



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université ABOU BEKR BELKAÏD de TLEMCEEN



MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES - DEPARTEMENT DE CHIMIE

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie des Produits Naturels

Par :

Melle AKBI Meriem

Sur le thème

**Contribution à l'étude de l'activité antioxydante des extraits
du « *Passiflora* » qui sont utilisés pour le traitement des
maladies neurodégénératives.**

Soutenu le 27/09/2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme BENYAROU Meriem	Professeur	Université de Tlemcen	Présidente
Mme MERAD Nouria	MCA	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme GHOMRI Amina	MCA	ESSA Tlemcen	Encadrante

Laboratoire LASNABIO

BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie

Dédicaces

✚ Je dédie ce mémoire à :

Mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux.

Mon cher frère Yassine et ma chère sœur Leyla, votre passion et votre soutien m'ont beaucoup aidé toute ma vie, vous êtes ma source de joie.

Mon cher neveu Wassim, qui me manque terriblement et malgré l'immense distance qui nous sépare, il continu à me combler de joie et d'amour, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Mon cher fiancé Chakib, je ne te remercierai jamais assez pour ton respect, ta gentillesse, ta générosité ainsi que ton aide précieuse.

Ma chère belle-famille, Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et affection que vous m'apportez tous les jours.

Mes grands-parents maternels et paternels.

Tous les membres de ma famille, petits et grands.

Tous mes amies : Pour tous les moments inoubliables que j'ai passés avec vous.

Toute l'équipe de DZCOM Tlemcen, je vous remercie pour votre sérieux, aide et appui inestimable.

Ainsi qu'à toutes les personnes que je connais de près ou de loin ainsi à mes professeurs qui ont cru en moi et m'ont aidé à avancer dans ma vie.

Meriem ...

Remerciements

Avant tout, je remercie ALLAH qui m'a aidé à réaliser ce modeste travail.

Ce mémoire a été réalisé au sein du laboratoire des substances naturelles et bioactives LASNABIO- Université ABOU BEKRBELKAÏD de TLEMCEM.

Tout d'abord, je tiens à remercier mon encadrante Madame Amina GHOMRI maître de conférences à l'École Supérieure des Sciences Appliquées « ESSA » et membre du Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives LASNABIO, pour son soutien ainsi que sa disponibilité.

Je remercie aussi Madame Meriem BENYAROU Professeur à l'université de Tlemcen et membre du laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives LASNABIO, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant la présidence du jury.

Je remercie également Madame Nouria MERAD Maître de conférences à l'université de Tlemcen et membre du Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives LASNABIO, pour l'honneur qu'elle me fait d'examiner ce travail.

D'autre part, je tiens à remercier Monsieur Nourredine MISSOUM et Monsieur Houcine ALLALI membres du Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives LASNABIO, pour leurs précieuses informations, leurs patiences et orientations ainsi qu'à tous les professeurs et enseignants du département de chimie qui nous ont formé pendant tout notre cursus universitaire et à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Enfin je remercie de tout mon cœur, mes chers parents, ma chère sœur, mon cher frère, mon cher petit neveu, mon cher fiancé et ma chère belle famille qui ont été toujours là pour moi, et qui m'ont offert leur amour, patience et un appui inestimable.

MERCI A VOUS TOUS..

Liste des abréviations

ACh : Acétylcholine.

AChE : Acétylcholinestérase.

BuChE : Butyrylcholinestérase.

MAO : Monoamine oxydase.

MAO-A : Monoamine oxydase A.

MAO-B: Monoamine oxydase B.

CPG/SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

PAM : Plantes aromatiques et médicinales.

HE : Huile essentielle.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

MMFF: Merck Molecular Force Field.

OPLS-AA: Optimized Potentials for Liquid Simulations.

GROMOS: Groningen Molecular Simulation Program Package.

CHARMM27: Chemistry at harvard using molecular mechanics.

E-S : Complexe enzyme-substrat.

LASNABIO : Laboratoire des substances naturelles et bioactives.

MOE: Molecular operating environment.

PDB: Protein Data Bank.

N « Rot » : Nombre d'angle de rotation.

TPSA : Surface topologique polaire.

Log P : Coefficient de partage.

Log S : Coefficient de solubilité.

PLB: Propensity ligand bending.

TRP : Tryptophane.

PHE : Phénylalanine.

HIS : Histidine.

GLY : Glycine.

TYR : Tyrosine.

Liste des figures

CHAPITRE I :

Figure 1 : La différence entre les cerveaux	5
Figure 2 : Molécule d'ACh	5
Figure 3 : Les traitements d'Alzheimer disponibles au marché	6
Figure 4 : Corp de Lewy	7
Figure 5 : Molécule de dopamine.....	8
Figure 6 : Les traitements de Parkinson disponibles au maché	8

CHAPITRE II :

Figure 7 : Passiflore	12
Figure 8 : Répartition géographique de passiflore	12

CHAPITRE IV :

Figure 9 : Mécanique moléculaire	23
Figure 10 : Principe du Docking moléculaire.....	26

CHPAITRE V :

Figure 11 : <i>Passiflora crassifolia</i> pris en mars 2020 (El-kiffane-Tlemcen)	29
Figure 12 : Montage d'hydrodistillation -LASNABIO-	30
Figure 13 : L'huile essentielle obtenue	30
Figure 14 : Protocole de calcul.....	32
Figure 15 : Choix de BuChE validée	34
Figure 16 : Choix de MOA-B validée.....	38

Liste des tableaux

CHAPITRE II :

Tableau II.1 : Les principaux constituants de l'huile essentielle de <i>Passiflora incarnata</i>	14
---	----

CHAPITRE V :

I.MATERIELS ET METHODES :

Tableau I.1 : Données cristallographiques de BuChE	32
Tableau I.2 : Figures de l'enzymes BuChE.....	33
Tableau I.3 : Choix du bon site actif (BuChE)	34
Tableau I.4 : Les ligands présents dans la passiflore.....	36
Tableau I.5 : Propriétés des ligands	36
Tableau I.6 : Données cristallographiques de MOA-B.....	36
Tableau I.7 : Figures de l'enzyme MOA-B.....	37
Tableau I.8 : Choix du bon site actif (MOA-B)	38
Tableau I.9 : Les ligands et leurs dérivés	40
Tableau I.10 : Propriétés des ligands	40

II.RESULTATS ET DISCUSSIONS :

Tableau II.1 : Les résultats des différents ligands de BuChE.....	41
Tableau II.2 : Interactions 2D et 3D de BuChE.....	43
Tableau II.3 : Résultats montrant le type de liaison entre les ligands et les résidus du site actif	43
Tableau II.4 : Résultats des différents ligands de MOA-B	45
Tableau II.5 : Interactions 2D et 3D des ligands de MOA-B	47
Tableau II.6 : Résultats montrant le type de liaison entre les ligands et les résidus du site actif	47

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
<u>CHAPITRE I : LES MALADIES NEURODEGENERATIVES</u>	
I.1. DEFTINITON	4
I.2. PRINCIPALES MALADIES NEURODEGENERATIVES	4
I.2.1. <i>Maladie D'Alzheimer</i>	4
I.2.1.1. <i>Historique</i>	4
I.2.1.2. <i>Les causes de la maladie d'Alzheimer</i>	4
I.2.1.3. <i>Le traitement de la maladie d'Alzheimer</i>	5
I.2.1.3.1. <i>Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase</i>	5
I.2.2. <i>Maladie de Parkinson</i>	6
I.2.2.1. <i>Historique</i>	6
I.2.2.2. <i>Les causes de la maladie de Parkinson</i>	7
I.2.2.3. <i>Le traitement de la maladie de Parkinson</i>	7
I.2.2.3.1. <i>Les inhibiteurs de la monoamine oxydase</i>	8
BIBLIOGRAPHIE.....	9
CHAPITRE II : ETUDE BOTANIQUE	
II.1. EXPLICATION DU GENRE	11
II.2. DEFINTION	11
II.3. ORIGINE ET REPARTITION DE PASSIFLORE	12
II.4. CLASSIFLICATION BOTANIQUE DE LA PLANTE	13
II.5. CARACTERISTIQUES DU SOL.....	13
II.6. UTILISATIONS	13
II.7. TRAVAUX PUBLIES	14
BIBLIOGRAPHIE.....	15
<u>CHAPITRE III : LES HUILES ESSENTIELLES</u>	
INTRODUCTION.....	16
III.1. DEFINTION D'UNE HUILE ESSENTIELLE	16
III.2. LA DIFFERENCE ENTRE HUILE ESSENTIELLE ET HUILE VEGETALE	16

III.3. PROPRIETES PHYSIQUES DES HUILES ESSENTIELLE.....	16
III.4. PRINCIPAUX COMPOSANTS DES HUILES ESSENTIELLES.....	17
III.5. TOXICITE DES HUILES ESSENTIELLES	17
<i>III.5.1. Voie Cutanée.....</i>	<i>17</i>
<i>III.5.2. Hépatotoxicité.....</i>	<i>17</i>
<i>III.5.3. Néphrotoxicité.....</i>	<i>18</i>
<i>III.5.4. Neurotoxicité.....</i>	<i>18</i>
III.6. METHODE D'EXCTRACTION DES HUILES ESSENTIELLES	18
<i>III.6.1. La méthode D'extraction La Plus Utilisée</i>	<i>18</i>
<i>III.6.2. Hydrodistillation</i>	<i>18</i>
<i>III.6.3. Entraînement à La Vapeur D'eau</i>	<i>18</i>
<i>III.6.4. L'extraction au CO₂ Supercritique.....</i>	<i>19</i>
<i>III.6.5. Extraction Par Micro-Ondes</i>	<i>19</i>
<i>III.6.6. L'extraction au Soxhlet.....</i>	<i>19</i>
BIBLIOGRAPHIE.....	21
<u>CHAPITRE IV : DOCKING MOLECULAIRE</u>	
INTRODUCTION.....	23
IV.1. MECANIQUE MOLECULAIRE	23
<i>IV.1.1. Champs de force.....</i>	<i>24</i>
<i>IV.1.2. Dynamique moléculaire.....</i>	<i>24</i>
<i>IV.1.2.1 Calcul de dynamique moléculaire</i>	<i>24</i>
IV.2. DOCKING MOLECULAIRE	25
BIBLIOGRAPHIE.....	27
<u>CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSIONS</u>	
INTRODUCTION.....	29
PARTIE I : HUILE ESSENTIELLE	29
I.MATERIELS ET METHODES	29
<i>I.1.Récolte de la matière végétale.....</i>	<i>29</i>
<i>I.2. Séchage</i>	<i>29</i>

<i>I.3. Huile essentielle</i>	30
<i>I.3.1. Extraction</i>	30
<i>I.3.2. Mode opératoire</i>	30
II. RESULTATS ET DISCUSSIONS	30
<i>II.1. Caractéristiques de l'huile essentielle obtenue</i>	31
PARTIE II : DOCKING MOLECULAIRE	31
I. MATERIELS ET METHODES	31
<i>I.1. Matériels</i>	31
<i>I.2. Banques de données</i>	31
<i>I.2.1. Pubchem</i>	31
<i>I.2.2. PDB (Protein Data Bank)</i>	31
<i>I.2. Méthodes</i>	32
<i>I.2.1. Les étapes suivies</i>	32
<i>I.2.2. Méthode de calcul</i>	32
<i>I.2.2.1. Préparation et optimisation des enzymes</i>	32
<i>I.2.2.2. Enzyme spécifique de la maladie d'Alzheimer</i>	32
<i>I.2.2.2.1. Choix du site actif et de Butyrylcholinestérase validée</i>	34
<i>I.2.2.2.2. Préparation et optimisation des ligands (inhibiteurs)</i>	35
<i>I.2.2.3. Enzymes spécifiques de la maladie de Parkinson</i>	36
<i>I.2.2.3.1. Choix du site actif validée et de la MOA-B validée</i>	38
<i>I.2.2.3.2 Préparation et optimisation des ligands (inhibiteurs)</i>	39
II. RESULTATS ET DISCUSSIONS	40
<i>II.1. Interactions : BuChE -Ligands</i>	40
<i>II.2. Interactions : MOA-B -Ligands</i>	44
III. CONCLUSION	48
BIBLIOGRAPHIE	49
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	50
<u>RESUME</u>	

INTRODUCTION GENERALE



INTRODUCTION GENERALE

L'oxygène est indispensable à la vie, c'est une source d'énergie pour l'être humain, cette molécule est fortement impliquée dans l'initiation du stress oxydant, ce phénomène se produit lorsque l'équilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et la quantité des antioxydants est interrompue, Ceci peut conduire à des dommages des biomolécules conduisant ainsi à la mort cellulaire provoquant des troubles physiologiques tels que : les maladies neurodégénératives, le cancer et le diabète [1].

Le cerveau est l'organe le plus complexe dans le corps humain, son étude a toujours été délicate. Plusieurs pathologies altèrent l'intégrité de cet organe essentiel. Parmi eux on retrouve les pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et de Parkinson. Ces maladies touchant un nombre croissant de personnes devenues en quelques années un problème de santé publique majeur [2].

La maladie d'Alzheimer provoque une détérioration intellectuelle graduelle et ferme des cellules nerveuses induisant des phénomènes psychologiques et des désordres du comportement aboutissant à une perte d'autonomie. C'est la plus fréquente des démences dégénératives. Elle atteint majoritairement les personnes âgées [3].

La cause exacte est encore inconnue, mais il est présumé que des facteurs environnementaux et génétiques y apportent. Dans l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement guérissant la maladie d'Alzheimer, ni même permettant d'arrêter son évolution, mais les chercheurs se focalisent sur deux aspects fondamentaux : traitement au niveau des plaques séniles ou plaque amyloïdes, et ainsi que la transmission cholinergique qui semblent susceptible à retarder son évolution [4].

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Au moment où les symptômes apparaissent, 60 à 80% des cellules seront déjà disparu [5].

Parmi les causes de cette maladie on y trouve :

Problèmes génétiques, environnementaux et la présence de corp de Lewy. Actuellement, la médecine ne trouve aucun traitement curatif qui permet la guérison de la maladie de Parkinson, encore moins pour la prévenir. De cela il existe certains médicaments qui ont la capacité de ralentir la progression des symptômes de cette maladie pouvant aussi améliorer la qualité de vie durant plusieurs années [6].

De nos jours, l'Homme cherche à éviter et fuir les médicaments pour but de prévenir tout type d'effets qu'ils peuvent apporter dans sa santé, à cet effet, il devient de plus en plus conscient à revenir aux moyens naturels et efficaces tel que : les plantes médicinales dont elles offrent un espoir de guérison sans danger dans les différentes maladies rencontrées [7-8].

INTRODUCTION GENERALE

La région de Tlemcen, est embellie par son horizon botanique très varié, associé aux conditionnements du sol, air et du relief. Elle est qualifiée par ses diverses plantes médicinales aux propriétés thérapeutiques citons comme par exemple la plante de notre étude « la passiflore » qui veut dire fleur de la passion appartenant à la famille des passifloracées peu connue en Algérie par ses propriétés calmantes, sédatives et neuroprotectrices, elle est utilisée généralement sous forme de tisanes pour tout type de stress oxydatif.

Le but de notre travail consiste à étudier l'huile essentielle d'une plante qui n'est pas assez connue et valorisée dans notre pays « la Passiflore », par la suite notre recherche consiste à étudier l'inhibition des enzymes impliquées dans les deux maladies neurodégénératives d'Alzheimer et de Parkinson par des composants naturels présents dans cette plante en s'appuyant sur plusieurs approches théoriques par le biais du Docking moléculaire en utilisant le logiciel Molecular Operating Environment (MOE 2014) afin de prédire le complexe le plus stable.

Ce mémoire est organisé comme suit :

- **CHAPITRE I** : est consacré aux maladies neurodégénératives précisément la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.
- **CHAPITRE II** : est consacré à la description botanique de la plante qui a fait l'objet de notre étude. Par la suite, nous présentons des travaux publiés dans la littérature sur les familles chimiques des huiles essentielles contenus dans cette plante.
- **CHAPITRE III** : est consacré aux huiles essentielles.
- **CHAPITRE IV** : est consacré aux principales approches de la modélisation moléculaire.
- **CHAPITRE V** : est consacré à l'énumération et à la discussion des résultats obtenus.
- **EN CONCLUSION GENERALE** : nous avons pu tirer une conclusion générale à partir des résultats obtenus au cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Guillouty, A. Plantes médicinales et antioxydants (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier), 2016.
- [2] Alzheimer, A. « Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. Neurologisches Centralblatt » 23, 1129-36, 1906.
- [3] Glenner, G. G. Amyloid beta protein and the basis for Alzheimer's disease Prog Clin Biol Res 317, 857-68, 1989.
- [4] Daissa, F. « Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BChE) / par une nouvelle classe des dérivées. » 7, 1-128, 2019.
- [5] Baty, D. Sneessens, G. « Création d'une spin-off pour la valorisation des recherches sur un dispositif d'évaluation de la maladie de Parkinson par accéléromètres et gyroscopes ». Université de Louvain, 2010.
- [6] Defebvre, L. La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. Médecine Nucléaire 31, 304-313, 2007.
- [7] Bernadet M., Phyto-aromathérapie pratique, plantes médicinales et huiles essentielles, 10, 1- 448, 2000.
- [8] Bremness L., Les plantes aromatiques et Médicinales, 8, 1-304, 1998.

