

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD- TLEMCEN -

Faculté des Sciences

Département de la chimie



## MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme** de **MASTER**

En : chimie des produits naturels

Par : **HARET ROMAÏSSA**

Thème

**Etude *in-silico* de l'interaction entre molécules issues des plantes ethno-pharmacologiques et récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2 couplés aux protéines G (RCPG).**

Soutenu le 20/09/2020 , devant le jury composé de :

|                            |             |               |           |
|----------------------------|-------------|---------------|-----------|
| Monsieur ghalem said       | Professeure | Univ. Tlemcen | Examineur |
| Madame boukli-hacen faiza  | MCB         | Univ. Tlemcen | Examineur |
| Dr. HDR. Salim Bouchentouf |             | Univ. Tlemcen | Encadrant |

**Année universitaire 2020/2021**

## Remerciements

Au Nom de Dieu le Très Miséricordieux – le Tout Miséricordieux – Que Dieu bénisse le Prophète Mohammed, Imam des Bienheureux et Sauvegarde des Purifiés – ainsi que sa Noble Famille et ses Satisfaisants compagnons- Amin .Nous rend grâce à Allah le Tout Puissant de nos avoir donné la santé, le courage et la force, la patience et la volonté pour achever ce travail.

Je à remercier mon encadrant Monsieur BOUCHENTOUFE SALIM , maître de conférences à l'Université Moulay Taher de Saida, et chercheur au laboratoire des substances naturelles et bioactives (LASNABIO) de l'université de Tlemcen pour sa disponibilité, A celui qui a été patient avec moi pendant toute la durée du mémoire , malgré les circonstances, ne m'a pas abandonné et m'a aidé de ses conseils merci beaucoup

Pour tout l'équipe de l'université de abou baker balkaide, et ces enseignant, tout qui responsable a les étudiant dons votre parcours d'études, pour monsieur le chef département DIB AMINE, et pour le monsieur SAID GHANAM et madame boukli hacen faiza le directeur de lasnabio , je vous remercie énormément

## Dédicaces

je dédie ce travail à celui qui m'a quitté dans les moments les plus chers à mon cœur, à l'exception de celui qui m'a été volé par la mort à la fin de mon parcours d'études et quelques mois avant mon mariage, à l'exception de celui qui a été mon soutien dans mes études et m'a embrassé jusqu'à ce que j'atteigne ce grade, à l'exception de son âme dans la compagnie suprême, ma grand-mère Fatiha Subbouh. Je dédie ce travail au mon père qui m'a emmené dans le bus à quatre heures du matin pour que J'ai pu m'inscrire à mon université, et à ma mère qui a toujours préparé ce qui m'aiderait dans ma résidence universitaire, à celle qui croyait que je serais une figure difficile dans la vie, à ma sœur Sarah et mes frères Sohaib et Hodaifa à mon mari généreux oussama hocini , qui était avec moi à la fin du mon parcours scolaire , à ma petite fille, qui n'avait plus grand-chose à sortir dans cette vie, à mes amis qui faisaient partie intégrante de ma vie, « Heba, Hajar, inas ." A toute la famille Haret et hocini ,

je vous dédie le résumé de mon travail

### إهداء

وإني إهدي هذا العمل إلى التي فارقتني في أعز الأوقات على قلبي إلى من سرقها الموت مني في آخر مشوار الدراسي و في أشهر قليلة قبل زفافي إلى من كانت سندي في الدراسة و احتضنتني حتى بلغت هذه المرتبة إلى من روحها في الرفيق الأعلى جدتي فتيحة سبوح، و أهدي هذا العمل إلى الأب الذي أوصلني إلى الباص على الرابعة صباحا كي أستطيع الالتحاق بجامعة، وإلى الأم التي لطالما أعدت لي ما يعينني في إقامتي الجامعية إلى من آمنت باني سأكون رقما صعبا في الحياة، إلى أختي الشقيقة سارة وإخوتي صهيب وحديفة إلى زوجي الكريم الذي كان معي في آخر الرحلة إلى طفلي الصغيرة التي لم يبق الكثير على أن تخرج لهذه الحياة إلى صديقاتي اللواتي كن جزءا لا يتجزأ من حياتي " هبة، هاجر، إناس " إلى جميع عائلة حارث و حسيني أهدي لكم خلاصة عمل.

## Liste des figures

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: méthodologie en enthopharmacologie .....                                                                              | 11 |
| Figure 2; déformation des angles de valance .....                                                                               | 17 |
| Figure 3 : Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. ....                                                                      | 17 |
| Figure 4 : la structure de la mélatonine la mélatonine .....                                                                    | 35 |
| Figure 5 : la glande pinéale .....                                                                                              | 36 |
| Figure 6: métabolisme de la mélatonine dans l'organisme.....                                                                    | 37 |
| Figure 7: représentation de la concentration plasmatique de mélatonine en fonction de l'age possède.(Cazeaud, 2019, p. 36)..... | 38 |
| Figure 8: la biosynthèse de la mélatonine .....                                                                                 | 41 |
| Figure 9: image montre la structure de la plante(Grade, 2019).....                                                              | 44 |
| Figure 10: bulbe d'Allium(Atkinson et al., s. d.-a).....                                                                        | 44 |
| Figure 11: les graines de Apium gravelons (AZdia, Tayeb pacha,2016).....                                                        | 46 |
| Figure 12: les tiges de Apium gravelons(Azdia , Tayeb pacha, 2016) .....                                                        | 46 |
| Figure 13: matricaria chamomilla l. (ghizlane, 2017).....                                                                       | 48 |
| Figure 14: cannelle de ceylan et de chine.....                                                                                  | 50 |
| Figure 15: les grains de curmin (filliat, s, d) .....                                                                           | 51 |
| Figure 16: les feuille, les fleurs, le fruit de cumin ( filliat, s, d).....                                                     | 51 |
| Figure 17 : curcuma longa L( jourdan) .....                                                                                     | 53 |
| Figure 18: schéma et photographie de la plante curcurna longa l( gourdan, s, d).....                                            | 53 |
| Figure 19: trigonella foenum-graecum L (DUSSE LAUGE, 2017).....                                                                 | 56 |
| Figure 20: schéma de l'inflorescence du la lavance (bialon et al, 2019).....                                                    | 58 |
| Figure 21: fleurs de lavandula (bialon et al, 2019) .....                                                                       | 58 |
| Figure 22 : shcéma descriptif sur la plante de menthe .....                                                                     | 61 |
| Figure 23 : les feuilles de menthe.....                                                                                         | 61 |
| Figure24 : les feuilles de basilique .....                                                                                      | 64 |
| Figure25 : les fleures de basilique .....                                                                                       | 64 |
| Figure26 : les fleures de majorana .....                                                                                        | 67 |
| Figure 27: les feuilles de majorana .....                                                                                       | 67 |
| Figure 28 : photo de pimpinelle anisme (IMAMI 2016, p30).....                                                                   | 69 |
| Figure 29 : les greens de l'anis (IMAMI, 2016, p30) .....                                                                       | 69 |
| Figure 30 : Les graines d'anis vert .....                                                                                       | 71 |
| Figure 31 : Les fleures d'anis vert.....                                                                                        | 71 |

## Liste des figures

---

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 32 : enzyme validé MT1 PDB 6ME2 .....                                            | 73  |
| Figure 33 : enzyme validé MT2 PDB 6ME8 .....                                            | 74  |
| Figure 34 : les étapes de docking .....                                                 | 76  |
| Figure 35: interaction 2D et 3D entre les ligands et le enzyme MT1(6ME2).....           | 92  |
| Figure 36: photo exprimé que l'interaction de ligand de référence remetleon .....       | 92  |
| Figure 37 : photo exprime aucune interaction avec les ligands de plante.....            | 93  |
| Figure 38 : Photo mentre l'interaction avec remetleon.....                              | 93  |
| Figure 39 : interaction 2D et 3D entre cou marine et MT1 (6ME2) .....                   | 94  |
| Figure 40: interaction 2D et 3D entre 3.4 dihydroxybenzoic acid et MT1 (6ME2).....      | 94  |
| Figure 41: interaction 2D et 3D entre coumarine et MT1 (6ME2) .....                     | 95  |
| Figure 42: interaction 2D et 3D et 4-isopropylbenzaldehyde avec MT1 (6ME2) .....        | 96  |
| Figure 43: interaction 2D et 3D entre benzaldehyde avec MT1 (6ME2).....                 | 96  |
| Figure 44: interaction 2D et 3D de 2- propanethiol avec le MT2 .....                    | 97  |
| Figure 45: interaction 2D et 3D DE legand 4- isopropylbenzyl alcohol avec MT2(6ME8).... | 98  |
| Figure 46: interaction 2D et 3D entre 3.4 dihydroxybenzoic acid avec MT2.....           | 99  |
| Figure 47: interaction 2D et 3D DE 4-isopropylbenzaldehyde avec MT2 (6me8).....         | 100 |
| Figure 48: interaction 2D et 3d de benzaldehyde avec MT2 .....                          | 100 |
| Figure 49: interaction 2D et 3D de butyric acid avec MT2. ....                          | 101 |

## Liste des tableaux

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1: les objectifs de l'étude de la chimie médicinale dans le ciruclume de pharm(M Omar Faruk Khan, 2011) .....                                              | 4  |
| Tableau 2: technique importantes utilisées dans le développement de médicaments et chimie médécinale.....                                                          | 5  |
| Tableau 3: les condition pour un nouvelle substance médicamenteuse idéale (Gamile .G . Warmuth, 2003) .....                                                        | 9  |
| Tableau 4: dix critères de l'OMS pour un dépistage organisé.....                                                                                                   | 12 |
| Tableau 5: la relation entre les maladies neurovégétatives(Jiabei, 2015, p. 12) .....                                                                              | 40 |
| Tableau 6: les étapes de préparation de data bas.....                                                                                                              | 74 |
| Tableau 8: energie des coplexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et ( enzyme MT2-ligands naturels) en K Kcal /mol des ligands de plante allium arrsinum .....   | 76 |
| Tableau 9: energie des complexe formé (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzymz MT2-ligands naturels ) en Kcal/ mol des ligands de plante apium gravéolens. ....    | 77 |
| Tableau 10: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels ) en Kcal/ mol des ligands de plante comomile sauvage. ....  | 78 |
| Tableau 11: energie des complexe formés (enzyme MT1- ligands naturels) et ( enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal/ mol des ligands de plante cinnamomun. ....       | 79 |
| Tableau 12: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal/mol ders ligands de plante cuminum cyminum.....     | 80 |
| Tableau 13: energie des complexe formés (enzyme MT1- ligands naturels) et (rnzyme MT2-ligands naturels) en Kcal /mol des ligands de plante curcuma. ....           | 81 |
| Tableau 14: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en KCAL /mol des ligands de plante fengree.....             | 82 |
| Tableau 15: energie des complexe formés (enzyme MT1ligands naturels) et (enzyme MT2ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plante lavandula.....              | 83 |
| Tableau 16: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal /mol des ligands de plante mentha .....             | 85 |
| Tableau 17: energie des complexe formés (enzyme MT -ligands naturels ) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plante onsiume basilique .....  | 87 |
| Tableau 18: energie des complexe formés ( enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal /mol des ligands de plante origamum majorana. .... | 89 |

## Liste des tableaux

---

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 19: energie des complexe formés ( enzyme. MT1- ligands naturels) et (enzyme MT2- ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plnds pimpinelle anisssum..... | 90 |
| Tableau 20: energie des complexe formés ( enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2- ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plante pinipinella anisum.....   | 91 |

## Tables des matières

|                                                                                                            |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Remerciements .....</b>                                                                                 | <b>I</b>   |
| <b>Dédicaces .....</b>                                                                                     | <b>II</b>  |
| <b>Liste des figures .....</b>                                                                             | <b>III</b> |
| <b>Liste des tableaux .....</b>                                                                            | <b>V</b>   |
| <b>Tables des matières .....</b>                                                                           | <b>VII</b> |
| <b>Introduction Generale.....</b>                                                                          | <b>1</b>   |
| <b>Chapitre1 : Chimie Médicinale Et Modélisation Moléculaire .....</b>                                     | <b>3</b>   |
| <b>1. Définition et objectif et phase d'activites medicamenteuse, médicament : .....</b>                   | <b>3</b>   |
| 1.1. Définition : .....                                                                                    | 3          |
| 1.2. Chimie médicinale et discipline connexe : .....                                                       | 4          |
| 1.3. Médicament et substance médicamenteuse : .....                                                        | 4          |
| 1.4. Les médicaments : .....                                                                               | 5          |
| 1.4.1. Etapes de développement des médicaments : .....                                                     | 6          |
| <b>2. Phases d'activités médicamenteuses : .....</b>                                                       | <b>6</b>   |
| 2.1. La phase pharmaceutique : .....                                                                       | 6          |
| 2.2. La phase pharmacocinétique : .....                                                                    | 7          |
| 2.3. La phase pharmacodynamique : .....                                                                    | 7          |
| 2.4. La vois de développement des médicament réussit : .....                                               | 7          |
| 2.4.1. La phase I : Etude de la 1ère administration chez l'homme « Tolérance » .....                       | 8          |
| 2.4.2. La Phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique « efficacité » .....                            | 8          |
| 2.4.3. La Phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique « comparative » .....                            | 8          |
| <b>3. Produits naturels en tant que produits pharmaceutiques et sources des structures de base : .....</b> | <b>9</b>   |
| 3.1. L'importance des produits naturels dans les médicaments, Découverte et développement : .....          | 9          |
| 3.2. L'origine des produits naturels : .....                                                               | 10         |
| 3.3. L'approche ethnopharmacologique dans la découverte de médicament : .....                              | 10         |
| 3.4. L'impact des nouvelles méthodes de dépistage : .....                                                  | 12         |
| 3.5. Stratégie de découverte de principe actif : .....                                                     | 12         |
| 3.6. Screening in_silico depuis exploration de base de données: .....                                      | 13         |
| 3.6.1. Introduction: .....                                                                                 | 13         |

## Table des matières

---

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.6.2. Criblage à haut débit comme moyen robuste de travail dans la découverte de médicament : ..... | 13        |
| 3.6.3. L'informatique dans la découverte de médicaments : .....                                      | 14        |
| <b>4. La mécanique moléculaire : .....</b>                                                           | <b>14</b> |
| 4.1. Principe : .....                                                                                | 15        |
| 4.2. Le champ de Force : .....                                                                       | 15        |
| 4.3. Les différents termes énergétiques d'un champ de force : .....                                  | 15        |
| 4.4. Energie intermoléculaire (termes liés) : .....                                                  | 15        |
| 4.4.1. Energie d'élongation : .....                                                                  | 16        |
| 4.4.2. Energie de flexion : .....                                                                    | 16        |
| 4.4.3. Energie de torsion : .....                                                                    | 17        |
| 4.4.4. Termes d'impropres : .....                                                                    | 17        |
| 4.5. Energie intramoléculaire (termes non liés) : .....                                              | 17        |
| 4.5.1. Energie de Van der Waals : .....                                                              | 17        |
| 4.5.2. Energie électrostatique : .....                                                               | 18        |
| 4.6. Les différents champs de force de la modélisation moléculaire : .....                           | 19        |
| 4.6.1. Merck Molecular Force Field (MMFF94) .....                                                    | 19        |
| 4.6.2. Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS): .....                                     | 19        |
| 4.6.3. Generalized AMBER Force Field (GAFF) : .....                                                  | 19        |
| <b>5. Dynamique moléculaire : .....</b>                                                              | <b>19</b> |
| 5.1. Principe : .....                                                                                | 20        |
| 5.2. Les méthodes quantiques : .....                                                                 | 20        |
| 5.3. Méthodes semi-empiriques : .....                                                                | 20        |
| 5.4. CNDO : .....                                                                                    | 21        |
| 5.5. INDO : .....                                                                                    | 21        |
| 5.6. MINDO : .....                                                                                   | 21        |
| 5.7. MNDO : .....                                                                                    | 21        |
| 5.8. AM 1 : .....                                                                                    | 21        |
| 5.9. PM 3 : .....                                                                                    | 21        |
| 5.10. Méthode ab-initio : .....                                                                      | 22        |
| 5.11. Calcul Hartree Fock : .....                                                                    | 22        |
| 5.12. Quantum Monte Carlo (QMC): .....                                                               | 22        |
| <b>6. Docking moléculaire Nouvel outil pour la découverte de médicaments : .....</b>                 | <b>22</b> |

## Table des matières

---

|                                                                   |                                                                                              |           |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.1.                                                              | La théorie du Docking :.....                                                                 | 22        |
| 6.2.                                                              | Introduction :.....                                                                          | 24        |
| 6.3.                                                              | Méthodologie de Docking :.....                                                               | 24        |
| 6.4.                                                              | Les algorithmes utilisés en Docking moléculaire : .....                                      | 24        |
| 6.4.1.                                                            | Méthodes systématiques :.....                                                                | 25        |
| 6.4.2.                                                            | Méthode stochastique (génétique) :.....                                                      | 25        |
| 6.4.3.                                                            | Méthodes de Simulation :.....                                                                | 25        |
| 6.5.                                                              | Le docking rigide : .....                                                                    | 26        |
| 6.6.                                                              | Le docking semi-flexible :.....                                                              | 26        |
| 6.7.                                                              | Le docking flexible : .....                                                                  | 26        |
| 6.8.                                                              | Le score du Docking : .....                                                                  | 27        |
| 6.9.                                                              | Les fonctions de score basées sur le champ de forces :.....                                  | 27        |
| 6.9.1.                                                            | Les fonctions de score empiriques : .....                                                    | 28        |
| 6.9.2.                                                            | Les fonctions de score basées sur la connaissance :.....                                     | 28        |
| 6.9.3.                                                            | Les fonctions de score par consensus (ensemble) :.....                                       | 29        |
| 6.10.                                                             | Les programmes de Docking les plus populaires :.....                                         | 29        |
| 6.11.                                                             | Exemple d'application du docking moléculaire pour la découverte de médicament : .....        | 30        |
| 6.12.                                                             | Criblage par docking à haut débit : .....                                                    | 30        |
| 6.13.                                                             | Criblage virtuel basé sur la structure :.....                                                | 32        |
| 6.14.                                                             | Criblage virtuel « ligand-based » : .....                                                    | 32        |
| <b>Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale .....</b> |                                                                                              | <b>34</b> |
| 1.                                                                | <b>Introduction :.....</b>                                                                   | <b>34</b> |
| 2.                                                                | <b>La Définition :.....</b>                                                                  | <b>35</b> |
| 3.                                                                | <b>La glande pinéale : .....</b>                                                             | <b>36</b> |
| 4.                                                                | <b>La Présence dans le corps humain : .....</b>                                              | <b>36</b> |
| 5.                                                                | <b>Les Facteurs qui influencent à la présence de mélatonine dans le corps humain : .....</b> | <b>37</b> |
| 5.1.                                                              | Facteur de la lumière :.....                                                                 | 37        |
| 5.2.                                                              | Facteur alimentaire :.....                                                                   | 37        |
| 5.3.                                                              | Facteur de l'âge : .....                                                                     | 38        |
| 6.                                                                | <b>Le rôle de la mélatonine dans le corps pour l'être humaine en générale :.....</b>         | <b>38</b> |
| 7.                                                                | <b>Les maladies les plus répandues liées à la mélatonine et son récepteur : .....</b>        | <b>39</b> |

