Log P \leq 5$	$160 \leq MW \leq 480$	$n.LR \geq 18$	$TPSA \leq 140$	$TPSA \leq 125$
	$n.Hacc \leq 10$	$40 \leq MR \leq 130$	$n.LF \geq 6$	$n.Hacc \leq 12$	$-5 \leq \log D \leq -2$
	$n.Hdon \leq 5$	$20 \leq n.At \leq 70$		$n.Hdon \leq 12$	$n.Haac + n.Hdon \leq 9$ $n.LF \leq 1$

IV. Pharmacocinétique et propriétés ADMET

La pharmacocinétique est une branche de la pharmacologie qui étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme (ou influence de l'organisme sur le médicament). Elle permet de déterminer les méthodes d'administration du médicament, y compris la voie d'administration, la dose et le débit d'administration [23].

La pharmacocinétique du médicament est caractérisée par 4 phases [23] :

- Absorption (A)
- Distribution (D)
- Métabolisme (M)
- Excrétion (E).

De plus, le candidat-médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises (T).

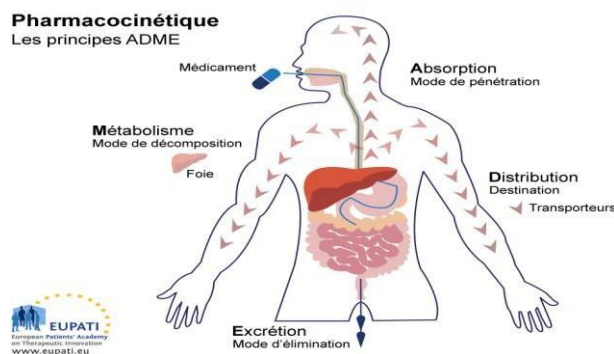


Figure 4 : Schéma illustrant le principe ADME

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

IV.1 Signification A D M E T :

✚ Absorption (A)

Il s'agit du premier passage de la molécule médicamenteuse (PA) du site d'administration dans la circulation systémique. L'absorption détermine la biodisponibilité du PA, c'est-à-dire la fraction de la dose administrée qui est disponible pour l'action dans le site actif. Selon le type d'administration, on distingue

Absorption indirecte : le médicament est administré hors du corps doit traverser une ou plusieurs membranes (par exemple, application sur la peau ou les muqueuses, administration orale)

Absorption immédiate : Le médicament est délivré directement dans l'espace extravasculaire au sein d'un tissu (stration par injection parentérale) [24].

✚ Distribution (D) :

Une fois que le médicament pénètre dans la circulation sanguine (Absorption du médicament), il se déplace rapidement dans l'organisme ; le temps moyen de perfusion est d'une minute. Au fur et à mesure que le sang circule, le médicament passe du compartiment sanguin aux tissus corporels [25].

✚ Métabolisme (M) :

Certains médicaments sont chimiquement modifiés (métabolisés) par le corps. Les substances produites à la suite du métabolisme (métabolites) peuvent être inactives, avec un effet similaire ou différent de l'effet thérapeutique ou de la toxicité primaire du médicament [25].

✚ Excrétion (E) :

Tous les médicaments sont finalement éliminés du corps. Ils peuvent être excrétés après des modifications chimiques (métabolisme). La plupart des médicaments, en particulier les médicaments hydrosolubles et leurs métabolites, sont en grande partie excrétés par les reins dans l'urine. Par conséquent, l'administration du médicament dépend largement de la fonction rénale. Certains médicaments sont excrétés dans la bile (sécrétion jaune verdâtre produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire) [25].

✚ Toxicité (T) :

La toxicité est la mesure dans laquelle une substance peut endommager un organisme ou la sous-structure d'un organisme, comme les cellules et les organes, et demeure une cause majeure d'échec du développement de médicaments à tout moment [26].

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

IV.2 Paramètres A D M E T:

IV.2 .1 Absorption :

✚ Human colon adenocarcinoma (Caco-2) :

Les cellules caco-2 sont une lignée de cellules du cancer épithélial du côlon humain usée comme modèle d'absorption intestinale humaine de médicaments [27].

Bonne Absorption : Caco-2 > -5.15 log cm/s

Mauvaise Absorption : Caco-2 < -5.15 log cm/s [20]

✚ Human intestinal absorption (HIA) :

La propriété d'absorption intestinale humaine fait référence au processus par lequel les médicaments administrés par voie orale sont absorbés du système gastro-intestinal dans le sang du corps humain [28]

Bonne Absorption : HIA \geq 30%

Mauvaise Absorption : \rightarrow HIA < 30% [20]

✚ Oral Bioavailability (F%) :

La biodisponibilité prédite d'une molécule est une expression mathématique de la probabilité qu'elle présente une biodisponibilité orale. [29] (C'est la fraction ou le pourcentage de la dose disponible dans la circulation systémique).

Mauvaise Absorption : Valeur = NON \rightarrow F% < 20%

Bonne Absorption : Valeur = OUI \rightarrow F% \geq 20% [20]

IV.2 .2 Distribution :

✚ Protein Plasma Binding (PPB) :

La liaison aux protéines plasmatiques est probablement parmi les paramètres les plus critiques à mesurer dans un l'étape de découverte de médicaments. La liaison aux protéines peut améliorer ou diminuer les performances d'un médicament. En règle générale, les agents qui sont peu liés aux protéines à moins de 80 à 85 % pénètrent mieux dans les tissus que ceux qui sont fortement liés, mais ils sont excrétés beaucoup plus rapidement et semblent avoir une faible importance clinique. Les agents qui sont fortement liés aux protéines peuvent cependant différer sensiblement de ceux qui sont peu liés en termes de pénétration tissulaire et de demi-vie [30].

Bonne Distribution : PPB \leq 90%

Mauvaise Distribution : PPB > 90% [20]

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

✚ Blood–Brain Barrier (BBB) :

C'est un terme utilisé pour décrire les propriétés uniques du système vasculaire du système nerveux central (SNC). Les vaisseaux du SNC manquent de pores dans les cellules endothéliales (non fenêtrées) et possèdent un certain nombre de propriétés qui régulent étroitement l'échange de molécules, d'ions et de cellules. Toutes ces propriétés rendent la vascularisation du SNC très restrictive, ce qui devient un obstacle à la délivrance de médicaments au SNC. Ce contrôle précis de l'homéostasie du SNC permet aux neurones de fonctionner correctement et de protéger le tissu neural des toxines et des agents pathogènes, et les modifications de ces propriétés de barrière sont une partie importante de la pathologie et de la progression de diverses maladies neurologiques [31].

Bonne Distribution : Valeur = --- (oui)

Mauvaise Distribution : Valeur = +++ (non) [20]

✚ Le volume de distribution (Vd) :

Le volume de distribution (Vd) est un terme théorique reliant la quantité totale (dose) d'un médicament à la concentration plasmatique présente dans le système circulatoire [25].

VD= 0.04-20L/kg [20]

IV.2 .3 Métabolisme :

Le cytochrome P450 est une famille d'isoenzymes responsables de la biotransformation de divers médicaments. Il a été démontré que le métabolisme des médicaments médié par le système du cytochrome P450 est un déterminant important de plusieurs interactions médicamenteuses pouvant entraîner une toxicité, une diminution des effets des médicaments et des effets indésirables des médicaments. En agissant comme substrats enzymatiques, inducteurs ou inhibiteurs, ils peuvent empêcher la survenue d'interactions cliniquement significatives [32]

✚ CYP450 Substrat :

Bon Métabolisme : Valeur = --- (Non)

Mauvais Métabolisme : Valeur = +++ (Oui) [20]

✚ CYP450 Inhibiteur :

Bon Métabolisme : Valeur = --- (Non)

Mauvais Métabolisme : Valeur = +++ (Oui) [20]

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

IV.2 .4 Excrétion :

✚ Temps demi-vie ($T_{1/2}$) :

La demi-vie d'un médicament est un concept hybride qui implique la clairance et le volume de distribution, et il est sans doute plus approprié d'avoir des estimations fiables de ces deux propriétés à la place. [20].

- Bonne Excrétion : $T_{1/2} > 8h$
- Moyenne excrétion : $3h < T_{1/2} < 8h$
- Mauvaise excrétion : $T_{1/2} < 3h$

✚ Clearance (CL) :

La clairance peut être définie comme le volume de plasma dans le compartiment vasculaire qui est éliminé par le médicament par unité de temps [33]

Bonne Excrétion : $CL > 15 \text{ ml/min/kg}$

Moyenne d'excrétion : $5 \text{ ml/min/kg} < CL < 15 \text{ ml/min/kg}$

Mauvaise Excrétion : $CL < 5 \text{ ml/min/kg}$ [20]

IV.2 .5 Toxicité :

✚ Human Ether-à-go-go-Related Gene (hERG):

Joue un rôle important dans le potentiel d'action du cœur. Il code pour une protéine de canal ionique appelée Kv11.1, qui est associée au syndrome du QT long et peut provoquer une mort cardiaque subite évitable. Par conséquent, il est important d'évaluer le blocage des canaux hERG dans le processus de développement précoce de médicaments [34].

Aucun risque toxique : Valeur = ---(Non)

Risque de Toxicité : Valeur = +++(OUI) [20]

✚ AMES :

Le test d'Ames est utilisé pour déterminer le pouvoir mutagène d'une substance en examinant sa capacité [35]

Aucun risque toxique : Valeur = ---(Non)

Risque de Toxicité : Valeur = +++ (oui) [20]

✚ H-HT :

Hépatotoxicité humaine. Les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse sont une préoccupation majeure pour la sécurité des patients et une cause majeure d'arrêt du traitement. Les effets indésirables des essais cliniques sur le foie entraînent souvent l'arrêt coûteux et retardé des programmes de développement de médicaments

Aucun risque toxique : Valeur = ---(Non)

Risque de Toxicité : Valeur = +++ (oui) [20].

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

Référence :

- [1] Hammad S. (2020). Conception par bioinformatique et modélisation moléculaire de nouvelles molécules bioactives dans le domaine du cancer. Thèse de Doctorat, Université mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (ummto).
- [2] Ayachi H. (2017). Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire : Cas du diabète de type 2. Thèse de Doctorat, Université abou bekr belkaid Tlemcen.
- [3] E.B d'Oliveira. (2009). Simulations moléculaires appliquées à l'acétylation de flavonoïdes catalysée par des lipases : influence des structures de la lipase et du flavonoïde et sur la régiosélectivité de la bioconversion. Thèse de Doctorat, Université Nancy Institut national polytechnique de lorraine.
- [4] Chikhi A. (2007). Calculs et modélisations des interactions peptide deformylase – substances antibactériennes à l'aide de techniques de 'docking' (arrimage) moléculaire. Thèse de Doctorat, université Mentouri Constantine.
- [5] Bouchagra S. (2018). Modélisation Des Interactions Proteine-Petites Molecules: Etude De La Relation Structure – Fonction Dans Le Cas Des Lipases. Thèse de Doctorat, université badji mokhtar- annaba.
- [6] Larb ACM. (2014). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des alcaloïdes dans l'inhibition de la télomérase par docking moléculaire. Mémoire de Master, Université Constantine 1.
- [7] Beautrait A. (2008). Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel vsm-g et étude du domaine fat de la kinase d'adhérence focale fak. Thèse de Doctorat, université Henri Poincaré.
- [8] El-hassen M. (2012). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire de Master, université Mentouri Constantine.
- [9] Brut M. (2009). Nouvelle approche méthodologique pour la prise en compte de la flexibilité dans les interactions entre molécules biologiques : Les Modes Statiques. Thèse de Doctorat, université Toulouse III - Paul Sabatier.
- [10] Guillaume R. (2010). Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking. Thèse de Doctorat, université Toulouse III - Paul Sabatier.
- [11] Akriche S. (2015). Interactions Ligands-Protéine. Mémoire de Mestres, université des Frères Mentouri Constantine.
- [12] Arrault A. (2007). Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma. Thèse de Doctorat, université D'orleans.
- [13] Gabb HA, Jackson RM, Sternberg MJ. Modelling protein docking using shape complementarity, electrostatics and biochemical information. *Journal of Molecular Biology*. 272(1), 106-120, 1997.
- [14] Kirchmair J, Markt P, Distinto S, Wolber G, Langer T. Evaluation of the performance of 3D virtual screening protocols: RMSD. *Journal of Computer Aided Molecular Design*. 22(3-4), 213-228, 2008.
- [15] Nancy L. Florian A. (2007). Rapport sur la conférence de Robert Nadon – 7 février 2007 High-throughput Screening Data Preprocessing and Statistical Analysis. Université du Québec à Montréal. rapport. Université du Québec à Montréal.
- [16] Molecular Weight. <https://dev.drugbank.com/guides/terms/molecular-weight>.

CHAPITRE II: METHODES DE CALCUL

- [17] Log S. <https://dev.drugbank.com/guides/terms/log-s>
- [18] Rekkab S. (2014). Drug Design" et synthèse de nouveaux calix [8] arènes sulfoniques flexibles à activités anticorrosive et anticoagulante .Thèse de Doctorat. Université Constantine 1
- [19] Berger T A, Berger B K, Kogelman K. Supercritical Fluid Chromatography for Chiral Analysis and Semi-preparative Purification.in Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering .2022.
- [20] ADMETlab 2.0. Explanation. <https://admetmesh.scbdd.com/>
- [21] Prasanna S, Doerksen R. Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Current Medicinal Chemistry* 16 (1), 21-41, 2009.
- [22] Suanzes M F. Prieto V. Medina-olivera A J .Botubol-Ares J M .Sanchez F G. Rodriguez-Iglesias M A .Galan R H .Pena M J D. Synthesis of Degraded Limonoid Analogs as New Antibacterial Scaffolds against Staphylococcus aureus. 9(8), 488, 2020.
- [23] pharmacomédicale.org, site du collège national de pharmacologie médicale[en ligne : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
- [24] BEROUA K. PHARMACOLOGIE GENERALE. Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub .Université des Frères Mentouri Constantine1.2020/2021.
- [25] Jennifer Le. Présentation de l'administration des médicaments et de la pharmacocinétique. *MANUEL MSD Version pour le grand public*.2022
- [26]Wang Y. Xing J. Xu Y. Zhou N . Peng J. Xiong Z. Liu X. Luo X. Luo Ch. Chen K. zheng M.Jiang H. In silico ADME/T modelling for rational drug design. *Cambridge core* .48(4), 2015.
- [27] Van Breemen R B. Li Y. Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption. *Progressin Medicinal Chemistry*.1 (2), 85-175, 2005.
- [28] Human Intestinal Absorption. <https://dev.drugbank.com/guides/terms/human-intestinal-absorption>.
- [29] Predicted Bioavailability. <https://dev.drugbank.com/guides/terms/predicted-bioavailability>
- [30] Elizabeth H, Karine M, Andrew S, Huw V. Chapter Three - The importance of plasma protein and tissue binding in a drug discovery program to successfully deliver a preclinical candidate. *Progress in Medicinal Chemistry*. 61, 163-214, 2022.
- [31] Daneman R, Part A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.7 (1), 2015.
- [32] Ogu ch c, Pharmd, Maxa J L, Rph. Drug interactions due to cytochrome P450. *Baylor University Medical Center Proceedings*.13 (4), 421-423, 2000.
- [33] Bhosle V K, Altit G , Autmizquine J, Chemtob S, 18 - Basic Pharmacologic Principles. *in Fetal and Neonatal Physiology*.1,187-201,2017.
- [34] Zhang C, Zhou Y, Gu S, Wu Z, Wu W, Liu C, Wang K, Liu G, Li W, Lee P. W, TangY. J. In silico prediction of hERG potassium channel blockage by chemical category approaches. *Toxicology Research*.5 (2), 570–582, 2016
- [35] Péliissier A.L, uffaut F, De Méo M.P, Botta A. Le test d'Ames: Application aux urines de fumeurs The Ames test: Applicability to smoker's urines. *La Revue de Médecine Interne*. 17(8), 635-639.1996.