CHAPITRE I :



LES MALADIES NEURODGENERATIVES

I.1. DEFINITION

Etymologie :

- Préfixe « neuro » : désigne les cellules nerveuses et les neurones.
- Radical « dégénérescence » : renvoie au processus biologique de perte progressive de structures ou de fonctions, dans le cas d'un organe ou d'un tissu [9].

Une maladie neurodégénérative est la destruction progressive d'une population ciblée et délimitée des cellules nerveuses. Cette mort neuronale est plus rapide que celle observée lors du vieillissement normal et occupe une région précise du système nerveux central. Ce type de maladie risque de devenir fréquent dans notre société, en raison de l'augmentation de l'espérance de vie [10].

I.2. PRINCIPALES MALADIES NEURODEGENERATIVES

Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de la mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives les plus répandues sont :

La maladie d'Alzheimer et de Parkinson sont les plus fréquentes de ces affections. Dans ces deux cas, les marqueurs du stress oxydant sont anormaux [11].

I.2.1. Maladie d'Alzheimer

C'est une affection neurologique, due à une perte de neurones dans diverses régions du cerveau, sa fréquence augmente avec l'âge plus précisément après 60 ans qui est le principal facteur de risque de cette maladie qui engendre des troubles des fonctions intellectuelles comme la perte de mémoire, perte d'autonomie... [12].

I.2.1.1. Historique

La maladie d'Alzheimer fut découverte par Aloïs ALZHEIMER, après le décès de sa patiente Auguste DETER qui souffrait des troubles de mémoire et de langage.

A l'autopsie du cerveau il révéla une atrophie cérébrale et observa deux dépôts anormaux dans la partie intérieure et extérieure des neurones, il s'agit des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires [13].

I.2.1.2. Les causes de la maladie d'Alzheimer

Parmi les facteurs responsables des risques de développement de cette maladie citons : l'âge, problème génétique dès la naissance, mauvais régime alimentaire, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et les maladies cardiovasculaires [14].

Par ailleurs, d'autres causes biologiques qui sont la source de ce développement, la maladie d'Alzheimer est consécutive à 2 types de lésions qui se développent dans le cerveau.

- ✚ Une accumulation anormale d'une protéine TAU qui entraîne une dégénérescence interne des neurones. Cette dégénérescence neurofibrillaire concerne essentiellement des zones clés du cerveau dans le fonctionnement de la mémoire et des processus associatifs.
- ✚ Dépôt et accumulation d'une protéine bêta-amyloïde entre les cellules nerveuses formant des Hamas appelés les plaques séniles [15-16].

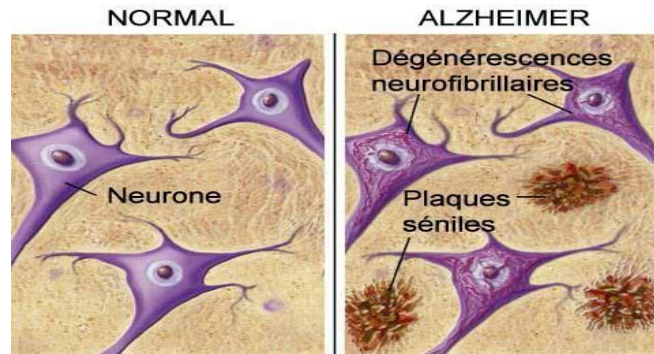


Figure 1 : La différence entre les cerveaux (source Google).

I.2.1.3. Le traitement de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de santé publique, de nos jours on rencontre aucun traitement débarrassant et guérissant cette maladie, ni même permettant d'arrêter son évolution.

D'un point de vue histologique, la bêta-amyloïde et la protéine TAU sont des cibles majeures, alors que d'un sens symptomatologique, les neurotransmetteurs semblent plus directement liés à la mémoire, qui est la principale atteinte clinique.

Aujourd'hui les traitements disponibles sur le marché sont concevables de retarder son évolution, ces derniers ont la possibilité de diminuer les pertes de mémoires, les problèmes de langage, ou bien de ralentir la progression de la maladie [17].

I.2.1.3.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase

L'acétylcholine (ACh) (figure 3) est le premier neurotransmetteur (substance transmet l'information d'un neurone à un autre) qui a été découvert, il est largement distribué au niveau des systèmes nerveux périphériques et centraux, l'ACh agit dans le cerveau pour améliorer la réflexion, la mémoire, l'attention et la capacité d'accomplir des tâches motrices simples [18].

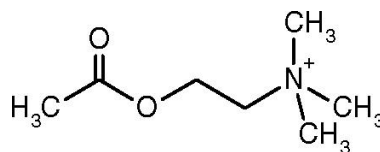


Figure 2 : Molécule d'ACh.

Dans la maladie d'Alzheimer, ce système cholinergique est malheureusement affecté, en effet les concentrations de l'enzyme choline acétyltransferase, la recapture de choline et la quantité des récepteurs cholinergiques diminuent [19].

Il existe deux types de cholinestérases : l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BuChE). Toutes les deux ont une distribution mixte :

Périphérique et centrale. L'AChE prédomine au niveau central, tandis que la BuChE a une action principalement périphérique.

Aujourd'hui, il existe 4 inhibiteurs de cholinestérases, ces derniers sont destinés spécifiquement à stimuler l'activité cholinergique, et entraîne une augmentation de la concentration synaptique d'acétylcholine, favorisant ainsi l'action de celle-ci sur les récepteurs nicotiques et muscariniques, citons : La Tacrine (Cognex®) ; l'Huperzine ou Donépézyll (Aricept®) ; la Rivastigmine (Exelon®) et la Galanthamine (Reminyl®) [20-21].



Figure 3 : Les traitements d'Alzheimer disponibles au marché (source Google).

1.2.2. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative caractérisée par la mort progressive des neurones dopaminergiques, de ce fait il en résulte un dysfonctionnement chronique du système des noyaux gris centraux, dont le rôle est essentiel dans le contrôle de l'exécution des plans moteurs appris [22].

Cette pathologie se caractérise par une triade symptomatique comprenant le tremblement de repos, l'akinésie et la rigidité.

Cette affection neurodégénérative touche environ 2% des individus et peut atteindre 2,9% chez les plus de 80 ans, les hommes sont touchés plus que chez les femmes [23].

1.2.2.1. Historique

Cette maladie fut découverte par James Parkinson [24], il publia une description claire et détaillée de six patients présentant les symptômes de la maladie neurodégénérative caractérisée par la perte progressive des cellules nerveuses (neurones) qui porte à ce jour son nom [25].

1.2.2.2. Les causes de la maladie de Parkinson

Les facteurs qui sont à l'origine de l'apparition de cette maladie restent encore inconnus dans la majorité des cas, l'environnement semble jouer un rôle important [26].

L'exposition précoce ou prolongée à certains facteurs environnementaux et à diverses toxines comme : les insecticides, les pesticides, les métaux lourds, monoxyde de carbone, sulfure de carbone... Ces derniers ont la capacité de détruire d'une manière sélective les neurones dopaminergiques, dont la perte emporte cette maladie.

D'autre part, de nombreux changements dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie de Parkinson qui sont :

- **La présence de corp de Lewy** : constitue des indicateurs microscopiques de la maladie.
- **L'alpha-synucléine trouvée dans les corps de Lewy** : cette protéine s'y accumule d'une telle manière que les cellules ne peuvent s'en libérer [27].

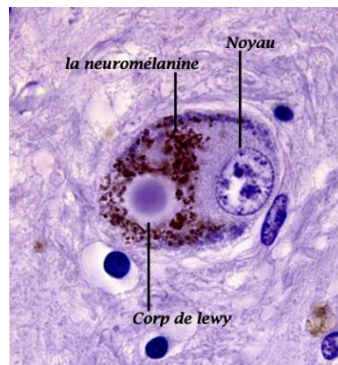


Figure 4 : Corp de Lewy (source Google).

1.2.2.3. Le traitement de la maladie de Parkinson

Dans l'heure actuel la médecine ne trouve aucun traitement curatif qui permet la guérison de la maladie de Parkinson, encore moins pour la prévenir. De cela il existe certains médicaments qui ont la capacité de ralentir la progression des symptômes de cette maladie. Ces derniers peuvent améliorer la qualité de vie durant plusieurs années. Leur efficacité est très variable d'une personne à une autre et les effets secondaires peuvent également être importants [28].

I.2.2.3.1. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

La dopamine (figure 7) est un neurotransmetteur appartenant au groupe des monoamines et plus particulièrement à la classe des catécholamines [29].

Au sein de l'organisme, elle assure la transmission dite dopaminergique. Elle peut être libérée au niveau central par plusieurs systèmes de neurones dopaminergiques et périphériques. La dopamine agit dans le cerveau pour améliorer le mouvement, l'attention, l'humeur, le comportement ...

L'excès ou le déficit de ce neurotransmetteur indispensable est la cause de cette maladie qui est liée au fonctionnement anormal de la dopamine [30].

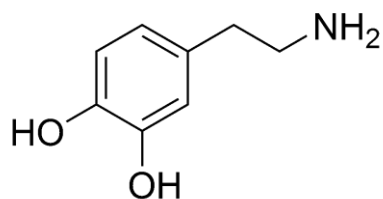


Figure 5 : Molécule de dopamine.

La principale approche thérapeutique de la maladie de Parkinson consiste à compenser les niveaux de la dopamine soit en administrant un précurseur de dopamine soit par inhibition de la monoamine-oxydase (MAO) [31], qui est une enzyme mitochondriale catalysant la dégradation des monoamines et des catécholamines, elle est présente sous deux isoformes dans les tissus des mammifères, la MAO-A et la MAO-B jouent un rôle central dans la dégradation de la dopamine [32].

Aujourd'hui il existe des inhibiteurs de la MOA-B afin de diminuer la dégradation de la dopamine en soulageant des symptômes liés à la maladie de Parkinson. Citons : Sélégiline « Deprenyl® » et la rasagiline « Azilect® » qui sont sélectifs de la MAO B centrale et les plus utilisés pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson [33].



Figure 6 : Les traitements de Parkinson disponibles au marché (source Google).

BIBLIOGRAPHIE

- [9] Przedborski, S., Vila, M., Jackson-Lewis, V. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *The Journal of Clinical Investigation* 111, 3-10,2003.
- [10] Deuschl, G., and Elble, R. Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24, 2033-2041,2009.
- [11] Desport, J.-C., and Couratier, P. Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 16, 253-259,2002.
- [12] Brice, A. La maladie d'Alzheimer. Paris: Orphanet, 12,6-7,2004.
- [13] Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N. & Murtagh, F. R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clinical anatomy* 8, 429- 431,1995.
- [14] Daissa, F. « Contribution à la modélisation des biomolécules et leurs interactions : Inhibition de l'Acétylcholinestérase et le Butyrylcholinestérase (AChE/BChE) / par une nouvelle classe des dérivées. »7,1-128,2019.
- [15] Ploton, L.À propos de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie et Société* 32, 89-115,2009.
- [16] Zuin, F. Alzheimer : Comprendre cette maladie pour mieux l'accompagner (Fernand Lanore),94,1-10,2011.
- [17] Hamidouche, K. La place des composés Multi Target Directed Ligands dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. PhD Thesis,2017.
- [18] Hasselmo, M.E., and Sarter, M. Modes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology* 36, 52-73,2011.
- [19] Xu, Y. Yan, J. Zhou, P. Li, J.Gao, H.Xia, Y.Wang, Q. Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*, 97, 1-13, 2012.
- [20] Anand, R., Gill, K., D. Mahdi, A. A. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*, 76 Pt A, 27-50,2014.
- [21] Maureau, A. Les effets indésirables des traitements médicamenteux spécifiques des troubles cognitifs de la démence type Alzheimer. PhD Thesis ,2008.

- [22] Viallet, F., and Teston, B. La dysarthrie dans la maladie de Parkinson, 169-174, 2007.
- [23] Atkinson-Clement, C., Eusebio, A., Pinto, S. Troubles de la parole dans la maladie de Parkinson : Effets des traitements médicamenteux, de la stimulation cérébrale profonde et de la rééducation (OrthoMalin), 17, 34-70, 2015.
- [24] Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci Spring*, 14, 223-36, 2002.
- [25] Lees, AJ. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord*, 17, S327-34, 2007.
- [26] Damier, P. Maladie de Parkinson : facteurs environnementaux et prévention. *la fabrique créative*, 168, 1-4, 2018.
- [27] Rajput, A.H. Frequency and Cause of Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 19, 103-107, 1992.
- [28] Thobois, S., Ardouin, C., Schmitt, E., Lhommée, E., Klingler, H., Xie, J., ... Krack, P. *Maladie de Parkinson : de la physiopathologie des troubles psychiques à la maîtrise du traitement dopaminergique. Revue Neurologique*, 166(10), 816-821, 2010.
- [29] Chevallier, C. Les médicaments dopaminergiques : De la maladie de Parkinson aux traitements des addictions. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Grenoble, 2012.
- [30] Gateff, D. Les thérapies cellulaires dans le cadre de la Maladie de Parkinson : vers une nouvelle ère thérapeutique, 14, 15-20, 2009.
- [31] Houghton, P. J., Howes, M.-J. Natural Products and Derivatives Affecting Neurotransmission Relevant to Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Neurosignals*, 14(1-2), 6-22, 2005.
- [32] Yamada, M., Yasuhara, H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 25, 215-21, 2004.
- [33] Defebvre, L., Moreau, C. Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. *La Presse Médicale*, 46(2), 218-224, 2017.

CHAPITRE II :



ETUDE BOTANIQUE

II.1. EXPLICATION DU GENRE

Le genre *Passiflora* vient du latin « passi =passion » et « flora=fleur » qui veut dire « fleur de la passion » de la famille des passifloracées regroupe un grand nombre de plantes caractérisées par la complexité morphologique des parties végétatives et reproductives. Les passiflores sont généralement des lianes pérennes avec des vrilles axillaires non ramifiées. Certaines études ont montré que les vrilles correspondent à des pédoncules stériles. Il existe cependant quelques formes arborescentes. Les feuilles sont mono ou bistipuliées, alternes, soit simples de formes variées. Les fleurs hermaphrodites sont en général grandes, solitaires et axillaires ou en racèmes [34].

Le genre *Passiflora* se distingue, non seulement en raison du nombre d'espèces qu'il comprend, mais aussi en raison de son importance économique.

Le nombre d'espèces estimées dans 131 la famille des passifloracées varie entre 520 et 700. Ces variations prononcées 132 se produisent en raison des ambiguïtés taxonomiques [35].

II.2. DESCRIPTION DE LA PLANTE

La passiflore est une plante herbacée grimpante de la famille des Passifloracées.

Les feuilles sont alternes, trilobées, longuement pétiolées, à limbe finement denté, elles sont verts clairs veinés de vert sombre.

Des vrilles permettant la fixation de la plante naissent à l'aisselle des feuilles.

La tige de couleur verte à gris-vert ou brunâtre, ligneuse, creuse, striée longitudinalement, glabre ou très légèrement pubescente, d'un diamètre généralement inférieur à 8 mm.

Les fleurs sont solitaires et de grande taille, sont caractérisées par des sépales épais, blanches sur la face inférieure, et par cinq pétales blancs surmontés par une double couronne d'appendices de couleur rouge pourpre.

Les fruits sont de vert à jaune, ont une forme ovale rassemblant à un melon atteignant plus d'un pied de diamètre, dont le poids est de 6 livres [36].

Il existe plusieurs types d'espèces de passiflore citons quelques-uns :

- ✓ *Passiflora caerulea* : La présence de feuilles à cinq lobes.
- ✓ *Passiflora edulis* : La présence de feuilles à trois lobes denticulés mesurant plus de 15 cm.
- ✓ *Passiflora quadrangularis* : La présence de feuilles ovoïdes non lobées



Figure 7 : Passiflore (source Google).

- ❖ **Synonyme** : Passiflore officinale.
- ❖ **Noms communs** : Passiflore, Maracuja.
- ❖ **Noms utilisés** : Grenadille, fleur de la passion.
- ❖ **Nom vernaculaire** : زهرة الألام [37].

II. 3. ORIGINE ET REPARTITION DE PASSIFLORE

La grande majorité des espèces de la famille des *Passifloraceae* sont originaires de l'Amérique du Sud et du Mexique, on trouve quelques espèces natives de *Passiflora* en Asie et en Australie, elle est cultivée aussi en Italie et dans le Sud de la France, la Colombie comprend le plus grand nombre d'espèces de passiflores au monde, Elle est acclimatée dans les terrains secs dans de nombreuses zones chaudes du globe (en particulier l'Asie tropicale) [34].

Cette plante peut être aussi cultivée en Afrique y compris Tunisie, Cote d'Ivoire, et en Algérie principalement dans les régions nord (Alger, Oran, Blida, Tlemcen...).



Figure 8 : Répartition géographique de la Passiflore.

II.4. CLASSIFICATION BOTANIQUE DE LA PLANTE [38]

- ❖ Règne : végétal
- ❖ Embranchement : Magnoliophyta
- ❖ Sous-embranchement : Magnoliophytina
- ❖ Classe : Magnoliopsida
- ❖ Sous-classe : Caryophyllidae
- ❖ Ordre : Malpighiales
- ❖ Famille : Passifloraceae
- ❖ Genre : *Passiflora*
- ❖ Espèce : *Passiflora crassifolia*

II. 5. CARACTERISTIQUES DU SOL

Cette plante pousse sur divers types de sol mais ils sont légèrement à fortement limoneux-sableux de texture moyenne et d'au moins 60 cm de profondeur sont les plus favorables, et le pH devrait idéalement se situer entre 5,5 et 6,5. Si le sol est trop acide, il faut appliquer de la chaux (CaO).