## Table des matières

|            |                                                                           |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 7.1.       | Sommeil et mélatonine :.....                                              | 39        |
| 7.2.       | Le trouble dépressif majeur:.....                                         | 39        |
| 7.3.       | Alzheimer :.....                                                          | 39        |
| 7.4.       | La neuroprotecteur : .....                                                | 40        |
| 7.5.       | La relation entres le mélatonine et les déférences types de cancer: ..... | 40        |
| <b>8.</b>  | <b>La synthèse de la mélatonine : .....</b>                               | <b>40</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Les récepteurs de mélatonine :.....</b>                                | <b>41</b> |
| <b>10.</b> | <b>Ses effets thérapeutiques : .....</b>                                  | <b>42</b> |
| <b>11.</b> | <b>Plantes médicinales et la mélatonine : .....</b>                       | <b>42</b> |
| 11.1.      | Ail Allium ursinum : .....                                                | 43        |
| 11.2.      | Le céleri (Apium gravelons ) : .....                                      | 46        |
| 11.3.      | Camomille sauvage : .....                                                 | 48        |
| 11.4.      | Cannelle (Cinnamome ): .....                                              | 50        |
| 11.5.      | Cuminum cyminum :.....                                                    | 51        |
| 11.6.      | Curcuma : .....                                                           | 53        |
| 11.7.      | Fengrec (Trigonella foenum-graecum L) :.....                              | 56        |
| 11.8.      | La lavande (Lavandula ) :.....                                            | 57        |
| 11.9.      | Mentha :.....                                                             | 61        |
| 11.10.     | Ocimum basilicum : .....                                                  | 64        |
| 11.11.     | Origamum majorana :.....                                                  | 67        |
| 11.12.     | Pimpinella anisum ( حبة حلاوة ) .....                                     | 69        |
| 11.13.     | Pimpinella anisum (ANIS verte ) :اليانسون .....                           | 71        |
| <b>12.</b> | <b>Matériel et méthodes :.....</b>                                        | <b>72</b> |
| 12.1.      | Préparation de l'enzyme et les ligands des plantes : .....                | 73        |
| 12.1.1.    | La préparation de l'enzyme :.....                                         | 73        |
| 12.1.1.1.  | Télécharegement de deux enzymes :.....                                    | 73        |
| 12.1.1.2.  | La préparation des deux enzymes : .....                                   | 73        |
| 12.1.2.    | Préparation des ligands.....                                              | 74        |
| 12.1.2.1.  | Choix et téléchargement des ligands : .....                               | 74        |
| 12.1.2.2.  | Préparation de base de données ( data base ) : .....                      | 74        |
| 12.1.2.3.  | Préparation des ligands : .....                                           | 75        |
| 12.2.      | Les étapes de docking : .....                                             | 75        |
| <b>13.</b> | <b>Résultats et discussion : .....</b>                                    | <b>76</b> |

## Table des matières

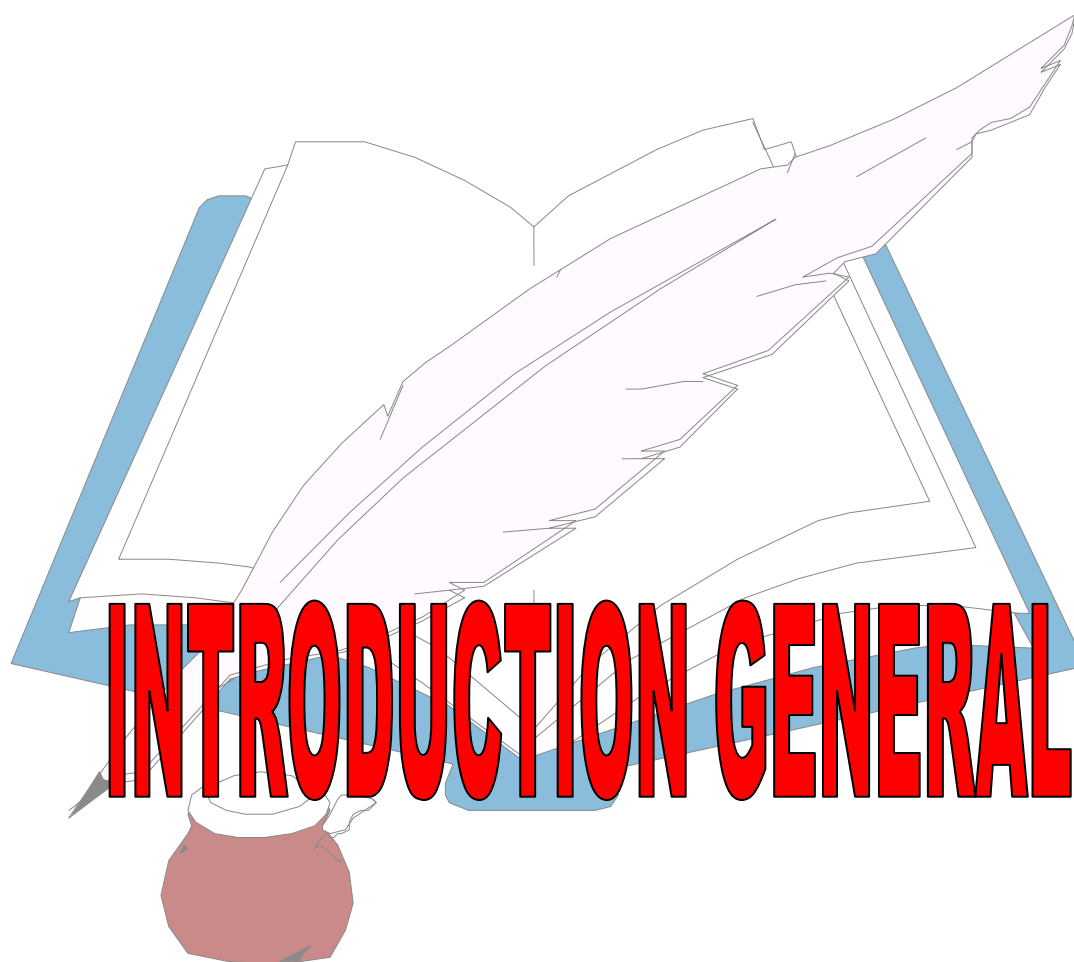
---

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 13.1. Interprétation des résultats d'interaction des composés des plantes avec le enzyme MT1 PDB ID 6ME2 et l'enzyme MT2 PDB ID 6ME8 :..... | 92 |
| 13.1.1. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante allium ursinum avec MT1 : .....                                | 92 |
| 13.1.2. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante apium graveolens avec MT1 : .....                              | 92 |
| 13.1.3. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante camomille sauvage avec MT1 :.....                              | 93 |
| 13.1.4. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cinnamomun avec MT1 :.....                                     | 93 |
| 13.1.5. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cuminum cyminum avec MT1 : .....                               | 94 |
| 13.1.6. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante curcuma avec MT1 : .....                                       | 94 |
| 13.1.7. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante fengrec avec MT1 : .....                                       | 95 |
| 13.1.8. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante lavandula avec MT1 : .....                                     | 95 |
| 13.1.9. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante mentha avec MT1 : .....                                        | 96 |
| 13.1.10. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante onsium basilique avec MT1 : .....                             | 96 |
| 13.1.11. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante origamum majorana avec MT1 : .....                            | 96 |
| 13.1.12. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante pimpinella anisum avec MT1 :.....                             | 96 |
| 13.1.13. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante pinipinella anisum L avec MT1 : .....                         | 97 |
| 13.2. Interprétation des résultats d'interaction des composés des plantes avec l'enzyme et l'enzyme MT2 PDB ID 6ME8 :.....                  | 97 |
| 13.2.1. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante allium ursinum avec MT2 : .....                                | 97 |

## Table des matières

---

|                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 13.2.2. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante apium gravéolens avec MT2 : .....                | 97         |
| 13.2.3. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante camomille sauvage avec MT2 :.....                | 97         |
| 13.2.4. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cinnamomun avec MT2 :.....                       | 98         |
| 13.2.5. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cuminum cyminum avec MT2 : .....                 | 98         |
| 13.2.6. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante curcuma avec MT2 : .....                         | 98         |
| 13.2.7. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante fengrec avec MT2 : .....                         | 99         |
| 13.2.8. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante lavandula avec MT2 :.....                        | 99         |
| 13.2.9. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante mentha avec MT2 : .....                          | 100        |
| 13.2.10. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante onsium basilique avec MT2 : .....               | 100        |
| 13.2.11. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante origamum majorana avec MT2 : .....              | 100        |
| 13.2.12. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante pimpinella anisume (anis ) avec MT2 :.....      | 100        |
| 13.2.13. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante pinipnella anisum ( anis vert ) avec MT2 :..... | 101        |
| <b>14. Le Drug likeness : .....</b>                                                                                           | <b>101</b> |
| <b>15. Règle de Lipinski :.....</b>                                                                                           | <b>101</b> |
| <b>16. Discussion des résultats : .....</b>                                                                                   | <b>102</b> |
| <b>Conclusion.....</b>                                                                                                        | <b>104</b> |
| <b>Références Bibliographiques.....</b>                                                                                       | <b>106</b> |



# INTRODUCTION GENERAL



### Introduction Generale

Malgré tout le développement dans le domaine de la médecine moderne, il y a toujours des problèmes de santé et des maladies chroniques pour lesquelles les médecins n'ont pas trouvé de solution à ce jour, et si elle est trouvée, c'est grâce à l'utilisation de médicaments chimiques qui ont des effets secondaires sur Ils reviennent à ce qu'on appelle la médecine alternative, c'est-à-dire une médecine dans laquelle des plantes et des matériaux naturels sont utilisés pour traiter des maladies dont les effets secondaires sont bien moindres que les médecines de synthèse ,et dans ce cas la modélisation moléculaire fait leur rôle

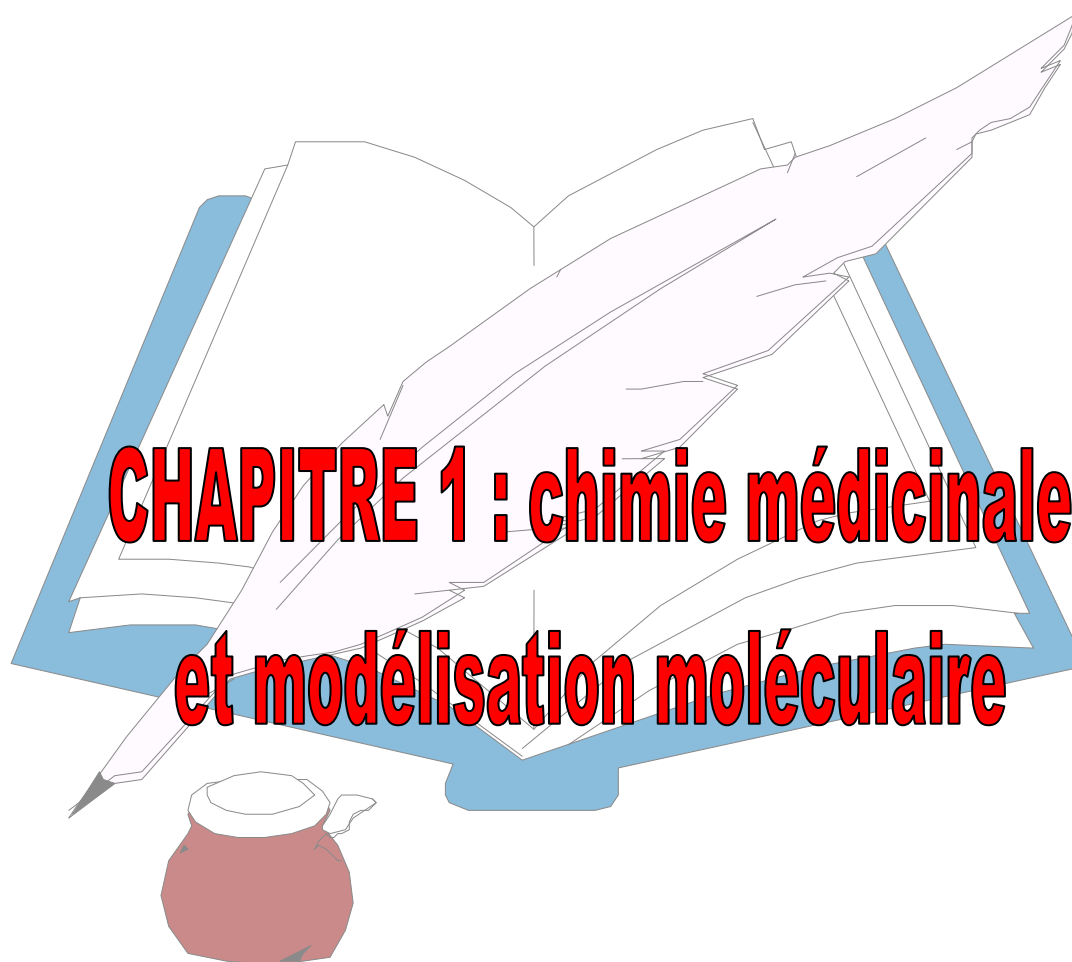
La modélisation moléculaire consiste à construire des modèles des molécules ou d'ensemble de molécules, dans le but de mieux en comprendre la structure et les autres propriétés physico-chimiques. Dans notre travail on a utilisé le docking moléculaire ou bien plus précisément le MOE c'est logiciel fait des calculs pour les interactions entre les ligands des plantes médicinales et les cibles actives

Notre mémoire est divisée en deux chapitres :

Le 1er chapitre c'est une recherche bibliographique qui parle de la modélisation moléculaire, et mécanique moléculaire et leur dynamique aussi on a parlé de le développement des médicaments et sont étapes et on a bien détaillé dans le sujet de docking moléculaire et leur score

Dans le 2ème chapitre on a parlé aux mélatonines et ces récepteurs aussi les maladies qui ont provoqué la perturbation de mélatonine dans le corps humain et après on a fait une description générale sur les plantes que on a choisies à base d'une étude ethnopharmacologie et une recherche sur leur composition chimique

Dans la partie pratique on a cité tous les résultats obtenus après les calculs des interactions avec le logiciel MOE, et après on a interprété les résultats et on a terminé notre travail avec une conclusion une conclusion qui résume le principe de ce mémoire



# **CHAPITRE 1 : chimie médicinale et modélisation moléculaire**



## Chapitre1 : Chimie Médicinale Et Modélisation Moléculaire

### 1. Définition et objectif et phase d'activités médicamenteuse, médicament :

#### 1.1.Définition :

Une définition de la chimie médicinale a été donnée par une commission spécialisée de l'IUPAC: «Les préoccupations de chimie médicinale la découverte, le développement, l'identification et la interprétation du mode d'action des biologiquement actifs composés au niveau moléculaire. L'accent est mis sur médicaments, mais les intérêts du chimiste médicinal ne sont pas restreint aux médicaments mais comprend les composés bioactifs en général. La chimie médicinale est également concernée par l'étude, identification et synthèse des produits métaboliques de ces médicaments et composés apparentés.(Gamile .G . Warmuth, 2003)

Les médicaments - naturels et synthétiques - sont des produits chimiques utilisés à des fins médicales. Ils interagissent avec des produits chimiques complexes systèmes humains ou animaux. La chimie médicinale est concernés par cette interaction, en se concentrant sur le bio et réactions biochimiques des substances médicamenteuses avec leurs cibles.(Gamile .G . Warmuth, 2003)

Les objectifs de la chimie médicinale sont aussi faciles à formuler car ils sont difficiles à réaliser: trouver, développer et améliorer les substances médicamenteuses qui guérissent ou atténuent les maladies et comprendre le lien de causalité et l'accompagnement procédés chimiques(Gamile .G . Warmuth, 2003)

La chimie médicinale est une science interdisciplinaire couvrant un domaine particulièrement large situé à l'interface de la chimie organique avec les sciences de la vie, comme la biochimie, pharmacologie, biologie moléculaire, génétique, immunologie, la pharmacocinétique et la toxicologie d'un côté, et la chimie disciplines telles que la chimie physique, la cristallographie, spectroscopie et techniques de simulation informatisées, analyse des données et visualisation des données de l'autre côté(Gamile .G . Warmuth, 2003)