CHAPITRE III :
APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Matériel et méthode

I.1. Matériel informatique (Hardwares)

Dans notre étude nous avons utilisé les deux micro-ordinateurs suivants :

- ✓ un micro-ordinateur ayant une mémoire de 4.00 GO et un processeur Intel(R) celeron(R) CPU N2840 @ 2.16GHz, sous le système d'exploitation 64bits.
- ✓ un micro-ordinateur ayant une mémoire de 8.00 GO et un processeur Intel(R) Pentium (R) CPU N3825U@ 1.90GHz, sous le système d'exploitation 64bits.

I.2. Programmes utilisés (Softwares)

- *USCF Chimera (version 1.14)* : est un programme hautement extensible pour la visualisation et l'analyse interactives des structures moléculaires et des données associées, y compris les cartes de densité, les résultats de docking, les alignements de séquences, les assemblages supramoléculaires, les trajectoires et les assemblages conformationnels [1].
- *Autodock Vina (version 1.1.2)* : c'est un programme de docking moléculaire. Il est particulièrement efficace pour l'amarrage protéine-ligand, est l'un des logiciels les plus rapides, les plus précis, et le plus utilisé [2].
- *Biovia Discovery Studio visualizer 2020* : est une suite de produits fournissant des fonctionnalités pour visualiser, analyser et partager des données biologiques et chimiques [3].
- *Gaussian G09 [4a] & GaussView[4b] (version 6.0)*: pour l'optimisation et la visualisation des géométries, le calcul des fréquences.

I.3. Serveur

- *ADMETlab2.0* : Outil supplémentaire pour aider les chimistes médicaux à prédire largement les propriétés pharmaceutiques et toxiques des produits chimiques [5].

I.4. Bases de données

- *Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)* : La Cambridge Structural Database (CSD) est la base de données de structures cristallines provenant d'analyses de diffraction RX [6].
- *Protein Data Bank (PDB)* : est un référentiel pour structures cristallographique 3D des macromolécules, telle que les protéines. [7].

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

- **Pubchem** : c'est une base de données des molécules chimiques qui peuvent être téléchargées gratuitement [7].

II. Méthodologie de calcul :

II.1. Calcul quanto-chimique

Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau DFT/B3LYP 6-311+G (d,p). Les fréquences de vibrations ont été calculées au même niveau de théorie et les valeurs positives de toutes les fréquences vibrationnelles harmoniques confirment les vrais minima des structures optimisées.

II.2. Calcul de la modélisation moléculaire

La simulation docking moléculaire a été réalisée avec le logiciel Autodock Vina implémenté dans USCF Chimera. Autodock Vina utilise l'algorithme d'optimisation locale de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (**BFGS**) et la fonction de scoring XScore.

Les propriétés physico-chimiques, les règles druglikeness et la pharmacocinétique ADMET, ont été prédits en utilisant le serveur web ADMETlab à l'aide du SMILE de chaque composé.

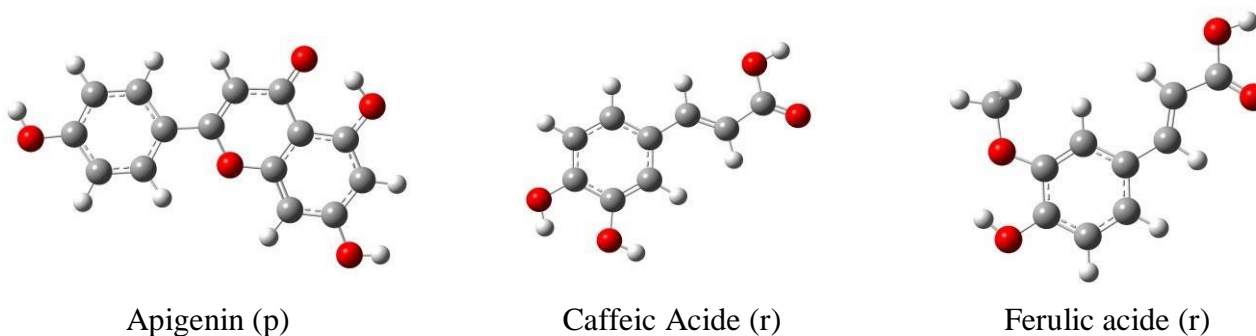
III. Résultats et discussions :

III.1. Ligands et cibles biologique:

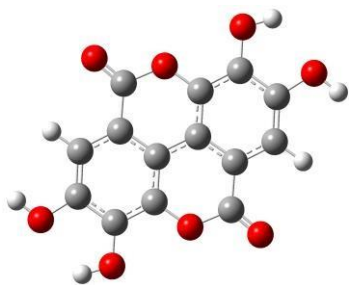
➤ Structure des ligands

Les structures chimiques optimisées des principaux composés présents dans l'extrait des feuilles des deux plantes *Prunus persica S* et *Rubus ulmefolius L* (voire chapitre 1) sont données dans le tableau 1 suivant :

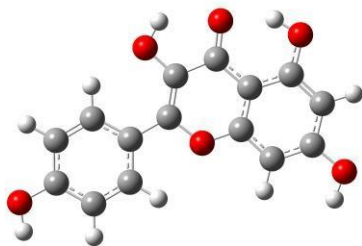
Tableau 1 : Structures optimisées des ligands sélectionnés.



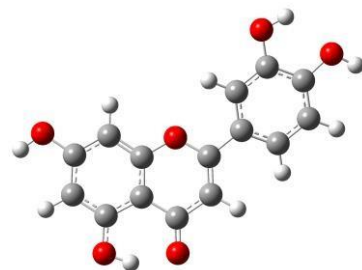
CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS



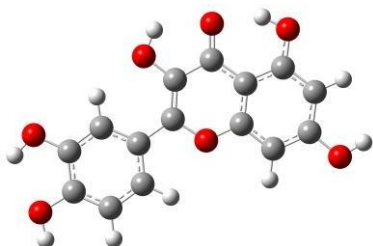
Ellagic acide (r)



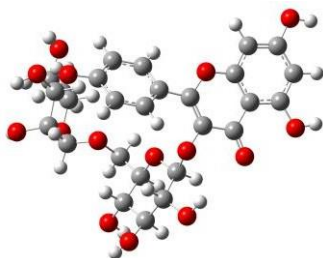
Kaempferol (p+r)



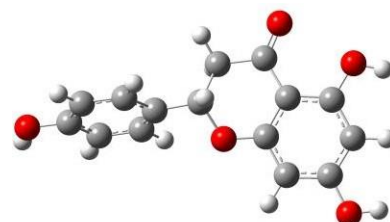
Luteolin (p)



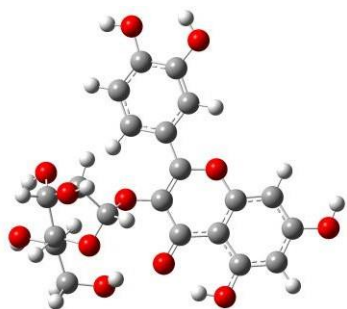
Quercetin (p+r)



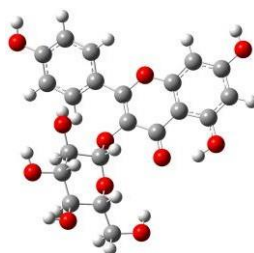
Nicotiflorin (r)



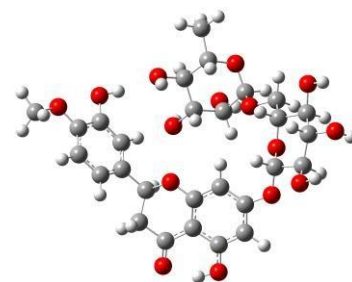
Naringenine (p+r)



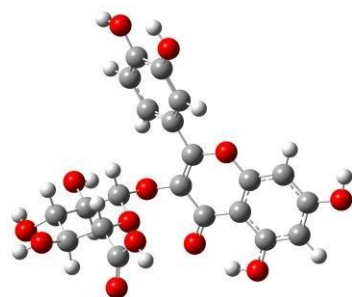
Isoquercitroside (r)



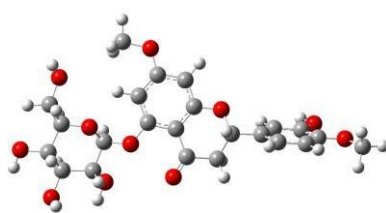
Astragaline (p)



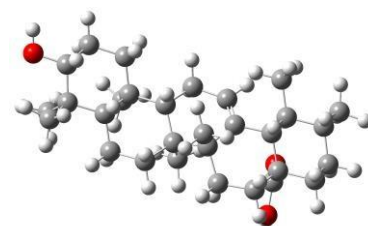
Hesperidin (p)



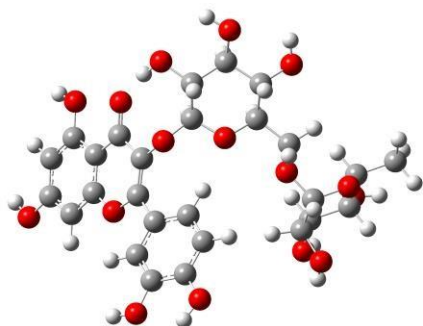
Quercetin3-O-glucuronide (r)



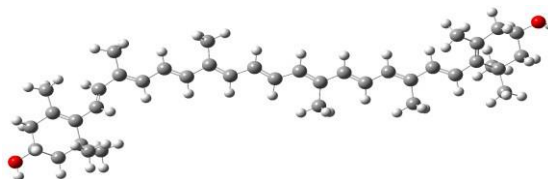
Persicoside (p)



Ursolic acide (p)



Rutin (p+r)



Zeaxanthin (p)

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

➤ Présentation des enzymes :

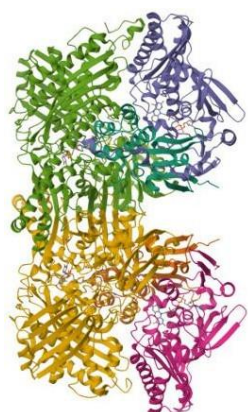
- Les enzymes de l'activité antioxydant :

✚ Xanthine oxydase (XO) :

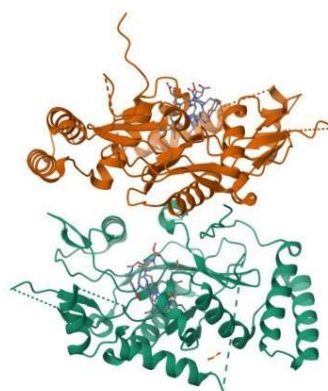
La structure 3D de la XO, a été téléchargée sous format pdb à partir de la banque de donnée des protéines (PDB) sous le Code ID **3NVY** (figure1). (Voir Tableau 2).

✚ Nitrique oxyde synthèse inductible (iNOS) :

La structure 3D de la iNOS, a été téléchargée sous format pdb à partir de la banque de donnée protéine (PDB) sous le Code ID **1DD7** (figure1). (Voir Tableau 2).



XO : 3NVY



iNOS : 1DD7

Figure 1 : Structure expérimentale des deux enzymes de l'activité antioxydant

Tableau 2 : Les principales caractéristiques des deux enzymes choisie pour l'activité antioxydant XO/ iNOS affirmé par la base de données PDB :

	Nom	Code ID	Date de déposition	Chaîne	Organisme
XO	Xanthine oxydase	3NVY	2011-01-19	A, B, C, J, K, L	Etre humain
iNOS	Nitrique oxyde synthèse inductible	1DD7	2000-03-29	A	Etre humain

- ❖ Cao. H. et ces collaborateurs [8] ont étudiés l'action d'un inhibiteur quercetin (Que) sur l'enzyme Xanthine oxydase «XO» pour déterminer la structure cristalline exacte du complexe résultant «Que-3NVY». Cette cible contient six chaine mais le ligand expérimentale (Que) a été localisé dans la chaîne C et L, donc le site actif de cette cible 3NVY est : (voir Figure 2 et 3).