Un bon drainage et une bonne aération sont essentiels pour limiter les incidences, les lianes devraient toujours être plantées sur une butte. Le sol doit être exempt de contamination par herbicide car le fruit de la passion y est très sensible et la teneur en matières organiques des sols devra être aussi élevée que possible [39].

II. 6. UTILISATIONS

Dans son aire de répartition, l'utilisation traditionnelle de la passiflore est ancestrale chez les populations rurales. L'usage médical est apparu en 1867 aux États-Unis et en France, pour traiter les désordres nerveux et gastro-intestinaux.

Les feuilles, qui contiennent des flavonoïdes et des alcaloïdes aux propriétés :
Sédative , antispasmodiques ,calmantes ,un excellent traitement dans les cas d'anxiété, traitement de la nervosité due à un surmenage intellectuel ,contre les maux de tête, traitement de la bronchite, hypotenseur, traitement des affections cutanées et des hémorroïdes.

On associe souvent la passiflore à la valériane (*Valeriana officinalis* L.) pour plus d'efficacité comme antidépresseur.

La passiflore n'entraîne pas de somnolence et ne perturbe pas la concentration durant la journée.

D'après de récentes recherches, des flavonoïdes dont la vitexine, la saponarine, l'isovitexine, l'orientine, qui possèdent aussi des propriétés antioxydantes, seraient responsables de l'action relaxante et antidépressive de la passiflore.

➤ *Indication*

Bien qu'aucune interaction négative avec d'autres médicaments sédatifs ne soit connue, on déconseille toute fois sa consommation avec la prise de médicaments antidépresseurs. Sous forme de tisane, en infusion, il suffit de boire une à deux tasses le soir au coucher [40].

II. 7. TRAVAUX PUBLIES (COMPOSITION CHIMIQUE)

La recherche bibliographique sur la composition chimique de l'huile essentielle de la passiflore a montré que cette espèce à fait l'objet de très peu d'études.

On site à titre d'exemple les résultats suivants :

- *Passiflora incarnata* originaire des Etats-Unis «3 kg de drogues séchées ont été distillées à la vapeur avec un rendement d'environ 3 g d'huile essentielle.
- L'huile de *Passiflora incarnata* a été analysé par CPG/SM afin de détecter et d'identifier les constituants volatils.

Le tableau suivant montre les principaux constituants identifiés dans cette huile essentielle :

Constituants	Pourcentage (%)
Hexanal	1.4
Benzyl alcohol	4.1
Linalool	3.2
2-Phenyl alcohol	1.2
Carvone	8.1
Trans-anethol	2.6
Eugenol	1.8

Tableau II.1 : Les principaux constituants de l'huile essentielle de la *Passiflora incarnata*.

Cette analyse montre que l'huile essentielle de la *Passiflora incarnata* est caractérisée par le chémotype « le carvone » avec un pourcentage de 8.1% [41].

- Les parties aériennes de la passiflore comporte principalement 3 groupes chimiques différents :
 - a- Les alcaloïdes : harmane, harmine, harmol,
 - b- Les flavonoïdes : quercetine, vitexine, ...
 - c- Les dérivés de γ -pyrones : ethyl-malthol et malthol [42].

BIBLIOGRAPHIE

- [34] Garcin, F. "Caractérisation Morphologique de Passiflores Andines Des Sous-Genres Tacsonia et Manicata.," 6-70, 2004.
- [35] Corrêa, R.C., Peralta, R.M., Haminiuk, C.W., Maciel, G.M., Bracht, A., and Ferreira, I.C. (2016). The past decade findings related with nutritional composition, bioactive molecules, and biotechnological applications of *Passiflora* spp. (passion fruit). *Trends in Food Science & Technology* 58, 79-95, 2016.
- [36] Pharmacopée française. *Passiflora incarnata* pour préparations homéopathiques.
- [37] Ghedira, K., Goetz, P. *Passiflora incarnata* L. : la passiflore officinale (Passifloraceae). *Phytothérapie*, 11(4), 252-257, 2013.
- [38] Patel, S., Verma, N., and Gauthaman, K. *Passiflora incarnata* Linn: A review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. *Pharmacognosy Reviews*, 3(5), 186, 2009.
- [39] Programme PIP COLEACP. « ITINÉRAIRE TECHNIQUE FRUIT DE LA PASSION ». Brussels, Avril 2011.
- [40] Mioulane, P. « Passion des passiflores ». *HOMMES & PLANTES* N° 71, 24-33, 2007.
- [41] Buchbauer G, Jirovetz L. Volatile constituents of the essential oil of *Passiflora incarnata*. *J Essent Oil Res* 4 : 329-334, 1992.
- [42] Passion flower (*Passiflora incarnata* L.). (n.d.). *Medical Toxicology of Natural Substances*, 558-562, 2008.

CHAPITRE III :



LES HUILES ESSENTIELLES

INTRODUCTION

Actuellement, on constate un véritable engouement pour la médecine alternative question de mode ou perte de confiance dans la médecine classique, le retour aux soins par les plantes est aujourd'hui très en vogue [43].

Les plantes existent depuis toujours dans la vie ordinaire de l'homme, pour leurs usages nutritionnels et soigneux [44].

Malgré l'ancienneté des huiles essentielles, son étude reste toujours d'une lumineuse actualité car ce domaine cesse de plus en plus à se développer. L'aromathérapie ainsi que les progrès de la science, de nouveaux principes actifs et de nouvelles propriétés pharmacologiques ont permis de faire des plantes aromatiques et médicinales (PAM) d'authentiques médicaments.

L'Algérie possède une position géographique qui répond à de grandes variations climatiques jouant un rôle très important dans le développement intensif des PAM [45].

III.1. DEFINITION D'UNE HUILE ESSENTIELLE

Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie [46].

III.2. LA DIFFERENCE ENTRE HUILE ESSENTIELLE ET HUILE VEGETALE

Les huiles végétales sont extraites des graines, des amandes et des fruits, les oléagineux sont ceux qui servent à produire industriellement de l'huile et qui sont cultivés dans ce but. Parmi les plantes cultivées pour leur huile, on cite : l'arachide, l'olivier, le colza, le ricin, le soja et le tournesol. En général, toutes les graines contiennent de l'huile. Les huiles végétales sont des substances insolubles dans les solvants minéraux, constituées en majeure partie d'esters de glycérol et d'acides gras, appelés triglycérides. Cependant les huiles essentielles ne sont miscibles que dans un corps gras (une huile végétale, un beurre végétal) ou alcoolisé (alcool de parfumerie). Elles sont extraites de plantes aromatiques par distillation à la vapeur d'eau [47].

III.3. PROPRIETES PHYSIQUES DES HUILES ESSENTIELLES

- **Aspect** : liquides à température ambiante et volatiles
- **Couleur** : plus ou moins colorées
- **Densité** : inférieure à celle de l'eau
- **Odeur** : plus ou moins forte, suave, piquante ou désagréable.

Elles n'ont pas le toucher gras et onctueux et elles ont la propriété de ne pas laisser de tache durable sur le papier [48].

III.4. PRINCIPAUX COMPOSANTS DES HUILES ESSENTIELLES

Les plantes aromatiques produisent des huiles essentielles de composition chimique différente avec des rendements variables selon : L'origine, le pays, la nature du sol et le climat [49].

Leurs composants peuvent être regroupés selon leur structure chimique : Les hydrocarbures, les esters et alcools, les aldéhydes, les cétones, les phénols, les éthers et les peroxydes [50].

III.5. TOXICITE DES HUILES ESSENTIELLES [51]

Les huiles essentielles ne sont pas des produits qui peuvent être utilisés sans risque. Comme tous les produits naturels : "Ce n'est pas parce que c'est naturel que c'est sans danger pour l'organisme". En effet, bien que naturelle, il est capital d'intégrer la notion de la dualité « efficacité-toxicité » car toute substance active est potentiellement toxique. La toxicité des HE est directement liée à leur composition chimique, les composés polyinsaturés étant plus toxiques que les autres (cétones, lactones, phénols...).

III.5.1. Voie Cutanée

- Les huiles essentielles riches en composés phénoliques, aldéhydes aromatiques et terpéniques sont irritantes pour la peau et les muqueuses. Avant l'utilisation il est indispensable de les diluer avec une huile végétale (20% d'huile essentielle maximum dans 80% d'huile végétale) et les appliquer sur des surfaces corporelles bien localisées.
- Toutes les essences des zestes de Citrus peuvent présenter un risque de photosensibilisation après application et exposition solaire. Elles ne doivent par conséquent, jamais être utilisées avant une exposition solaire ni dans les 48 heures qui suivent l'application.
- Les lactones terpéniques, l'aldéhyde cinnamique, les phénylpropanoïdes et les peroxydes sont les principales molécules responsables de phénomènes allergiques dont le risque varie évidemment avec le terrain du patient.

III.5.2. Hépatotoxicité

Les composés phénoliques à forte dose et sur une durée attardée peuvent atténuer les hépatocytes. Le carvacrol, les pyranocoumarines sont aussi hépatotoxiques. Ce type d'huile essentielle doit être utilisé maximum dix jours. Pour des traitements plus longs, seules des doses faibles sont à envisager.

III.5.3. Néphrotoxicité

L'absorption orale prolongée d'HE riches en monoterpènes (pinène, camphène) est susceptible d'enflammer et d'abîmer les néphrons. Ces HEs surtout ceux des Pins, sapins, genévriers seront donc à éviter en cas d'insuffisance rénale, ou de façon générale chez les personnes âgées.

III.5.4. Neurotoxicité

Les huiles essentielles d'Absinthe, l'Armoise, le Cèdre, l'Hysope, la Sauge officinale, le Thuya, la Menthe poivrée sont contre-indiquées en cas d'antécédents d'épilepsie, chez les personnes âgées avec troubles nerveux et chez les enfants de moins de 7 ans.

III.6. METHODES D'EXTRACTION DES HUILES ESSENTIELLES

Le choix des processus d'obtention des huiles essentielles est lié à leurs diversités. La méthode choisie ne doit pas conduire à la discrimination entre les composés polaires et apolaires, ni induire de réactions biochimiques, de dégradations thermiques, d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse, de changement de pH ou entraîner une perte de composés volatils.

Pour cela, différents paramètres et propriétés sont à prendre en compte qui sont : La volatilité, la solubilité, la taille et la forme des molécules constitutives, et l'adsorption [52].

III.6.1. La méthode D'extraction La Plus Utilisée

D'après Guenther (1949), les huiles essentielles sont obtenues le plus souvent par **distillation**.

III.6.2. Hydrodistillation

L'hydrodistillation, est la méthode utilisée pour l'extraction d'une huile essentielle, ainsi que pour le contrôle de qualité.

Le principe de l'hydrodistillation correspond à une distillation hétérogène. Le procédé consiste à immerger la matière première végétale dans un bain d'eau et l'ensemble est ensuite porté à ébullition généralement à pression atmosphérique. La chaleur permet l'éclatement et la libération des molécules odorantes contenues dans les cellules végétales. Ces molécules aromatiques forment avec la vapeur d'eau, un mélange azéotropique. La durée d'une hydrodistillation peut considérablement varier, pouvant atteindre plusieurs heures selon le matériel utilisé et la matière végétale à traiter [53].

III.6.3. Entraînement à la vapeur d'eau

L'entraînement à la vapeur d'eau est l'une des méthodes officielles pour

l'obtention des huiles essentielles. Le principe consiste à ne pas mettre en contact direct l'eau et la matière végétal à traiter.

L'eau élevée en vapeur dans une chaudière est injectée dans une cuve contenant la plante. Elle libère son principe aromatique liquéfié ensuite dans le réfrigérant. A la sortie de celui-ci un vase florentin permet de séparer l'eau de distillation nommée eau florale ou hydrolat du principe aromatique nommé huile essentielle [54].

III.6.4. L'extraction au CO₂ Supercritique

Il s'agit du procédé le plus récent d'extraction à froid des matières premières végétales utilisant le gaz carbonique ou CO₂.

Le principe est le suivant

- La matière végétale est chargée dans l'extracteur, puis le CO₂ introduit sous pression et réfrigéré.
- Le mélange est recueilli dans un vase d'expansion. La pression y étant réduite, le CO₂ reprend sa forme gazeuse et est complètement éliminé. L'extrait végétal est isolé.
- Les matières premières ainsi obtenues sont proches du produit naturel d'origine et sans solvant résiduel [55].

On utilise le CO₂ car il possède de nombreux avantages : il s'agit d'un produit naturel, inerte chimiquement, ininflammable, facile à éliminer totalement, aisément disponible, peu réactif chimiquement et enfin peu coûteux [56].

III.6.5. Extraction Par Micro-Ondes

C'est une méthode très rapide (temps de travail divisé par 5 à 10 par rapport à l'hydrodistillation traditionnelle), peu consommatrice d'énergie (température plus basse) et de qualité supérieure à l'hydrodistillation traditionnelle. Le chauffage de la matière végétal se fait sélectivement par un rayonnement microondes dans une enceinte où la pression est diminuée de façon séquentielle : l'HE est alors entraînée dans un mélange azéotropique formé par la vapeur d'eau de la matière végétal traitée (sans ajout d'eau pour les produits traités en frais) [57].

III.6.6. L'extraction au Soxhlet

L'extraction par Soxhlet est une méthode simple et convenable, elle permet de répéter infiniment le cycle d'extraction avec du solvant frais jusqu'à l'épuisement complet du soluté dans la matière première.

L'appareil Soxhlet est composé d'un corps en verre, dans lequel est placée une cartouche en papier-filtre épais (une matière pénétrable pour le solvant), d'un tube siphon et d'un tube de distillation.

Dans le montage, l'extracteur est placé sur un ballon contenant le solvant d'extraction. Le ballon est chauffé afin de pouvoir faire bouillir son contenu. La cartouche contenant le solide (le végétal) à extraire est insérée dans l'extracteur, au-dessus duquel est placé un réfrigérant servant à liquéfier les vapeurs du solvant [57].

BIBLIOGRAPHIE

- [43] Couderc, V. "Toxicité Des Huiles Essentielles," 7,10-65,2001.
- [44] Fellah, S., Mehrez, R., M, Abderraba. "Extraction et Étude Des Huiles Essentielles de La *Salvia Officinalis*. Cueillie Dans Deux Régions Différentes de La Tunisie." *Journal-Société Algérienne De Chimie* 16, no. 2 : 193 ,2006.
- [45] Boukhatem, M., Mohand, S-H., Saidi, F., Yahia H. "Extraction, Composition et Propriétés Physico-Chimiques de l'huile Essentielle Du *Géranium Rosat* (*Pelargonium Graveolens L.*) Cultivé Dans La Plaine de Mitidja (Algérie)." *Nature & Technology*, no. 3 - 37,2010.
- [46] Pierron, C. "Les Huiles Essentielles et Leurs Expérimentations Dans Les Services Hospitaliers de France : Exemples d'applications En Gériatrie-Gérontologie et Soins Palliatifs." PhD Thesis, Université de Lorraine, 2014.
- [47] Bourachouche, K., Amir, B., Z, Bouariche. "Caractérisation Physico-Chimique Des Huiles Végétales Alimentaires." PhD Thesis, Université Abderrahmane Mira, 2017.
- [48] Bousbia, N. "Extraction Des Huiles Essentielles Riches En Anti-Oxydants à Partir de Produits Naturels et de Co-Produits Agroalimentaires." PhD Thesis, Université d'Avignon, 2011.
- [49] Benhamidat, L. "Etude Chimique et Biologique Des Huiles Essentielles de Trois Plantes Aromatiques Exploitées Au Niveau de La Pépinière d'Ain Fettouh." PhD Thesis, 09-07-2019, 2018.
- [50] Couic Marinier, F., Lobstein, A. "Composition Chimique Des Huiles Essentielles." *Actualités Pharmaceutiques* 52, no. 525 (2013) : 22-25.
- [51] Attou, A. "Détermination de La Composition Chimique Des Huiles Essentielles de Quatre Plantes Aromatiques de l'Ouest Algérien (Région d'Ain Témouchent) Etude de Leurs Activités Antioxydante et Antimicrobienne," 2017.
- [52] Benouali, D. « Extraction et identification des huiles essentielles ». Polycopié cours. Université des sciences et de technologie d'ORAN.2016
- [53] Lemesle, S. « Huiles essentielles et eaux florales de Madagascar » : Guide pratique d'une aromathérapie innovante ; Sologne Graphic ; ISBN : 978-2-7466-3697-2.2012.
- [54] Beneteaud, E. "Les Techniques d'extraction." Comité Française Du Parfum,202.2011.

[55] Baysal, T., Starmans D.A.J., "Supercritical Carbon Dioxide Extraction of Carvone and Lionene from Caraway Seeds", *Journal of Supercritical Fluids* 14, p: 225-234, 1999.

[56] Skaria, B.P., al., *Aromatic Plants*, Ed: New India Publishing Agency, p: 37-43, 2007.

[57] Penchev, P. "Étude Des Procédés d'extraction et de Purification de Produits Bioactifs à Partir de Plantes Par Couplage de Techniques Séparatives à Basses et Hautes Pressions." PhD Thesis, INPT, 2010.

CHAPITRE IV :



DOCKING MOLECULAIRE

INTRODUCTION

La modélisation moléculaire est un secteur scientifique très vaste et multi branches, elle exploite plusieurs lois dans différents domaines comme la chimie, la physique et la biologie [58], dont l'intention d'envisager une disposition adaptée des molécules et d'étudier leurs réactivités chimiques [59].