**Tableau 1: les objectifs de l'étude de la chimie médicinale dans le ciruclume de pharm(M Omar Faruk Khan, 2011)**

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| Les objectifs de l'étude de la chimie médicinale selon D .pharm          |
| Phsico-chemical properties of drug molecules in relation to drug ADME    |
| Chemical basis of pharmacology and therapeutics                          |
| Fundamental pharmacophores for drugs used to treat disease               |
| Structure activity relationships in relation to drug-target interactions |
| Chemical pathways of drug metabolism                                     |
| Application to making drug therapy decisions                             |

### 1.2.Chimie médicinale et discipline connexe :

La chimie médicinale est une science interdisciplinaire couvrant un domaine particulièrement large situé à l'interface de la chimie organique avec les sciences de la vie, comme la biochimie, pharmacologie, biologie moléculaire, génétique, immunologie, la pharmacocinétique et la toxicologie d'un côté, et la chimie disciplines telles que la chimie physique, la cristallographie, spectroscopie et techniques de simulation informatisées, analyse des données et visualisation des données de l'autre côté.(Gamile .G . Warmuth, 2003)

### 1.3.Médicament et substance médicamenteuse :

Les chimistes médicaux jouent un rôle crucial dans la conduite de la projet de découverte de médicaments en s'appuyant sur leurs connaissances et expertise en chimie organique moderne, biologie de la maladie, dépistage pharmacologique in vitro et in vivo, et caractéristiques pharmacocinétiques, dans le but de efficacité tout en minimisant les effets secondaires. De plus, un bonne compréhension des enjeux **ADMET** liés aux médicaments sur le marché d'une maladie cible, les affaires réglementaires pour médicaments similaires, médicaments en cours de développement, littérature scientifique, et les progrès technologiques font du chimiste médicinal (M Omar Faruk Khan, 2011) il ya Un résumé des techniques et outils importants utilisés dans la conception et la découverte de médicaments sont répertoriées dans le tableau 2

**Tableau 2: technique importantes utilisées dans le développement de médicaments et chimie médécinale**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Techniques importantes utilisées dans le développement de médicaments et chimie médicinale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>(QSAR)</b><br>Modélisation moléculaire<br>Projection virtuelle et amarrage<br>Forces de liaison de la cible médicamenteuse<br>Conception de bibliothèques combinatoires<br>Bioinformatique<br>Conception de médicaments basée sur la structure<br>Cristallographie aux rayons X<br>Résonance magnétique nucléaire et spectroscopie de masse<br>Cryomicroscopie électronique des macromolécules biologiques<br>Peptidomimétiques<br>Conception analogique<br>Conception rationnelle des médicaments<br>Chiralité<br>Etude de la base structurelle de la toxicité<br>Utilisation de produits naturels comme médicaments potentiels |

### 1.4.Les médicaments :

Les médicaments sont composés des substances médicamenteuses et excipients La combinaison des deux est le travail de l'industrie pharmaceutique technologie (syn. galénique) et désigne une formulation.(Gamile .G . Warmuth, 2003) Aux Etats-Unis d'Amérique en 2006 environ 21 000 produits pharmaceutiques ont été commercialisés en Allemagne, environ 8 800 médicaments dans 11200 formulations contenaient environ 2400 **API** et 750 extraits de plantes (Gamile .G . Warmuth, 2003)

Système de classification des médicaments :

Les systèmes de classification aident à comprendre ce qu'est un médicament fait effectivement au niveau moléculaire (classification par cible), et ils sont indispensables pour

catégoriser le grand nombre des substances médicamenteuses (classification par effet clinique)

### **1.4.1. Etapes de développement des médicaments :**

Le rôle de la chimie médicinale dans le développement de médicaments est le plus important dans les trois étapes suivantes :

#### **La 1 ère étape : L'étape de découverte**

consistant en le choix de la thérapeutique cible (modèle biochimique, cellulaire ou in vivo) et l'identification ou la découverte et la production de nouvelles substances actives interagissant avec le cible sélectionnée.(Gamile .G . Warmuth, 2003)

#### **La 2eme étape : L'étape d'optimisation**

Qui traite de l'amélioration d'un composé actif. Le processus d'optimisation prend principalement en raison de l'augmentation de la puissance, de la sélectivité et diminution de la toxicité. Ses caractéristiques sont l'établissement des relations structure-activité, idéalement basées sur une compréhension du mode d'action moléculaire(Gamile .G . Warmuth, 2003)

#### **La 3eme étape : L'étape de développement**

Dont la finalité est la poursuite de l'amélioration des propriétés pharmacocinétiques et le fine-tuning des propriétés pharmaceutiques de substances actives pour les rendre aptes à utiliser. Cela peut consister, pour ne citer que quelques exemples, à préparation de composés mieux absorbés, de formulations à libération et de dérivés hydrosolubles ou dans l'élimination des propriétés liées à la compliance du patient (irritation, injection douloureuse, indésirable propriétés organoleptiques ) (Dr.M.GHARBI, 2018)

## **2. Phases d'activités médicamenteuses :**

La voie d'un médicament dans le corps, vers sa (ses) cible (s) à nouveau peut être décomposée en trois mécanistiquement distincts phases, la deuxième et la troisième étant en partie simultanées. Pendant le développement du médicament, les trois phases sont étudiés interdépendamment parce que les changements structuraux nécessaires pour une phase ne doit pas abolir l'aptitude à une autre phase(Gamile .G . Warmuth, 2003)

### **2.1.La phase pharmaceutique :**

Les substances médicamenteuses sont appliquées par voie orale (mode préféré) ou par voie parentérale (par exemple par injection sous-cutanée ou intraveineuse, rectale, par inhalation). Une combinaison des compétences de la médecine les chimistes et les

technologies pharmaceutiques doivent fournir le candidat médicament dans des formulations appropriées. Pour les tablettes, la substance médicamenteuse doit être cristalline et ne pas avoir un faible point de fusion; pour les injections, il doit être soluble dans l'eau, pour exemple, sous forme de sel. Les caractéristiques structurales requises doivent être compatibles avec l'activité pharmacologique, bien sûr.(Gamile .G . Warmuth, 2003)

### **2.2.La phase pharmacocinétique :**

Pour cela, des chimistes médicaux et biopharmaciens travaillent ensemble pour concevoir un composé qui aura Paramètres ADME. Solubilité suffisante dans un milieu aqueux le milieu d'absorption et le transport sanguin doivent être combinés avec une lipophilie suffisante pour le passage à travers la cellule membranes. Si un composé actif est trop hydrophile et contient en même temps un groupe acide carboxylique, pour Par exemple, la conversion en un ester simple facilitera l'absorption. Une fois dans le sang, des estérases non spécifiées catalyseront l'hydrolyse en forme d'acide carboxylique actif. Un tel ester est une instance d'un promédicament.(Gamile .G . Warmuth, 2003)

Les substances médicamenteuses doivent rester actives et dans le corps ni trop court ni trop long. Pour de nombreux médicaments, un métabolisme et / ou taux d'excrétion permettant un dosage «une fois par jour» vise à. Parfois, cela indique des sites de la molécule qui seront métabolisés rapidement avec perte d'activité concomitante.

### **2.3.La phase pharmacodynamique :**

Alors que la pharmacocinétique étudie ce que fait le corps au médicament, la pharmacodynamique concerne ce que le la drogue fait au corps. La plupart des scientifiques qui se considèrent être des chimistes médicaux sera plus à l'aise avec et intéressé par cette phase. Ils coopéreront avec biochimistes et pharmacologues pour élucider les les détails de l'interaction du médicament avec sa (ses) cible (s)

### **2.4.La voie de développement des médicament réussit :**

L'essai clinique est : « Toute investigation (étude) menée sur des sujets humains malades ou sains en milieu hospitalier et/ou ambulatoire et qui englobe non seulement les essais à buts thérapeutiques (médicaments, les techniques et méthodes chirurgicales, les régimes alimentaires, la psychothérapie, etc..., mais également les essais à buts diagnostique (Dr.M.GHARBI, 2018)

### **2.4.1. La phase I : Etude de la 1ère administration chez l'homme « Tolérance »**

Cette phase est caractérisée par les critères suivants : L'administration d'une dose unique d'un médicament (doses croissantes), elle est réalisée sur un petit nombre de sujets sains et volontaires (elle est réalisée sur des patients, si la substance ne peut être administrée chez le sujet sain par ex : les anticancéreux), ces essais se déroulent en milieu hospitalier , Les femmes en âge de procréer et les enfants sont exclus.(Dr.M.GHARBI, 2018)

#### **Les objectifs de cette phase sont les suivants :**

- Etudier la sécurité d'emploi du médicament.
- Etablir les doses tolérables en prix unique (déterminer la dose maximale tolérable pour l'homme).
- Déterminer le dosage, estimer la posologie optimale, et le mode d'administration les plus adaptées d'un médicament.(Dr.M.GHARBI, 2018)

### **2.4.2. La Phase II : Etude de l'efficacité pharmacologique « efficacité »**

Les essais cliniques de phase II sont réalisés sur des sujets sains et sur des sujets malades (pathologie cible), nombre restreint de patients (de 6 à 30 sujets), administration unique ou répété / sujet, les objectifs de cette phase sont : Évaluation de la pharmacocinétique / pharmacodynamie (efficacité), établissement de la relation dose-effet. le choix de(s) la dose(s) optimale(s) (posologie et modalité d'administration), et la recherche d'interactions (médicaments/repas) Poursuite de l'observation de la tolérance (Dr.M.GHARBI, 2018)

### **2.4.3. La Phase III : Etude de l'efficacité thérapeutique « comparative »**

Essai comparatif : Comparaison au traitement de référence ou placebo. C'est un essai qui est réalisé sur un grand nombre de patients / durée et peut être multicentrique. (Gamile .G . Warmuth, 2003)

#### **Les objectifs de cette phase sont :**

- Ajustement des doses, confirmer la sécurité d'emploi dans ces conditions expérimentales, poursuite de l'étude de la tolérance, étude de l'effet à plus grande échelle : effectif /durée(Gamile .G . Warmuth, 2003)

**Tableau 3: les condition pour un nouvelle substance médicamenteuse idéale (Gamile .G . Warmuth, 2003)**

| La nouvelle substance médicamenteuse idéale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Synthèse maximale en quatre étapes avec, par exemple, aucun catalyseurs métalliques et pas de déchets problématiques pour l'environnement; pas d'étapes de purification chromatographique; pureté 99%.<br>Stable jusqu'à 70 ° C même à l'air humide et à la lumière.<br>Propriétés à l'état solide (cristallin, non polymorphe, non hygroscopique) qui en font un partenaire idéal pour (tablette) compactage.<br>Solubilité dans l'eau suffisante pour la production de solutions isotoniques du sang.<br>Biodisponibilité orale 90% sans variation interindividuelle. |

### **3. Produits naturels en tant que produits pharmaceutiques et sources des structures de base :**

Les médicaments à base de plantes peuvent être constitués d'une plante entière, d'une partie de plante appelée drogue végétale ou encore d'un extrait de plante et diffèrent ainsi des médicaments chimiques dont le principe actif a été isolé d'un végétal et éventuellement modifié chimiquement par ajout d'un groupement fonctionnel. (Lehmann, s. d.)

#### **3.1.L'importance des produits naturels dans les médicaments,**

##### **Découverte et développement :**

Les médicaments traditionnels ont été utilisés dans le monde entier, depuis des millénaires, afin de promouvoir, maintenir ou rétablir la santé humaine (voire animale) et continuent à l'être actuellement encore.(Lehmann, s. d.) Les médicaments traditionnels s'inscrivent dans le vaste domaine de la médecine traditionnelle qui repose sur des praticiens expérimentés, détenteurs de savoir-faire millénaires. À titre d'exemple, la médecine traditionnelle chinoise constitue un système médical pleinement défini, auquel il est recouru avec succès depuis plus de 2500 ans pour diagnostiquer, prévenir ou traiter les maladies ; de nos jours, cette médecine ancestrale est souvent pratiquée parallèlement à la médecine allopathique.

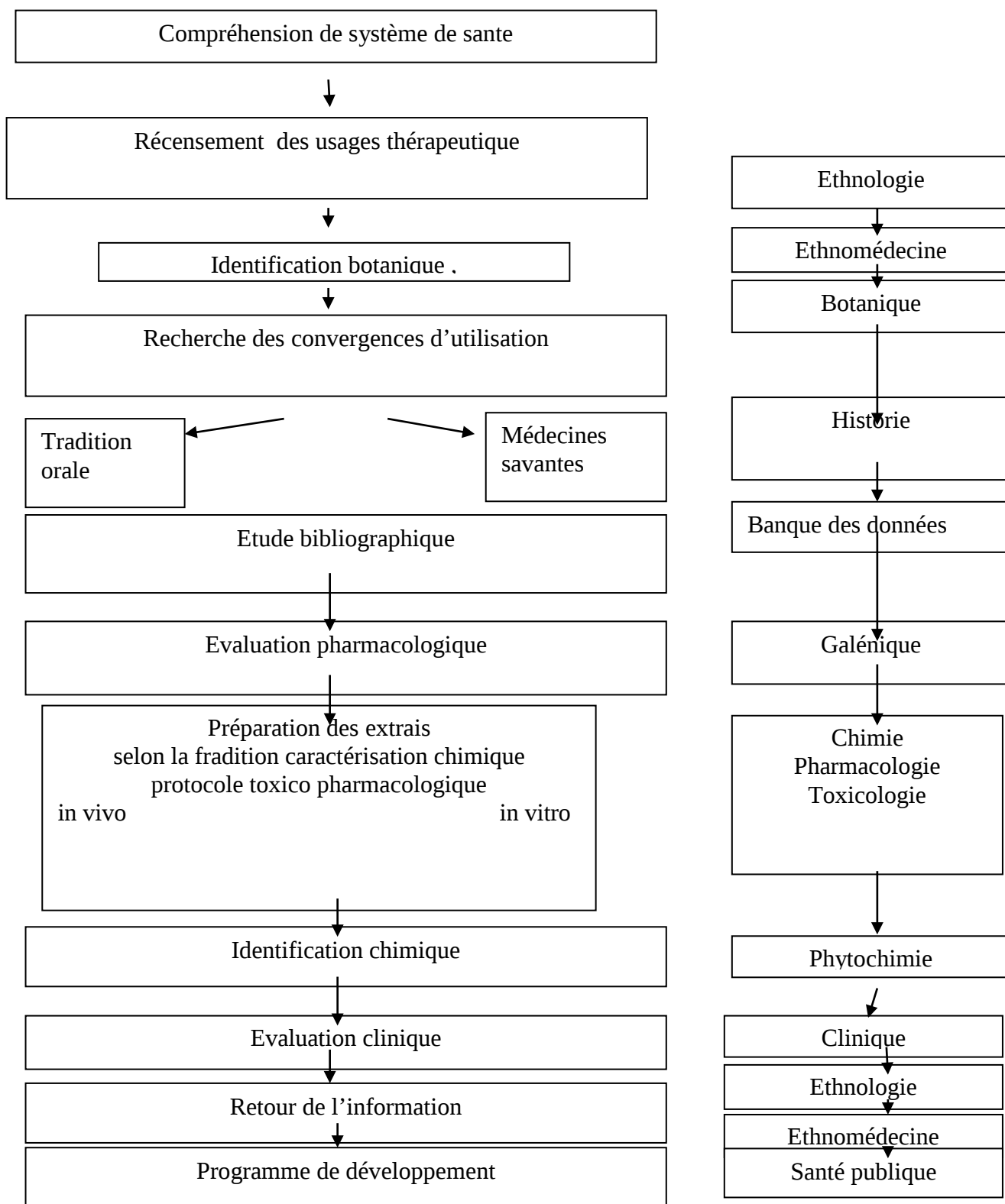
Malgré le recours continu à la médecine traditionnelle au fil des siècles, l'histoire de son utilisation réglementée est relativement récente. Dans de nombreux pays en effet – tant dans les pays développés que dans les pays en voie de développement – les remèdes de la médecine traditionnelle ne sont pas encore officiellement reconnus par la loi. Bien que plusieurs organisations nationales et régionales aient développé des modèles de réglementation à adopter, les systèmes réglementant les médicaments traditionnels doivent encore être plus largement adoptés. Parmi les quelques pays ayant pris très tôt des mesures régulant la production et l'utilisation de tels remèdes, il convient de citer l'Arabie Saoudite, le Brésil, la Chine, le Danemark, le Ghana, le Japon, la Norvège, la République de Corée, la Suisse ainsi que du moins pour ce qui est des médicaments de phytothérapie – les pays de l'Union européenne. (Lehmann, s. d.)

### **3.2.L'origine des produits naturels :**

Les médicaments traditionnels comprennent les médicaments à base de plantes – dont les substances actives consistent en des parties de plantes (drogues végétales), d'autres matières végétales (gommes, résines, exsudats...), des préparations à base de plantes (extraits, teintures...) ou des combinaisons de celles-ci – mais également des remèdes d'origine animale (propolis, gelée royale, venins de serpents...) ou minérale. (Lehmann, s. d.)

### **3.3.L'approche ethnopharmacologique dans la découverte de médicament :**

Le travail en ethnopharmacologie se déroule en deux étapes : un travail de terrain consistant d'une part à comprendre le système de la santé traditionnelle et d'autre part à recenser les substances d'origine végétale, animale ou minérale, utilisées à des fins thérapeutiques. Dans un deuxième temps, un travail de laboratoire ou de la recherche de l'activité biologique pour vérifier l'efficacité de ces remèdes traditionnels à l'aide d'outils scientifiques modernes (Schröder et al., 1996)



**Figure 1: méthodologie en enthopharmacologie**

### 3.4.L'impact des nouvelles méthodes de dépistage :

Plusieurs définitions du dépistage sont utilisées. Nous proposons celle d'Alan S. Morrison dans la seconde édition de son ouvrage «Screening in chronic disease»: le dépistage est «l'examen d'individus asymptomatiques pour déterminer leur probabilité d'avoir la condition qui fait l'objet du dépistage. Les individus dont la probabilité d'être atteints est suffisamment élevée sont ensuite soumis à des investigations diagnostiques complètes. Les individus avec la condition sont alors traités».