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

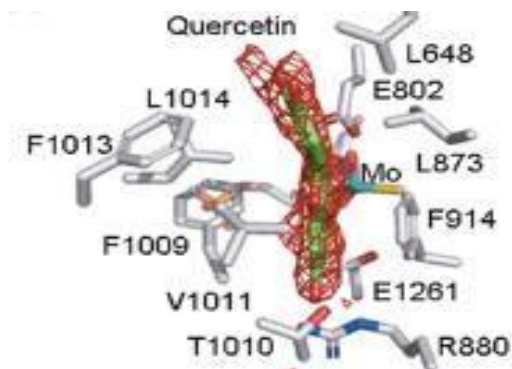
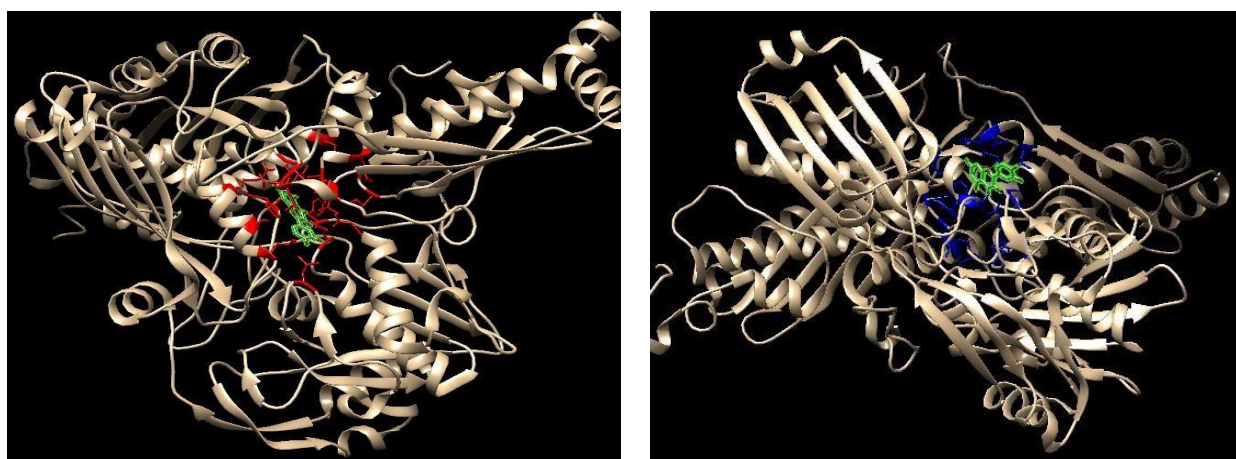


Figure 2 : Sites actifs de la xanthine oxydase complexée à la quercetin [8]

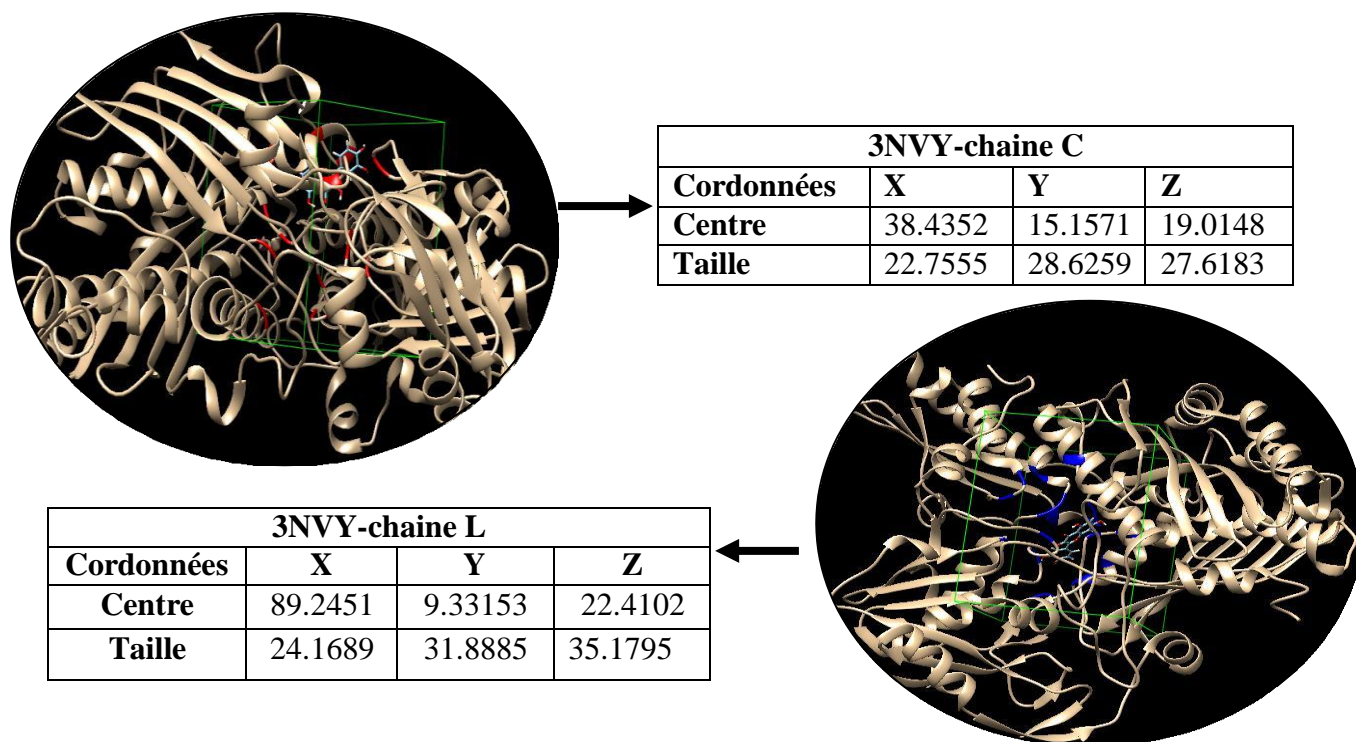


3NVY-Chaîne-C		3NVY-Chaîne-L	
▪ ARG912	▪ LEU 1014	▪ ARG 912	▪ LEU 1014
▪ ARG 880	▪ PHE 798	▪ ARG 880	▪ PHE 798
▪ ALA1078	▪ PHE 914	▪ ALA1078	▪ PHE 914
▪ GLN 767	▪ PHE 1009	▪ GLN 767	▪ PHE 1009
▪ GLN 1040	▪ VAL 1011	▪ GLN 1040	▪ VAL 1011
▪ GLN 1197	▪ MET 1038	▪ GLN 1194	▪ MET 1038
▪ GLU 802	▪ SER 1082	▪ GLU 802	▪ SER 1082
▪ GLU 1261	▪ SER1080	▪ GLU 1261	▪ SER1080
▪ LEU 648	▪ THR 1010	▪ LEU 648	▪ THR 1010
▪ LEU 873		▪ LEU 873	

Figure 3 : site actif de l'enzyme xanthine oxydase complexée à la quercetin dans Chimera

Notons que les coordonnées de la grid box (boite tridimensionnelle) du site actif correspondant aux récepteurs 3NVY pour les deux chaînes C et L sont:

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS



- ❖ McMillan.K. et ces collaborateurs [9] ont étudiés l'action d'un inhibiteur methyl (3S)-3-{2-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) amino]-2-oxoethyl}-4-[2-(1H-imidazol-1 yl) pyrimidin-4-yl] piperazine-1-carboxylate (1PM) sur l'enzyme «iNOS» en utilisant la cible **1DD7**.

Cette cible contient une seule chaîne A, et les résidus du site actif sont :

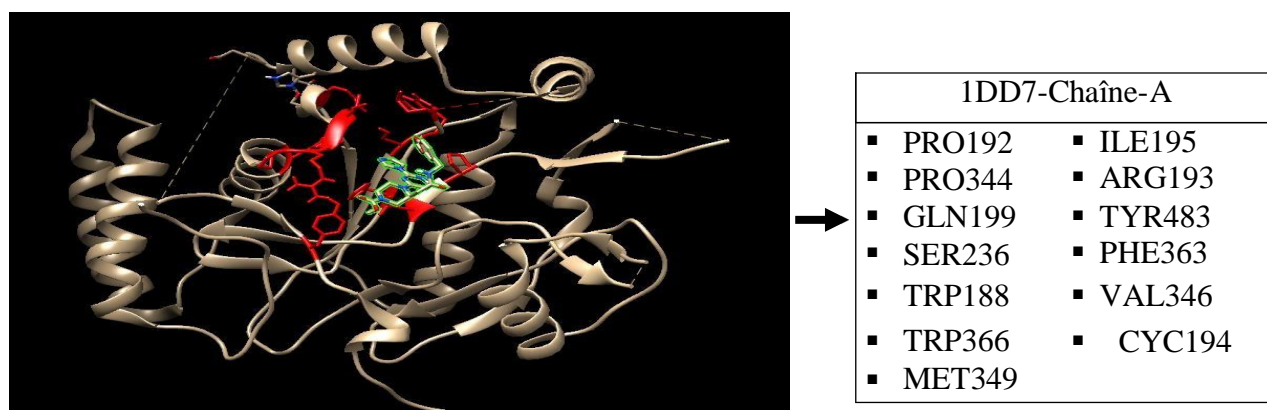


Figure 4 : site actif de l'enzyme iNOS avec le ligand 1PM co-cristallisé dans Chimera

Les coordonnées de la grid box correspondant à la chaîne A du récepteur 1DD7 sont :

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

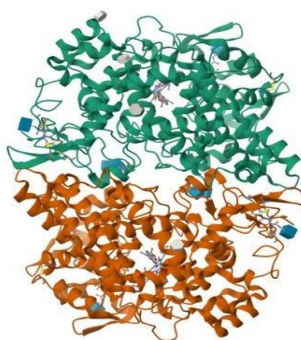


1DD7-chaine A			
	X	Y	Z
Centre	67.74	-10.25	55.08
Taille	22.78	24.91	22.73

L'enzyme de l'activité anti-inflammatoire :

🚦 Cyclooxygénase 2 (COX 2) :

La structure 3D de la COX-2, a été téléchargée sous format pdb à partir de la banque de donnée protéine (PDB) sous le code ID **3NT1** (figure 5) (voir Tableau 3).



COX-2 : 3NT1

Figure 5 : Structure expérimentale de l'enzyme de l'activité anti-inflammatoire

Tableau 3 : Les principales caractéristiques de l'enzyme COX-2

Nom	Code ID	Date de déposition	Chaîne	Organisme	
Cox-2	Cyclo-oxygénase-2	3NT1	2010-07-02	A, B	Etre humain

- ❖ Duggan K.C et ces collaborateurs [10] ont étudiés l'action de l'inhibiteur naproxen (Npx) sur l'enzyme cox-2 (cyclooxygénase) en utilisant la cible **3NT1**. Cette cible contient deux chaines A et B. Le ligand expérimental (Npx) a été localisé dans les deux chaines, donc les principaux résidus qui forment le site actif sont :

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

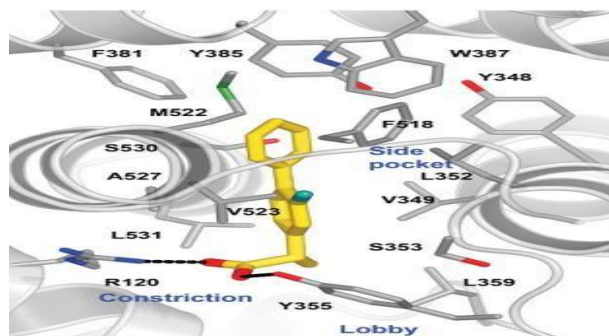
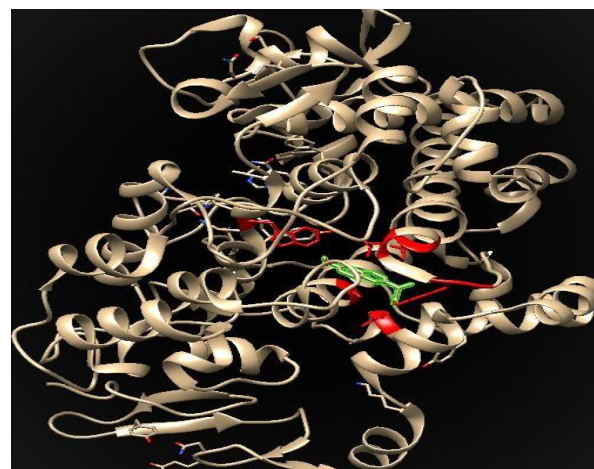


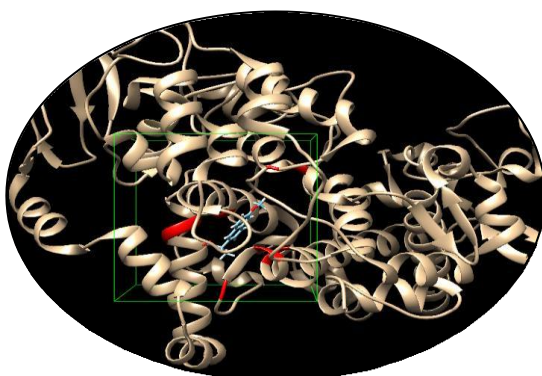
Figure 6 : Sites actifs de la Cyclooxygénase 2 avec le Naproxen [10]



3NT1-Chaîne-A		3NT1-Chaîne-B	
ALA527	ARG438	ALA527	ARG 438
TYR 355	VAL349	TYR 355	VAL349
SER 119	LEU352	SER 119	LEU352
ARG 120	GLY526	ARG 120	GLY526
TRP387		TRP 387	

Figure 7 : site actif de l'enzyme Cyclooxygénase 2 avec le naproxen dans Chimera

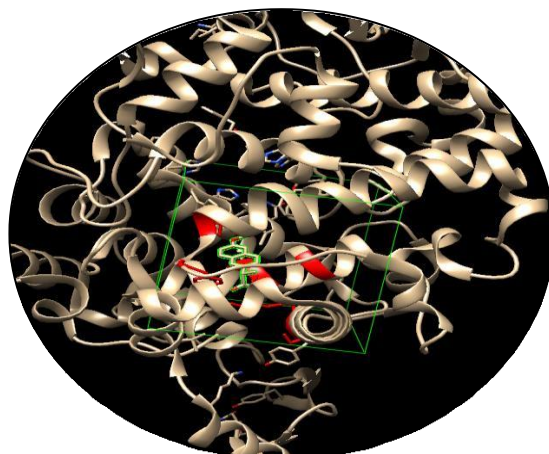
Ensuite, les coordonnées de la Grid box du site actif correspondant aux récepteurs 3NT1-chaîne A et 3NT1-chaîne B sont :



3NT1-chaine A			
	X	Y	Z
Centre	-42.2745	-48.8269	-15.056
Taille	22.9438	24.3206	35.7563

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

3NT1-chaîne B			
	X	Y	Z
Centre	-45.248	-41.4036	-62.8577
Taille	28.517	19.2954	19.9965



III.2. Résultats d'évaluation de l'activité antioxydants :

L'objectif de notre étude consiste à l'évaluation *in silico* de l'activité antioxydante des composés présents dans les extraits des feuilles des plantes *Prunus persica* et *Rubus ulmefolius* afin de trouver des nouveaux inhibiteurs des enzymes xanthine oxydase (XO) et inductible nitrique oxyde synthèse (iNOS) responsable du stress oxydatif par la production des ROS et RNS, respectivement.