La modélisation moléculaire met en évidence des méthodes de calcul théorique qui font appel à la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et à la mécanique quantique pour déterminer la géométrie des atomes d'une molécule ainsi que ses propriétés physicochimiques [60-61].

De nos jours, La modélisation moléculaire trouve de plus en plus d'importantes applications, parmi lesquelles trois exemples classiques sont :

- L'étude des propriétés des matériaux [62],
- Le développement de nouveaux médicaments [63],
- La rationalisation de l'ingénierie enzymatique [64].

IV.1. MECANIQUE MOLECULAIRE

La mécanique moléculaire considère une molécule comme une série de masses (les atomes) reliés entre eux par des ressorts (liaisons chimiques). En fonction des interactions entre les masses, des déformations structurelles peuvent avoir lieu. Plus particulièrement, pour l'ensemble des méthodes, la fonction d'énergie est généralement décrite en termes internes reliés directement aux liaisons covalentes des atomes (interactions liantes) et en termes externes traduisant les interactions entre atomes non-liés de manière covalente (interactions non liantes) [65].

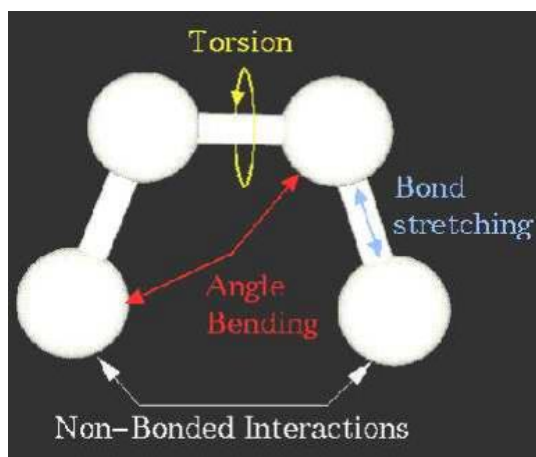


Figure 9 : Mécanique moléculaire (source Google).

IV.1.1. Champs de force

- **AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)**

Concerne les protéines les acides nucléiques aussi il est utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules ; il existe plusieurs types de ce champ citons :

AMBERT12 : EHT, AMBERT10 : EHT, AMBERT99, AMBERT 94 et PEROSST [66].

- **MMFF (Merck Molecular Force Field)**

Concerne les petites molécules organiques en phase gazeuse ; il existe plusieurs types de ce champ citons force MMFF94x, MMFF94s et MMFF9 [67].

- **OPLS-AA (Optimized Potentials for Liquid Simulations)**

Un champ de force pour tous les atomes, concerne les protéines et quelques petites molécules organiques [68].

- **GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package)**

Concerne les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines [69].

- **CHARMM27 (chemistry at harvard using molecular mechanics)**

Un champ de force pour tous les atomes, concerne les protéines ADN et ARN, ce champ de force ne convient pas à la plupart des petites molécules organiques [70].

IV.1.2. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire constitue l'étude de la trajectoire d'une molécule en lui appliquant les lois de la mécanique classique newtonienne [71]. Elle considère une molécule en tant qu'un assemblage d'atomes par lequel les positions spatiales varient au cours du temps. De plus elle considère chaque atome en tant qu'une masse ponctuelle dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces qui s'exercent sur elle [72]. De ce fait le mouvement atomique correspond à des oscillations autour d'un minimum d'énergie ou au passage d'un de ces minimas à un autre. La dynamique moléculaire possède ainsi la faculté d'extraire la molécule d'un minimum local.

IV.1.2.1 Calcul de dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire interpelle un ensemble de coordonnées et vitesses initiales. La géométrie de départ utilisée provient d'une structure établie expérimentalement quand c'est possible, sinon elle est générée à partir du champ de force utilisé. La minimisation de l'énergie du système a pour but d'éliminer toutes les

interactions fortement défavorables car leurs conservations perturberaient la simulation. Les vitesses initiales sont attribuées selon la statistique de Boltzmann.

Une dynamique moléculaire se compose de trois phases distinctes :

- *Thermalisation*

Il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée. La structure minimisée est utilisée comme structure initiale.

Le jeu de vitesse initiale est tiré de façon aléatoire, à Zéro à des vitesses correspondantes à quelques dizaines de Kelvin, ainsi que les équations du mouvement sont intégrées en multipliant régulièrement les vitesses afin d'augmenter la température jusqu'à la température de référence (généralement 300K).

- *Equilibration*

C'est une phase importante dont la température du système est stabilisée, de ce fait il y a un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. C'est une phase à laquelle la température ramenée dans la fenêtre souhaitée est régulièrement contrôlée. La température de déviation se fait d'après un mécanisme de relaxation ou la température est recalculée après chaque étape et ramenée à la température de référence.

- *Dynamique ou production*

C'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, on doit sauvegarder les conformations, énergies..., toutes les 0.05 ou 0.1 ps.

La dynamique la plus classique se fait à température constante avec un scaling des vitesses, mais un temps de relaxation plus grand (0.1 à 0.4 ps) pour permettre d'évaluer l'équilibre propre du système [73].

IV.2. DOCKING MOLECULAIRE

Le Docking (ancrage ou amarrage) est le nom donné aux simulations moléculaires dont les différentes approches sont combinées afin d'étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Dans la pluralité des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de Docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). Le récepteur macromoléculaire étant le plus constamment une protéine, le terme Docking seul est usuellement employé pour désigner un « Docking protéine-ligand » [74].

Le Docking moléculaire est une opération d'arrimage du ligand dans le site actif de la protéine. Une simulation de Docking comprend essentiellement deux étapes Le Docking proprement dit et le scoring :

- La première étape (le Docking) : c'est une étape de sélection, elle consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne reprenant que celles qui désignent les interactions les plus favorables.
- La deuxième étape (le scoring) : c'est une étape de classement, elle consiste à chiffrer l'affinité entre le ligand et la protéine et d'établir un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Cette fonction permettra de capter la meilleure pose parmi toutes celles proposées en se basant sur la plus grande valeur du score [75].

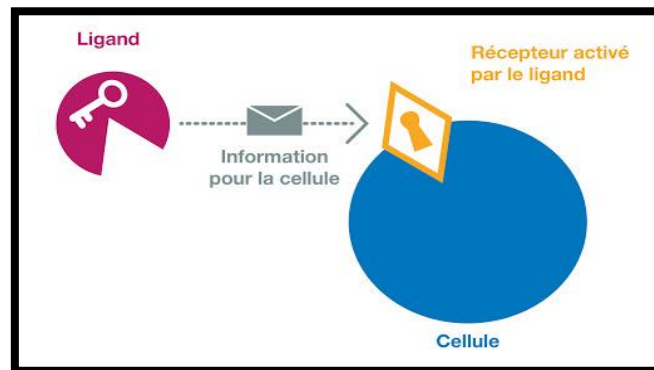


Figure 10 : Principe du Docking moléculaire (source Google).

BIBLIOGRAPHIE

- [58] Leach, A-R. Leach. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Prentice Hall, New Jersey, 2001.
- [59] Debord, J. *Introduction à la modélisation moléculaire*, 37-41, 2004.
- [60] Frenkel, D., Smit, B., *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications*. Academic Press, London, 2nd ed., 2002.
- [61] Santiso E.E., Gubbins K.E., *Multi-scale molecular modeling of chemical reactivity*. *Molecular Simulation*, 30, 699-748, 2004.
- [62] Toulhoat, H. *Modélisation moléculaire - Bases théoriques : des propriétés microscopiques aux propriétés macroscopiques*. *Techniques de l'Ingénieur J*, 1-13, 2007.
- [63] Geldenhuys, W.J., Gaasch K.E., Watson M., Allen D.D., Van Der Schyf C.J.. *Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery*. *Drug Discovery Today*, 11, 127-132, 2006.
- [64] Braiuca, P., Ebert C., Basso A., Linda P., Gardossi, L. *Computational*, 24, 419-425, 2006.
- [65] Laguerre, M., *Modélisation moléculaire et conception de nouvelles molécules*. *Bull Cancer*, 7, 94, 2007
- [66] Pearlman D.A., Case, D.A., Caldwell, J.W., Ross, W.S., Cheatham III, T.E., DeBolt, S., Ferguson, D., Seibel, G., Kollman, P. *AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics, and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules*. *Computer Physics Communications*, 91, 1-41, 1995.
- [67] Allinger, N.L., Chen, K., Lii, J-H.: " *An improved force field (MM4) for saturated Hydrocarbons*", *J. Comp. Chem.* 17, 642, 1996.
- [68] Jorgensen, W.L., Rives, J.T.: " *The OPLS Potential Functions for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin*", *J. Am. Chem. Soc.* 110, 1657-1666, 1988.
- [69] Van Gunsteren, W.F., Karplus, M.: " *Protein dynamics in solution and in a crystalline environment: a molecular dynamics study*", *Biochemistry.*, 21 (10), 2259-2274, 1982.
- [70] Pissurlenkar, R.R.S., Shaikh, M.S., Iyer, R.P., Coutinho, E.C. *Molecular mechanics forcefields and their applications in drug design*. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry*, 8, 128-150, 2009.

[71] Frenkel, D., Smit, B., Understanding molecular simulations: From algorithms to Applications Academic press: San, Diego, 1996.

[72] Phillips, J.C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., Chipot, C., Skeel, R.D., Kale, L., Schulten, K. Scalable molecular dynamics with NAMD. Journal of Computational Chemistry 26,1781-1802,2005.

[73] Ayachi, H. Compréhension du mécanisme enzyme-substrat par modélisation moléculaire. Thèse de doctorat, 2017.

[74] Warren, G.L., Webster Andrews, C., Capelli, A.M., Clark, B., LaLonde, J., Lambert, M.H., Lindvall, M., Nevins, N., Semus, S.F., Senger, S., Tedesco, G., I.D. Wall, J.M. Woolven, C.E. Peishoff, M.S. Head. A critical assessment of docking programs and scoring functions. Journal of Medicinal Chemistry 49, 5912-5931, 2006.

[75] Jain, A. Scoring Functions for Protein-Ligand Docking. Current Protein and Peptide Science, 7, 407-420, 2006.

CHAPITRE V :



RESULTATS ET DISCUSSIONS

INTRODUCTION

Dans ce chapitre , notre travail consiste à extraire l'huile essentielle de la passiflore afin de déterminer toutes ces caractéristiques organoleptiques, d'autre part nous allons étudier les interactions entre une série de molécules présente dans cette plante avec deux enzymes (BuChE et MOA-B) qui sont impliquées dans la maladie d'Alzheimer et de Parkinson respectivement par Docking moléculaire à l'aide d'un outil informatique , à ce niveau nous présentons les résultats obtenus en basant notre discussion sur deux paramètres qui sont utilisés pour expliquer la formation des complexes :

- L'énergie score formée par le complexe E-S.
- Les interactions moléculaires existantes entre ces enzymes

PARTIE I : HUILE ESSENTIELLE

I.MATERIELS ET METHODES

I.1.Récolte de la matière végétale

Les parties aériennes (feuilles et tiges) ont été récolté en Mars 2020, à El-Kiffane wilaya de Tlemcen, le choix de cette plante a été basé pour ses propriétés antioxydantes et sédatives.

Après la récolte, cette plante a été identifiée par Mme STAMBOULI Hassiba Professeur au département d'écologie de l'université de Tlemcen qui a pu définir l'espèce nommé « *Passiflora crassifolia* »



Figure 11 : *Passiflora crassifolia* pris en mars 2020 (El-Kiffane-Tlemcen).

I.2. Séchage

Les parties aériennes ont été séchés à température ambiante mises sous ombre.

I.3. Huile essentielle

I.3.1. Extraction

L'extraction de l'huile essentielle de la passiflore a été effectuée par hydrodistillation par un appareil type Clenvenger au niveau du Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives (LASNABIO), Université de Tlemcen.

I.3.2. Mode opératoire

Une quantité de 231 g de passiflore a été mise dans un ballon de 6 Litres, auquel un volume d'eau est ajouté, l'opération a duré 5 heures.

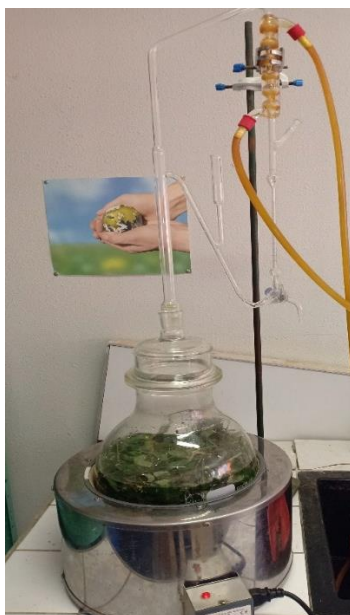


Figure 12 : Montage d'hydrodistillation -LASNABIO- (photo personnelle).

II. RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'huile essentielle obtenue a été récupérée et conservée au réfrigérateur dans un pilulier sombre à l'abri de la lumière et de la chaleur.



Figure 13 : L'huile essentielle obtenue (photo personnelle).

II.1. Caractéristiques de l'huile essentielle obtenue

Huile essentielle	Couleur	Aspect	Odeur
<i>Passiflora crassifolia</i>	Incolore	Liquide-limpide	Forte et fraîche

Le rendement exprimé en pourcentage « % » est le rapport entre le poids de d'huile essentielle obtenue (P_1) qui est de 0.048 g et le poids de la matière végétal (P_2) qui est de 231g, sous la formule :

$R = \frac{P_1}{P_2} * 100$ d'où : $R = 0.02\%$ qui est un rendement très faible pour une huile essentielle.

L'huile est conservée pour la caractérisation et l'étude de la composition ceci est envisagé comme perspectives.

Dans ce qui suit nous allons effectuer l'étude des activités biologiques identifiées dans la littérature pour la passiflore.

PARTIE II : DOCKING MOLECULAIRE

I. MATERIELS ET METHODES

I.1. Matériels

MOE 2014 (Molecular Operating Environment), ce logiciel est utilisé pour l'étude des interactions entre les différents inhibiteurs et enzymes par les méthodes de la modélisation moléculaire [76].

I.2. Banques de données

I.2.1. Pubchem

Un site gratuit en ligne comportant plusieurs millions de composés qui donne toutes les informations nécessaires sur chaque composé recherché.

I.2.2. PDB (Protein Data Bank)

C'est la principale source de données de biologie structurale. Elle permet d'accéder à des milliers de structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X [77].

I.2.Méthodes

1.2.1. Les étapes suivies

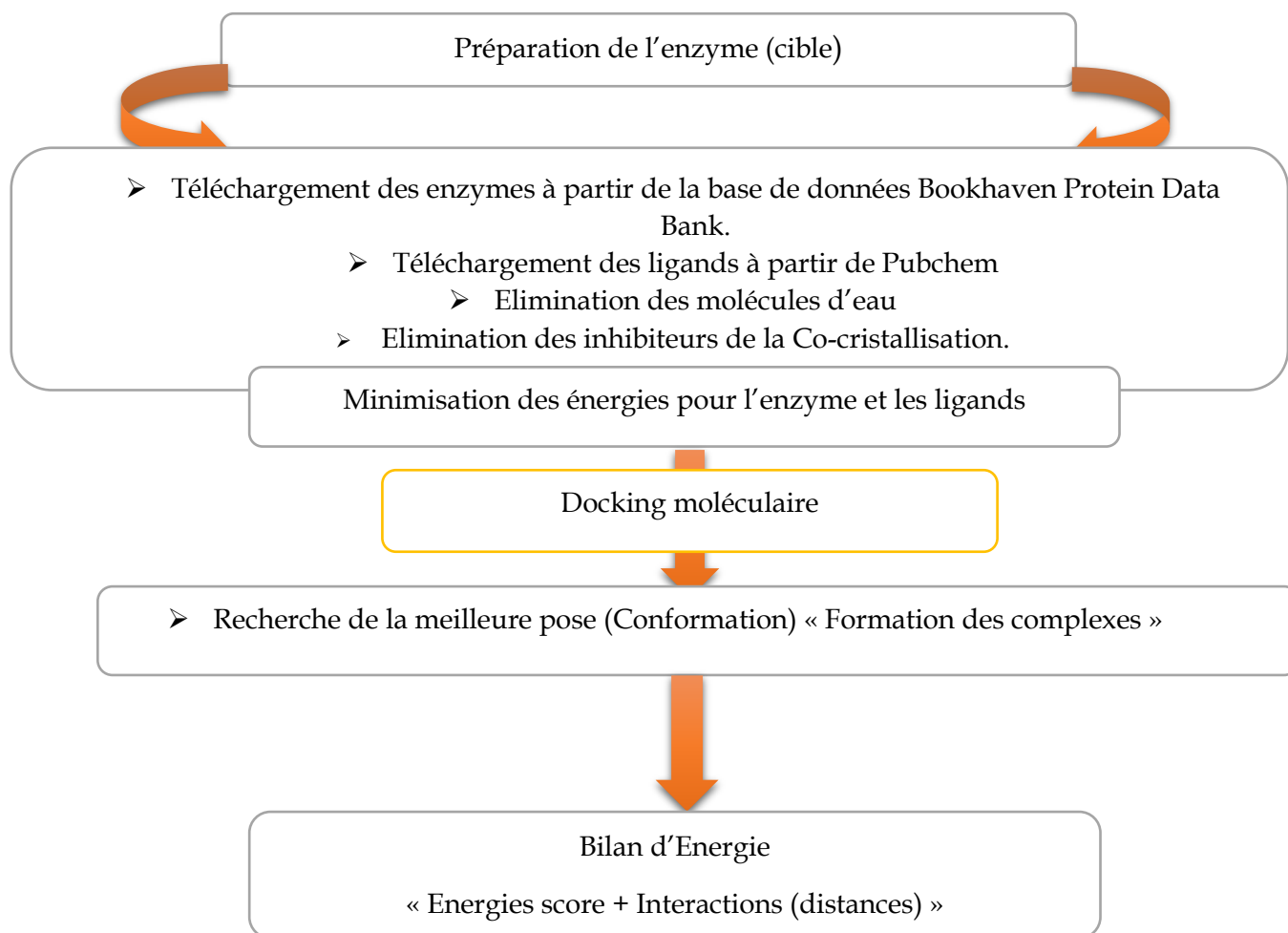


Figure 14 : Protocol de calcul.