Il ressort de cette définition que le dépistage est un triple processus. Le premier a pour but de déterminer la probabilité qu'un individu présente une condition (le plus souvent, une maladie, mais aussi une condition prémorbide ou un facteur de risque). Le second processus vise à établir un diagnostic, et le troisième consiste à intervenir en cas de diagnostic positif. Cette intervention est le plus souvent curative (médicale ou chirurgicale), mais elle peut également viser une surveillance (par exemple: en répétant régulièrement le dosage d'un biomarqueur) (I. Guessous et al., 2010, p. 2)

**Tableau 4: dix critères de l'OMS pour un dépistage organisé**

Dix critères de l'OMS pour un dépistage organisé

- La maladie étudiée doit présenter un problème majeur de santé publique
- L'histoire naturelle de la maladie doit être connue
- Une technique diagnostique doit permettre de visualiser le stade précoce de la maladie
- Les résultats du traitement à un stade précoce de la maladie doivent être supérieurs à ceux obtenus à un stade avancé
- La sensibilité et la spécificité du test de dépistage doivent être optimales
- Le test de dépistage doit être acceptable pour la population
- Les moyens pour le diagnostic et le traitement des anomalies découvertes dans le cadre du dépistage doivent être acceptables
- Le test de dépistage doit pouvoir être répété à intervalle régulier si nécessaire
- Les nuisances physiques et psychologiques engendrées par le dépistage doivent être inférieures aux bénéfices attendus
- Le coût économique d'un programme de dépistage doit être compensé par les bénéfices attendus

### 3.5.Stratégie de découverte de principe actif :

Le médicament à base de plantes est un "complexe" de molécules, issu d'une ou plusieurs espèces végétales. De nombreuses formes galéniques sont aujourd'hui proposées, certaines plus innovantes que d'autres, laissant l'infusion originelle plus ou moins désuète. Pourtant ces changements de forme peuvent parfois cacher des modifications quant à l'action sur le métabolisme ou la biodisponibilité des principes actifs (Atkinson et al., s. d.-a, p. 17)

Les principes actifs C'est une molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'Homme ou l'animal. Le principe actif est contenu dans une drogue végétale ou une préparation à base de drogue végétale. Une drogue végétale en l'état ou sous forme de préparation est considérée comme un principe actif dans sa totalité, que ses composants ayant un effet thérapeutique soient connus ou non (Atkinson et al., s. d.-b, p. 38)

La drogue est donc la partie de la plante la plus riche en principe actif ; elle est issue de plantes fraîches ou desséchées, et utilisée à des fins thérapeutiques .Nous pouvons citer comme exemple de parties utilisées les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines ; et elles peuvent être gardées entières ou fragmentées. Dans certains cas rares la drogue est la plante entière(Atkinson et al., s. d.-a, p. 38). Pour laquelle sont utilisées les racines, les tiges et les feuilles ensembles. Enfin elle peut également être un produit d'excrétion retiré par incisions du végétal vivant n'ayant subi aucune opération galénique, Dans les médicaments à base de plantes le principe actif n'est pas forcément toujours connu(Atkinson et al., s. d.-a, p. 38)

### **3.6.Screening in\_silico depuis exploration de base de données:**

#### **3.6.1. Introduction:**

In silico est un terme qui signifie «assisté par ordinateur». L'expression a été inventée en 1989 comme une analogie avec le latin phrases in vivo, in vitro et in situ. Ainsi , la conception de médicaments in silico signifie une conception rationnelle par laquelle les médicaments sont conçu / découvert à l'aide de méthodes de calcul. Selon Kubinyi ,la plupart des drogues du passé ont été découverts par coïncidence ou par essais et erreurs, ou en d'autres termes, le hasard a joué un rôle important rôle dans la recherche de nouveaux médicaments.(Vu et al., s. d., p. 3)

#### **3.6.2. Criblage à haut débit comme moyen robuste de travail dans la découverte de médicament :**

Ainsi, pour des raisons économiques (liées au coût très élevé du criblage à haut débit ou de la chimie combinatoire souvent impossible dans le milieu de la recherche et dans les petites compagnies) et, pour des raisons scientifiques (liées à l'augmentation croissante du nombre de cibles, et notamment les cibles 3D, à la taille des bibliothèques chimique, à l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, à une meilleure prédiction des interactions protéineligand et aux progrès réalisés en informatique), une nouvelle méthodologie présentant un réel gain en temps et en argent, le CVHD, a été développée.(Ghemtio, s. d.-a, p. 22)

Le CVHD est une technique informatique utilisée en recherche dans le domaine de la conception des médicaments. Il consiste en un parcours test sur de larges librairies de molécules chimiques pour en sélectionner celles qui ont le plus de chances de se transformer en médicaments. Le CVHD est le fruit des avancées scientifiques dans les domaines de la modélisation moléculaire, la chimie combinatoire et la biologie moléculaire.(Ghemtio, s. d.-b, p. 24)

### **3.6.3. L'informatique dans la découverte de médicaments :**

L'informaticien essaie d'assister le biologiste dans l'organisation des résultats et la mise en concordance d'observations scientifiques distinctes, qui lui permettent d'émettre une hypothèse et de la valider sur de grands ensembles de données. Elle consiste notamment à constituer de gigantesques bases de données, à permettre la recherche d'informations (« data mining ») et la mise en évidence de « voisinage » à partir des connaissances scientifiques publiées et de banques de données spécialisées (M. Franck, 1999, p. 34)

Par ailleurs, la découverte des séquences génomiques de plus en plus nombreuses suppose que soit rapidement assurées, par la constitution de bases de données « d'archives », la conservation et bien entendu la mise à jour des séquences, ainsi que le classement par niveaux de complexité croissants, des résultats de la démarche génomique d'ensemble (séquences, structures, fonctions, propriétés physiologiques, etc (M. Franck, 1999, p. 34)

## **4. La mécanique moléculaire :**

La mécanique moléculaire (MM) est basée sur un modèle mathématique d'une molécule comme un ensemble de billes (correspondant aux atomes) maintenues ensemble par des ressorts (correspondant aux liaisons) . Dans le cadre de ce modèle, l'énergie du la molécule change avec la géométrie parce que les ressorts résistent à l'étirement ou à la flexion loin d'une longueur ou d'un angle «naturel», et les balles résistent à être poussées trop près

ensemble. Le modèle mathématique est donc conceptuellement très proche de la sensation intuitive pour l'énergétique moléculaire que l'on obtient lors de la manipulation de modèles moléculaires de plastique ou de métal: le modèle résiste aux distorsions (il peut casser!) de la géométrie «naturelle» qui correspond aux longueurs et angles de liaison imposés par le fabricant, et en dans le cas des modèles de remplissage d'espace, les atomes ne peuvent pas être forcés de trop près l'un de l'autre. Le MM le modèle ignore clairement les électrons(Lewars, 2011, p. 46)

### 4.1.Principe :

Le principe du MM est d'exprimer l'énergie d'une molécule en fonction de sa résistance à l'étirement des liaisons, à la flexion des liaisons et à l'encombrement des atomes, et à l'utilisation cette équation d'énergie pour trouver les longueurs de liaison, les angles et les dièdres correspondant à la géométrie à énergie minimale - ou plus précisément, aux différents potentiels possibles minima de surface d'énergie(Lewars, 2011, p. 46)

En d'autres termes, MM utilise un concept modèle mécanique d'une molécule pour trouver sa géométrie d'énergie minimale (pour flexible molécules, les géométries des différents conformères). La forme du mathématique l'expression de l'énergie et de ses paramètres constituent un champ de force, et les méthodes de mécanique moléculaire sont parfois appelées méthodes de champ de force(Lewars, 2011, p. 46)

### 4.2.Le champ de Force :

Le champ de force est une expression que la mécanique moléculaire a empruntée à la spectroscopie vibrationnelle, en modifiant légèrement sa signification(TABET, 2014, p. 36)

$$E(stérique) = E(totale) = E(l) + E(\theta) + E(\phi) + E(vends) + E(e) \dots \quad (1)$$

### 4.3.Les différents termes énergétiques d'un champ de force :

L'énergie d'un champ de force se divise en deux termes d'énergie :

- Energie intermoléculaire comprenne : élongation de liaison, l'angle de valence, et termes de torsion, et termes d'impropre.
- Energié intramoléculaire comprenne : énergie d'interaction de Vdw, énergie d'interaction électrostatique.

### 4.4.Energie intermoléculaire (termes liés) :

Les termes Vintermoléculaires sont la somme des  $V$  élongation (énergie de liaisons covalentes),  $V$ courbure (énergie d'angles de valences),  $V$ Torsion (énergie de Torsion) et  $V$ croisé (énergie impropres) Impliquant des atomes reliés par des Liaisons explicites (Draou Mohamed Ismail, 2020, p. 14)

### 4.4.1. Energie d'élongation :

La variation d'énergie potentielle résultante de l'élongation des liaisons a la forme d'une fonction de Hooke : (TABET, 2014)

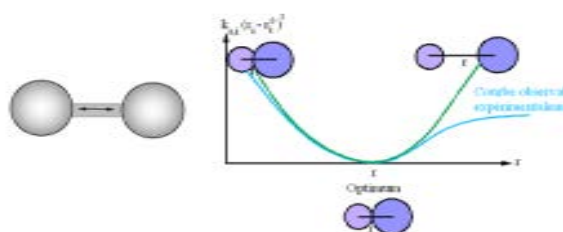


Figure 2: energie de déformation des liaisons

$$E(L) = \frac{1}{2} [K_1(L - L_0)^2] \quad (2)$$

Où :  $K_1$  = est la constante d'élongation ou constante de Hooke

$L_0$  = la longueur de la liaison de référence.

$L$  = la longueur de la liaison dans le modèle.

### 4.4.2. Energie de flexion :

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (TABET, 2014) Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

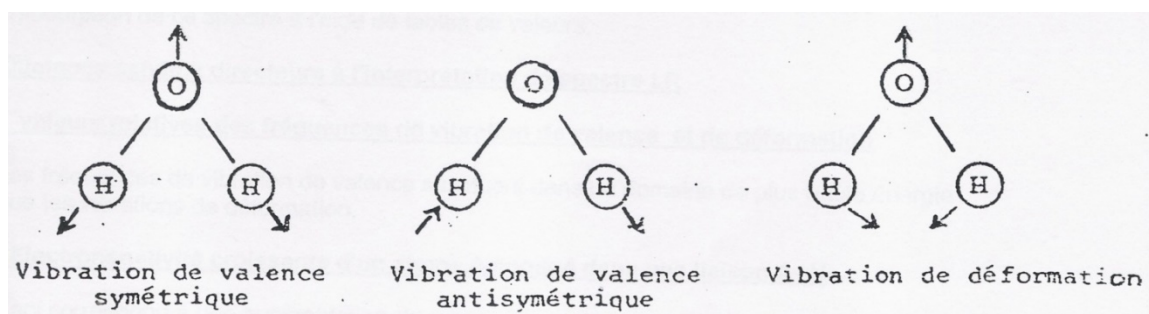


Figure 2; déformation des angles de valance

$$E(\theta) = \frac{1}{2} [K_1(-\theta_0)^2] \quad (3)$$

Ou :  $K_f$  = est la constante d'élongation ou constante de Hooke

$\theta_0$  = la longueur de la liaison de référence.

$\theta$  = la longueur de la liaison dans le modèle.

#### 4.4.3. Energie de torsion :

La torsion des angles dièdres pour 4 atomes coplanaires est décrite par une fonction périodique développée en série de Fourier (TABET, 2014) (figure 4)

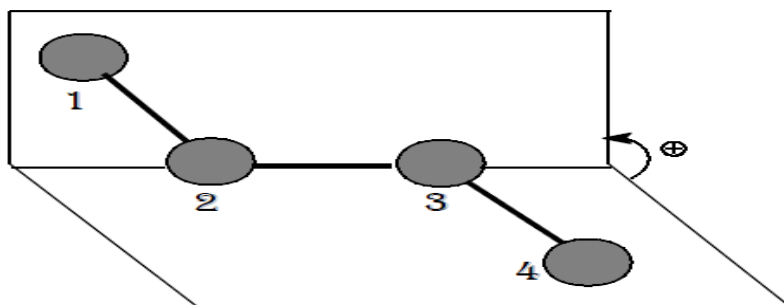


Figure 3 : Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.

L'évaluation de cette énergie  $E(\phi)$  se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(\phi) = \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos \phi) + V_2(1 - \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi)] \quad (4)$$

$V_1V_2V_3$  Sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.

#### 4.4.4. Termes d'impropres :

Ce terme permet de décrire les déformations hors du plan de certains atomes qui ne peuvent pas être décrits par les angles dièdres classiques (Draou Mohamed Ismail, 2020, p. 12)

$$E_{(imp)} = K_{\theta^i} (\theta_i - \theta_{i0})^2 \quad (5)$$

#### 4.5. Energie intramoléculaire (termes non liés) :

$$E(intra) = E(vend) + E(electro) \quad (6)$$

##### 4.5.1. Energie de Van der Waals :

Cette énergie concerne les atomes non liés entre eux et non liés à un atome commun. Elle se compose de deux parties, l'une répulsive et l'autre attractive, et peut être exprimée par l'équation suivante :(TABET, 2014)

$$E(vdw) = \epsilon^*[-C_1(r^*/r)^6 + C_2 \exp - C_3(r/r^*)] \quad (7)$$

$\epsilon^*$  : paramètre d'énergie qui caractérise la profondeur du puits de potentiel a la distance

$r^*$  : somme des rayons de VdW des atomes interagissants.

$r$  : distance interatomique.

$C_1, C_2, C_3$  : constantes du champ de force.

### 4.5.2. Energie électrostatique :

Les interactions électrostatiques peuvent, dans certains cas, prendre une importance considérable, en particulier dans le cas des molécules comportant deux ou plusieurs hétéroatomes Meyer et al ont proposé d'introduire un terme électrostatique même pour les hydrocarbures. IL peut s'exprimer à partir des charges atomiques ou des moments dipolaires de chaque liaison (TABET, 2014)

Dans le premier cas :

$$E(e) = \sum q_1. q_2/D. d_{12} \quad (8)$$

$D$ : constante diélectrique locale du milieu

$q_1 q_2$ : charges partielles atomiques des atomes 1,2

$d_{12}$ : distance interatomique.

Dans le deuxième :

$$E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r_{12}^3 \quad (9)$$

$r$ : distance entre les milieux des deux liaisons

$\mu_1 \mu_2$ : représentent respectivement les moments dipolaires des deux liaisons.

$X$ : l'angle entre les deux vecteurs moments.

$a_1 b_2$ : Angles formés respectivement entre  $\mu_1$  et  $r$  et  $\mu_2$  et  $r$

**Adjonction de termes croisés :**

L'ensemble des termes énergétiques répertoriés jusqu'ici représente des mouvements simples des atomes dans la molécule. Pour tenir compte des effets de couplages entre deux mouvements non indépendants, il est d'usage de rajouter un ou plusieurs termes supplémentaires d'interaction (*méthode semi empirique.pdf*, s. d., p. 12), Les plus couramment formulés sont :

Le terme d'élongation-flexion  $E(L, \theta)$  qui s'exprime par :

$$E(L, \theta) = K_{1f}(L - L_0)(\theta - \theta_0) \quad (10)$$

### 4.6. Les différents champs de force de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est devenue très demandée dans les systèmes biologiques. Les champs de force sont largement utilisés, c'est un paramètre très bien adapté pour les protéines, les acides nucléiques et leurs dérivés. Il est toutefois plus rare et plus difficile de trouver des outils appropriés à l'étude des plus petites molécules qui foisonnent le monde de la chimie. Parmi les champs de forces disponibles, MMFF94, CGENFF, OPLS et GAFF, ils se démarquent par le fait qu'ils sont conçus pour simuler des molécules organiques en solution (Draou Mohamed Ismail, 2020, p. 6)

#### 4.6.1. Merck Molecular Force Field (MMFF94)

Manque....

#### 4.6.2. Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS):

Des fonctions de potentiel intermoléculaire ont été développées pour être utilisées dans des simulations informatiques d'alcools liquides et d'autres molécules, avec des groupes hydroxyle. Les fonctions sont basées sur des travaux antérieurs pour les hydrocarbures liquides et ont nécessité l'introduction de quelques nouveaux paramètres. Optimisation des paramètres impliqués de complexes liés à l'hydrogène et simulations de Monte Carlo pour le méthanol liquide (William L. Jorgensen, 1985, p. 1)

#### 4.6.3. Generalized AMBER Force Field (GAFF) :

Manque....

### 5. Dynamique moléculaire :

La simulation de dynamique moléculaire est un outil qui permet l'étude de l'évolution du comportement dynamique de systèmes en fonction du temps. Cette méthode peut jouer un

rôle prédictif sur de nombreux phénomènes (interaction ligand-récepteur, diffusion de molécules, formation de structures biologiques complexes, etc...). Elle obéit à la loi de Boltzmann, ce qui implique que les états de haute énergie sont difficilement échantillonnés.