➤ Test de fiabilité de programme Autodock vina (le Re-docking)

Afin de valider la fiabilité, la robustesse et la capacité du logiciel de docking à donner des résultats proches à l'expérience, nous avons effectué l'étape du re-docking pour les deux cibles avec son ligand expérimentale. (Tableau 4)

Tableau 4: résultats des énergies d'interaction ΔG après re-docking

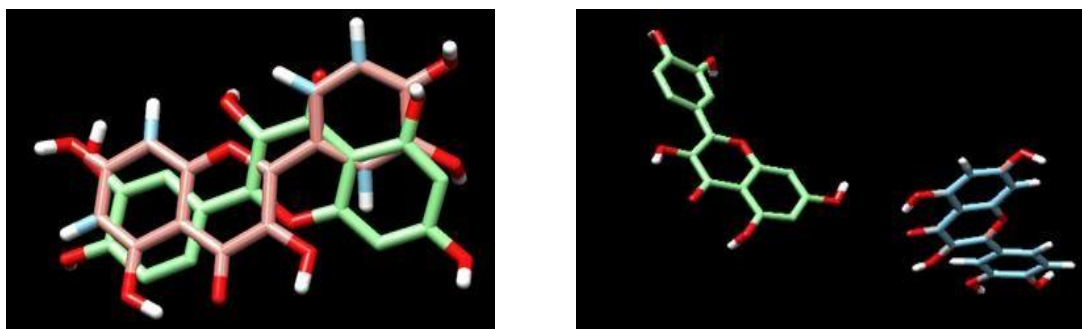
ΔG (kcal/mol)		
XO	<i>3NVY-Que-chaîne C</i>	<i>3NVY-Que-chaîne L</i>
	-8.7	-9
iNOS	<i>IDD7-IPM-chaîne A</i>	
	-9.7	

➤ L'analyse du tableau :

❖ Pour XO :

Les résultats donnés dans le tableau 4 montre que le ligand expérimentale quercetin (Que) au sein du site actif de la protéine 3NVY donne une énergie d'interaction de : -8.7 kcal/mol avec la chaîne C, et -9 kcal/mol avec la chaîne L, notons que les deux chaîne ont des énergies similaires. Ensuite, nous avons superposé la meilleur pose du docking avec la pose du ligand expérimentale pour les deux chaînes C et L (figure 8).

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS



Superposition (chaîne C)

Superposition (Chaîne L)

Figure 8 : la superposition de la cible 3NVY

On remarque que la chaîne C a donné une bonne superposition contrairement à la chaîne L. En se basant sur ces résultats, nous avons choisi la chaîne C pour le reste du calcul.

❖ Pour iNOS :

L'analyse du tableau 4 montre que le redocking avec le ligand expérimentale (1PM) au sein du site actif de la protéine 1DD7 donne une énergie d'interaction de : - 9.7 kcal/mol, d'autre part, cette cible contient une seule chaîne donc les calculs docking vont s'effectuer sur cette chaîne unique.

➤ Le choix des ligands de référence pour le calcul :

Dans notre étude, nous avons sélectionné 17 ligands, comme mentionné précédemment. Ces ligands diffèrent par leurs caractère (hydrosolubles, liposolubles) (tableau 5). À cet égard, nous avons considérés les deux antioxydants : la vitamine C [11,12] et la vitamine E [13] comme molécules de références qui ont un caractère hydrosoluble et liposoluble, respectivement.

Tableau 5 : Le caractère hydrosoluble, et liposoluble de chaque ligand selon log P.

Les ligands	Log P	Caractère
Apigenin	3.02 ^[14]	Liposoluble
Naringenine	2.52 ^[15]	Liposoluble
Astragaline	4.39 ^[14]	Liposoluble
Kaempferol	2.00 ^[14]	Liposoluble
Luteolin	2.53 ^[14]	Liposoluble
Ursolic acide	7.92 ^[14]	Liposoluble
Zeaxanthin	14.95 ^[14]	Liposoluble
Rutin	-2.02 ^[14]	Hydrosoluble
Persicoside	0.59 ^[15]	Hydrosoluble
Hesperidin	-0.59 ^[15]	Hydrosoluble
Nicotiflorin	0.20 ^[15]	Hydrosoluble

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

quercetin-3-O glucuronide	0.71 ^[15]	Hydrosoluble
Quercetin	1.48 ^[14]	Hydrosoluble
Isoquercitroside	0.53 ^[15]	Hydrosoluble
Ellagic acide	-2.05 ^[14]	Hydrosoluble
Ferulic acide	1.51 ^[14]	Hydrosoluble
Acide caffeic	1.15 ^[14]	Hydrosoluble

III.2.1. Résultats du docking moléculaire

Par la suite, nous avons effectué le docking moléculaire des 17 ligands avec les cibles XO et iNOS, et les résultats sont récapitulés dans le Tableau 6.

Tableau 6: résultats du docking moléculaire des 17 ligands avec XO et iNOS

Les ligands	XO		iNOS		RMSD
	3NVY-chaine-C		IDD7-chaine A		
	ΔG (kcal/mol)				
Kaempferol	-9.2	Vitamine E (-7.6)	-9	Vitamine E (-8.4)	0
Naringenine	-9		-10.1		0
Astragaline	-9		-10		0
Ursolic acide	-8.1		-9.3		0
Zeaxanthin	-7.8		-9.3		0
Apigenin	-5.5		-8.5		0
Luteolin	-5.6		-2.3		0
Acide caffeic	-8.7	Vitamine C (anion) (-6.2)	-8.8	Vitamine C (anion) (-5.2)	0
Ellagic acide	-8.7		-8.8		0
Persicoside	-8.6		-8.9		0
Quercetin-3-O glucuronide	-8.6		-7.4		0
Hesperidin	-8.3		-10		0
Quercetin	-7.8		-6.7		0
Isoquercitroside	-7.1		-6.8		0
Nicotiflorin	-6.7		-8.8		0
Ferulic acide	-6.3		-10		0
Rutin	-5.9		-8.6		0

➤ L'analyse du tableau :

Les résultats obtenus indiquent que les cinq ligands liposolubles : Kaempferol, Naringenine, Astragaline, Ursolic acide et Zeaxanthin ont des affinités supérieures à celle de la vitamine E dans le cas de l'enzyme XO. Les mêmes composés y compris apigenin ont également des énergies d'inhibitions meilleures que la vitamine E avec la cible iNOS.

Dans le cas des composés hydrosoluble, tous les ligands ont des affinités plus élevées que la vitamine C vis-à-vis l'enzyme iNOS. Les mêmes composés sont considérés comme

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

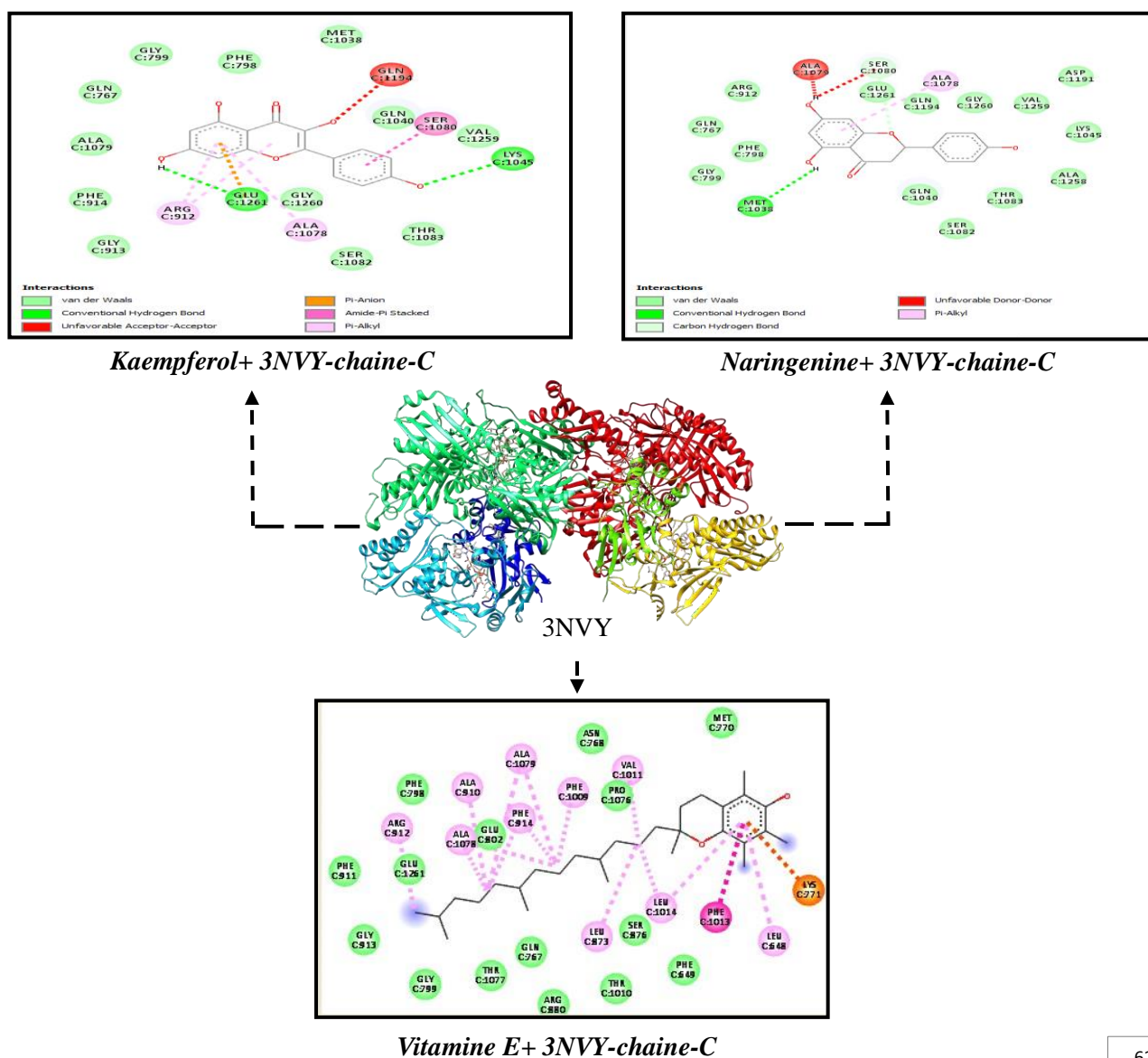
meilleurs inhibiteurs de la XO sauf Luteolin qui a donné une énergie faible que la référence.

En résumé, la plupart des ligands donnent de bonnes énergies d'inhibitions ce qui implique que ces composés sont prédits comme des inhibiteurs de la XO et iNOS sauf le ligand Luteolin dans le cas des deux cibles Apigenin et Rutin pour la XO.

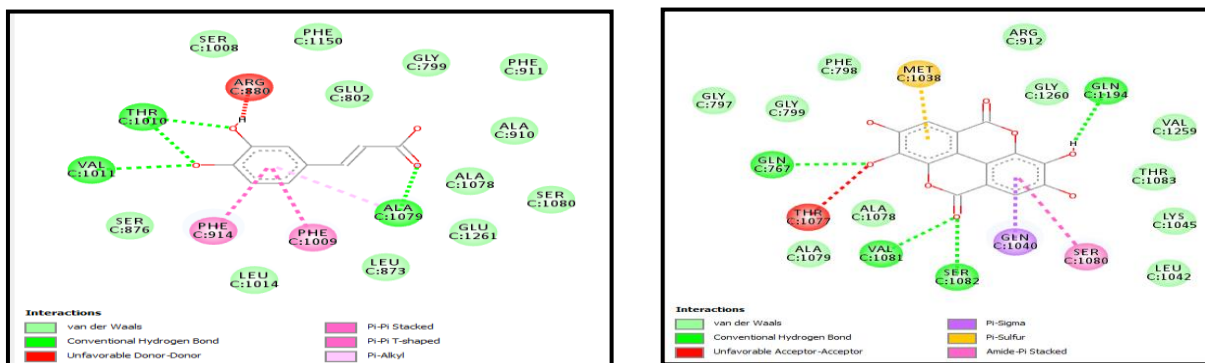
III.2.2 Analyse des modes d'interactions des meilleurs ligands sélectionnés :

L'analyse visuelle est une étape primordiale qui permet la visualisation des interactions qui auront lieu entre les meilleurs ligands au sein du site actif des protéines. Notons que, pour l'analyse visuelle nous avons choisi les deux meilleurs ligands par rapport à la vitamine C et la vitamine E pour chaque cible (3NVY, 1DD7).