I.2.2. Méthode de calcul

I.2.2.1 Préparation et optimisation des enzymes

Le téléchargement des enzymes a été fait à partir de la base de données Bookhaven Protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb) [77].

I.2.2.2. Enzyme spécifique de la maladie d'Alzheimer

Butyrylcholinestérase (BuChE) (PDS ID : 4BDS) [78]. Elle est Co-cristallisée avec l'inhibiteur Tacrine ($C_{13}H_{14}N_2$) (YLJREFDVOIBQDA-UHFFFAOYSA-N). Elle cristallise en monomère (tableau I.2) avec 524 résidus et 4698 atomes [78].

Enzyme	Code	Classification	Organisme	Expression système	Résolution (Å)	Méthodes	Poids (KDa)	La chaîne
BuChE	4BDS	Hydrolase	Homo sapiens	Cricetus griseus	2.1	Diffraction rayon X	62.67218	A

Tableau I.1: Données cristallographiques de BuChE.

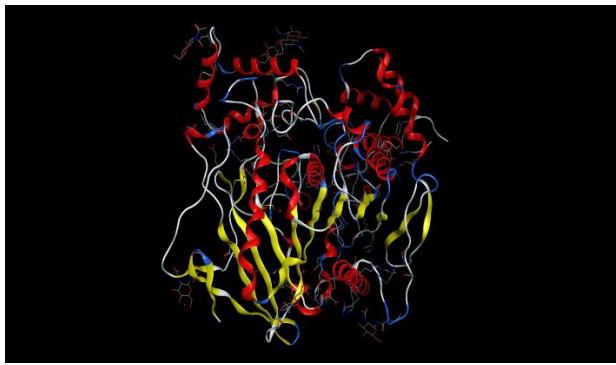
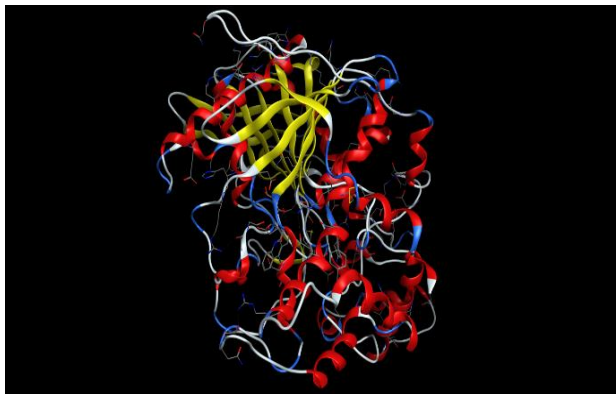
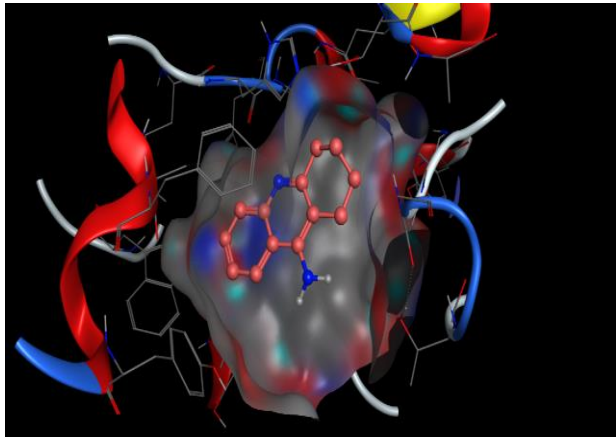
Enzyme	BuChE
Enzyme Téléchargée	
Enzyme simplifiée	
Site actif	
Energie de l'enzyme (Kcal/mol)	-6.34588 e+003

Tableau I.2 : Figures de l'enzyme BuChE.

I.2.2.2.1. Choix du site actif et de Butyrylcholinestérase validée

- Site actif

Site	Size	PIB	Hyd	Side	Residues
1	217	3.69	58	108	1:(GLN67 ASN68 ILE69 ASP70 GLN71 SER72 GLY78 SER79 TRP82 ASN83 PRO84 GLY115 GLY116 GLY117 GLN119 THR120 GLY121 THR122 LEU125 TYR128 GLY149 ALA158 GLU197 SER198 ALA199 TRP231 GLU278
2	94	1.55	26	48	1:(PRO230 TRP231 TYR237 GLU238 ASN241 ARG242 VAL280 PRO281 TYR282 GLY283 THR284 LEU286 SER287 VAL288 ASN289 ILE356 PHE357 PHE358 PRO359 GLY368 VAL361 TYR396 ASN397)
3	81	0.65	24	37	1:(PHE227 ASN228 ALA229 PRO230 VAL233 PRO283 ASP304 VAL361 ASP395 TYR396 CYS400 PRO401 GLU404 TRP522 THR523 PHE526 PRO527)
4	37	0.32	15	27	1:(PHE371 HIS372 THR373 THR374 ASP375 TRP376 GLN380 ASN384 GLU387 ALA388 ASP391 GLN517 GLN518)
5	23	0.17	11	26	1:(LEU29 GLY90 TRP56 ASN57 ALA58 THR59 LYS60 TRP61 ALA62 ASN63 ASP91 TYR94)
6	23	0.02	4	14	1:(LYS323 ASP324 THR327 ARG386 GLU387 GLY390 ASP391 GLU432 TRP433 MET434 GLY435)
7	36	-0.01	14	31	1:(ALA459 ILE462 LEU463 ARG465 SER466 ARG470 GLU482 ASN485 SER487 THR488 ASN504 THR505 THR508)
8	19	-0.19	3	11	1:(PRO230 TRP231 VAL233 THR234 GLU238 ARG242 LEU286 SER287 VAL288)
9	10	-0.34	9	16	1:(TRP376 ASP379 GLN380 ARG381 PRO382 ASN384 TYR385)
10	18	-0.41	4	11	1:(GLN179 PRO189 LYS190 VAL192 HIS214 SER215 LEU216 PHE217 THR218 LYS313)
11	19	-0.43	11	14	1:(THR19 VAL20 PHE21 GLY22 LYS31 PHE32 GLU451)
12	16	-0.44	11	15	1:(ASN228 ASP304 LEU307 GLU308 GLU404 PHE405 LYS408)
13	11	-0.47	8	14	1:(ASN245 LYS248 LEU249 PHE278 VAL279 VAL280 PRO281)
14	20	-0.48	10	18	1:(PHE21 VAL136 LEU450 ARG452 GLU461 ARG465)
15	7	-0.50	11	14	1:(TYR282 GLY283 THR284 PRO285 LYS355 ILE356 PRO359)
16	13	-0.50	9	13	1:(MET81 ASN85 LEU125 HIS126 VAL127)
17	19	-0.56	6	18	1:(GLY23 THR24 PRO100 ALA101 PRO102 ALA134 ARG135 ARG138)
18	14	-0.57	5	13	1:(GLN67 ASN68 ILE69 GLN71 GLN270 LEU273 LEU274)
19	6	-0.73	6	18	1:(GLU484 LYS487 GLN498 LYS513 ALA516 CYS519 ARG520)
20	20	-0.79	10	13	1:(LEU41 LYS44 LYS45 GLN47 PRO160 PRO163)

Tableau I.3 : Choix du bon site actif (BuChE).

- Enzyme validée

Le choix de l'enzyme validée se fait par chercher la bonne valeur de rmsd qui doit être inférieure à 2 Å.

	mol	rseq	mseq	S	rmsd	rmsd_refine	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	E_score2
1	4BDS	1	1	-6.9697	0.1186	1.3829	0.1076	-38.2445	-8.8036	-27.2569	-6.9697
2	4BDS	1	1	-6.3373	1.7709	1.3709	-0.1534	-44.8651	-9.3252	-22.0760	-6.3373
3	4BDS	1	1	-6.1782	5.2857	1.4558	3.1161	-35.2378	-8.7676	-22.1815	-6.1782
4	4BDS	1	1	-6.1499	4.1538	0.9866	0.0233	-60.9006	-8.7418	-23.4804	-6.1499
5	4BDS	1	1	-6.0896	5.0687	0.9315	1.1828	-34.6796	-9.1175	-21.4083	-6.0896
6	4BDS	1	1	-5.8983	5.4092	1.6287	2.3664	-50.9002	-8.7771	-19.1641	-5.8983
7	4BDS	1	1	-5.8747	3.9940	2.6678	2.1054	-51.7711	-8.8261	-22.5294	-5.8747
8	4BDS	1	1	-5.8639	6.6607	3.3082	-0.5697	-38.3575	-8.9844	-24.7477	-5.8639
9	4BDS	1	1	-5.1302	5.1704	1.3693	5.4032	-40.0021	-9.2592	-10.7001	-5.1302

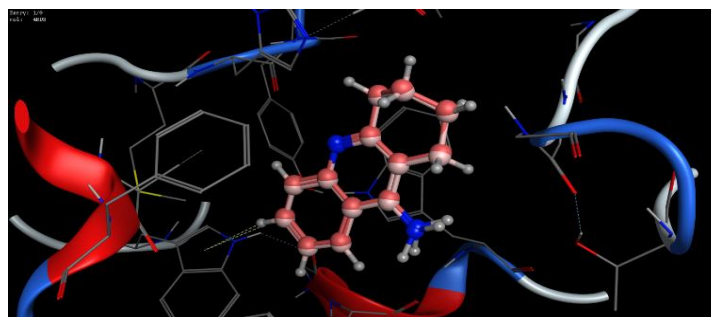
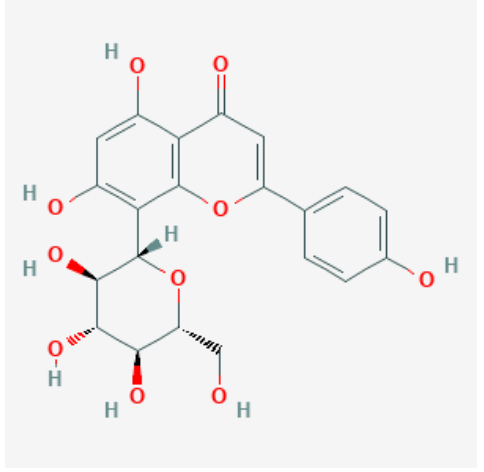
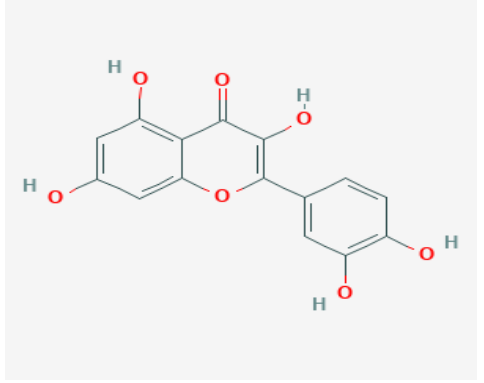
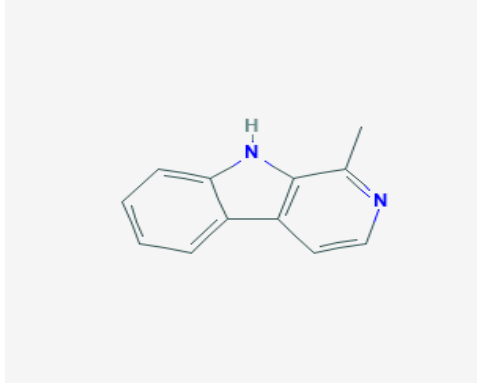
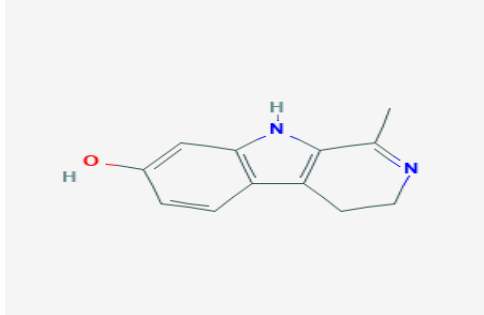


Figure 15 : Choix de BuChE validée.

I.2.2.2. Préparation et optimisation des ligands (inhibiteurs)

Le téléchargement des ligands a été effectué en utilisant la base des données PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). Ces derniers sont présents dans la plante médicinale « passiflore » [79], qui a fait l'objet de cette étude.

Ligands	Nom de l'IUPAC	Structure	Cid
Vitexine	5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl] chromen-4-one		528041
Quercetine	2-(3,4-dihydroxyphenyl) - 3,5,7-trihydroxychromen-4-one		5280343
Harmane	1-methyl-9 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indole		5281404
Harmalol	1-methyl-4,9-dihydro-3 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-7-ol		3565

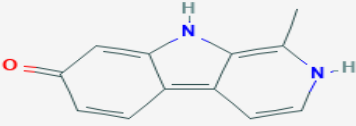
Harmol	1-methyl-2,9-dihydropyrido[3,4-b]indol-7-one		68094
--------	--	--	-------

Tableau I.4 : Les ligands présents dans la passiflore.

Ligands	Vitexine	Quercetine	Harmane	Harmalol	Harmol
Masse moléculaire (g/mol)	432.4	302.23	182.22	200.24	198.22
N « Rot »	3	1	0	0	0
Toxicité	Non	Non	Oui	Non	Non
Rétro synthèse %	35.48	100	100	100	6.67
TPSA (Å²)	177	127	28.7	48.4	41.1
H « donneur »	7	5	1	2	2
H « accepteur »	10	7	1	2	3
Log P	0.2	1.5	3.6	1.7	0.7
Log S	-2.92	-2.77	-2.58	-2.06	-2.42
Energie de minimisation Kcal/mol	3.48475 e+001	2.70272 e+001	4.00355 e+001	4.59296 e+001	3.81352 e+001

Tableau I.5 : Propriétés des ligands.

I.2.2.3. Enzymes spécifiques de la maladie de Parkinson

Monoamine oxydase (MOA-B) (PDB ID : 1OJA) [80]. Elle est Co-cristallisée avec l'inhibiteur isatine (C₈ H₅ N O₂) (JXDYKVIHCLTXOP-UHFFFAOYSA-N). Elle cristallise sous forme de dimère avec 993 résidus et 8699 atomes [80].

Enzyme	Code	Classification	Organisme	Expression système	Résolution (Å)	Méthode	Poids (KDa)	Chaines
MOA-B	1OJA	Oxydoréductase	Homo sapiens	Komagataella pastoris	1.7	Diffraction rayon X	119.5402	A, B

Tableau I.6: Données cristallographiques de MOA-B.

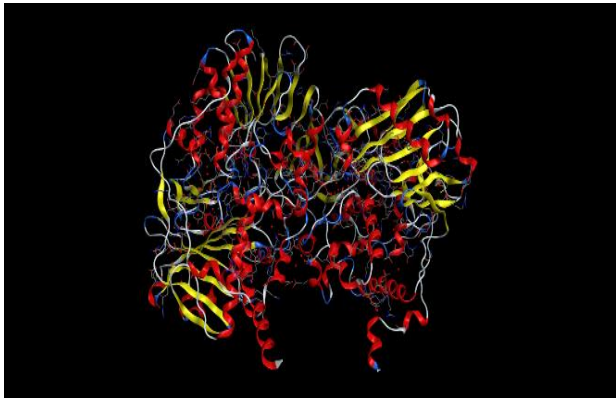
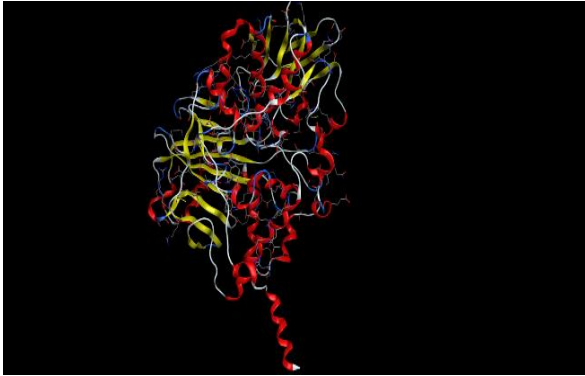
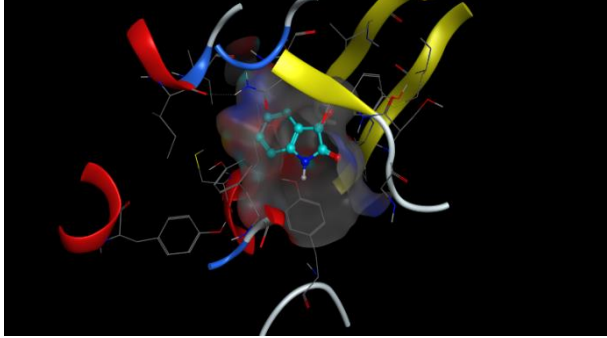
Enzyme	MOA-B
Enzyme Téléchargée	
Enzyme simplifiée	
Site actif	
Energie de l'enzyme (Kcal/mol)	-6.68939 e +003

Tableau I.7 : Figures de l'enzyme (MOA-B).