Cela signifie que les changements de conformation (le passage d'un puits de potentiel à un autre) sont rarement observés (ils sont d'ailleurs appelés "événements rares"). Le seul moyen d'augmenter la probabilité d'observer ces transitions est d'allonger autant que faire se peut le calcul, d'où l'intérêt de réaliser de longues simulations (Julien Diharce, 2015, p. 63)

### 5.1.Principe :

Dynamique moléculaire consiste à simuler par le calcul informatique l'évolution d'un système de particules au cours du temps. Ces simulations servent de modèles structuraux et dynamiques pour la compréhension ou la prédiction de résultats expérimentaux. Dans la pratique, cela revient concrètement à simuler le mouvement d'un groupe d'atomes dans le temps. Les simulations par dynamique moléculaire sont majoritairement utilisées pour étudier l'espace conformationnel des macromolécules biologiques ou des petites molécules chimiques. (Ghemtio, s. d.-b, p. 45)

Dans les simulations de dynamique moléculaire, l'énergie du système est la somme de l'énergie potentielle (calculée par les équations précédemment citées de modélisation moléculaire) et de l'énergie cinétique des atomes. (Julien Diharce, 2015, p. 64)

$$E_{\text{system}} = E_{\text{potentielle}} + E_{\text{cinétique}} \quad (11)$$

### 5.2.Les méthodes quantiques :

Développée au début du XXème siècle par un ensemble de scientifique (Heisenberg, de Broglie, Einstein, Bohr,...), la mécanique quantique est à ce jour la théorie la plus aboutie sur l'infiniment petit. Son application à la chimie est basée sur l'équation de Schrödinger, ici écrite dans l'approximation de Born et Oppenheimer (les noyaux atomiques sont considérés fixes comparés aux mouvements des électrons), pour un système de N électrons et A noyaux. (Julien Diharce, 2015, p. 76)

### 5.3.Méthodes semi-empiriques :

Une méthode semi-empirique est une méthode dans laquelle une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs

expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétrée par comparaison avec des références). En générale toutes ces méthodes sont très précises pour des familles de produits données voisines de celles utilisées pour la paramétrisation.

Les méthodes semi-empiriques ne considérant que les électrons de la couche de valence ; les électrons des couches internes sont inclus dans le cœur nucléaire. (Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.4.CNDO :

(Complète Neglect of Differential Overlap/version 2) 1ere méthode semi empirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund. (Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.5.INDO :

(Intermediate Neglect of Differential Overlap) proposée par Pople Beveridge et Dobosh en 1967. Elle permet de distinguer entre les états Singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange. (Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.6.MINDO :

Proposée par Bingham, Dewar et Lo en 1975. • Parametisation effectuée en se référant aux résultats expérimentaux et non pas aux résultats ab-initio, de plus l'algorithme d'optimisation utilise est très efficace (Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.7.MNDO :

(Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. Méthodes basée sur l'approximation **NDDO** (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués. (Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.8.AM 1 :

(Austrin Model 1) Proposée par Dewar en 1985. Il a tente de corriger les défauts de MNDO. (Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.9.PM 3 :

(Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989. Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles.(Bouchareb née Lebbad, 2011)

### 5.10. Méthode *ab-initio* :

Les méthodes *ab initio* sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont rigoureusement calculées et il n'y a pas d'approximation à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation OM-CLO, dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie (Bouchareb née Lebbad, 2011, p. 14)

### 5.11. Calcul Hartree Fock :

L'approximation de Hartree-Fock est une méthode couramment utilisée dans les méthodes de chimie quantique, et constitue souvent la première étape de tout calcul *ab initio*. Elle sert, la plupart du temps, de point de départ aux méthodes plus avancées qui ont été développées par la suite, souvent nommées méthodes post-Hartree-Fock. L'idée principale de cette méthode est de remplacer le problème poly-électronique par un problème à un électron, celui-ci étant alors soumis au champ moyen créé par les noyaux et autres électrons(Thibault, 2014, p. 37)

### 5.12. Quantum Monte Carlo (QMC):

Le QMC est une technique qui donne des résultats très précis même pour des systèmes à forte corrélation électronique. En dépit d'un coût computationnel élevé, ses atouts restent l'allure polynomiale  $N^4$  en fonction de la taille ( $N$ ) du système et une très efficace parallélisation algorithmique .(Dagrada, s. d., p. 6)

## 6. Docking moléculaire Nouvel outil pour la découverte de médicaments :

### 6.1.La théorie du Docking :

Le docking est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés composant la structure d'une protéine. Il se déroule en deux étapes distinctes : dans un premier temps une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine, puis dans un second temps, une étape d'évaluation des interactions énergétiques potentielles entre le ligand et la

protéine. Les méthodes utilisées pour ces deux étapes diffèrent en fonction du programme de docking utilisé. (François, 2014, p. 32)

### 6.2.Introduction :

Dans les années 1980, des technologies de criblage haut débit (High-Throughput Screening ou HTS) ont été développées dans le but de trouver des nouvelles molécules ayant des activités potentielles sur des cibles d'intérêt thérapeutiques majeures. Cependant, le nombre de cibles identifiées et le nombre de molécules chimiques à tester dans les banques de données augmentent continuellement, ce qui a pour conséquence une diminution de l'efficacité de la méthode, accompagnée d'une augmentation des coûts. Le faible taux d'identification de hits par rapport aux coûts de la méthode a conduit à la fin des années 1990 au développement des méthodes informatiques permettant de ne sélectionner qu'une partie de la base de données enrichie en molécules susceptibles d'interagir avec la cible protéique. Ces méthodes ont été dans un premier temps basées sur la structure des ligands ayant une activité biologique (approches de type pharmacophore et QSAR), en absence d'un nombre significatif de structures protéiques dans la PDB. Avec l'augmentation continue du nombre de ces structures, l'approche de type docking a été de plus en plus utilisée. L'application de ces techniques sur des chimiothèques de taille est appelé criblage virtuel ("virtual screening").(François, 2014, p. 31)

### 6.3.Méthodologie de Docking :

Le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en oeuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales mentionnées ci-dessus. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée.(Grosdidier, s. d., p. 17)

### 6.4.Les algorithmes utilisés en Docking moléculaire :

Un algorithme est une méthode utilisée pour résoudre un problème particulier dont on est sûr qu'elle trouve toujours une réponse en un temps d'exécution fini. Ils ont été conçus pour rechercher de façon objective, rapide et efficace les modes d'association récepteur ligand les plus favorables (GHADHAB, 2020, p. 43)

Il existe trois types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand :

### 6.4.1. Méthodes systématiques :

Le principe général est de couper le ligand en fragments rigides et flexibles. Dans un premier lieu, un ou plusieurs fragments qui doivent être rigides sont placés au sein du site actif et donc mis en interaction avec la cible, puis le ligand est reconstruit en plaçant les fragments flexibles d'une manière successive tout en exploitant les angles de torsion.

Des programmes comme FlexX, Surflex et Dock utilisent cette approche qui permet notamment un criblage rapide de vastes **chimiothèques de molécules**. (GHADHAB, 2020, p. 43)

### 6.4.2. Méthode stochastique (génétique) :

L'approche stochastique est plus précise, à partir d'une position initiale aléatoire, à l'extérieur du site actif, le ligand considéré dans son entier explore le site actif étudié par la répétition successive de mouvements et d'évaluations de l'interaction ligand-récepteur. Ces techniques sont plus lentes que la méthode systématique mais prennent mieux en considération la flexibilité du ligand et permettent l'exploration de régions plus vastes. Dans cette catégorie, nous pouvons citer **GOLD** et **Auto Dock**(GHADHAB, 2020, p. 44)

### 6.4.3. Méthodes de Simulation :

Les méthodes de simulation sont basées sur la résolution des équations du mouvement de Newton. Elles comprennent notamment les techniques de dynamique moléculaire et des algorithmes de minimisation. Les premières ne sont jamais utilisées pour générer de la flexibilité sur le ligand car elles demandent un temps de calcul non compatible avec la gestion de bases de molécules. Les secondes en revanche sont parfois utilisées dans les programmes de Docking, en complément d'un autre algorithme de recherche, afin d'atteindre une conformation de basse énergie(GHADHAB, 2020, p. 44)

L'étape d'échantillonnage a pour fonction de générer un ensemble de poses d'un ligand à la surface (circonscrite ou non) d'une protéine. Trois catégories de docking peuvent être établies selon la manière dont la flexibilité des molécules est traitée au cours de l'échantillonnage :

### 6.5.Le docking rigide :

Au cours duquel la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides. Ainsi, seuls les degrés de liberté translationnels et rotationnels du ligand relativement au récepteur sont explorés. Cette simplification s'apparente à considérer un modèle de liaison de type "serrure-clé" où ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels suite à leur interaction. Le docking rigide est généralement employé pour l'amarrage entre deux macromolécules (docking protéine-protéine ou protéine/acide nucléique structuré) pour lesquelles les degrés de liberté sont trop importants pour réaliser un échantillonnage conformationnel efficace dans des temps de calculs raisonnables.(Nicolas, s. d., p. 40)

### 6.6.Le docking semi-flexible :

Où seule la flexibilité du ligand est traitée, le récepteur restant rigide. Ainsi, l'échantillonnage des degrés de liberté du ligand s'ajoutent aux explorations translationnelles et rotationnelles. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand.(Nicolas, s. d., p. 41)

### 6.7.Le docking flexible :

Qui considère à la fois la flexibilité du ligand et du récepteur. Les degrés de liberté conformationnels de ce dernier peuvent être limités à certaines chaînes latérales ou bien considérés également des mouvements plus larges impliquant par exemple les différents arrangements possibles entre domaines d'une protéine. Ce type de docking représente une approche plus réaliste en considérant des modèles de liaison du ligand au récepteur de type "ajustement induit" et/ou "sélection conformationnelle". En revanche, l'exploration de l'ensemble des degrés de liberté du ligand et du récepteur implique des difficultés importantes liées au temps de calculs nécessaires pour exploiter le docking flexible efficacement.(Nicolas, s. d., p. 41)

**Remarque :** Les approches de docking semi-flexible ou flexible sont plus généralement appliquées à la modélisation d'interaction entre protéines et petites molécules. Les paragraphes qui suivent décrivent d'une manière non-exhaustive des stratégies généralement utilisées pour traiter la flexibilité du ligand et de la protéine.(Nicolas, s. d., p. 41)

### **6.8.Le score du Docking :**

De manière générale, les fonctions de score utilisées pour le docking donnent une estimation de l'affinité de liaison entre un ligand (L) et son récepteur (R). L'affinité peut être mesurée expérimentalement en déterminant la constante d'association à l'équilibre (K<sub>eq</sub>) qui représente le rapport des concentrations entre le complexe récepteur-ligand (RL) et les formes libres de R et L lorsque la réaction a atteint l'équilibre. Par ailleurs, la constante K<sub>eq</sub> est directement reliée à la variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG) qui peut aussi être décrite par les variations des contributions enthalpique (ΔH) et entropique (ΔS) : (Nicolas, s. d., p. 47)

$$\Delta G = RT \ln K_{eq} = \Delta H - T\Delta S \quad (12)$$

### **6.9.Les fonctions de score basées sur le champ de forces :**

Les fonctions d'un champ de force correspondent à des formalismes mathématiques qui intègrent ces paramètres et qui sont utilisés pour calculer plusieurs types d'énergie potentielle. AMBER (Weiner, Kollman, Nguyen, & Case, 1986) et CHARMM (Brooks, Bruccoleri, Olafson, States, Swaminathan, et al., 1983) sont deux exemples de champs de force très utilisés pour la modélisation de biomolécules comme les protéines ou les acides nucléiques.(Nicolas, s. d., p. 49)

Cette fonction de score, dont les paramètres sont dérivés d'AMBER, estime une énergie de liaison (E<sub>liaison</sub>) approximée par la somme d'énergies non-liées entre paires d'atomes du ligand et de la protéine : une énergie de van der Waals (E<sub>vdw</sub>) et une énergie électrostatique (E<sub>elec</sub>)(Nicolas, s. d., p. 47) :

$$\Delta G = E_{vdw} + E_{elec} \quad (13)$$

Avec :

$$E_{vdw} = \sum_{i=1}^{ligand} \sum_{j=1}^{protien} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (14)$$

Avec :

$$E_{elec} = \sum_{i=1}^{ligand} \sum_{j=1}^{protien} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} \quad (15)$$

### **6.9.1. Les fonctions de score empiriques :**

Les fonctions de score empiriques estiment l'affinité de liaison  $\Delta G$  entre un couple récepteur-ligand sur la base d'un ensemble de descripteurs énergétiques  $\Delta G_i$ , chacun étant pondéré par un coefficient  $W_i$  (Nicolas, s. d., p. 51) :

$$\Delta G = \sum w_i \times \Delta G_i \quad (16)$$

### **6.9.2. Les fonctions de score basées sur la connaissance :**

Les fonctions de score à potentiels statistiques sont basées sur une idée de la mécanique statistique permettant de dériver des potentiels de forces moyennes à partir de distributions de mesures observées entre paires d'atomes. (Nicolas, s. d., p. 52)

Leur formulation générale où  $\Delta G$  correspond à la somme des forces potentielles  $A$  entre les paires d'atomes  $i$  et  $j$  du ligand et de la protéine, respectivement. La force potentielle entre paire d'atomes  $i$  et  $j$  se calcule comme suit :

$$\Delta G = \sum_{i=1}^{\text{ligand}} \sum_{j=1}^{\text{protien}} A_{ij}(r) \quad (17)$$

Avec :

$$A_{ij} = kT \ln \left( \frac{p_{ij}(r)}{p_{ref}^{ij}} \right) \quad (18)$$

Avec :

$k$  la constante de Boltzmann,  $T$  la température,  $p_{ij}$  la densité de distribution des distances  $r$  séparant les atomes  $i$  et  $j$ , et  $p_{ref}^{ij}$  une densité des distributions des distances  $r$  séparant la même paire d'atomes dans un état de référence où l'énergie d'interaction de la paire est supposée être nulle. Les distributions de distances entre différentes paires d'atomes sont obtenues à partir de structures 50 de complexes résolus expérimentalement (Nicolas, s. d., p. 52)

### 6.9.3. Les fonctions de score par consensus (ensemble) :

De nombreuses fonctions de score ont été développées, mais aucune n'est universellement applicable. Certaines auront en effet de bonnes performances sur un ensemble de protéines apparentées à celles faisant partie du jeu d'entraînement utilisé pour calibrer leurs paramètres mais seront moins adaptées pour des protéines présentant des propriétés physico-chimiques différentes. De plus, chaque fonction de score possède ses propres avantages et inconvénients au regard du modèle formulé pour décrire le processus d'association d'un ligand à son récepteur.(Nicolas, s. d., p. 54)

### 6.10. Les programmes de Docking les plus populaires :

La plupart des programmes de docking permettent d'ajouter des contraintes pour répondre à des problèmes spécifiques. Ces contraintes peuvent être de plusieurs types, comme par exemple favoriser les conformations formant une liaison hydrogène avec un atome donné ou encore celles se rapprochant d'une solution connue (complexe résolu expérimentalement).(François, 2014, p. 32)

La plupart de ces programmes permet d'ajouter des contraintes seulement sur la distance entre des atomes de la protéine et du ligand ou sur les liaisons hydrogène entre la protéine et le ligand.(François, 2014, p. 32)

**GOLD :** Le programme commercial de docking GOLD développé par "Cambridge Crystallographic Data Center" utilise un algorithme génétique. Un algorithme génétique est un algorithme de type évolutionniste qui s'inspire du processus d'évolution, pour améliorer itérativement les solutions.(François, 2014, p. 32)

**Glide :** Le programme commercial de docking Glide développé par la société Schrödinger utilise un algorithme de docking ayant pour principe une élimination rapide de nombreuses conformations du ligand dont les interactions avec la protéine ne sont pas favorables.(Nicolas, s. d., p. 35)

**AutoDock :** Le programme de docking libre de droit AutoDock développé par le groupe de Arthur J. Olson au "Scripps Research Institute" est basé sur un algorithme génétique, comme GOLD.(Nicolas, s. d., p. 38)

**AutoDock Vina :** AutoDock Vina est un programme de docking dérivé d'AutoDock comme son nom l'indique, qui a également été développé par le groupe de Arthur J. Olson au "Scripps Research Institute". Son principal objectif est l'augmentation de la vitesse d'exécution tout en conservant des résultats à la hauteur voire meilleurs qu'AutoDock. (François, 2014, p. 39)

**FlexX**

### **6.11. Exemple d'application du docking moléculaire pour la découverte de médicament :**

Après l'identification des récepteurs impliqués dans l'apparition d'une maladie. Les chercheurs parviennent à développer des composés capables d'avoir une action sur la cible, afin d'arrêter le processus pathologique. (Kettani, s. d., p. 77)

L'une des principales étapes de développement d'un médicament est l'identification d'une ou de plusieurs cibles biologiques (généralement des protéines). Toutes les recherches se basent sur l'hypothèse que ces cibles sont liées à l'apparition d'une ou de plusieurs maladies. Ainsi, le développement d'un médicament aura des effets bénéfiques sur l'homme. Ces médicaments présentent moins de toxicité, et peuvent passer avec succès les étapes qui suivront pour la conception de médicaments spécifiques pour des maladies ciblées. Il est d'autant plus important de mettre en balance la pertinence de la cible biologique et les effets secondaires qui apparaîtront en conséquence de la modulation de son activité. (Kettani, s. d., p. 77)

### **6.12. Criblage par docking à haut débit :**

Le docking ou amarrage moléculaire à haut débit est une méthode qui consiste à prédire la conformation active et l'orientation relative de chacune des molécules sélectionnées par rapport à la cible d'intérêt.

Généralement, une analyse conformationnelle est menée sur le ligand pour le placer dans le site actif de la cible, de manière à générer les conformations les plus adaptées au docking (ex: ICM, Gold, LigandFit). Le docking génère plusieurs poses du ligand. Ces poses seront classées par ordre de probabilité décroissante d'affinité, laquelle affinité est prédite selon une fonction d'évaluation. Ceci permet de sélectionner les sites d'intérêt notable (les interactions avec le site de la protéine cible). (Kettani, s. d., p. 86)



### **6.13. Criblage virtuel basé sur la structure :**

Le VHTS basé sur la structure est considéré comme l'application la plus simple des algorithmes d'amarrage. Elle consiste à déterminer le mode de liaison de la cible protéique d'intérêt thérapeutique avec une base de données complète de composés existants ou virtuels. Les composés les plus prometteurs sont ensuite utilisés pour des tests expérimentaux (Kettani, s. d., p. 86)

### **6.14. Criblage virtuel « ligand-based » :**

Dans cette méthode, le criblage virtuel basé sur le ligand «ligand-based». Elle est utilisée lorsqu'au moins un ligand de la molécule cible est connu. Le principe de cette méthode est que les molécules similaires vont présenter des profils d'activité similaires. Cette similarité est mesurée par des propriétés communes utilisées par la suite comme descripteurs de similarité. (Kettani, s. d., p. 86)



## **CHAPITRE 2 : la mélatonine et les plantes médicinales**



## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

### 1. Introduction :

Malgré le développement de la science il reste toujours de grands problèmes de la santé auxquels la science n'as pas encore trouvé de solutions radicales ou bien qui reste liées à la thérapie médicamenteuses par molécule de synthèses qui ont beaucoup d'effet secondaires. Dans ce contexte la chimie des produits naturels intervient par le billet des molécules naturelles afin de répondre à plein de problèmes de santé. La spécialité Master Chimie des Produits Naturelles s'inscrit dans ce même contexte pour trouver des alternatif à une médecine conventionnelle et ceci à travers les produits d'origines naturels comme les plante médicinale. Dans notre projet de fin d'étude nous allons évoquer les problèmes de santé liée à la mélatonine et ses récepteurs.