➤ Les résultats de la cible 3NVY sont donnés dans la figure 9 et le tableau 7 ci-dessous :

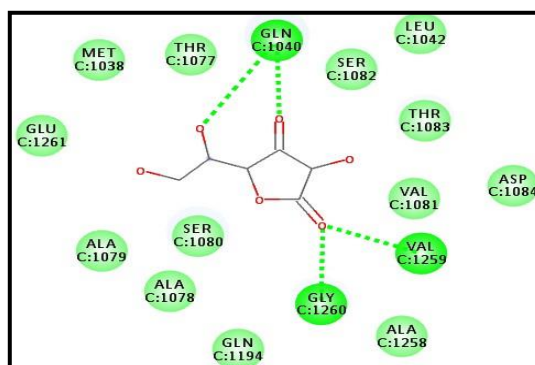
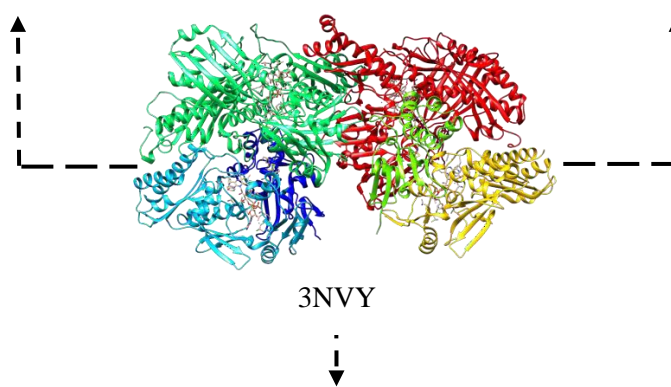


CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS



Acide caffeic+ 3NVY-chaine-C

ellagic acide + 3NVY-chaine-C



Vitamine C+ 3NVY-chaine-C

	Van der waals		pi-sulfur		Pi-Pi Stacked
	Conventional hydrogen Bond		Pi-Alky		Pi-Pi T-shaped
	Carbon Hydrogen Bond		Pi-Sigma		unfavourable Donor-Donor

Figure 9 : Les interactions des meilleurs ligands ainsi que les ligands de référence avec XO

Tableau7 : présentation des ligands meilleurs qui ont fait des interactions avec les acides aminés de notre cible 3NVY

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

	<i>Complexe : +3NVY-chaine C</i>								
	<i>Type des liaisons avec Distance (Å)</i>								
	<i>Hydrogène</i>		<i>Hydrophobe</i>						
	<i>Conventionnel Hydrogène</i>	<i>Carbone Hydrogène</i>	<i>Pi-Alkyl</i>	<i>Alkyl</i>	<i>Pi-Sigma</i>	<i>Pi-Sulfur</i>	<i>Pi-Pi Stacked</i>	<i>Amide-Pi Stacked</i>	<i>Pi-Pi T-shaped</i>
3nvy+ Kaempferol -9.2kcal/mol	Lys ¹⁰⁴⁵ (2.065) Thr ¹⁰⁸³ (2.171) Thr ¹⁰⁸³ (2.346) Ser ¹⁰⁸⁰ (1.903) Met ¹⁰³⁸ (2.730)	Ser ¹⁰⁸⁰ (3.578)	Met ¹⁰³⁸ (5.387) Ala ¹⁰⁷⁸ (5.273)	/	/	/	/	/	/
3nvy+ Naringen ine -9 kcal/mol	Arg ⁸⁸⁰ (2.595) Arg ⁸⁸⁰ (2.076) Thr ¹⁰¹⁰ (2.132) Thr ¹⁰¹⁰ (3.017) Val ¹⁰¹¹ (2.203)		Val ¹⁰¹¹ (5.365) Leu ¹⁰¹⁴ (5.343) Pro ¹⁰⁷⁶ (5.185) Leu ⁸⁷³ (4.889) Leu ⁶⁴⁸ (5.101)	/	Leu ¹⁰¹⁴ (3.354) Ala ¹⁰⁷⁹ (3.992)	/	Phe ⁹¹⁴ (4.521) Phe ⁹¹⁴ (3.478)	/	Phe ¹⁰⁰⁹ (4.738) Phe ¹⁰⁰⁹ (4.750)
3nvy+ ellagic acide -8.7 kcal/mol	Arg ⁹¹² (2.664) Val ¹²⁵⁹ (2.157) Arg ⁹¹² (2.333) Gln ¹⁰⁴⁰ (1.950) Lys ¹⁰⁴⁵ (3.027) Ser ¹⁰⁸⁰ (2.644) Ser ¹⁰⁸⁰ (2.771) Thr ¹⁰⁸³ (1.764) Thr ¹⁰⁸³ (1.801)	Phe ⁷⁹⁸ (3.529) Gly ⁷⁹⁹ (2.811)	Arg ⁹¹² (4.841) Arg ⁹¹² (4.451) Met ¹⁰³⁸ (4.451)	/	/	Met ¹⁰³⁸ (4.658)	/	/	/
3nvy+ acide caffaic -8.7 kcal/mol	Thr ¹⁰⁸³ (2.399) Thr ¹⁰⁸³ (2.100) Gln ¹¹⁹⁴ (1.929)	/	Arg ⁹¹² (5.391) Arg ⁹¹² (4.751) Ala ¹⁰⁷⁸ (5.315)	/	/	/	/	/	/

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'analyse visuelle montre que : à partir la figure 9 et le tableau 6 la plupart des acides aminés du site actif de la cible 3NVY qui sont (Phe⁹¹⁴, Phe¹⁰⁰⁹, Leu⁶⁴⁸, Leu¹⁰¹⁴, Leu⁸⁷³, Val¹⁰¹¹, Ala¹⁰⁷⁸, Arg⁹¹², Gln¹⁰⁴⁰, Gln¹¹⁹⁴, Met¹⁰³⁸, Ser¹⁰⁸⁰, Arg⁸⁸⁰, Thr¹⁰¹⁰) ont formé des interactions avec les meilleurs ligands ce qui indique que les ligands sont bien placé dans le site actif du récepteur 3NVY. D'autres parts les complexes obtenus sont bien stabilisé par de nombreuses interactions et liaisons à s'avoir :

✓ **Les interactions de type Van Der Walls :** Tous les ligands ont formés ce type d'interactions faisant intervenir les acides aminés indiquées dans les figures par couleur vert claire

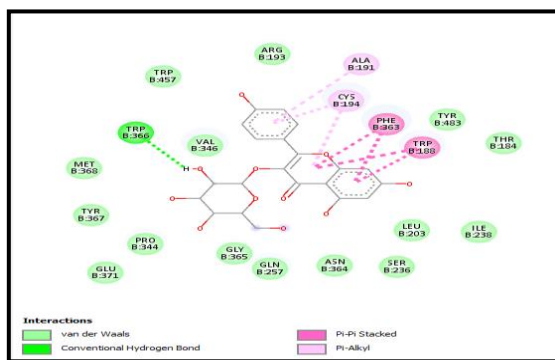
✓ **La liaison hydrogène:**

- Les interactions de type liaisons hydrogène sont considérés parmi les interactions les plus Naringenine acide forment cinq liaisons, ellagic acide neuf liaison et acide caffeic trois liaisons. Tandis que, la vitamine C a formée trois liaisons et la vitamine E n'a aucune liaison.
- Dans le cas des liaisons de type carbone hydrogène, le Kaempferol forme une seule liaison, ellagic acide deux liaisons et les deux ligands : acide caffeic et Naringenine ainsi que les références ne forment aucune liaison de ce type.

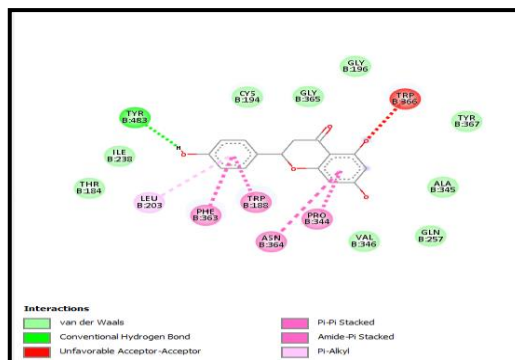
✓ **Les interactions hydrophobiques :** Les complexes obtenus « 3nvy+kampferol, 3nvy+ Naringenine, 3nvy+ ellagic acide, 3nvy+ acide caffeic » sont stabilisés également par de nombreuses interactions hydrophobiques faisant intervenir les résidus du site actif comme il est indiqué dans le tableau.

➤ L'analyse visuelle des meilleurs ligands de la cible 1DD7 est donnée dans la figure 10 et le tableau 8 :

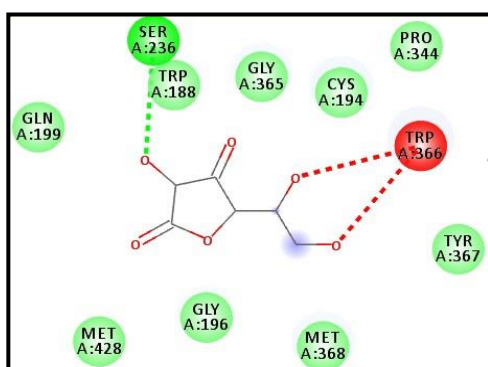
CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS



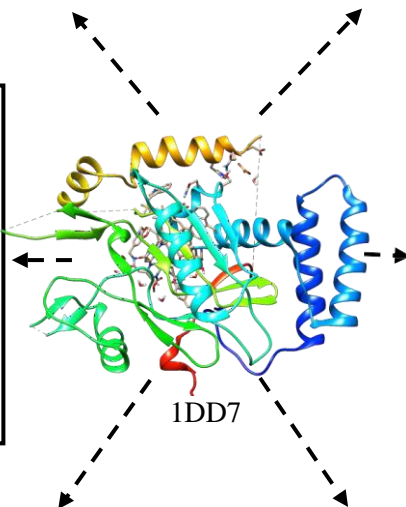
Astragaline+IDD7-chaine A



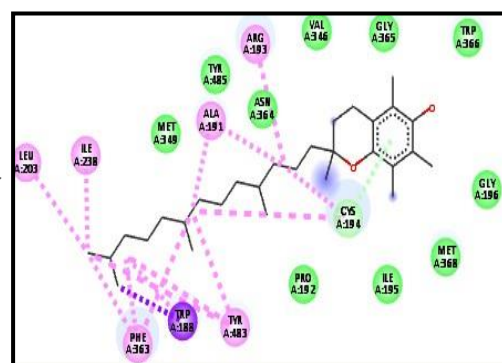
Naringenine + IDD7-chaine A



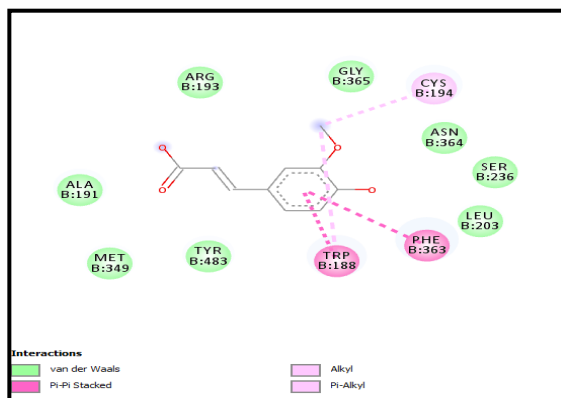
Vitamine C+ IDD7-chaine-A



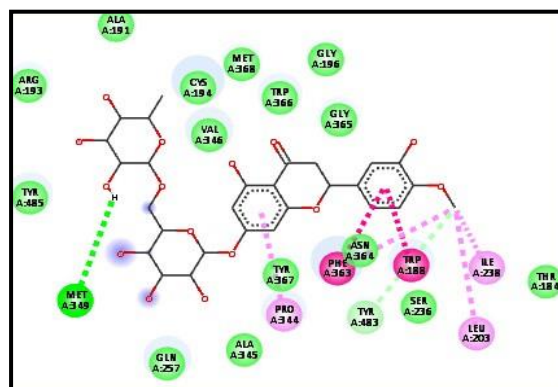
IDD7



Vitamine E+ IDD7-chaine-A



Ferulic acid + IDD7-chaine A



Hesperidin+ IDD7-chaine A

Figure 10 : Les interactions des meilleurs ligands ainsi que les ligands de référence avec iNOS

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau8 : présentation des ligands meilleurs qui ont fait des interactions avec les acides aminés de notre cible 1DD7

	Complexe : +1DD7-chaîne A								
	Type des liaisons avec Distance (Å)								
	Hydrogène		Hydrophobe						
	Conventionnel Hydrogène	Carbone Hydrogène	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Sigma	Pi-Sulfur	Pi-Pi Stacked	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped
1DD7+ Astragaline -10.1 kal/mol	Tyr ⁴⁸³ (2.444)	Gly ¹⁹⁶ (3.604)	Pro ³⁴⁴ (5.022) Leu ²⁰³ (5.448)	/	/	/	Trp ¹⁸⁸ (3.614) Trp ¹⁸⁸ (4.242) Phe ³⁶³ (4.074)	Asn ³⁶⁴ , Gly ³⁶⁵ (4.471)	/
1DD7+ Naringenine - 10 kal/mol	Trp ³⁶⁶ (3.173)	/	Cys ¹⁹⁴ (5.379) Leu ²⁰³ (5.361)	/	Gly ¹⁹⁶ (3.943) Gly ³⁶⁵ (3.729)	Cys ¹⁹⁴ (3.668)	Trp ¹⁸⁸ (3.655) Trp ¹⁸⁸ (4.236) Phe ³⁶³ (4.094)	/	Trp ³⁶⁶ (5.337) Trp ³⁶⁶ (5.832)
1DD7+ Hesperidin -10kal/mol	Met ³⁴⁹ (2.98)	Tyr ⁴⁸³ (3.410)	Phe ³⁶³ (4.647) Tyr ⁴⁸³ (5.035) Pro ³⁴⁴ (4.783)	leu ²⁰³ (4.136) Ile ²³⁸ (3.345)	/	/	Trp ¹⁸⁸ (3.506) Trp ¹⁸⁸ (3.955) Phe ³⁶³ (4.375)	/	/
1DD7+ Ferulic acide -10 kal/mol	Pro ³⁴⁴ (2.454) Trp ³⁶⁶ (3.305)	/	Tyr ³⁶⁷ (4.877) Cys ¹⁹⁴ (5.277)	/	Gly ¹⁹⁶ (3.735) Gly ³⁶⁵ (3.978)	Cys ¹⁹⁴ (3.384)	Trp ¹⁸⁸ (3.661) Trp ¹⁸⁸ (4.312) Phe ³⁶³ (3.974)	/	Trp ³⁶⁶ (5.348) Trp ³⁶⁶ (5.885)

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

D'après l'analyse visuelle de la cible 1DD7 on remarque que les résidus qui forment le site actif (Trp¹⁸⁸, trp³⁶⁶, Phe³⁶³, Arg¹⁹³, Cys¹⁹⁴, Pro³⁴⁴, Pro¹⁹², Tyr⁴⁸³ et Met³⁴⁹) ont fait des interactions avec la plupart des ligands avec des distances différentes comme c'est indiqué dans le tableau. Cela indique que les ligands sélectionnés sont bien placés dans le site actif du récepteur 1DD7, et ils sont stabilisés par de nombreuses interactions:

- ✓ **Les interactions de type Van Der Walls :** Tous les ligands ont des interactions de types Van der walls.
- ✓ **Les liaisons hydrogènes:**
 - Tout d'abord, les ligands Astragaline, Naringenine et Hesperidin forment une seule liaison hydrogène, le ferulic acide forme deux liaisons. par rapport aux ligands de référence seulement la vitamine C a une seule liaison.
 - D'autre part, l'Astragaline et le Hesperidin ont formé une liaison de type Carbone Hydrogène
- ✓ **Les interactions hydrophobiques :** il en existe différents types, qui sont données dans le tableau, ces interactions sont également importantes et permettent de mieux stabilisées les complexes obtenus.