I.2.2.3.1. Choix du site actif validée et de la MOA-B validée

- Site actif

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	162	4.12	53	97	1:(GLY11, GLY12, GLY13, ILE14, SER15, GLY16, GLU34, ARG36, GLY40, GLY41, ARG42, THR43, LEU56, GLY57, GLY58, SER59, TYR60, VAL61, GLN65, LEU71, CYS172, ILE198, ILE199, GLY205, GLN206, ALA263, ILE264, PRO265, VAL266, ARG267, LEU268, LEU269, LEU270, LEU271, LEU272, LEU273, LEU274, LEU275, LEU276, LEU277, LEU278, LEU279, LEU280, LEU281, LEU282, LEU283, LEU284, LEU285, LEU286, LEU287, LEU288, LEU289, LEU290, LEU291, LEU292, LEU293, LEU294, LEU295, LEU296, LEU297, LEU298, LEU299, LEU300, LEU301, LEU302, LEU303, LEU304, LEU305, LEU306, LEU307, LEU308, LEU309, LEU310, LEU311, LEU312, LEU313, LEU314, LEU315, LEU316, LEU317, LEU318, LEU319, LEU320, LEU321, LEU322, LEU323, LEU324, LEU325, LEU326, LEU327, LEU328, LEU329, LEU330, LEU331, LEU332, LEU333, LEU334, LEU335, LEU336, LEU337, LEU338, LEU339, LEU340, LEU341, LEU342, LEU343, LEU344, LEU345, LEU346, LEU347, LEU348, LEU349, LEU350, LEU351, LEU352, LEU353, LEU354, LEU355, LEU356, LEU357, LEU358, LEU359, LEU360, LEU361, LEU362, LEU363, LEU364, LEU365, LEU366, LEU367, LEU368, LEU369, LEU370, LEU371, LEU372, LEU373, LEU374, LEU375, LEU376, LEU377, LEU378, LEU379, LEU380, LEU381, LEU382, LEU383, LEU384, LEU385, LEU386, LEU387, LEU388, LEU389, LEU390, LEU391, LEU392, LEU393, LEU394, LEU395, LEU396, LEU397, LEU398, LEU399, LEU400, LEU401, LEU402, LEU403, LEU404, LEU405, LEU406, LEU407, LEU408, LEU409, LEU410, LEU411, LEU412, LEU413, LEU414, LEU415, LEU416, LEU417, LEU418, LEU419, LEU420, LEU421, LEU422, LEU423, LEU424, LEU425, LEU426, LEU427, LEU428, LEU429, LEU430, LEU431, LEU432, LEU433, LEU434, LEU435, LEU436, LEU437, LEU438, LEU439, LEU440, LEU441, LEU442, LEU443, LEU444, LEU445, LEU446, LEU447, LEU448, LEU449, LEU450, LEU451, LEU452, LEU453, LEU454, LEU455, LEU456, LEU457, LEU458, LEU459, LEU460, LEU461, LEU462, LEU463, LEU464, LEU465, LEU466, LEU467, LEU468, LEU469, LEU470, LEU471, LEU472, LEU473, LEU474, LEU475, LEU476, LEU477, LEU478, LEU479, LEU480, LEU481, LEU482, LEU483, LEU484, LEU485, LEU486, LEU487, LEU488, LEU489, LEU490, LEU491, LEU492, LEU493, LEU494, LEU495, LEU496, LEU497, LEU498, LEU499, LEU500, LEU501, LEU502, LEU503, LEU504, LEU505, LEU506, LEU507, LEU508, LEU509, LEU510, LEU511, LEU512, LEU513, LEU514, LEU515, LEU516, LEU517, LEU518, LEU519, LEU520, LEU521, LEU522, LEU523, LEU524, LEU525, LEU526, LEU527, LEU528, LEU529, LEU530, LEU531, LEU532, LEU533, LEU534, LEU535, LEU536, LEU537, LEU538, LEU539, LEU540, LEU541, LEU542, LEU543, LEU544, LEU545, LEU546, LEU547, LEU548, LEU549, LEU550, LEU551, LEU552, LEU553, LEU554, LEU555, LEU556, LEU557, LEU558, LEU559, LEU560, LEU561, LEU562, LEU563, LEU564, LEU565, LEU566, LEU567, LEU568, LEU569, LEU570, LEU571, LEU572, LEU573, LEU574, LEU575, LEU576, LEU577, LEU578, LEU579, LEU580, LEU581, LEU582, LEU583, LEU584, LEU585, LEU586, LEU587, LEU588, LEU589, LEU590, LEU591, LEU592, LEU593, LEU594, LEU595, LEU596, LEU597, LEU598, LEU599, LEU600, LEU601, LEU602, LEU603, LEU604, LEU605, LEU606, LEU607, LEU608, LEU609, LEU610, LEU611, LEU612, LEU613, LEU614, LEU615, LEU616, LEU617, LEU618, LEU619, LEU620, LEU621, LEU622, LEU623, LEU624, LEU625, LEU626, LEU627, LEU628, LEU629, LEU630, LEU631, LEU632, LEU633, LEU634, LEU635, LEU636, LEU637, LEU638, LEU639, LEU640, LEU641, LEU642, LEU643, LEU644, LEU645, LEU646, LEU647, LEU648, LEU649, LEU650, LEU651, LEU652, LEU653, LEU654, LEU655, LEU656, LEU657, LEU658, LEU659, LEU660, LEU661, LEU662, LEU663, LEU664, LEU665, LEU666, LEU667, LEU668, LEU669, LEU670, LEU671, LEU672, LEU673, LEU674, LEU675, LEU676, LEU677, LEU678, LEU679, LEU680, LEU681, LEU682, LEU683, LEU684, LEU685, LEU686, LEU687, LEU688, LEU689, LEU690, LEU691, LEU692, LEU693, LEU694, LEU695, LEU696, LEU697, LEU698, LEU699, LEU700, LEU701, LEU702, LEU703, LEU704, LEU705, LEU706, LEU707, LEU708, LEU709, LEU710, LEU711, LEU712, LEU713, LEU714, LEU715, LEU716, LEU717, LEU718, LEU719, LEU720, LEU721, LEU722, LEU723, LEU724, LEU725, LEU726, LEU727, LEU728, LEU729, LEU730, LEU731, LEU732, LEU733, LEU734, LEU735, LEU736, LEU737, LEU738, LEU739, LEU740, LEU741, LEU742, LEU743, LEU744, LEU745, LEU746, LEU747, LEU748, LEU749, LEU750, LEU751, LEU752, LEU753, LEU754, LEU755, LEU756, LEU757, LEU758, LEU759, LEU760, LEU761, LEU762, LEU763, LEU764, LEU765, LEU766, LEU767, LEU768, LEU769, LEU770, LEU771, LEU772, LEU773, LEU774, LEU775, LEU776, LEU777, LEU778, LEU779, LEU780, LEU781, LEU782, LEU783, LEU784, LEU785, LEU786, LEU787, LEU788, LEU789, LEU790, LEU791, LEU792, LEU793, LEU794, LEU795, LEU796, LEU797, LEU798, LEU799, LEU800, LEU801, LEU802, LEU803, LEU804, LEU805, LEU806, LEU807, LEU808, LEU809, LEU810, LEU811, LEU812, LEU813, LEU814, LEU815, LEU816, LEU817, LEU818, LEU819, LEU820, LEU821, LEU822, LEU823, LEU824, LEU825, LEU826, LEU827, LEU828, LEU829, LEU830, LEU831, LEU832, LEU833, LEU834, LEU835, LEU836, LEU837, LEU838, LEU839, LEU840, LEU841, LEU842, LEU843, LEU844, LEU845, LEU846, LEU847, LEU848, LEU849, LEU850, LEU851, LEU852, LEU853, LEU854, LEU855, LEU856, LEU857, LEU858, LEU859, LEU860, LEU861, LEU862, LEU863, LEU864, LEU865, LEU866, LEU867, LEU868, LEU869, LEU870, LEU871, LEU872, LEU873, LEU874, LEU875, LEU876, LEU877, LEU878, LEU879, LEU880, LEU881, LEU882, LEU883, LEU884, LEU885, LEU886, LEU887, LEU888, LEU889, LEU890, LEU891, LEU892, LEU893, LEU894, LEU895, LEU896, LEU897, LEU898, LEU899, LEU900, LEU901, LEU902, LEU903, LEU904, LEU905, LEU906, LEU907, LEU908, LEU909, LEU910, LEU911, LEU912, LEU913, LEU914, LEU915, LEU916, LEU917, LEU918, LEU919, LEU920, LEU921, LEU922, LEU923, LEU924, LEU925, LEU926, LEU927, LEU928, LEU929, LEU930, LEU931, LEU932, LEU933, LEU934, LEU935, LEU936, LEU937, LEU938, LEU939, LEU940, LEU941, LEU942, LEU943, LEU944, LEU945, LEU946, LEU947, LEU948, LEU949, LEU950, LEU951, LEU952, LEU953, LEU954, LEU955, LEU956, LEU957, LEU958, LEU959, LEU960, LEU961, LEU962, LEU963, LEU964, LEU965, LEU966, LEU967, LEU968, LEU969, LEU970, LEU971, LEU972, LEU973, LEU974, LEU975, LEU976, LEU977, LEU978, LEU979, LEU980, LEU981, LEU982, LEU983, LEU984, LEU985, LEU986, LEU987, LEU988, LEU989, LEU990, LEU991, LEU992, LEU993, LEU994, LEU995, LEU996, LEU997, LEU998, LEU999, LEU1000)

Tableau I.8 : Choix du bon site actif (MOA-B).

- Enzyme validée

	mol	rseq	mseq	S	rmsd	rmsd_refine	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	E_score2
1	10JA	1	1	-6.3751	0.2129	1.8495	54.4894	-37.7300	-8.1878	-22.2046	-6.3751
2	10JA	1	1	-6.3315	3.8278	1.4287	54.3135	-48.1096	-8.2863	-22.1904	-6.3315
3	10JA	1	1	-5.9274	4.2180	0.7913	54.4118	-52.9741	-8.2299	-20.6726	-5.9274
4	10JA	1	1	-5.9068	2.9518	1.2959	54.3062	-48.5562	-8.1006	-17.9581	-5.9068
5	10JA	1	1	-5.8961	3.5162	3.4649	54.3716	-32.4548	-8.0522	-21.2249	-5.8961
6	10JA	1	1	-5.4852	3.7838	1.0850	54.2243	-54.8301	-8.0606	-20.1253	-5.4852
7	10JA	1	1	-5.2588	5.0769	1.3944	54.9320	-39.8960	-8.0260	-16.5354	-5.2588
8	10JA	1	1	-4.5990	3.7043	0.5345	56.3364	-37.8873	-8.0553	-7.1652	-4.5990

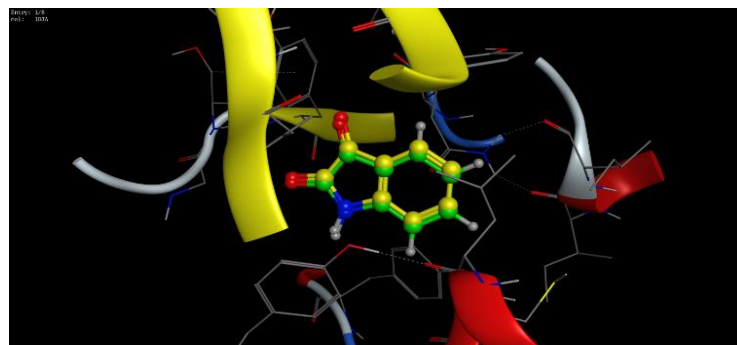
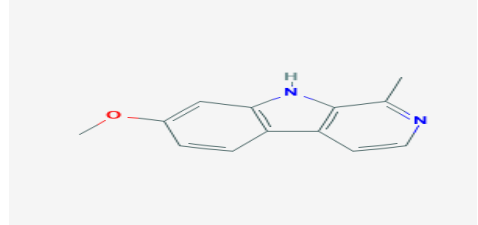
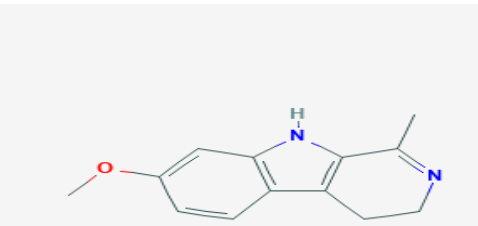
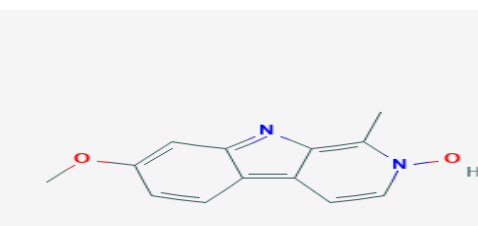
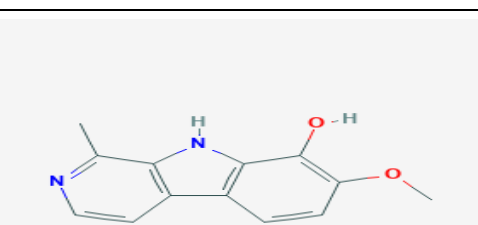


Figure 16 : Choix de MOA-B validée.

I.2.2.3.2. Préparation et optimisation des ligands (inhibiteurs)

Parmi les ligands de l'activité antiparkinsonienne on trouve harmine et harmaline qui sont aussi présent dans la passiflore ainsi la vitexine pour ses propriétés antioxydantes [79]. D'autre part on a ajouté quelques dérivés de ces derniers afin de prédire une meilleure inhibition de ces enzymes.

Ligands	Nom de l'IUPAC	Structure	Cid
Harmine	7-methoxy-1-methyl-9 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indole		5280953
Harmaline	7-methoxy-1-methyl-4,9-dihydro-3 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indole		3564
Harmine N-oxide	2-hydroxy-7-methoxy-1-methylpyrido[3,4- <i>b</i>]indole		85853001
8-hydroxy-harmine	7-methoxy-1-methyl-9 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-8-ol		129845702

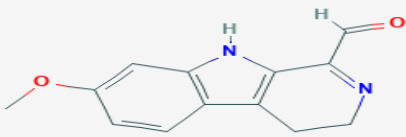
Harmaline-on	7-methoxy-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b]indole-1-carbaldehyde		137209017
--------------	---	--	-----------

Tableau I.9 : Les ligands et leurs dérivés.

Ligands	Harmine	Harmaline	Harmine N-oxide	8-hydroxy harmine	Harmaline-on
Masse moléculaire (g/mol)	212.25	214.26	228.25	228.25	228.25
N « Rot »	1	1	1	1	2
Toxicité	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Rétro synthèse %	100	100	17.65	100	52.94
TPSA (Å ²)	37.9	37.4	47.3	58.1	54.4
H « donneur »	1	2	1	2	1
H « accepteur »	2	2	3	1	3
Log P	3.6	2.1	2.4	3.2	1.6
Log S	-2.63	-2.47	-2.57	-2.27	-2.49
Energie de minimisation	4.09307 e+001	5.02532 e+001	4.86774 e+001	4.84771 e+001	7.61096 e+001

Tableau I.10 : Propriétés des ligands.

Grace au logiciel MOE 2014 [76], en utilisant le champ de force Ambert10 : EHT, on pourra étudier l'interaction entre le site actif et l'enzyme de la BuChE, de la MOA-B avec les différents ligands afin de former le complexe stable, une fois formé celui-ci va nous donner la conformation la plus stable en se basant sur le l'énergie la plus faible, le score le plus élevé et la valeur de rmsd qui doit être inférieure à 2 Å.

II.RESULTTATS ET DISCUSSIONS

II.1. Interactions : BuChE -Ligands

Les énergies de score des différents complexes formés avec la BuChE sont reportées dans le tableau suivant :

Ligands	S	rmsd	rmsd-refine
THA « L _{réf} »	-6.9697	0.1186	1.3829
1 Vitexine	-9.7320		1.4338
2 Quercetine	-7.4752		1.5232
3 Harmane	-6.0278		1.2250
4 Harmalol	-6.4738		1.4413
5 Harmol	-6.1731		0.9464

Tableau II.1 : Résultats des différents ligands de la BuChE.

- S : le score final ; c'est le score de la dernière étape
- rmsd_refine : l'écart quadratique moyen entre la pose avant de raffinement et de la pose après raffinement,

Les résultats obtenus montrent que vitexine possède le meilleur score (énergie la plus faible -9.7320 Kcal/mol) donc c'est probablement le meilleur inhibiteur et forme le complexe le plus stable.