Dans cette première partie nous allons répondre à des questionnements tel que c'est quoi la mélatonine ? C'est quoi sont rôle ? Quelle sont ces effets, et comment trouvé une combine entre l'ethnopharmacologie et les problèmes de santé liées aux récepteurs de mélatonine à travers la chimie computationnel

### 2. La Définition :

Découverte dans les années 50, la mélatonine est une hormone naturelle produite par notre organisme. Sa sécrétion est influencée par l'alternance du jour et de la nuit, et par des facteurs de l'environnement. En raison de ses propriétés pharmacologiques, on lui prête de nombreuses propriétés, dont certaines sont encore à explorer, comme des effets antioxydants, oncostatiques, antiviellissements, ou encore un rôle dans le système immunitaire.(Margot, 2017, p. 12)



**Figure 4 : la structure de la mélatonine la mélatonine**

La mélatonine, ou N-acetyl-5-methoxytryptamine, est composée d'une fonction amine branchée sur un cycle indole, dont les deux groupes fonctionnels sont déterminant pour la spécificité de reconnaissance, mais aussi pour ses propriétés amphiphiles, lui permettant à la fois de circuler dans le sang et de traverser les membranes, et pour son oxydation chimique La mélatonine est une neurohormone synthétisée au cours de la nuit principalement par la glande pinéale Sa production est contrôlée par la photopériode (la succession des jours et des nuits) grâce au noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus. (Gabriella , Samuel, Sibel, 2014, p. 1)



**Figure 5 : la glande pinéale**

### **3. La glande pinéale :**

ou épiphyse est une petite glande endocrine de l'épithalamus du cerveau des vertébrés, est un organe conique , mesurant environ 5 à 8 mm de longueur et 3 à 5 mm de largeur chez l'homme, À partir de la sérotonine, elle sécrète la mélatonine et joue donc, par l'intermédiaire de cette hormone, un rôle central dans la régulation des rythmes biologiques (veille/sommeil et saisonniers ) (Gabriella , Samuel, Sibel, 2014, p. 21)

### **4. La Présence dans le corps humain :**

Chez l'homme adulte, la production de mélatonine endogène nocturne est de 10 à 80 µg par nuit, et la concentration en mélatonine dans le sang est très variable ; elle s'étend de 50 à 200 pg/mL. La mélatonine a la particularité d'être à la fois hydrophile et lipophile, ce qui lui confère la possibilité de traverser différentes barrières cellulaires, notamment la barrière hémato-encéphalique après sa synthèse.(Margot, 2017, p. 15)

La mélatonine circulante est métabolisée principalement dans le foie (85%) par hydroxylation de l'hormone en position 6 grâce à des enzymes appartenant au groupe du cytochrome P450, puis elle subit une sulfoconjugaison ou une glucoconjugaison. Une petite partie de la mélatonine est également dégradée dans le cerveau (15%).(Margot, 2017, p. 19)

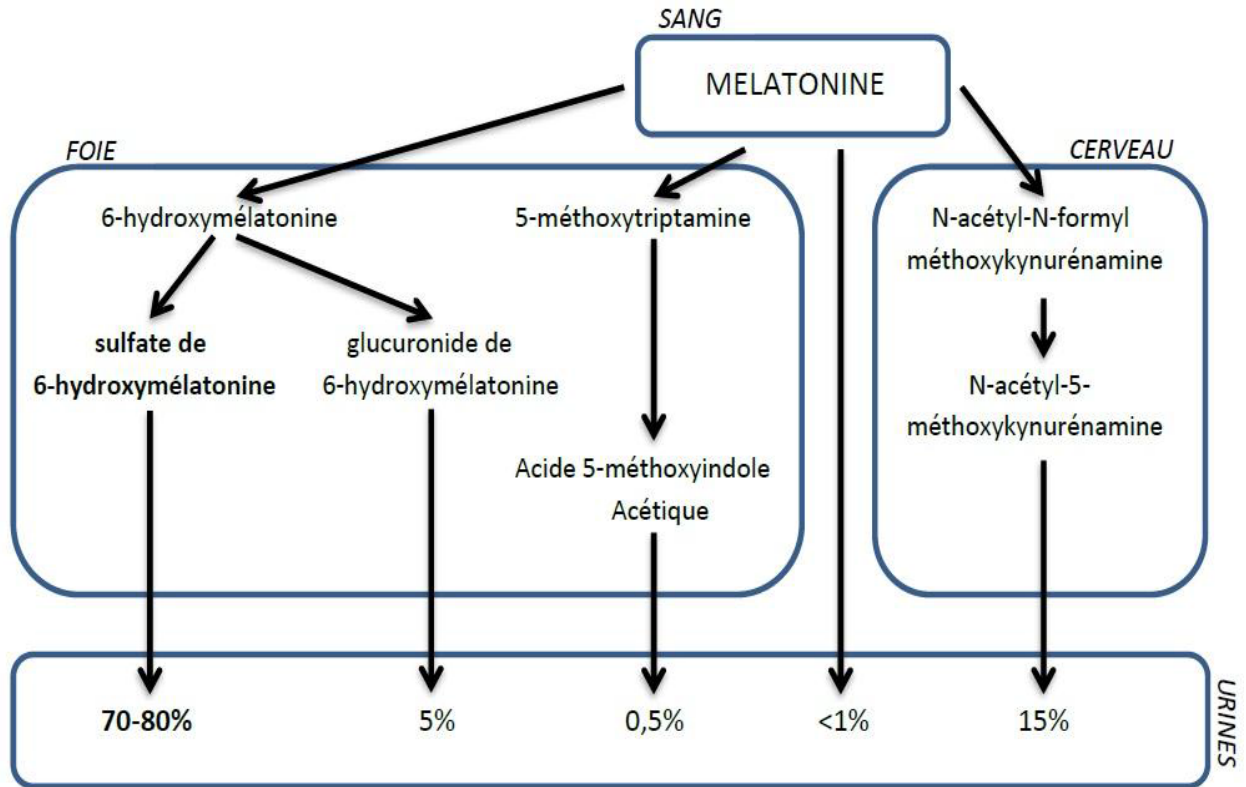


Figure 6: métabolisme de la mélatonine dans l'organisme

### 5. Les Facteurs qui influencent à la présence de mélatonine dans le corps humain :

#### 5.1.Facteur de la lumière :

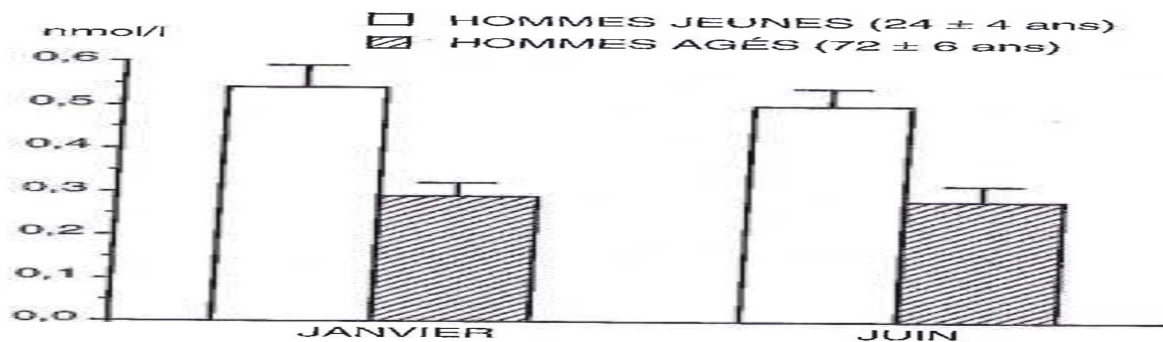
La production de la mélatonine est sous l'étroit contrôle de l'alternance lumière/obscurité qui s'exerce par l'intermédiaire du tractus rétino-hypothalamique. Elle est synthétisée et sécrétée pendant la période d'obscurité. Elle est bloquée par la lumière du jour.(Cazeaud, 2019, p. 22)

#### 5.2.Facteur alimentaire :

La mélatonine a pour précurseur le tryptophane qui est en grande partie apporté par l'alimentation. Il est dans logique de Le tryptophane est l'un des acides aminés (AA) le plus implique dans le contrôle du comportement alimentaire. Il est à l'origine de la mélatonine mais aussi de la sérotonine(Cazeaud, 2019, p. 27) C'est justement le cas lors de la prise d'un repas riche en glucides et faibles en protéines. Les aliments riches en tryptophane tels que les œufs, le poisson, les légumes secs, les volailles, les tomates par exemple, vont permettre une augmentation de la sécrétion de mélatonine.(Cazeaud, 2019, p. 27)

### 5.3. Facteur de l'âge :

Les concentrations plasmatiques de mélatonine ne sont pas stables au cours d'une vie, bien au contraire. Elles varient au fil du temps puisqu'elles seront élevées pendant la 1<sup>ère</sup> enfance puis elles vont diminuer pendant le développement jusqu'à l'âge adulte où elles se stabiliseront quelques années avant de devenir irrégulières et de diminuer année après année. Pour se donner une idée, vers l'âge de 60 ans la production de mélatonine a diminué de moitié comparé à celle produite à l'âge de 20 ans. (Cazeaud, 2019, p. 28)



**Figure 7: représentation de la concentration plasmatique de mélatonine en fonction de l'âge possédée. (Cazeaud, 2019, p. 36)**

### 6. Le rôle de la mélatonine dans le corps pour l'être humaine en générale :

Le rôle de la mélatonine dans l'homéostasie du corps humain n'est pas encore bien connu, néanmoins différentes études ont permis de mettre en évidence certaines actions physiologiques qu'elle

L'effet le plus connu de la mélatonine concerne la régulation des rythmes biologiques aussi bien à l'échelle de la saison qu'à l'échelle de la journée avec le rythme circadien. Néanmoins, elle possède également des rôles antimitotiques et antioxydants. La mélatonine peut piéger des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et activer les enzymes cytoprotectrices atténuant ou neutralisant ainsi le stress oxydatif et régulant le métabolisme cellulaire. De plus, la mélatonine est également impliquée par son interaction avec des récepteurs dans les fonctions cérébrales, immunitaires, gastro-intestinales, cardiovasculaires, rénales, osseuses et endocriniennes (Logez, s. d., p. 65)

Selon de récentes études, la mélatonine semble avoir un rôle dans la croissance cellulaire ainsi que dans l'immuno-modulation (Cazeaud, 2019, p. 39).

### **7. Les maladies les plus répondues liées à la mélatonine et son récepteur :**

#### **7.1.Sommeil et mélatonine :**

Après avoir vu en détails la mélatonine, considérée dans le langage courant comme «l'hormone du sommeil», intéressons-nous maintenant au sommeil et aux effets de cette hormone dans ce domaine(Cazeaud, 2019, p. 47)

Le sommeil pourrait se définir comme un état réversible (le différenciant ainsi du coma) de diminution des perceptions et des relations avec l'environnement. Il est soumis à diverses régulations, se produit activement et cycliquement par le cerveau tout en s'accompagnant de modifications du comportement, de l'activité cérébrale et du contrôle physiologique.(Cazeaud, 2019, p. 47)

#### **7.2.Le trouble dépressif majeur:**

Reste le trouble mental le plus répandu aux États-Unis et est la principale cause d'incapacité, touchant environ 100 millions d'adultes dans le monde ,Le trouble se caractérise par une constellation de symptômes qui affectent l'humeur, l'anxiété, la neurochimie(Jiabei, 2015, p. 9)

#### **7.3.Alzheimer :**

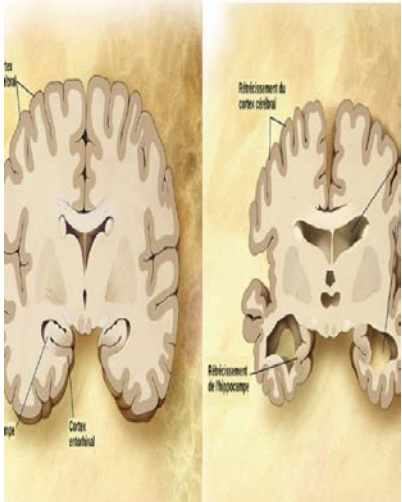
La clinique la signification des récepteurs de la mélatonine dans la démence est fortement corroborée par l'histologie post-mortemétudes dans l'hippocampe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer montrant une augmentation de la MT1 et une diminution Immunoréactivité des récepteurs MT2

Un antagoniste des récepteurs de la mélatonine peut conduire à des améliorations des tâches basées sur la mémoire et peut être utile dans un rôle prophylactique ou thérapeutique chez les patients présentant des signes de la maladie d'Alzheimer. (Jiabei, 2015, p. 10)

### 7.4. La neuroprotecteur :

La mélatonine a un grand rôle dans la protection des humains contre les maladies suivantes :

**Tableau 5: la relation entre les maladies neurovégétatives(Jiabei, 2015, p. 12)**

| Les maladies | l'apoptose :                                                                                                                                                                                 | la neuro dégénérescence :                                                          | Maladie de Huntington:                                                                             |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | L'apoptose est un processus de mort cellulaire physiologique dont la dérégulation semble être impliquée dans de nombreuses pathologies, notamment dans les maladies neurodégénératives (MND) |  | la mélatonine ralentit la progression de la maladie et bloque la mort des cellules mitochondriales |

### 7.5. La relation entre la mélatonine et les déférences types de cancer:

Chez l'homme, la concentration sérique nocturne de mélatonine endogène est inversement associée avec le risque de cancer du sein, du poumon et du col de l'utérus . Le traitement à la mélatonine améliore l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancers du poumon, du sein, du tractus gastro-intestinal, de la tête et du cou.(Jiabei, 2015, p. 13)

## 8. La synthèse de la mélatonine :

Un seul organe est responsable de la production sanguine de mélatonine. Il s'agit de la glande pinéale qui, à partir du tryptophane, va produire de la mélatonine. Ce tryptophane est capté directement dans le sang puisque la glande pinéale est située en dehors de la BHE (barrière hémato-encéphalique) (Cazeaud, 2019, p. 16).

Dans un premier temps, le tryptophane est converti en 5-Hydroxytryptophane grâce à l'action d'une tryptophane-hydroxylase. Puis ce 5-Hydroxytryptophane va subir une décarboxylation par l'action de la L-aromatique amino-acide-décarboxylase ce qui entraînera la production de la sérotonine (5-Hydroxytryptamine). Pour aboutir à la production de

mélatonine, la sérotonine va subir deux réactions enzymatiques impliquant deux enzymes clés : tout d'abord il y a une N-acétylation par la N-acétyltransférase (NAT ou 5-HT Nacétylase) ce qui donnera la N-acétylsérotonine. La NAT est une enzyme clé permettant de contrôler la vitesse de synthèse de l'hormone. Ensuite il y a un transfert d'un groupement méthyle de la S-adénosylméthionine sur le groupe 5-hydroxy de la N-acétylsérotonine par l'action d'une hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT). (Cazeaud, 2019, p. 19)