IV. Résultats d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire :

Notre but dans ce travail est d'étudier également l'activité anti-inflammatoire des 17 composés avec la cible Cox-2 qui est cible inflammatoire responsable de la production des prostaglandines. De ce fait, nous avons choisi la cible 3NT1 pour faire l'étude du docking moléculaire afin de trouver de nouveaux inhibiteurs.

➤ Test de fiabilité du programme autodock vina (le Re-docking)

Les résultats du re-docking pour la cible 3NT1 avec le ligand co-cristallisé sont :

Tableau 9: résultats du re-docking pour l'enzyme 3NT1.

3NT1-NPS	ΔG (kcal/mol)	
	3NT1-chaîne A	3NT1-chaîne B
	-9.2	-9.2

L'analyse des résultats du tableau monte que le redocking avec le ligand expérimentale (NPS) au sein du site actif de la protéine 3NT1 donne la même affinité pour la chaîne A, et

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

B -9,2 Kcal/mol. Ensuite la superposition de la pose du docking avec la pose expérimentale pour les deux chaînes A et B est donné dans la figure 11.

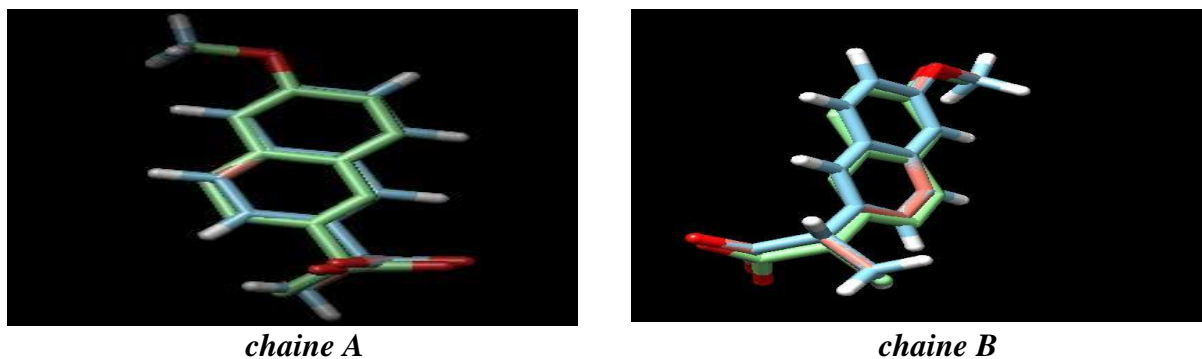


Figure 11 : la superposition de la cible 3NT1

Les deux chaînes nous ont donné la même énergie et une bonne superposition, donc on peut choisir une des deux chaînes. Alors, pour le reste de calcul nous avons utilisé la chaîne A et les coordonnées du Grid box du site actif sont donnés auparavant.

➤ **Le choix de ligand de référence :**

Le traitement de l'inflammation se limite à la prise de médicaments anti inflammatoire non stéroïdien et afin de valider nos résultats, nous avons choisi deux médicaments bien connus:

- ✚ Naproxen qui est le ligand expérimental dans notre cible 3NT1. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien, utilisé pour traiter les douleurs postopératoires [16]
- ✚ L'ibuprofène : est un médicament analgésique et antipyrétique largement utilisé notamment en médecine humaine pour traiter les maux de tête, les douleurs musculaires et menstruelles, la fièvre et l'arthrite [17]

➤ **Mécanisme d'action des deux médicaments :**

Le mécanisme d'action de l'ibuprofène et Naproxen consiste à inhiber l'activité de l'enzyme COX-2. Cela bloque en grande partie la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines pro-inflammatoires. Les deux analgésiques anti-inflammatoires fonctionnent efficacement. Cependant, ces médicaments doivent être pris quotidiennement, car leurs effets sont toujours de courte durée [18,19].

IV.1. Résultats du docking moléculaire

Deuxièmement, nous avons effectué le docking moléculaire des 17 ligands avec la cible 3NT1 de la COX-2. (Tableau 10)

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau 10 : Les résultats des énergies d'interactions (ΔG , kcal/mol) de 3NT1

<i>3NT1-chaîne A</i>		
	ΔG (kcal/mol)	RMSD A ⁰
Naproxen	-9.2	0
Ibuprofène	-7.8	0
Kaempferol	-8.5	0
Naringenine	-8.1	0
Persicaside	-8	0
Acide_caffeic	-7.9	0
Astragaline	-7.9	0
Luteolin	-7.4	0
Apigenin	-7.3	0
Hesperidine	-7.1	0
Rutin	-7.1	0
Nicotiflorine	-6.9	0
Ferulic-acide	-6.7	0
Quercetin	-6.7	0
Ellagic-acid	-6.7	0
Quercetin-3-O-glucuronide	-5.6	0
Isoquercitroside	-6.3	0
Ursolic acide	-6.2	0
Zeaxanthine	-5.4	0

➤ L'analyse du tableau :

Les résultats de calcul donnés dans le tableau pour les 17 composés donnent des énergies comprises entre -5.4 et -8.5 kcal/mol ce qui implique que ces composés peuvent être considérés comme des inhibiteurs de la cible 3NT1.

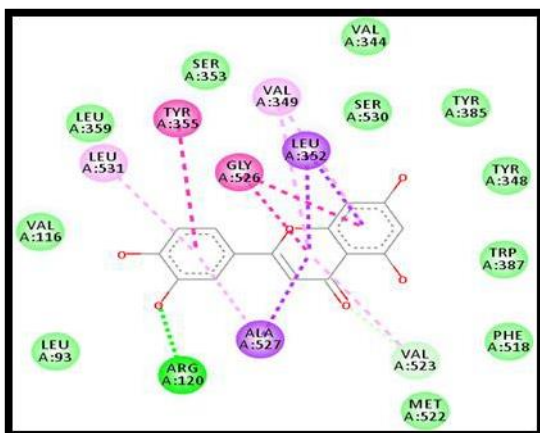
La comparaison avec les médicaments de références montrent que :

Dans le cas du Naproxen l'affinité obtenue est égale à -9.2 kcal/mol, et les 17 ligands ont donné des énergies plus faibles par rapport à ce dernier. Tandis que, dans le cas de l'ibuprofène les 5 ligands suivants: Kaempferol, Naringenine, Persicoside, Acide-cafféic, Astragaline possèdent des énergies d'inhibitions meilleures que l'ibuprofène (-7.8 kcal/mol). A partir de ces résultats, on peut conclure que les 5 meilleurs ligands sont prédits comme des inhibiteurs plus performants que l'ibuprofène.

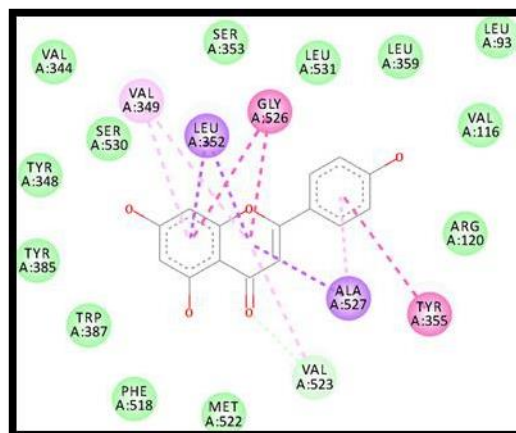
IV.2 Analyse des interactions des meilleurs ligands sélectionnés :

L'analyse visuelle des interactions obtenues entre le site actif du récepteur 3NT1 et les 5 meilleurs ligands par rapport à l'ibuprofène sont données dans la figure 12 et le tableau 11 :

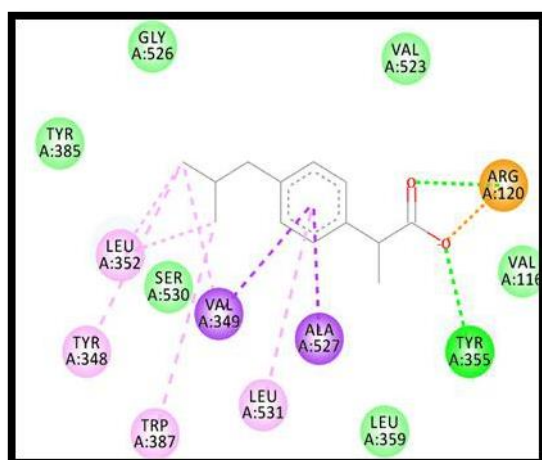
CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS



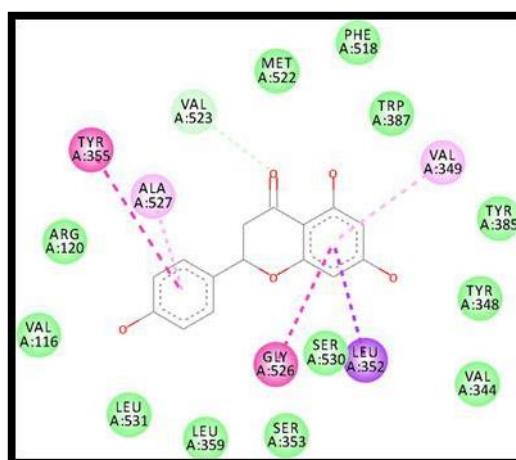
Kaempferol + 3NT1-chaine-A



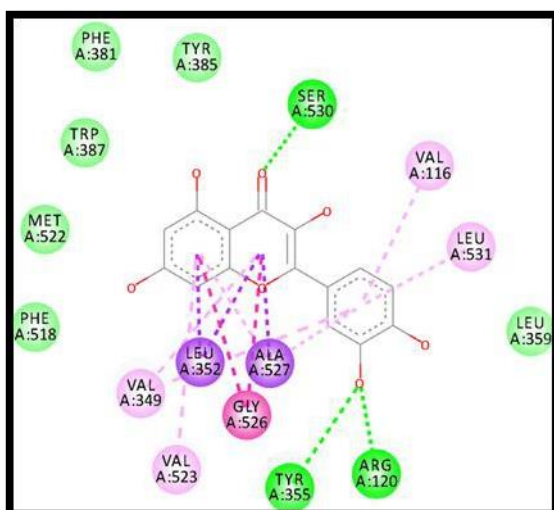
Naringenine + 3NT1-chaine-A



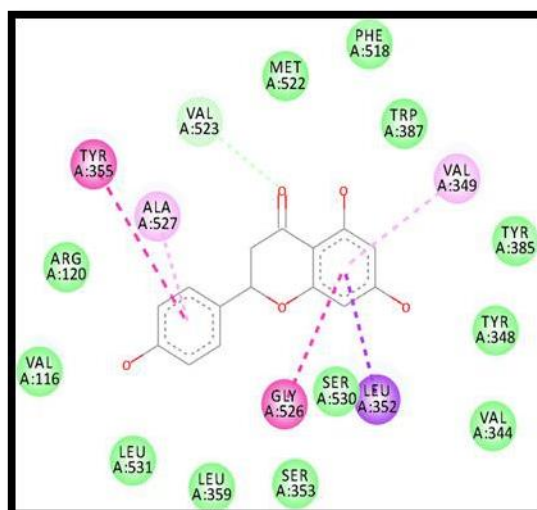
Ibuprofène + 3NT1-chaine-A



Persicoside + 3NT1-chaine-A



Acide_caffeic + 3NT1-chaine-A



Astragaline + 3NT1-chaine-A

Figure 12: Les interactions entre la cible 3NT1 les meilleurs ligands et l'ibuprofène.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau 11 : présentation des ligands meilleurs qui ont fait des interactions avec les acides aminés de notre cible 3NT1

	Complexe : +3NT1-chaîne A								
	Type des liaisons avec Distance (Å°)								
	Hydrogène		Hydrophobe						
	Conventionnel Hydrogène	Carbone Hydrogène	Pi-Alkyl	Alkyl	Pi-Sigma	Pi-Sulfur	Pi-Pi Stacked	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped
3NT1+ Keampferol -8.5 kal/mol	Arg¹²⁰ (2.437) Arg¹²⁰ (1.901)	Val ⁵²³ (2.947)	Val³⁴⁹ (5.121) Val ⁵²³ (5.266) Val³⁴⁹ (5.045) Ala⁵²⁷ (4.306) Leu ⁵³¹ (5.369)	/	Leu³⁵² (3.609) Leu³⁵² (3.713) Ala⁵²⁷ (3.859)	/	/	Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (4.444) Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (4.489)	Tyr³⁵⁵ (3.965)
3NT1+ Naringenine - 8.1kal/mol	/	Val ⁵²³ (2.943)	Val³⁴⁹ (5.103) Val ⁵²³ (5.260) Val³⁴⁹ (5.001) Ala ⁵²⁷ (4.361)	/	Leu³⁵² (3.619) Leu³⁵² (3.681) Ala⁵²⁷ (3.840)	/	/	Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (4.472) Gly⁵²⁷,Ala⁵²⁷ (4.500)	Tyr³⁵⁵ (4.929)
3NT1+ Persicoside -8 kal/mol	Ser ⁵³⁰ (1.994)	/	Val³⁴⁹ (4.629) Leu³⁵² (5.136) Leu³⁵² (5.093) Leu³⁵² (4.687) Val ⁵²³ (4.320) Ala⁵²⁷ (5.310) Ala⁵²⁷ (4.109) Ala⁵²⁷ (4.523) Val³⁴⁹ (4.913) Val ⁵²³ (5.172)	/	Leu³⁵² (3.875) Ala⁵²⁷ (3.870)	/	/	Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (3.799) Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (4.042) Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (4.696) Gly⁵²⁶,Ala⁵²⁷ (5.457)	/

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

3NT1+ Acide_caffeic -7.9kal/mol	Arg ¹²⁰ (2.508) Arg ¹²⁰ (1.820) Tyr ³⁵⁵ (2.432) Ser ⁵³⁰ (1.796)	Leu ³⁵² (3.764) Leu ³⁵² (3.616) Ala ⁵²⁷ (3.907)	Val ³⁴⁹ (4.753) Val ⁵²³ (4.977) Ala ⁵²⁷ (5.076) Val ¹¹⁶ (5.467) Val ³⁴⁹ (5.393) Ala ⁵²⁷ (4.208) Leu ⁵³¹ (4.984)	/	/	/	/	Gly ⁵²⁶ , Ala ⁵²⁷ (4.316) Gly ⁵²⁶ , Ala ⁵²⁷ (4.395)	/
3NT1+ Astragaline -7.9k kal/mol	/	Val ⁵²³ (2.786)	Val ³⁴⁹ (5.066)	/	Leu ³⁵² (3.689) Ala ⁵²⁷ (4.315)	/	/	Gly ⁵²⁶ , Ala ⁵²⁷ (4.531)	Tyr ³⁵⁵ (4.799)

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'analyse des interactions montre que la majorité des interactions ont lieu avec les acides aminés du site actif de la cible 3nt1 qui sont (Arg¹²⁰, Tyr³⁵⁵, Trp³⁸⁷, Val³⁴⁹, Leu³⁵², Tyr³⁴⁸, Ala⁵²⁷, Gly⁵²⁶) avec des distances indiquées dans le tableau, cela nous rassure que les ligands sont bien placés dans le site actif, et ils sont bien stabilisés à travers:

✓ Des interactions de types Van Der Walls :

✓ Tous les ligands ont formés ce type d'interaction faisant intervenir des acides aminés indiqués dans la figure par couleur vert claire.