Ce tableau montre les différentes Interactions 2D et 3D trouvées lors du Docking moléculaire :

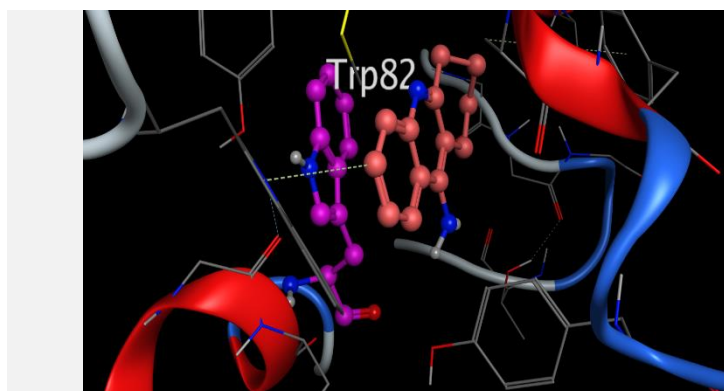
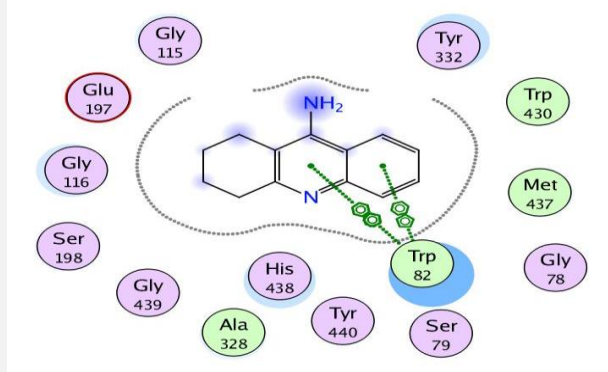
Ligands

Interactions 2D

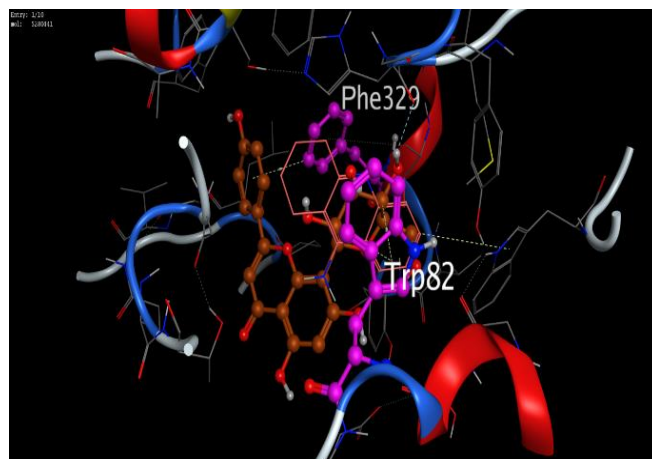
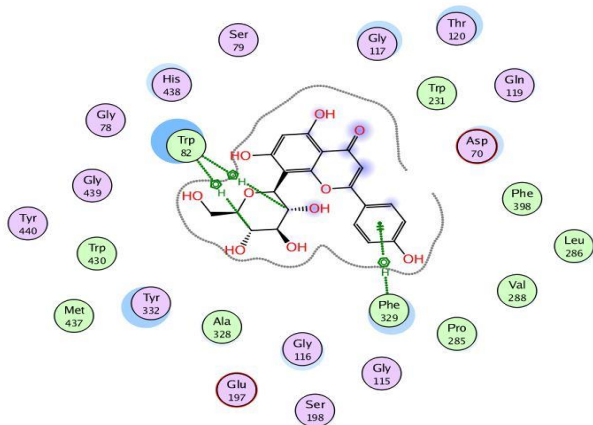
Interactions 3D

THA

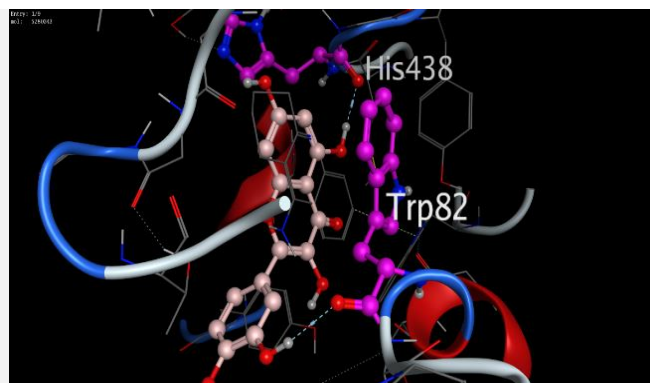
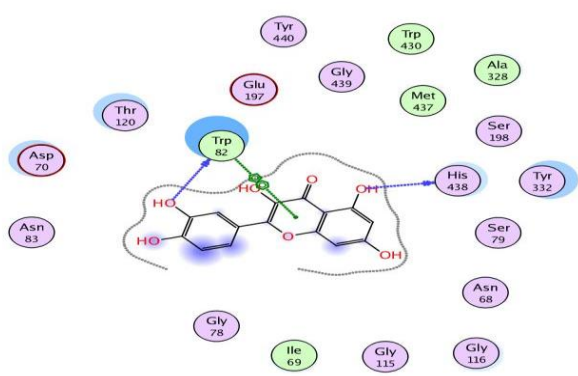
« L_{réf} »



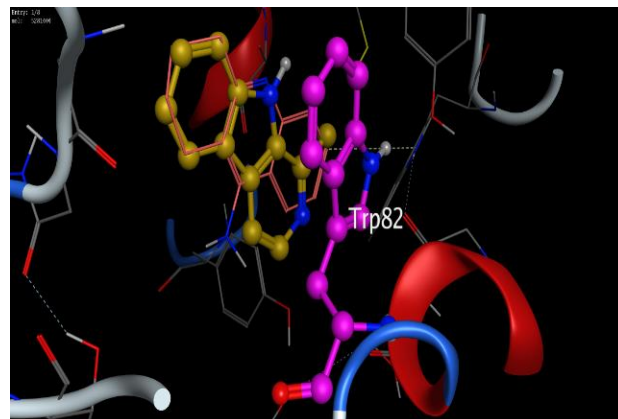
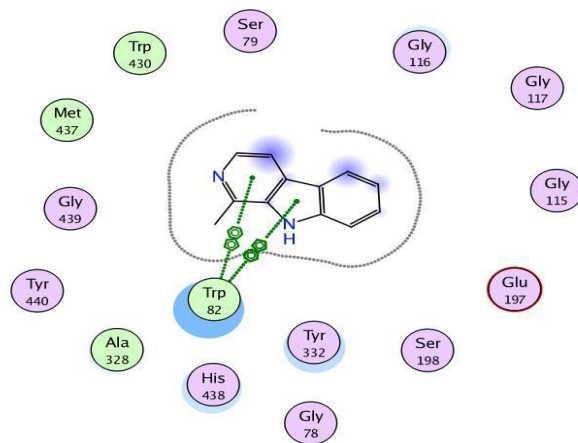
Vitexine



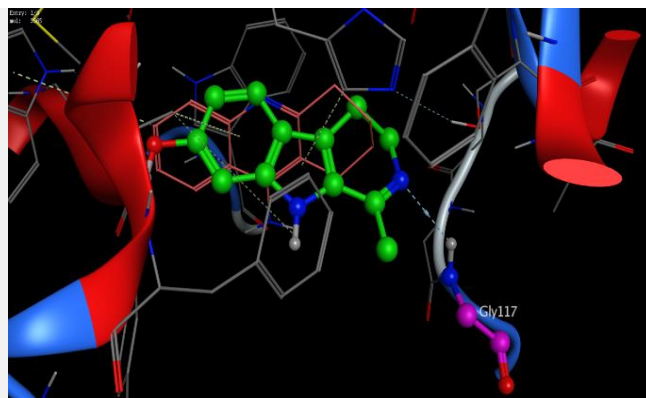
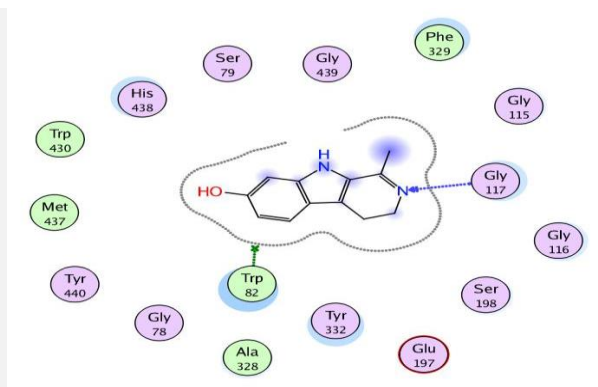
Querétine



Harmane



Harmalol



Harmol

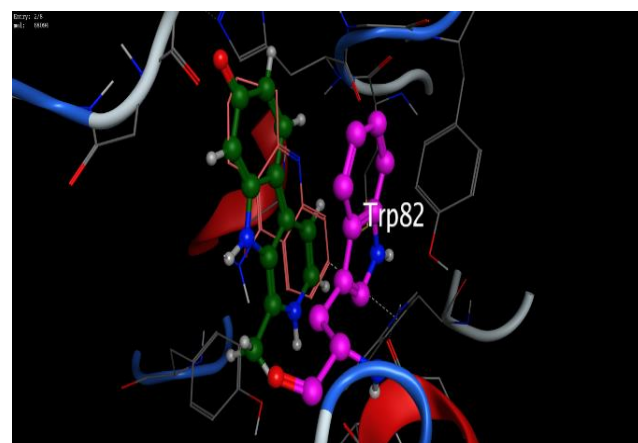
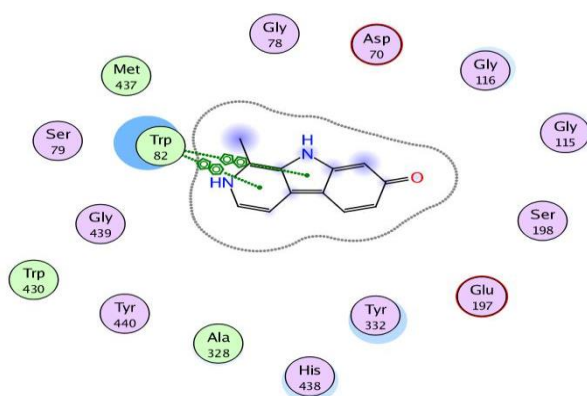


Tableau II.2: Interactions 2D et 3D de la BuChE.

Ce tableau montre les différents types d'interaction de ces ligands :

Ligands	Récepteurs	Interactions	Distances (Å)	Energies (Kcal/mol)
THA « L _{réf} »	TRP 82	Pi-Pi	3.61	-0.0
	TRP 82	Pi-Pi	3.71	-0.0
	TRP 82	Pi-Pi	3.80	-0.0
Vitexine « L ₁ »	TRP 82	H-Pi	4.13	-0.6
	TRP 82	H-Pi	3.88	-0.7
	PHE 329	Pi-H	3.61	-0.7
Quercetine « L ₂ »	HIS438	H-donneur	3.01	-1.6
	TRP82	H-donneur	3.25	-1.1
	TRP82	Pi-Pi	4.00	-0.0
Harmane « L ₃ »	TRP 82	Pi-Pi	3.79	-0.0
	TRP 82	Pi-Pi	3.90	-0.0
	TRP 82	Pi-Pi	3.53	-0.0
Harmalol « L ₄ »	GLY117	H-accepteur	3.38	-0.8
Harmol « L ₅ »	TRP82	Pi-Pi	3.76	-0.0
	TRP82	Pi-Pi	3.51	-0.0

Tableau II.3 : Résultats montrant le type de liaison entre les ligands et résidus de site actif.

Le complexe formé par le ligand de référence forme trois types d'interactions avec le même résidu du site actif TRP 82 avec le même type d'interaction Pi-Pi, avec une distance de 3.61 Å, 3.71Å et 3.80 Å respectivement.

Le complexe formé par L₁ forme trois types d'interactions avec les résidus du site actif d'BuChE cité : la première et la deuxième H-Pi avec le même résidu TRP 82 avec une distance de 4.13 Å et 3.88 Å respectivement et la troisième Pi-H avec le résidu PHE 329 avec une distance de 3.61Å.

Le complexe formé par L₂ forme trois types d'interactions avec les résidus du site actif : la première H-donneur avec le résidu HIS 438 avec une distance de 3.01 Å, la deuxième H-donneur avec le résidu TRP 82 avec une distance de 3.25 Å, et la troisième Pi-Pi avec le résidu TRP 82 avec une distance de 4.00 Å.

Le complexe formé par L₃ forme trois types d'interactions avec le même résidu du site actif TRP 82 avec le même type d'interaction Pi-Pi, avec une distance de 3.79 Å, 3.90 Å et 3.53 Å respectivement.

Le complexe formé par L₄ forme un seul type d'interaction avec les résidus du site actif, il s'agit de H-accepteur avec le résidu GLY 117 avec une distance de 3.38 Å.

Le complexe formé par L₅ forme deux types d'interactions avec le même résidu du site actif TRP 82 avec le même type d'interaction Pi-Pi avec une distance de 3.76 Å et de 3.51 Å respectivement.

II.2. Interactions : MOA-B -Ligands

Les énergies de score des différents complexes formés avec MOA-B sont reportées dans le tableau suivant :

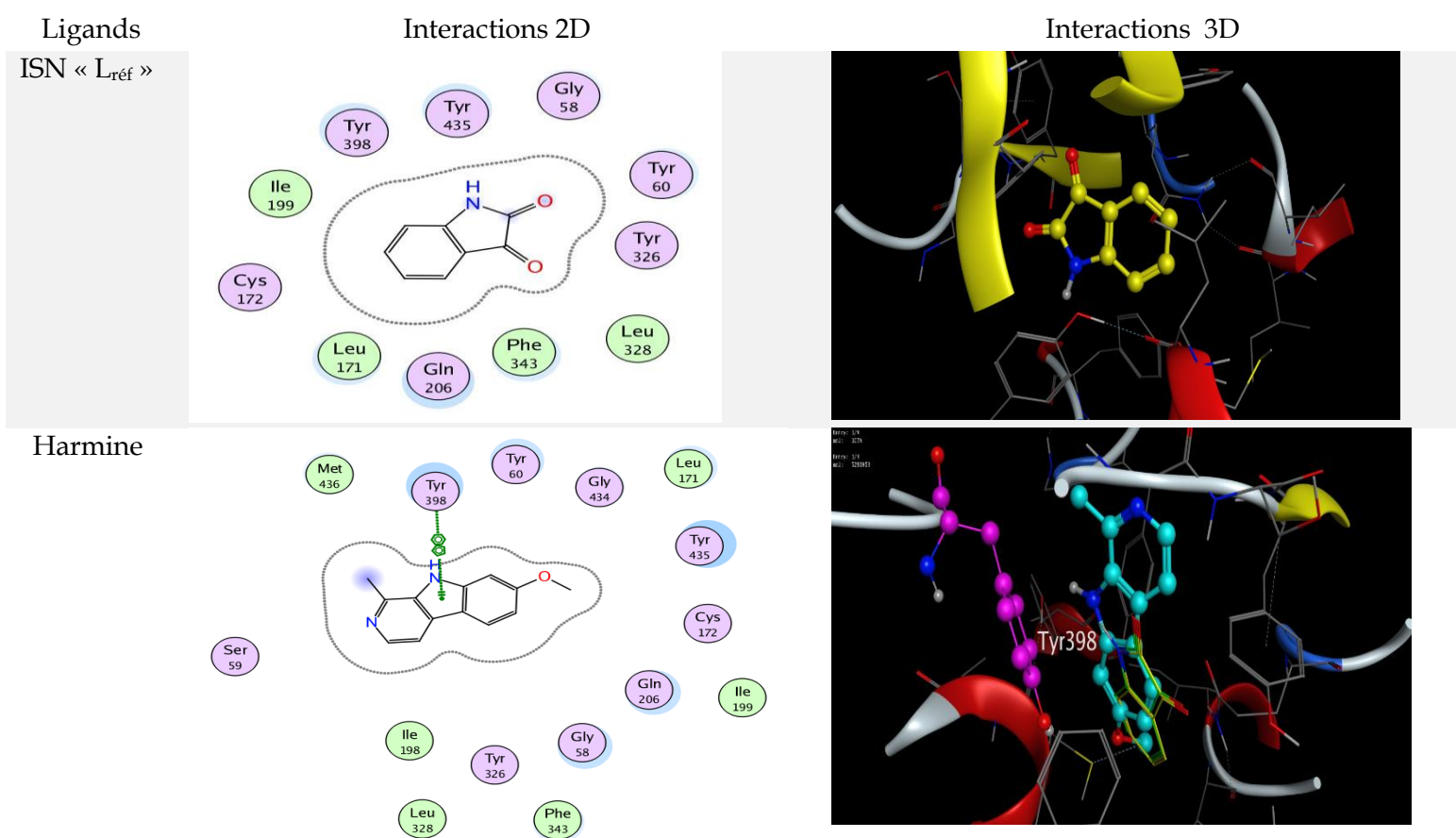
Ligands	S	rmsd	rmsd-refine
ISN « L _{réf} »	-6.3751	0.2129	1.8495
1 Harmine	-7.9090		1.2246
2 Harmaline	-7.7149		1.1555
3 Harmine N-oxide	-7.7905		1.5651
4 8-hydroxy- harmine	-8.2140		0.9661

5 Harmaline- on	-7.8133		1.1258
6 Vitexine	-10.2815		1.3289

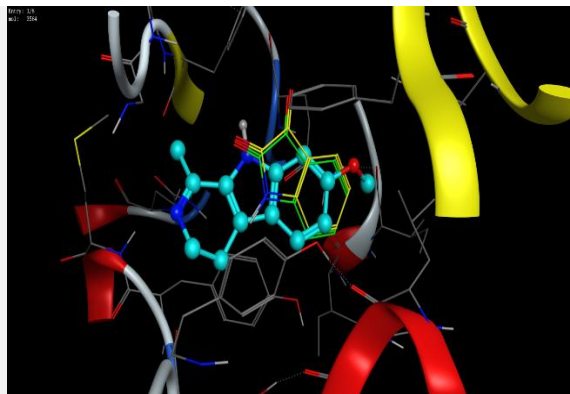
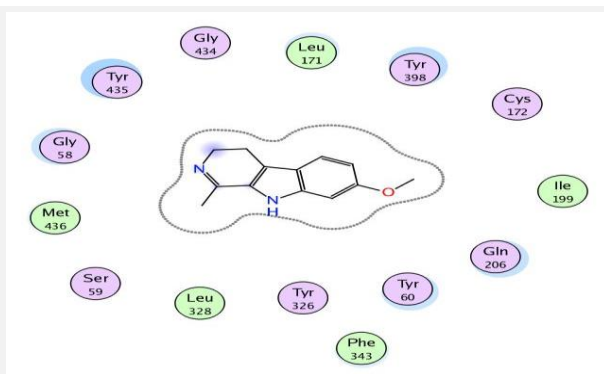
Tableau II.4 : Résultats des différents ligands de MOA-B.