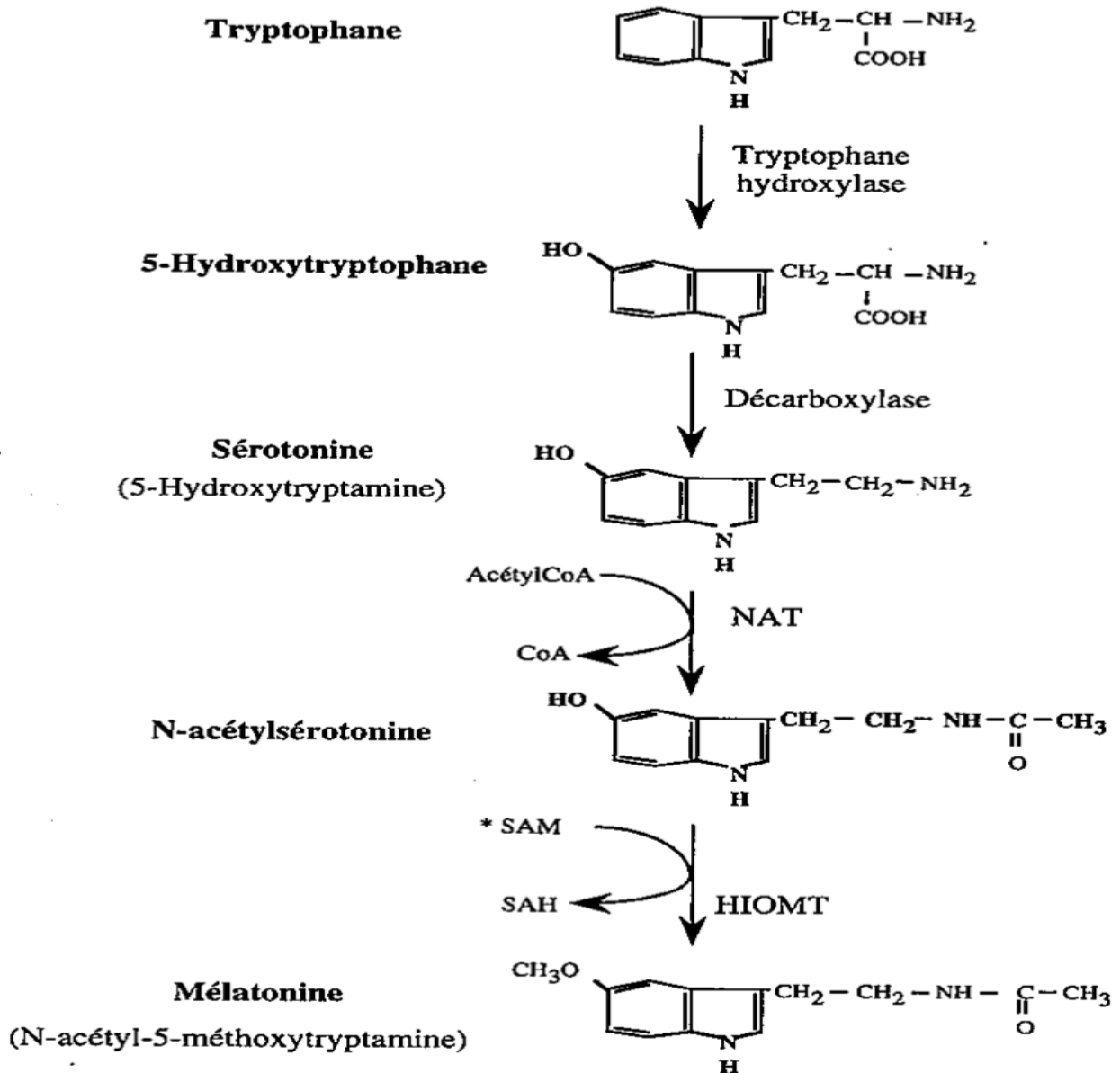


Figure 8: la biosynthèse de la mélatonine

### 9. Les récepteurs de mélatonine :

Nos connaissances sur les sites et les mécanismes d'action de la mélatonine se sont beaucoup développées au cours des 20 dernières années bien que beaucoup d'interrogations subsistent encore. La mélatonine a été isolée en 1958 par le groupe de Lerner, mais ce n'est qu'à partir de 1987, avec la mise au point d'un agoniste iodé, la 2-125I-mélatonine, que les premiers sites de liaison de haute affinité ont pu être détectés dans le cerveau de rat (Schuster, 2007a, p. 2) En 1994, deux sous-types de récepteurs de la mélatonine de haute affinité appelés MT1 et MT2 ont été clonés chez les Mammifères, y compris chez l'Homme (Schuster, 2007b, p. 2)

Deux isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur MT1 ont également été isolés chez le Mouton. Il est à noter que les récepteurs MT2 ne sont pas fonctionnels chez les hamsters sibériens et dorés en raison de la présence de mutations non-sens (arrêt prématuré de la traduction protéique). (Schuster, 2007b, p. 2)

Les récepteurs MT1 et MT2 sont des récepteurs de 350 à 365 acides aminés couplés à des protéines G. Leur structure est donc classiquement constituée de sept domaines transmembranaires reliés entre eux par des boucles intracellulaires et extracellulaires. Les récepteurs de la mélatonine partagent une homologie de séquence en acides aminés de 60 % et sont considérés comme des sous-types uniques en raison de leur structure moléculaire et leur localisation chromosomique distincte (Schuster, 2007a, p. 2)

### **10. Ses effets thérapeutiques :**

Un des effets les plus connus de l'activation des récepteurs MT1 et MT2 par la mélatonine concerne la régulation des rythmes biologiques, particulièrement le cycle circadien. Les dysfonctionnements dans la signalisation de la mélatonine provoquent des dérèglements physiologiques et entraînent notamment des troubles du sommeil et des phénomènes de dépression. Ils sont également impliqués dans des physiopathologies au niveau des systèmes cardiovasculaires, immunitaires, inflammatoires... (Logez, s. d., p. 119)

### **11. Plantes médicinales et la mélatonine :**

Une plante dite médicinale est une plante qui a des propriétés thérapeutiques c'est-à-dire contient une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques, ou comme précurseurs dans la synthèse des drogues utiles

En raison d'une conscience croissante des effets secondaires négatifs par les drogues modernes, beaucoup cherchent les remèdes normaux sans effets secondaires, et bien sur avec un cout moins élevé que la médecine conventionnelle. et tant données que tout les chercheurs n'ont pa encoure trouvé jusqu'à maintenant des solutions a base naturelles pour les maladies dans la mélatonine est responsable dons le corps humain et pour cette résant la ont c'est refaire a une étude ethnopharmacologie cette étude consiste a faire une enquête sur des perssone de déférent l'age et culture aussi que les arboriste et les médecines de la médecine alternative a l'interiere de payé et a l'exterieure , et ont fine de compt ont trouvé ces plante qui les suites :

### 11.1. Ail *Allium ursinum* :

|                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| <b>Nom scientifique :</b> | <i>Allium ursinum</i> |
| <b>Nom communs :</b>      | Ail                   |
| <b>Nom Arabe :</b>        | الثوم                 |
| <b>Classe</b>             | Liliopsid             |
| <b>Famille :</b>          | Laliaceae             |
| <b>Genre :</b>            | <i>Allium</i>         |

(Atkinson et al., s. d.-b, p. 27)



**Figure 9: image montre la structure de la plante(Grade, 2019)**



**Figure 10: bulbe d'Allium(Atkinson et al., s. d.-a)**

### Description général d'*Allium ursinum* :

Le genre *Allium* regroupe des plantes monocotylédones de la famille Amaryllidacées (ou liliacées), qui comporte environ 700 espèces connues. Parmi les espèces sauvages on peut citer l'ail des ours *Allium ursinum* des sous bois frais. C'est un genre important dans l'alimentation humaine qui comprend de nombreuses plantes alimentaires, condimentaires et médicinales C'est à ce genre qu'appartiennent l'oignon, l'ail et plus particulièrement l'ail des champs qui comporte l'ail des ours (*Allium ursinum*)(Grade, 2019, p. 15)

### Composants phytochimique de *Allium ursinum* : (Grade, 2019, p. 18)

| La plante | La composition chimique             | CID      |
|-----------|-------------------------------------|----------|
| Ail       | 2-Propanethiol                      | 6364     |
|           | Dipropyl sulfide                    | 8118     |
|           | Diallyl sulfide                     | 11617    |
|           | Dimethyl disulfide                  | 12232    |
|           | Diallyl disulfide                   | 16590    |
|           | Allyl propyl disulfide              | 16591    |
|           | Dimethyl trisulfide                 | 19310    |
|           | Dipropyl trisulfide                 | 22383    |
|           | 2-Methylpentanal                    | 31245    |
|           | 2,3-Dimethylthiophene               | 34295    |
|           | Allyl methyl disulfide              | 62434    |
|           | Allyl methyl sulfide                | 66282    |
|           | (2E)-hexenal                        | 5281168  |
|           | trans-Propenyl propyl               | 5320722  |
|           | disulfide                           | 5352690  |
|           | Methyl trans-1-propenyl             | 5352907  |
|           | Trisulfide                          | 53522908 |
|           | (E)-1-propenyl-2-propenyl disulfide | 6164465  |
|           | Methyl cis-1-propenyl disulfide     |          |

### 11.2. Le céleri (*Apium gravelons*) :

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| Noms vernaculaires | céleri                 |
| Nom scientifique   | <i>Apium gravelons</i> |
| Nom arabe :        | كرافس                  |
| Famille            | Apiaceae               |
| Genre              | <i>Apium</i>           |



Figure 11: les graines de *Apium gravelons* (AZdia, Tayeb pacha, 2016)



Figure 12: les tiges de *Apium gravelons* (Azdia, Tayeb pacha, 2016)

#### Description générale d'*apium gravelons* :

*Apium graveolens* L. communément appelé céleri appartient à la famille des Apiaceae. Les feuilles et les racines sont utilisées comme légumes ou épices. Les graines ont des propriétés alimentaires bien connues mais il a également des vertus médicinales. Elles contiennent une HE précieuse utilisée dans les industries du parfum et pharmaceutique. À notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée auparavant sur l'effet de cette HE sur des moisissures responsables des maladies de post-récolte des pommes (Lboumhamdi et al., s. d., p. 2)

### Composants phytochimique de Le céleri :

| La plante | La composition chimique        | CID      |
|-----------|--------------------------------|----------|
| Le céleri | 4Isopropylbenzaldehyde         | 326      |
|           | 2-Propanethiol                 | 6364     |
|           | Linalool                       | 6549     |
|           | AKOS015509754                  | 66166654 |
|           | alpha-Pinene                   | 6654     |
|           | Carvone                        | 7439     |
|           | Estragole                      | 8815     |
|           | Pentylbenzene                  | 10864    |
|           | Fenchone                       | 14525    |
|           | beta-Pinene                    | 14896    |
|           | Sabinene                       | 18818    |
|           | Limonene                       | 22311    |
|           | Dihydrocarvone                 | 24473    |
|           | Myrcene                        | 31253    |
|           | Butylphthalide                 | 61361    |
|           | beta-Eudesmol                  | 91457    |
|           | Pinocarvyl acetate             | 102553   |
|           | beta-Selinene                  | 442393   |
|           | Anethole                       | 637563   |
|           | Caryophyllene oxide            | 1742210  |
|           | Senkyunolide A                 | 3085257  |
|           | Isocaryophyllene               | 5281522  |
|           | alpha-Selinene                 | 10856614 |
|           | trans-p-2,8-Menthadien-1-ol    | 12618691 |
|           | (+)-trans-Limonene 1,2-epoxide | 53713586 |

### 11.3. Camomille sauvage :

|                    |                                |
|--------------------|--------------------------------|
| Nom vernaculaire : | camomille sauvage              |
| Nom scientifique : | <i>Matricaria chamomilla</i> L |
| Nom arabe :        | البابونج البري                 |
| Ordre              | Asterales                      |
| Famille            | Astéracées (Asteraceae)        |
| Genre              | <i>Matricaria</i>              |

(Dr.M.GHARBI, 2018, p. 35)



Figure 13: *matricaria chamomilla* l. (ghizlane, 2017)

#### Description générale de camomille sauvage :

*Matricaria chamomilla* L. est désignée par le Conseil de l'Europe comme un élément naturel source d'arômes alimentaires (catégorie N2). Cette catégorie indique que la camomille peut être ajoutée aux denrées alimentaires en petites quantités, avec une limitation éventuelle d'un principe actif (encore non précisée) dans le produit final. *Matricaria chamomilla* L. est couramment utilisée dans les tisanes. Auparavant, *Matricaria chamomilla* L. a été répertoriée comme GRAS (Generally Recognised As Safe)(Ghizlane, 2017, p. 36)

### Composant phytochimiques de la la camomille sauvage : (Emara, 2018, p. 4)

| La plante | La composition chimique     | CID      |
|-----------|-----------------------------|----------|
| Camomile  | Acetate                     | 175      |
|           | Camphor                     | 2537     |
|           | 1,8-Cineol                  | 2758     |
|           | alpha-Pinene                | 6654     |
|           | Eugenol                     | 3314     |
|           | gamma-Terpinene             | 7461     |
|           | alpha-Terpinene             | 7462     |
|           | p-Cymene                    | 7463     |
|           | Isopropyl acetate           | 7915     |
|           | 7-Ethyl-1,4-dimethylazulene | 10719    |
|           | beta-Phellandrene           | 11142    |
|           | Terpinen-4-ol               | 11230    |
|           | alpha-Terpineol             | 17100    |
|           | Sabinene                    | 18818    |
|           | 3-Carene                    | 26049    |
|           | beta-Thujone                | 91456    |
|           | Spathulenol                 | 92231    |
|           | alpha-Terpinyl acetate      | 111037   |
|           | Thujone                     | 261491   |
|           | Levomenol                   | 442343   |
|           | (-)-alpha-Cubebene          | 442359   |
|           | Hexadecanoate               | 504166   |
|           | Caryophyllene oxide         | 1742210  |
|           | Isocaryophyllene            | 5281522  |
|           | beta-Caryophyllene          | 5281515  |
|           | cis-beta-Farnesene          | 5317319  |
|           | cis-Nerolidol               | 5320128  |
|           | trans-Sabinenehydrate       | 6431628  |
|           | (+)-alpha-Funebrene         | 6552024  |
|           | beta-Elementene             | 6918391  |
|           | (+)-germacrene A            | 9548705  |
|           | Artemisitene                | 11000442 |
|           | cis-Sabinol                 | 12315160 |

### 11.4. Cannelle (Cinnamome ):

**Nom :** Cannelle

**Nom scientifique :** Cinnamomum

**Nom en arabe :** القرفة<sup>24</sup>

**Famille :** Lauracées

**Obtention :** distillation à la vapeur d'eau des feuilles, des rameaux et de l'écorce..

(MEDJANI , 2017)



**Figure 14: cannelle de ceylan et de chine**

#### **Description générale de cannelle :**

Le cannelier est un arbre de la famille des Lauracées qui pousse dans des régions tropicales. Le nom de genre du cannelier est Cinnamomum. Il existe de nombreuses espèces en fonction de leur provenance : cependant la véritable cannelle est la cannelle de Ceylan ou Cinnamomum zeylanicum Blume ou C. verum Nees produite au Sri Lanka.(MEDJANI, 2017, p. 22) , Arbre toujours vert, à écorce épaisse et rugueuse.les feuilles sont simples, entière, insérées en hélice.

#### **Composant phytochimiques de la cannelle : (MEDJANI , 2017, p. 23)**

| La plante   | La composition chimique                                 | CID      |
|-------------|---------------------------------------------------------|----------|
| La cannelle | Coumarin                                                | 323      |
|             | 1,8-Cineole                                             | 2758     |
|             | Eugenol                                                 | 3314     |
|             | Methadone                                               | 4095     |
|             | Mannitol                                                | 6251     |
|             | Linalool                                                | 6549     |
|             | 2-Methoxycinnamaldehyde                                 | 641298   |
|             | Xanthaurine                                             | 5280343  |
|             | Quercitrin                                              | 5280459  |
|             | Kaempferol                                              | 5280863  |
|             | beta-Caryophyllene                                      | 5281515  |
|             | 2-Chloro(bromomethylene)-6-bromo-7-methyl-1,6-octadiene | 11493622 |

11.5. *Cuminum cyminum* :

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| <b>Nom :</b>            | Cumin                  |
| <b>Nom scientifique</b> | <i>Cuminum cyminum</i> |
| <b>Nome arabe :</b>     | كمون                   |
| <b>Ordre :</b>          | Apiales                |
| <b>Famille :</b>        | Apiacées               |
| <b>Genre :</b>          | <i>Cuminum</i>         |
| (Al-Snafi, s. d., p. 2) |                        |



Figure 15: les grains de curmin (filliat, s, d)



Figure 16: les feuille, les fleurs, le fruit de cumin ( filliat, s, d)

**Description générale de cumin :**

Le cumin est originaire d'Égypte et est cultivé au Moyen-Orient, en Inde, en Chine et dans les pays méditerranéens depuis des millénaires. La plante est peut-être originaire de la région méditerranéenne, peut-être d'Égypte et de Syrie.(Al-Snafi, s. d., p. 3) . La plante est une annuelle délicate et glabre de 10 à 50 cm de haut. La tige est bifurquée à la base et glabre. Les feuilles sont glabres et finement pennatifides avec des pointes oblongues-linéaires, dont les inférieures sont pour la plupart doublement trifoliées. (Al-Snafi, s. d., p. 2)

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

### Composant phytochimiques de la *cuminum cyminum* : (Al-Snafi, s. d., p. 3)

| La plante              | Composition                            | CID      |
|------------------------|----------------------------------------|----------|
| <i>cuminum cyminum</i> | 4-Isopropylbenzyl alcohol              | 325      |
|                        | 4-Isopropylbenzaldehyde                | 326      |
|                        | Eucalyptol                             | 2758     |
|                        | Camphene                               | 6616     |
|                        | alpha-Pinene                           | 6654     |
|                        | Thymol                                 | 6989     |
|                        | alpha-Phellandrene                     | 7460     |
|                        | gamma-Terpinene                        | 7461     |
|                        | p-Cymene                               | 7463     |
|                        | O-Cymene                               | 10703    |
|                        | Terpinen-4-ol                          | 11230    |
|                        | Terpinolene                            | 11463    |
|                        | 1-Tetradecene                          | 14260    |
|                        | beta-Pinene                            | 14896    |
|                        | alpha-Thujene                          | 17868    |
|                        | beta-Ocimene                           | 18756    |
|                        | Sabinene                               | 18818    |
|                        | (1R,4R)-Dihydrocarvone                 | 22227    |
|                        | Limonene                               | 22311    |
|                        | Myrcene                                | 31253    |
|                        | Myrtenal                               | 61130    |
|                        | (-)-trans-Carveol                      | 94221    |
|                        | alpha-Terpinyl acetate                 | 111037   |
|                        | Limonin                                | 179651   |
|                        | 1,3-p-Menthadien-7-al                  | 526762   |
|                        | 2-Caren-10-al                          | 556516   |
|                        | p-Mentha-1,4-dien-7-al                 | 6429112  |
|                        | 8-Acetoxylinool                        | 17755054 |
|                        | tetradecahydopicene-4a-carboxylic acid | 21147335 |
|                        | p-Menthadienol                         | 53249447 |

### 11.6. Curcuma :

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| Nom scientifique : | Curcuma longa L. |
| Nom :              | curcum           |
| Nom en arabe       | : الكركم         |
| Famille :          | Zingibéracée     |
| Genre :            | Curcuma          |

(Chanda & Ramachandra, 2019a, p. 2)



Figure 17 : curcuma longa L( jourdan)



Figure 18: schéma et photographie de la plante curcuma longa l( gourdan, s, d)

#### Description générale de curcuma :

Curcuma longa L. appartient à la famille du gingembre (Zingiberaceae) et est largement utilisé par les médecins traditionnels pour le traitement de diverses affections. En raison de sa teneur élevée en curcumine, le curcuma indien est très populaire par rapport à d'autres pays . Le curcuma est constitué de pigments polyphénoliques liposolubles appelés curcuminoïdes qui comprennent principalement la curcumine (déféruololyl méthane) responsable de la couleur jaune des currys indiens, d'autres sont la curcumine déméthoxy et la curcumine bisdéométhoxy.