✓ Des liaisons hydrogènes :

On remarque que, le Kaempferol forme deux liaisons hydrogène et Persicoside forme une seule liaison et l'Acide caffeic forme 3 liaisons. Le ligand de référence forme également 2 liaisons de ce type. Il y'a également des liaisons de type carbone hydrogène qui ont lieu dans le cas du Kaempferol, Naringenine et l'Acide caffeic.

✓ La troisième des interactions Hydrophobe :

Il existe différents types des interactions hydrophobes, notamment : Pi-Alkyl, Alkyl, Pi-Sigma Pi-Sulfur, Pi-Pi Stacked, Amide-Pi Stacked, Pi-Pi T-shaped, ces interactions stabilisent bien les complexes obtenus.

V. Évaluation des paramètres pharmacocinétiques (ADME/Tox) :

Pour enrichir notre étude nous avons évalué les propriétés physiques-chimiques et les critères ADMET (absorption, distribution, Métabolisme, excrétion et toxicité) sur les meilleurs composés issus de l'étude du docking moléculaire avec molécules de référence afin de prédire de candidats médicaments à l'aide du serveur web ADMETLAB.

✓ Pour les deux cibles de l'activité antioxydante :

Nous avons choisi les deux meilleurs ligands par rapport la vitamine C et la vitamine E pour chaque cible

- Xanthine oxydase : Kaempferol, Naringenine (par rapport vitamine E) acide caffeic, ellagic acide (par rapport vitamine C)
- Inductible nitrique oxyde synthèse : Naringenine , Astragaline (par rapport vitamineE) Hesperidin, nicotiflorin (par rapport vitamine C)
- ✓ Pour la cible de l'activité anti-inflammatoire
 - Cyclooxygénase-2 : Kaempferol, Naringenine , Persicoside, Acide caffeic et Astragaline par Rapport à l'ibuprofène.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

Notons que, nous avons utilisé les SMILES des ligands pour faire l'analyse (voir tableau 12). SMILES est définie comme un langage symbolique pour décrire la structure des molécules chimiques sous forme de courtes chaînes.

Tableau 12 : présentation les smiles des meilleurs ligands [14].

ligands	SMILES :
Kaempferol	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
Naringenine	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
Ferulic acide	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)O)C5=C C=C(C=C5)O)O)O)O)O)O</chem>
Persicoside	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O</chem>
Astragaline	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>
Acide caffeic	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
Ellagic acide	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O)O)O</chem>
Hesperidin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O)O</chem>
Vitamine C	<chem>C(C(C1C(=C(C(=O)O1)O)O)O)O</chem>
Vitamine E	<chem>CC1=C(C2=C(CCC(O2)C)CCCC(C)CCCC(C)CCCC(C)C(=C1O)C)C</chem>
Ibuprofène	<chem>CC(C)CC1=CC=C(C=C1)C(C)C(=O)O</chem>

V.1. Propriétés physico-chimiques :

Dans notre étude, nous avons étudié les deux règles druglikeness de Lipinski et Veber qui sont parmi les règles les plus utilisés actuellement (voir tableau 13). Rappelons que chaque règle a été définie dans le deuxième chapitre.

Tableau 13 : Résultats des règles de Lipinski et Veber.

	deux règles druglikeness							
	Lipinski				Veber			
	MW ≤ 500	Log P ≤ 5	n.Hacc ≤ 10	n.Hdon ≤ 5	n.Hacc ≤ 12	n.Hdon ≤ 12	TPSA ≤ 140	nRotbond ≤ 10
Kaempferol	286.050	2.902	6	4	6	4	111.130	1
Naringenine	270.050	3.307	5	3	5	3	90.900	1
Ferulic acide	594.160	0.200	15	9	15	9	249.200	6
Ellagic acide	302.010	0.796	8	4	8	4	141.340	0
Astragaline	272.070	2.562	5	3	5	3	86.990	1
Acide caffeic	302.040		7	5	7	5	131.360	1
Persicoside	478.070	0.713	13	8	13	8	227.580	4
Hesperidin	610.190	0.642	15	8	15	8	234.290	7
Vitamine C	176.030	-1.634	6	4	6	4	107.220	2
Vitamine E	430.380	9.852	2	1	2	1	29.460	10
Ibuprofène	206.130	3.687	2	1	2	1	37.300	4

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

➤ L'analyse du Tableau 13 :

- Les composés : Kaempferol, Naringenine, Persicoside, Astragaline, Acide caffeic, vitamine C, vitamine E et ibuprofène vérifient les valeurs optimales et répondent aux critères des règles de Lipinski et Veber, cela indique que ces composés sont administrés par voie orale sans problème.
- Les composés Ferulic acide, ellagic acide et Hesperidin ne répondent pas aux critères des deux règles Lipinski et Veber. Cela nous indique que ces composés peuvent causer des problèmes lors de l'administration orale, donc ces composés ne peuvent pas être considérés comme des médicaments administrés par voie orale et ils sont éliminés pour le reste de travail
- **V.2. La pharmacocinétique (ADME/Tox) :**

Les critères ADMET étudiés sont (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité). Sachant que chaque paramètre a été expliqué dans le chapitre II.

1) Absorption (A) :

Un bon candidat-médicament doit être complètement et rapidement absorbé dans la circulation sanguine. Dans notre étude, nous avons prédit trois paramètres pharmacocinétiques qui correspondent à l'absorption, à savoir : Caco-2 (colon adenocarcinoma), HIA (Human intestinal absorption) et F% (Oral Bioavailability) : (voir tableau 14).

Tableau 14 : Résultat correspondant à l'absorption (A) pour les ligands sélectionnés.

	<i>Absorption</i>		
	<i>Caco-2 (cm/s)</i>	<i>HIA</i>	<i>F%</i>
Kaempferol	-5.028	Oui	Non
Naringenine	-4.847	Oui	Non
Persicoside	-5.394	Oui	Oui
Astragaline	-4.803	Oui	Non
Acide caffeic	-5.204	Oui	Non
Vitamine C	-5.782	Oui	Oui
Vitamine E	-4.907	Oui	Non
Ibuprofène	-4.377	Oui	Oui

➤ L'analyse du Tableau 14 :

✚ Caco-2 (colon adenocarcinoma) :

- Les composés : Kaempferol, Naringenine, Astragaline, vitamine E et ibuprofène possèdent des valeurs de Caco-2 supérieures à -5.15 (> -5.15 cm/s). Cela implique une bonne perméabilité à travers les cellules Caco-2.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

- Les composé : Persicoside, acide Caffeic et vitamine C possèdent des valeurs de Caco-2 inférieure à -5.15 (> -5.15 cm/s). Ce qui signifie une mauvaise perméabilité à travers les cellules Caco-2.

✚ HIA (Human intestinal absorption) :

- Tous les composés présents une réponse positive (Oui). Cela nous mène à dire que ces composé sont absorbés du système gastro-intestinal dans la circulation sanguine du corps humain.

✚ F% (Oral Bioavailability) :

- Les composé : Persicoside, ibuprofène et vitamine C ont donné une réponse positive (Oui) Cela signifie que les composés présentent une biodisponibilité orale donc, ils peuvent être administrés par voie orale et par la suite la dose du médicament peut atteindre finalement le site d'action thérapeutique.
- Les composés Kaempferol, Naringenine, Astragaline, acide caffeic et vitamine E possède une réponse négative (non). Cela indique que ces composés ont une faible biodisponibilité orale, cela est associé à la faible perméabilité et solubilité des composés. Ces résultats sont en bon accord avec les résultats expérimentaux trouvés par d'autres chercheurs [20,21, 22]

2) Distribution (D) :

Un bon candidat médicament doit être distribué spécifiquement vers son site d'action dans le corps. Dans notre travail, nous avons prédit trois paramètres pharmacocinétiques correspondant à la distribution, à savoir : PPB (Protein Plasma Binding) et BBB (Blood–Brain Barrier) et le volume de distribution (Vd) (Voir Tableau 15).

Tableau 15 : Résultat correspondant à l'*distribution (D)* pour les ligands sélectionné

	<i>Distribution</i>		
	<i>PPB (%)</i>	<i>BBB</i>	<i>VD</i>
Kaempferol	95.436	Oui	0.533
Naringenine	97.255	Oui	0.510
Persicoside	83.868	Oui	0.693
Astragaline	93.763	Oui	0.502
Acide caffeic	95.496	Oui	0.579
Vitamine C	20.163	Non	0.485
Vitamine E	101.191	Non	6.313
ibuprofène	94.365	Oui	0.238

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

➤ L'analyse du Tableau 15 :

✚ PPB (Protein Plasma Binding) :

L'importance de la diffusion des médicaments dans les tissus dépend de la liaison aux protéines plasmatiques, les médicaments sont transportés soit sous forme libre ou sous forme de liaison réversible aux protéines plasmatiques.

- Les composés : Acide caffeic, Kaempferol, Naringenine, Astragaline, vitamine E et ibuprofène ont des ratios supérieurs à 90 % ($> 90\%$). Cela montre que ces composés sont fortement liés aux liaisons aux les protéines plasmatiques ce qui signifie que ces composés peuvent avoir des difficultés lors de la pénétration tissulaire. Dans le cas d'ibuprofène, les études de la pharmacocinétique constate que ce dernier est plus fortement lié au plasma [23] ce qui justifier le résultat obtenu.
- les composés : Persicoside, vitamine C possèdent des pourcentages de PPB inférieur à $\leq 90\%$. Ceci montre que les candidats peuvent former une liaison aux protéines plasmatiques humaines, ce qui est crucial pour la distribution d'un médicament potentiel dans les tissus corporels.

✚ BBB (Blood-Brain Barrier) :

- Les composés : ibuprofène, Acide caffeic, Kaempferol, Naringenine, Persicoside et Astragaline ont une réponse positive (Oui) au paramètre BBB. Donc ces candidats peuvent être distribués sans qu'ils aient de problèmes vis-à-vis le système nerveux central (SNC).
- Les composés : vitamine C, vitamine E ont une réponse négative (non) au coefficient BBB. Ces candidats ne peuvent pas pénétrés la barrière hémato-encéphalique, ces résultats ont été trouvés par d'autres chercheurs [24, 25].

✚ VD (volume de distribution) :

- Tous les composés : ibuprofène, Acide-caffeic, Kaempferol, Naringenine, Persicoside, hespéridine, Astragaline, vitamine C, vitamine E ont une taille de distribution entre 0,04-20L/kg, ce qui signifie que ces composés peuvent être distribués dans la circulation sanguine.

3) Métabolisme (M) :

Les paramètres pharmacocinétiques qui correspondent au métabolisme sont: Substrats du CYP450 et inhibiteurs du CYP450 (Voir Tableau 16).

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau 16 : Résultats correspondant au métabolisme (M) pour les ligands sélectionnés.

	<i>Métabolisme (M)</i>									
	<i>P450 CYP Substrat</i>					<i>P450 CYP Inhibiteur</i>				
	<i>1A2</i>	<i>3A4</i>	<i>2C9</i>	<i>2C19</i>	<i>2D6</i>	<i>1A2</i>	<i>3A4</i>	<i>2C9</i>	<i>2C19</i>	<i>2D6</i>
Kaempferol	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Naringenine	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Persicoside	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Astragaline	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Acide caffeic	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non
Vitamine C	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Vitamine E	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Ibuprofène	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non

➤ L'analyse du Tableau 16 :

✚ P450 CPY Substrat :

- Le composé : ellagic acide présentent une réponse négative (Non) donc ce dernier n'est pas un substrat des cytochromes P450.
- Les composés : Kaempferol, Naringenine, Astragaline présentent une réponse négative (Non) aux (1A2, 2C19, 3A4) donc ces derniers présentent un bon métabolisme. D'autres parts, ces composés sont des substrats des enzymes P450 CYP (2C9, 2D6).
- Les composés : acide caffeic, vitamine C, vitamine E présentent une réponse négative (Non) aux (1A2, 2C19, 2D6, 3A4) donc ces derniers présentent un bon métabolisme. Tandis que, ces composés sont des substrats d'enzyme (2C9).
- Le composé Ibuprofène à un mauvais métabolisme vis-à-vis l'activité des enzymes (2C9, 2C19) et un bon métabolisme par rapport aux enzymes (1A2, 3A4, 2D6).

✚ P450 CYP Inhibiteur :

- Les composés : vitamine C, vitamine E et ibuprofène en présentent un bon métabolisme. Par rapport aux enzymes (1A2, 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6). Persicoside possède une réponse négative aux (3A4, 2C9, 2C19 et 2D6) et également le acide caffeic par rapport aux (3A4, 2C19 et 2D6 (Non).
- Les composés : Kaempferol, Naringenine et Astragaline sont des inhibiteurs des enzymes (1A2, 3A4, 2C9 et 2D6), y compris le 2C19 dans le cas de Naringenine, Astragaline, donc ces composés présentent un mauvais métabolisme.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

4) Excrétion (E) :

Un bon candidat médicament doit être éliminé de manière appropriée sans causer de dommages. Dans notre travail, nous avons prédit deux paramètres pharmacocinétiques correspondant à l'excrétion, à savoir : la Clairance (CL) exprimé en (ml/min/kg) et le temps demi-vie ($T_{1/2}$) exprimé en heure (h). Les résultats sont :

Tableau 17 : Résultat correspondant à l'excrétion(E) pour les ligands sélectionnés.