Les résultats obtenus montrent que la vitexine possède le meilleur score (énergie la plus faible -10.2815 Kcal/mol) donc c'est probablement le meilleur inhibiteur et forme le complexe le plus stable.

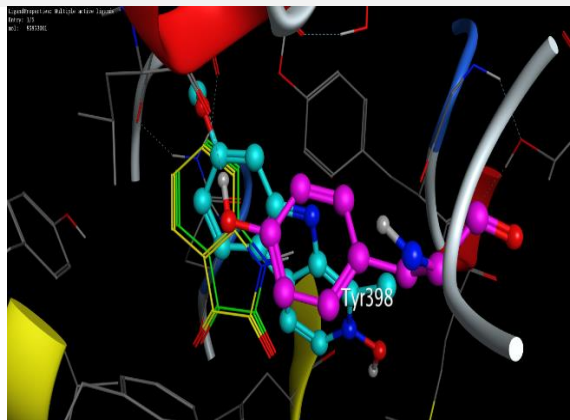
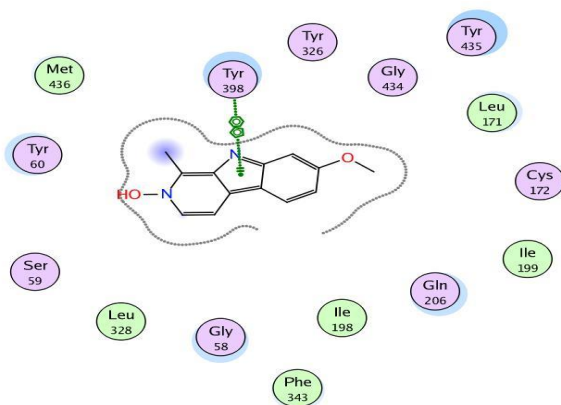
Ce tableau montre les différentes Interactions 2D et 3D trouvées lors du Docking moléculaire :



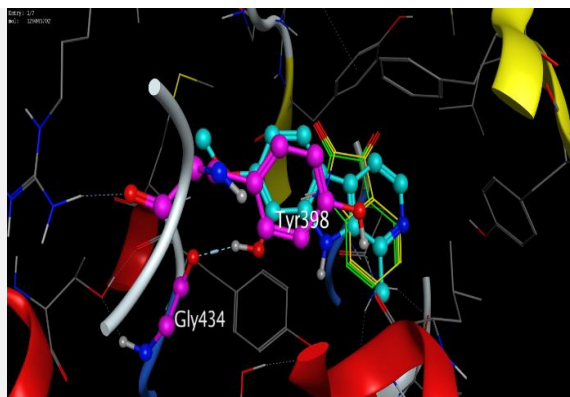
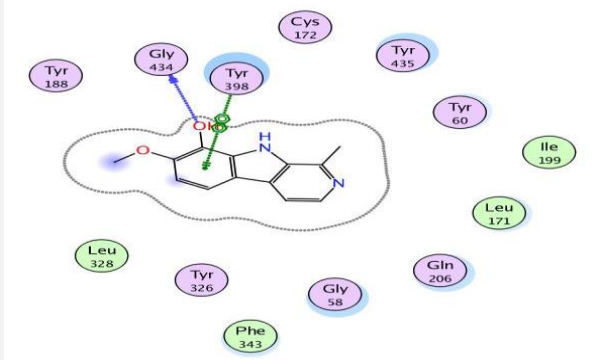
Harmaline



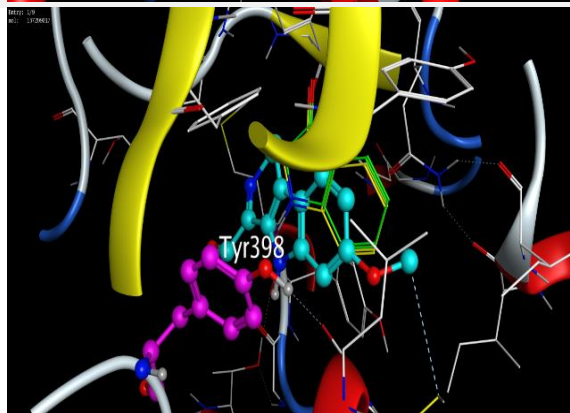
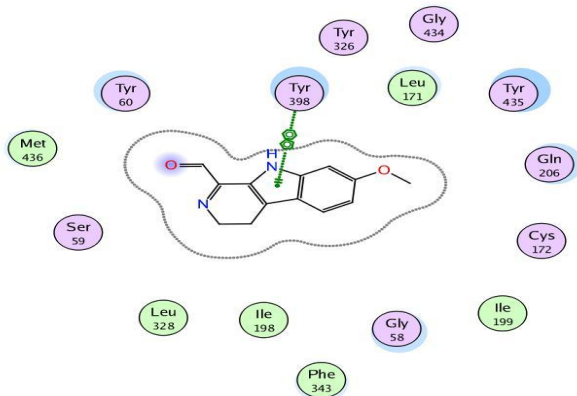
Harmine
N-oxide



8-hydroxy-
harmine



Harmaline-
on



Vitexine

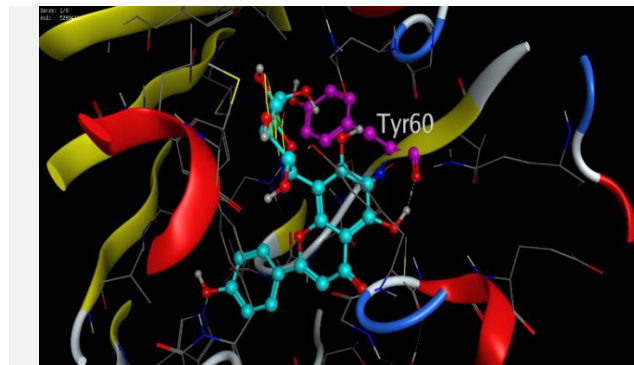
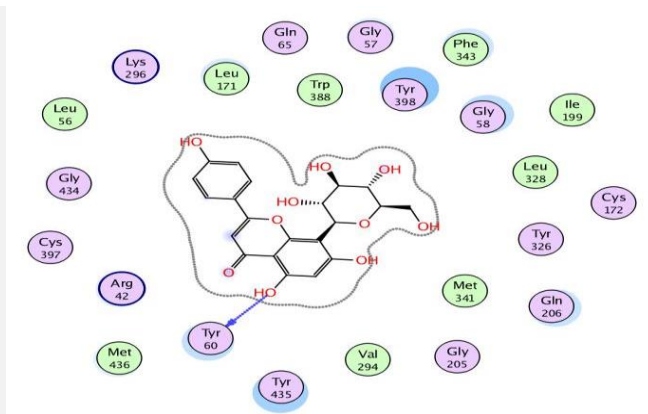


Tableau II.5 : Interactions 2D et 3D des ligands de MOA-B.

Ce tableau montre les différents types d'interaction de ces ligands :

Ligands	Récepteurs	Interactions	Distances	Energies (Kcal/mol)
Harmine « L ₁ »	TYR 398	Pi-Pi	3.93	-0.0
Harmine N-oxide « L ₃ »	TYR 398	Pi-Pi	3.95	-0.0
8-hydroxy-harmine « L ₄ »	GLY434 TYR398	H-donneur Pi-Pi	2.78 3.6	-2.0 -0.0
Harmaline-on « L ₅ »	TYR398	Pi-Pi	3.88	-0.0
Vitexine « L ₆ »	TYR 60	H-donneur	3.11	-1.4

Tableau II.6 : Résultats montrant le type de liaison entre les ligands et résidus de site actif.

Le complexe formé par le ligand de référence ne forme aucune interaction, c'est-à-dire que les interactions de Van Der Walls sont perceptibles.

Le complexe formé par L₁ forme un seul type d'interaction avec les résidus du site actif de MOA-B cité : H-Pi avec le même résidu TRP 398 avec une distance de 3.93 Å.

Le complexe formé par L₂ ne forme aucune interaction, c'est-à-dire que les interactions de Van der Walls sont perceptibles.

Le complexe formé par L₃ forme un seul type d'interaction avec le résidu du site actif, il s'agit de Pi-Pi avec le résidu TRP avec une distance de 3.95 Å.

Le complexe formé par L₄ forme deux type d'interactions avec les résidus du site actif : la première H-donneur avec le résidu GLY 434 avec une distance de 2.78 Å, et la deuxième Pi-Pi avec le résidu TYR 398 avec une distance de 3.6 Å.

Le complexe formé par L₅ forme un seul type d'interaction avec le résidu du site actif, il s'agit de Pi-Pi avec le résidu TRP 398 avec une distance de 3.88 Å.

Le complexe formé par L₆ forme un seul type d'interaction avec le résidu du site actif, il s'agit de H-donneur avec le résidu TYR 60 avec une distance de 3.11 Å.

III.CONCLUSION

Le travail présenté dans cette étude concerne principalement 2 parties, la première consiste à étudier l'huile essentielle de passiflore, les résultats obtenus ont montré que cette dernière est d'un aspect liquide-limpide incolore d'une odeur forte et fraîche avec un très faible rendement, de ce fait on comprend pourquoi elle n'est pas très commercialisée comme par exemple l'huile essentielle de lavande ou de romarin, d'autre part la deuxième partie concerne principalement l'utilisation du Docking moléculaire afin de calculer les différents paramètres (score, énergie) pour mieux comprendre le mécanisme d'inhibition de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

L'étude de Docking moléculaire dans le cas de la maladie d'Alzheimer, a révélé que le ligand vitexine est le meilleur inhibiteur dans le cas de BuChE et forme le complexe le plus stable en le comparant avec les autres ligands présents dans la passiflore.

L'étude de Docking moléculaire dans le cas de la maladie de Parkinson, a révélé que le ligand vitexine est le meilleur inhibiteur dans le cas de MOA-B et forme le complexe le plus stable en le comparant avec les autres ligands présents dans la passiflore.

Le type d'interactions est presque similaire au niveau de ces deux enzymes étudiées.

BIBLIOGRAPHIE

[76] Chemical, Computing Group Inc., and Chemical, Molecular Operating Environment (, version 2014 (1010 Sherbooke St.West, Suite #910, Montreal, QC,Canada, H3A 2R7, 2014).

[77] Berman H. M, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T. N, Weissig H, et al. The ProteinData Bank. *Nucleic Acids Res*, 28, 235-242,2000.

[78] Nachon, F., Carletti, E., Ronco, C., Trovaslet, M., Nicolet, Y., Jean, L., Renard, P.-Y. » Crystal Structures of Human Cholinesterases in Complex with Huprine W and Tacrine: Elements of Specificity for Anti-Alzheimer'S Drugs Targeting Acetyl- and Butyrylcholinesterase" *Biochem.J.* 453, 393-399, 2013.

[79] Ingale, S.P., and Kasture, S.B. Protective effect of standardized extract of *Passiflora incarnata* flower in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Ancient Science of Life* 36, 200,2017.

[80] Binda, C., Li, M., Hubalek, F., Restelli, N., Edmondson, D.E., and Mattevi, A. Insights into the mode of inhibition of human mitochondrial monoamine oxidase B from high-resolution crystal structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 9750-9755,2003.

CONCLUSION GENERALE



CONCLUSION GENERALE

La région de Tlemcen est caractérisée par une flore particulièrement riche en plante médicinale, nous nous sommes intéressés dans ce mémoire à une plante nommée la passiflore ou bien fleur de la passion qui est peu valorisée et étudiée au niveau d'Algérie, dans ce contexte, notre travail consistait à produire des connaissances assez suffisantes afin de la valoriser et connaître de près ses propriétés.

Le volet chimique de notre travail a démontré que l'huile essentielle de passiflore présente un très faible rendement de ce fait on comprend sa peu disponibilité sur le marché.

La présence des polyphénols dans cette plante nous a attiré par leur pouvoir antioxydant, cela nous a mener à étudier l'effet antiparkinsonien et anti-Alzheimer en utilisant plusieurs approches théoriques de la modélisation moléculaire dans le cadre de la découverte de nouveaux inhibiteurs (médicaments).

D'autre part, notre objectif principal est d'élucider les interactions existantes entre une nouvelle classe de molécules (les inhibiteurs) présents dans la passiflore, et des enzymes spécifiques à la maladie d'Alzheimer et de Parkinson à l'aide d'un outil informatique MOE 2014 dont le Docking moléculaire s'est effectué pour but d'étudier les mécanismes réagissant l'évolution de ces derniers.

Pour mieux comprendre ce phénomène, nous avons focalisé notre discussion sur deux paramètres :

- L'énergie score formée par le complexe E-S.
- Les interactions moléculaires existantes entre ces enzymes.

Ces deux paramètres sont utilisés pour expliquer la formation des complexes (Enzyme-Substrat).

Il a été démontré dans les résultats obtenus que la vitexine représente le meilleur inhibiteur des deux enzymes spécifiques à ces deux maladies neurodégénératives étudiées.

Pour conclure notre travail, on a pu bien démontrer l'effet neuroprotecteur de la passiflore par la méthode de la modélisation moléculaire dans le but de découvrir de nouveaux médicaments, cette plante serait probablement la meilleure pour ralentir l'évolution de ces deux maladies neurodégénératives.

ملخص

في سياق تقييم النباتات العطرية والطبية، كنا قد اهتمينا بنبتة غير مدروسة ومعروفة قليلا في الجزائر "زهرة الالام"، لغرض استخراج زيتها الاساسي التي اعطتنا مردود قليل جدا ذو طابع سائل وغير ملون، من ناحية اخرى هذه النبتة غنية بمركبات البوليفينول التي لديها امكانية مضادة للاكسدة، وفي هذا السياق أسندنا إلى دراسة التفاعل بين إنزيمين خاص في مرضي النسيان والرعاش "بيوتريل الكولين استريزو أو أكسيداز أحادي الأمين" على التوالي مع فئة من المركبات الموجودة في زهرة الالام باستخدام الالتحام الجزيئي. وقد استندت مناقشتنا إلى عاملين اساسيين لفهم آليات هذه الاخيرة هما: العلامة و وجود تفاعلات جزيئية. اثبتت النتائج المحصل عليها ان الفيتكسين يعطي افضل النتائج و انه يشكل افضل معقد بين الانزيم و المتفاعل في كلا المرضين العصبيين المدروسين، وهذا يسمح لنا ان نقترح زهرة الالام كحماية للأجهزة للعصبية.

الكلمات المفتاحية: زهرة الالام، زيت أساسي، بيوتريل الكولين استريز، أو أكسيداز أحادي الأمين، فيتكسين، الالتحام الجزيئي، تفاعلات.

RESUME

Dans le cadre de la valorisation des plantes aromatiques et médicinales, nous nous sommes intéressés à une plante très peu étudiée et connue en Algérie « la passiflore », pour but d'extraire son huile essentielle qui nous a donné un très faible rendement d'un aspect liquide-limpide et incolore. D'autre part, cette plante est riche en polyphénols qui ont un véritable potentiel antioxydant, dans ce contexte nous nous sommes basés à étudier l'interaction entre 2 enzymes impliquées dans la maladie d'Alzheimer et de Parkinson (BuChE et MOA-B) respectivement avec une classe de molécule présente dans la passiflore en utilisant le Docking moléculaire. Notre discussion s'est basée sur 2 paramètres fondamentaux afin de comprendre les mécanismes de ces derniers qui sont : le score et les interactions moléculaires existantes. L'analyse des résultats obtenus montre que la vitexine possède le meilleure score et forme le meilleur complexe (E-S) dans le cas des deux maladies neurodégénératives étudiées, ceci nous permet de sélectionner la passiflore comme étant une plante neuroprotectrice.

Mots clés : Passiflore, huile essentielle, BuChE, MOA-B, vitexine, Docking moléculaire, interactions.

ABSTRACT

In the context of the valorization of aromatic and medicinal plants, we were interested in a plant very little studied and known in Algeria «the passiflora», for the purpose of extracting its essential oil which gave us a very low yield of a liquid-clear and colourless. On the other hand, this plant is rich in polyphenols that have a real antioxidant potential, in this context we based ourselves to study the interaction between 2 enzymes involved in Alzheimer's and Parkinson's disease (BuchE and MOA-B) respectively with a molecule class present in the passiflora using molecular Docking. Our discussion was based on 2 fundamental parameters in order to understand the mechanisms of these which are: the score and the molecular interactions existing. Analysis of the results obtained shows that vitexin has the best score and forms the best complex (E-S) in the case of the two neurodegenerative diseases studied, this allows us to select the passiflora as being a neuroprotective plant.

Keywords: Passiflora, essential oil, BuChE, MOA-B, vitexin, molecular Docking, interactions.