	<i>Excrétion (E)</i>	
	<i>($T_{1/2}$)</i>	<i>CL</i>
Kaempferol	0.898	8.146
Naringenine	0.856	7.022
Persicoside	0.886	3.724
Astragaline	0.774	17.388
Acide caffeic	0.929	8.284
Vitamine C	0.772	2.015
Vitamine E	0.032	6.802
ibuprofène	0.687	0.778

➤ L'analyse du Tableau 17 :

✚ $T_{1/2}$ (le temps demi-vie) :

- Pour le composé vitamine E ont un temps de demi-vie entre 0-0.3 ce qui indique que l'élimination de la moitié de la concentration du médicament dans le sang est lente. Et par conséquent l'excrétion est bonne.
- Pour le composé ibuprofène ont un temps de demi-vie entre 0.3-0.7 ce qui indique que l'élimination de la moitié de la concentration du médicament dans le sang est moyen. Et par conséquent l'excrétion est moyenne.
- les composés : Kaempferol, Naringenine, Persicoside, Astragaline, Acide caffeic, vitamine C ont un temps de demi-vie entre 0.7-1 ce qui indique que l'élimination de la moitié de la concentration du médicament dans le sang est rapide. Et par conséquent l'excrétion est mauvaise.

✚ CL (la Clairance) :

- Pour les composés Persicoside, vitamine C la clairance est inférieur à < 5 ml /min/kg ce qui signifie que les composés à une mauvaise excrétion, donc un faible indice thérapeutique cela est probablement dû au faibles pourcentage de PPB.
- Pour le Acide caffeic, Kaempferol, Naringenine et la vitamine E, la clairance est supérieure à 5 ml/min/kg, ce qui signifie que les composés ont une décharge moyenne.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

- Pour le composé Astragaline la clairance est supérieur à > 15 ml /min/kg ce qui signifie le composé à une bonne excrétion.

5) Toxicité (T) :

Les candidats-médicaments doivent démontrer un profil d'innocuité acceptable dans toutes les études toxicologie. Notre étude a simulé la toxicité potentielle des composés par test hERG (Human Ether-à-go-go-Related Gene), test AMES, et le test H-HT. (Voir tableau 18).

Tableau 18 : Résultat correspondant à Toxicité (T) pour les ligands sélectionnés.

	<i>Toxicité</i>		
	<i>test de hERG</i>	<i>test d'Ames</i>	<i>test H-HT</i>
Kaempferol	Non---	Oui+	Non ---
Naringenine	Non---	Non -	Non ---
Persicoside	Non---	Non --	Oui ++
Astragaline	Non---	Non -	Non ---
Acide caffeic	Non ---	Oui+	Non ---
Vitamine C	Non---	Non ---	Non ---
Vitamine E	Non---	Non ---	Non ---
Ibuprofène	Non ---	Non ---	Non -

➤ L'analyse du Tableau 18 :

Test de hERG : (Human Ether-à-go-go-Related Gene)

- Tous les composés présentent un test hERG négatif (Non). Donc c'est composés ne tend pas à développer des problèmes cardiaques.

Test d'AMES :

- Les composés : Naringenine, Persicoside, Astragaline, vitamine C, vitamine E et ibuprofène présentent une réponse négatif (Non) donc pas de possibilité d'induire des modifications au niveau de l'ADN, et c'est composés ne sont pas toxique.
- Les composés Kaempferol et acide caffeic présente une réponse positive (oui) mais faible donc pas de grand risque à induire des modifications au niveau de l'ADN, donc c'est composés sont faiblement toxique.

Test H-HT :

- Les composés : Kaempferol, Naringenine, Astragaline, vitamine C et vitamine E, quercetin et ibuprofène présentent une réponse négatif (Non) donc c'est composé sont prédit commenon hépatotoxiques.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

- Le composé : Persicoside présente une réponse positive (oui) donc il est prédit comme hépatotoxiques avec un degré de toxicité moyenne.

Conclusion sur le filtrage ADMET :

- Les composés Ferulic acide, Persicoside et Hesperidin ne peuvent pas être considérés comme des inhibiteurs à cause de ses paramètres pharmacocinétique inapproprié et la mauvaise biodisponibilité orale.
- De manière générale, on constate que les composés : Kaempferol, Naringenine, Astragaline , Persicoside et acide caffeic possèdent des propriétés thérapeutique acceptable et ils peuvent atteindre le stade clinique en raison des paramètres pharmacocinétique et leur profil ADMET favorable et surtout ils sont actifs par voie orale avec une bonne biodisponibilité dans le processus métabolique de l'organisme.
- En résumé, ces composés peuvent être considérés comme des médicaments ou des semi-médicaments, car ils sont prédits comme de nouveaux inhibiteurs avec un excellent pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire.

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

Référence :

- [1] Pettersen E F, Goddard T D, Huang CC, Couch G S, Greenblatt D M, Meng E C, Ferrin T E. UCSF Chimera- A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*. 25(13), 1605–1612, 2004.
- [2] Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 31(2), 455-461, 2010.
- [3] Discovery Studio Visualizer weizmann institute of science <https://bip.weizmann.ac.il/toolbox/structure/ds.htm>. Consulté le : [02/06/2020]
- [4] (a) Gaussian 09, Revision B01, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel H B, Scuseria, G E, Robb M A, Cheeseman J R, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson G A, Nakatsuji H et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- (b) Frisch M J, Nielsm A B, Holder A J. Gaussview User Manual Gaussian, Pittsburgh, 2008.
- [5] Xiong G, Wu Z, Yi J, Fu L, Yang Z, Hsieh C, Cao D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*. 49, 5-14, 2021.
- [6] Groom C R, Bruno IJ, Lightfoot M P, Ward S C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallographica Section B Structural Science Crystal Engineering and Materials*. 72, 171–179, 2016.
- [7] Mokrani E, Krid Y, Bensegueni A, Chikhi A, Teniou S, Boucherit H, Merzoug A, Hioual K. Highlighting of a New Flavonol Derivatives as a Potent Antihypertensive Compound using Molecular Docking. *Full Length Research Paper*. 3(2), 59-66, 2013.
- [8] Cao H, Pauff J M, Hille R. Xray Crystal Structure of a Xanthine Oxidase Complex with the Flavonoid Inhibitor Quercetin. *Journal of Natural Products*. 77(7), 1693–1699, 2014.
- [9] McMillan K, Adler M, Auld D S. Allosteric inhibitors of inducible nitric oxide synthase dimerization discovered via combinatorial chemistry. *PNAS*. 97 (4), 1506–1511, 1999.
- [10] Duggan K C, Walters M J, Musee J, Harp J M, Kiefer J R, Oates J A, Marnett LJ. Molecular Basis for Cyclooxygenase Inhibition by the Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Naproxen. *Journal of Biological Chemistry*. 285(45): 34950–34959, 2010.
- [11] Bernard F L. (2012). Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa). Thèse de Doctorat, Université des Antilles et de la Guyane.
- [12] Daddouh F. (2015). L'effet combiné de la vitamine C (acide ascorbique) et de la vitamine E (alpha tocophérol) contre la toxicité du nickel chez les souris (*Mus musculus*). Thèse de Doctorat, Université de Badji-Mokhtar, Annaba
- [13] Guiga M S. (1988). Vitamine E : Métabolisme, rôle physiologique. Intérêt et risques d'une supplémentation. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Lorraine.
- [14] PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [15] ADMETlab 2.0. Explanation. <https://admetmesh.scbdd.com>
- [16] Derry CJ, Derry S, Moore R A, McQuay H J. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
- [17] Silvia LA. (2012). Étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique .thèse de doctorat, Université Paris-Est École Doctorale Sie.
- [18] Ibuprofène et Diclofénac. <https://www.bougersansdouleur.fr/ibuprofene-et-diclofenac/>

CHAPITRE III : APPLICATIONS RESULTATS ET DISCUSSIONS

- [19] Cédric H. Bénéfices, risques et indications des anti-inflammatoires COX-2 sélectifs revisités : focus sur le Célécoxib. *louvain med.* 136 (5): 302-309, 2017.
- [20] Chen Z, Tu M, Sun S, Kong S, Wang Y, Ye J, Li L, Zeng S, Jiang H. The exposure of luteolin is much lower than that of apigenin in oral administration of Flos Chrysanthemi extract to rats. 27(1), 162-168, 2012.
- [21] Kandemir K, Tomas M, McClements D J, Capanoglu E. Recent advances on the improvement of quercetin bioavailability. *Trends in Food Science & Technology.* 119, 192-200, 2022.
- [22] Zhang ZD, Tao Q, Qin T, Liu XW, Li SH, Bai LX, Yang YJ, Li JY. Uptake and Transport of Naringenin and Its Antioxidant Effects in Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cells. *Frontiers in Nutrition.* 9, 2022.
- [23] Aarons L, Grennan D M, Siddiqui M. The binding of ibuprofen to plasma proteins. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 25(6), 815-8, 1983.
- [24] Gus D B, Gambhir S S, Pardridge W M, Spielholz C, Baselga J, Vera J C, Golde D W. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters. *Journal of Clinical Investigation.* 100(11), 8-2842.1997.
- [25] Ferri P, Angelino D, Gennari L, Benedetti S, Ambrogini P, Grande P D, Ninfali P. Enhancement of flavonoid ability to cross the blood-brain barrier of rats by co-administration with α -tocopherol. *Food & Function.* 6(2), 394-400.2015

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion Et Perspectives

Le stress oxydatif et l'inflammation sont des problèmes de santé majeur pour l'être humain car ils sont à l'origine de nombreuses maladies. Par conséquent, les travaux présentés dans ce mémoire portent principalement sur l'utilisation des méthodes de docking moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux composés à visé thérapeutique afin de réduire les troubles de santé causés par ces deux phénomènes.

A cet égard nous avons réalisé le docking moléculaire des 17 composés (les flavonoïdes et les polyphénols) issus des plantes *Prunus persica* et les *Rubus ulmifolius* vis-à-vis des enzymes XO (3NVY), INOS (1DD7) et la COX-2 (3NT1), responsable de la production des radicaux libres, l'oxydation et l'inflammation respectivement.

Les résultats obtenus montre que la majorité des composés possède une bonne affinité envers les cibles choisis et ils sont bien placés dans le site actif des récepteur. D'autre part, les complexes obtenus sont bien stabilisés par plusieurs interactions entre autre les interactions de type liaison hydrogène et hydrophobiques.

Les composés sélectionnés des deux plantes possèdent une capacité antioxydante et antiinflammatoire et ont un pouvoir inhibiteur avec un meilleur score par rapport aux molécules de référence tels que la vitamine E, vitamine C et l'ibuprofène ces systèmes sont : Kaempferol, Ursolic-acid, Astragaline, Persicoside, Acide_caffeic

Par ailleurs, l'analyse *druglikeness* et la pharmacocinétique ADME/Tox indique que les composés quercetin-3-O glucuronide, hesperidin, et le nicotiflorin ne peuvent pas être administrés par voie orale car ils ne respectent pas les règles *druglikeness* et donc n'atteignent pas la phase clinique. Tandis que, les composés kaompferol, Ursolic-acid, Astragaline, Persicoside, Acide_caffeic possède des paramètres ADME favorables et un profil de sécurité acceptable dans les études toxicologiques. Cela implique que ces composés peuvent être utilisés comme des substances médicamenteuses.

Comme perspectives possibles à ce travail, nous envisageons :

1. Utilisation des approches quanto-chimiques pour étudier le pouvoir antioxydant et antiinflammatoire des composés polyphénoliques et en présence des solvants pour s'approcher du milieu biologique.
2. Concevoir de nouveaux composés avec un meilleur pouvoir antioxydant et antiinflammatoire.
3. Appliquer la dynamique moléculaire pour une étude approfondie du travail.

الملخص

يركز العمل المقدم في هذه المذكرة على دراسة في السيليكو لأنشطة المضادات الأكسدة والمضادات الالتهاب لمستخلصات أوراق الخوخ والتوت.

- 1/ درسنا الإنزيمات المشاركة بشكل رئيسي في عمليات الأكسدة (XO, iNOS) والتهابات (COX-2).
 - 2/ لشيء الإنزيمات المذكورة اخترنا 11 مركب نيتول موجود في مستخلصات أوراق زنبق الخوخ والتوت.
 - 3/ درسنا محاكاة الالتحام الجزيئي للزنبق بطاقات الشب. 4/ نعتبر المركبات اللوتولين، ألبيجونين، النارينجين والكيرسيتين من أفضل المنبسطات ويمكن استخدامها كأدوية أو شبه عقاقير ذات قوة جيدة من مضادات الأكسدة والتهابات.
- الكلمات المفتاحية:** الأكسدة، الالتهاب، الخوخ، التوت، COX-2، XO، iNOS، الالتحام الجزيئي.

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire porte sur l'étude *in silico* des activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits des feuilles de *Prunus persica* et *Rubus ulmefolius*.

- 1/ Nous avons étudié les enzymes principalement impliquées dans les processus d'oxydation (XO, iNOS) et d'inflammation (COX-2).
- 2/ Dans le but de l'inhibition des enzymes cités, nous avons choisi 17 composés phénoliques présents dans les extraits des feuilles des deux plantes *prunus persica* et *rubus ulmifolius*.
- 3/ Nous avons étudié la simulation par docking moléculaire pour prédire les énergies d'inhibitions.
- 4/ Les composés de luteoline, apigénine, naringénine et quercétin sont considérés comme des meilleurs inhibiteurs et peuvent être utilisés comme des médicaments ou des semi-médicaments avec un bon pouvoir antioxydante et inflammatoire.

Mots clés : Oxydation, Inflammation, *Prunus persica*, *Rubus ulmefolius*, Cox-2, XO, INOS, Docking moléculaire.

Abstract

The work presented in this memorandum is the *in silico* study of the antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from the leaves of *Prunus persica* and *Rubus ulmefolius*.

- 1/ We studied the enzymes mainly involved in the processes of oxidation (XO, iNOS) and inflammation (COX-2).
- 2/ In order to inhibit the enzymes mentioned, we have chosen 17 phenolic compounds present in the extracts of the leaves of the two plants *prunus persica* and *rubus ulmefolius*.
- 3/ We studied the molecular docking simulation to predict the inhibition energies.
- 4/ Compounds of luteolin, apigenin, naringenin and quercetin are considered as the best inhibitors and can be used as drugs or semi-drugs with good antioxidant and inflammatory power.

Keywords: Oxidation, Inflammation, *Prunus persica*, *Rubus ulmifolius*, Cox-2, XO, INOS, Molecular docking.