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

Le curcuma est parfois aussi appelé le « safran indien » et c'est un antiseptique naturel.(Chanda & Ramachandra, 2019b, p. 1)

**Composant phytochimiques de la curcuma :** (Chanda & Ramachandra, 2019a, p. 2)

| La plante | Composition chimique                            | CID    |
|-----------|-------------------------------------------------|--------|
| curcum    | 3,4 dihydroxybenzoic acid                       | 72     |
|           | 4-Isopropylbenzyl alcohol                       | 325    |
|           | octanoic acid                                   | 379    |
|           | 2-methoxyphenol                                 | 460    |
|           | pyridine-3-carboxylic acid                      | 938    |
|           | Eucalyptol                                      | 2758   |
|           | alpha-Pinene                                    | 6654   |
|           | 4-amino-5hydroxynaphthalene-2,7-disulfonic acid | 7009   |
|           |                                                 | 9231   |
|           | Azulene                                         | 10817  |
|           | 1-(4-Methylphenyl)ethanol                       | 14896  |
|           | beta-Pinene                                     | 17100  |
|           | alpha-Terpineol                                 | 22311  |
|           | Limonene                                        | 64685  |
|           | Borneol                                         | 87014  |
|           | 2(Hydroxymethyl)anthraquinone                   | 92139  |
|           | alpha-Curcumene                                 | 160512 |
|           | ar-Turmerone                                    | 167812 |
|           | (+)-Curcumenol                                  | 439195 |
|           | L-Arabinose                                     | 442360 |
|           | (-)-alpha-Curcumene                             | 444539 |
|           | Cinnamic acid                                   | 637540 |
|           | 2-Hydroxycinnamic acid                          | 637542 |
|           | 4-Hydroxycinnamic acid                          | 689043 |
|           | Caffeic acid                                    | 699414 |
|           | 4-Methoxycinnamic acid                          |        |



### 11.7. Fengrec (*Trigonella foenum-graecum* L) :

|                    |                                    |
|--------------------|------------------------------------|
| Nom scientifique : | <i>Trigonella foenum-graecum</i> L |
| Nom cummun:        | fengrec                            |
| Nom en arabe :     | الحلبة                             |
| Ordre :            | Fabales                            |
| Famille :          | Fabaceae                           |
| Classe :           | Magnoliopsid                       |

(MOKHTARI, 2016, p. 31)



**Figure 19: *trigonella foenum-graecum* L (DUSSE LAUGE, 2017)**

#### **Description générale de Fengrec (*Trigonella foenum-graecum* L) :**

Le fenugrec est une petite plante légumineuse dont les jeunes feuilles sont consommées dans les salades et les graines comme épice. Il compte parmi les plus anciennes plantes médicinales et culinaires de l'histoire de l'humanité, *Trigonella foenum-graecum* L est connue sous le nom d'alhova et aussi de henegriego ou fenogreco (en anglais : fenugreek, en français : fenugrec et en arabe al holba)(MOKHTARI, 2016, p. 31) *Trigonella foenum graecum* L ont une couleur blanche jaunâtre donnant par la suite le fruit sous forme d'une gousse dont la longueur est variables environ 20 cm et qui renferme les graines , Les graines de *trigonella foenum-graecum* L sont des graines solides avec une couleur brune claire à brune jaunâtre, d'une épaisseur de 2 mm et longueur de 5 mm, elles se rassemblent à des cailloux et présentent une odeur épicée spéciale(MOKHTARI, 2016, p. 31)

**Composants phytochimique de Fengrec (*Trigonella foenum-graecum* L) :** (Sohrevardi , Firouzeh, 2012, p. 3)

| La plante | La composition chimique               | CID      |
|-----------|---------------------------------------|----------|
| Fengrec   | Coumarin                              | 323      |
|           | Nicotinic acid                        | 938      |
|           | Palmitic acid                         | 985      |
|           | Phenol                                | 996      |
|           | Trigonelline                          | 5570     |
|           | Pentane                               | 8003     |
|           | 3-Hydroxy-4,5-dimethylfuran-2(5H)-one | 62835    |
|           | beta-Sitosterol                       | 222284   |
|           | Lupeol                                | 259846   |
|           | Farnesol                              | 445070   |
|           | Bisabolol                             | 1549992  |
|           | Cadinene                              | 3032853  |
|           | Linoleic acid                         | 5280450  |
|           | Stigmasterol                          | 5280794  |
|           | alpha-Linolenic acid                  | 5280934  |
|           | Cadinol                               | 6428423  |
|           | 10-epi-gamma-Eudesmol                 | 6430754  |
|           | Diosgenine 3-sulphate                 | 88244910 |

### 11.8. La lavande (*Lavandula*) :

**Noms vulgaires :** Lavande vraie  
**Nom latin :** *Lavandula angustifolia*  
**Nom arabe :** خزامى  
**Famille :** des Lamiacées (ex Labiées)  
**Genre :** *Lavandula*

(Białoń et al., 2019)

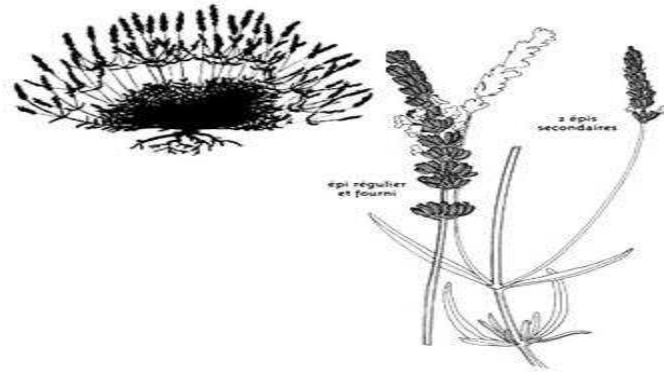


Figure 20: schéma de l'inflorescence du la lavance (brialon et al, 2019)



Figure 21: fleurs de lavandula (brialon et al, 2019)

### Description générale de la lavande :

Cette plante médicinale tient ses origines de Perse sous les noms *Lavandula stoechas* Linné ou *spica* (appelée actuellement *Lavandula latifolia* Medik). (Belmont, s. d., p. 12) Le nom générique « lavande » remonte à l'Antiquité et dérive du mot latin *lavare*, ce qui signifie se laver et se baigner. Selon les Romains, non seulement les qualités aromatiques mais aussi les propriétés antiseptiques étaient importantes, les lavandières utilisaient ces plantes pour parfumer les toilettes et lutter contre les maladies infectieuses ; le parfum étant associé à l'aspect thérapeutique, on a longtemps cru que les mauvaises odeurs propageaient les maladies. À cette époque, la Lavande se trouvait dans les jardins des monastères, et utilisée sur le plan médicinal. (Belmont, s. d., p. 22)

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

### Composants phytochimique de la lavande : (Bialoń et al., 2019, p. 2)

| La plante | La composition chimique       | CID   |
|-----------|-------------------------------|-------|
|           | 4-Isopropylbenzaldehyde       | 326   |
|           | Camphor                       | 2537  |
|           | Eucalyptol                    | 2758  |
|           | Bornyl acetate                | 6448  |
|           | Linalool                      | 6549  |
|           | Camphene                      | 6616  |
|           | alpha-Pinene                  | 6654  |
|           | Carvone                       | 7439  |
|           | gamma-Terpinene               | 7461  |
|           | p-Cymene                      | 7463  |
|           | 2-Octanone                    | 8093  |
|           | Linalyl acetate               | 8294  |
|           | Myrtenol                      | 10582 |
|           | O-Cymene                      | 10703 |
|           | beta-Phellandrene             | 11142 |
|           | Terpinen-4-ol                 | 11230 |
|           | Dihydrocarveol                | 12072 |
|           | 2-(4-Methylphenyl)propan-2-ol | 14529 |
|           | 8-Hydroxy-p-cymene            | 14896 |
|           | alpha-Terpineol               | 17100 |
|           | 1-Octen-3-yl acetate          | 17121 |
|           | Hexyl butyrate                | 17525 |
|           | alpha-Thujene                 | 17868 |
|           | Sabinene                      | 18818 |
|           | 1-Octen-3-OL                  | 18827 |
|           | Limonene                      | 22311 |
|           | 3-Carene                      | 26049 |
|           | Verbenone                     | 29025 |
|           | Myrcene                       | 31253 |
|           | (-)-beta-Bourbonene           | 62566 |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|                                                     |          |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Borneol                                             | 64685    |
| Tricyclene                                          | 79035    |
| trans-Pinocarveol                                   | 86608    |
| alpha-Bergamotene                                   | 88302    |
| Spathulenol                                         | 92231    |
| (-)-gamma-Cadinene                                  | 92313    |
| Sabinaketone                                        | 92784    |
| alpha-Santalene                                     | 94164    |
| Norbornyl acetate                                   | 101199   |
| 2-Cyclohexen-1-ol,1-methyl-4-(1-methylethyl)-,trans | 122484   |
| 3-Octanone                                          | 246728   |
| Benzoate                                            | 2551195  |
| (+)-delta-Cadinene                                  | 441005   |
| Levomenol                                           | 442343   |
| Favipiravir                                         | 492405   |
| cis-Linaloloxide                                    | 529304   |
| Geraniol                                            | 637566   |
| (-)-trans-Pinocarveol                               | 1201530  |
| Neryl acetate                                       | 1549025  |
| Caryophyllene oxide                                 | 1742210  |
| delta-Cadinol                                       | 3084311  |
| beta-Caryophyllene                                  | 5281515  |
| beta-Farnesene                                      | 5281517  |
| Germacrene B                                        | 5281519  |
| trans-alpha-Bergamotene                             | 5281553  |
| (R)-Lavandulol                                      | 5464156  |
| trans-alpha-Bergamotene                             | 6429302  |
| Cedr-8-ene                                          | 6431015  |
| beta-Bisabolene                                     | 10104370 |
| Cubenol                                             | 11770062 |
| Trans-Sabinene Hydrat                               | 12315151 |
| Isoborneol formate                                  | 23623868 |

### 11.9. Mentha :

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| Nom scientifique :  | Mentha                    |
| Nom commun :        | Menthe                    |
| Nom arabe :         | النعناع                   |
| Famille :           | des lamiacées (lamiaceae) |
| (Doctissimo, s. d.) |                           |



Figure 22 : schéma descriptif sur la plante de menthe



Figure 23 : les feuilles de menthe

Description générale sur la menthe :

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

La menthe est l'une des plantes médicinales les plus connues. Les archéologues ont retrouvé des feuilles de menthe dans des tombes égyptiennes. Son usage est avéré chez les Grecs et les Romains pour soulager la douleur ou purger les malades. Tombée dans l'oubli en Occident, elle ne rejoint la pharmacopée traditionnelle qu'au XVIII<sup>e</sup> siècle. Depuis lors, elle a été l'une des premières plantes à être utilisées de manière intensive par l'industrie pharmaceutique. Le menthol est ainsi devenu un des classiques des étals de pharmacie. On retrouve aussi la menthe dans un grand nombre de bonbons, sirops ou comme une saveur destinée à améliorer le goût de certains médicaments (Doctissimo, s. d., p. 1)

**Composants phytochimique de le menthe :** (Zhaohai, 2019, p. 3)

| La plante | Composition chimique  | CID   |
|-----------|-----------------------|-------|
| Menth     | Menthol               | 1254  |
|           | Eucalyptol            | 2758  |
|           | Eugenol               | 3314  |
|           | Linalool              | 6549  |
|           | alpha-Pinene          | 6654  |
|           | Piperitone            | 6987  |
|           | Thymol                | 6989  |
|           | Carvone               | 7439  |
|           | gamma-Terpinene       | 7461  |
|           | alpha-Terpinene       | 7462  |
|           | Phenethyl isovalerate | 8792  |
|           | Terpinolene           | 11463 |
|           | 3-Octanol             | 11527 |
|           | beta-Pinene           | 14896 |
|           | alpha-Terpineol       | 17100 |
|           | alpha-Thujene         | 17868 |
|           | Sabinene              | 18818 |
|           | 1-Octen-3-OL          | 18827 |
|           | Limonene              | 22311 |
|           | Dihydrocarvone        | 24473 |
|           | Menthone              | 26447 |
|           | Menthyl acetate       | 27867 |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Dihydrocarvyl acetate  | 30248     |
| Myrcene                | 31253     |
| (+)-Isomenthol         | 45056     |
| Tricyclene             | 79035     |
| trans-Pinocarveol      | 88302     |
| trans-Verbenol         | 89664     |
| (-)-trans-Carveol      | 94221     |
| Phosphorodiamidic acid | 95987     |
| 2-Cyclohexen-1-ol      | 102024    |
| (+)-Neomenthol         | 439263    |
| (+)-delta-Cadinene     | 441005    |
| Carvone oxide          | 442462    |
| Pulegone               | 442495    |
| (+)-Neodihydrocarveol  | 443164    |
| cis-Dihydrocarvone     | 443181    |
| 3-Octyl acetate        | 521238    |
| Jasmone                | 1549018   |
| beta-Caryophyllene     | 5281515   |
| beta-Farnesene         | 5281517   |
| (E)-beta-ocimene       | 5281553   |
| beta-Elemene           | 6918391   |
| Germacrene a           | 9548705   |
| Viridiflorol           | 11996452  |
| alpha-Muurolene        | 12306047  |
| trans-Sabinene hydrate | 12315151  |
| Bicyclogermacrene      | 13894537  |
| cis-Sabinene hydrate   | 101629835 |

### 11.10. *Ocimum basilicum* :

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Nom commun :       | Basilic                 |
| Nom scientifique : | <i>Ocimum basilicum</i> |
| Famille :          | Lamiacées               |
| Classe :           | Magnoliopsida           |
| Sous-classe :      | Astéridés               |

(Alia, Nasreen,Ajj, 2012)



**Figure24 : les feuilles de basilique**



**Figure25 : les fleures de basilique**

#### **Description générale sur basilic :**

*Ocimum basilicum* L., connu sous le nom de basilic commun, est une plante annuelle. Herbe aromatique appartenant à la famille des Lamiacées (Labiatae). Le basilic est cultivé

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

depuis l'Antiquité à la fois comme plante ornementale et d'en extraire l'essence, dont on croyait qu'elle avait des qualités thérapeutiques(Masi et al., 2005, p. 1) Le basilic (*Ocimum basilicum* Linn.) est l'une de ces plantes qui symbolise tout ce qui est merveilleux dans la nature, car la plante entière a été utilisée comme médecine traditionnelle pour les remèdes ménagers contre diverses maladies humaines de l'antiquité(Alia, Nasreen,Ajij, 2012, p. 1). L'histoire de l'utilisation du basilic comme médicament remonte à l'âge de Dioscoride, comme il l'a mentionné dans l'un des premiers livres sur les plantes médicinales, *De Materia medica*, en tant qu'antidote puissant contre la piquêre de scorpion. (Alia, Nasreen,Ajij, 2012, p. 2)

**Composants phytochimique de basilic :**(ÖZCAN ,CHALCHAT, 2002, p. 3)

| La plante | La composition chimique                       | CID   |
|-----------|-----------------------------------------------|-------|
|           | Benzaldehyde                                  | 240   |
|           | Orotic acid                                   | 967   |
|           | 1,8-Cineole                                   | 2758  |
|           | Eugenol                                       | 3314  |
|           | Bornyl acetate                                | 6448  |
|           | Linalool                                      | 6549  |
|           | alpha-Pinene                                  | 6654  |
|           | Methyleugenol                                 | 7127  |
|           | gamma-Terpinene                               | 7461  |
|           | alpha-Terpinene                               | 7462  |
|           | Octyl acetate                                 | 8164  |
|           | Carvacrol                                     | 10364 |
|           | Terpinen-4-ol                                 | 11230 |
|           | beta-Phellandrene                             | 11142 |
|           | beta-Pinene                                   | 14896 |
|           | alpha-Terpineol                               | 17100 |
|           | alpha-Thujene                                 | 17868 |
|           | Sabinene                                      | 18818 |
|           | 1-Octen-3-OL                                  | 18827 |
|           | Cyclopentanol,1,2-dimethyl-3-(1-methylethenyl | 20046 |
|           | Limonene                                      | 22311 |
|           | Myrcene                                       | 31253 |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| (-)-beta-Bourbonene                                | 62566     |
| Methyl 5-methylsalicylate                          | 89802     |
| beta-Cubebene                                      | 93081     |
| Fenchyl acetate                                    | 107217    |
| Pinocarvone                                        | 121719    |
| Cyclopentyl methyl ether                           | 138539    |
| (-)-alpha-Cubebene                                 | 442359    |
| epsilon-Muurolene                                  | 520461    |
| 3-Octyl acetate                                    | 521238    |
| cis-Linaloloxide                                   | 529304    |
| exo-2-Hydroxycineole                               | 529885    |
| Citral                                             | 638011    |
| Nerol                                              | 643820    |
| Geranyl acetate                                    | 1549026   |
| beta-Caryophyllene                                 | 5281515   |
| (E)-beta-ocimene                                   | 5281553   |
| (-)-Germacrene D                                   | 5317570   |
| alpha-Guaiene                                      | 5317844   |
| (Z)-beta-Ocimene                                   | 5320250   |
| 2,6-Dimethyl-3,7-octadiene-2,6-diol                | 5352451   |
| cis-3-Hexenyl acetate                              | 5363388   |
| cis-3-Hexenyl pentanoate                           | 5367682   |
| (E,Z)-2,6-Dimethylocta-2,4,6-triene                | 5371125   |
| alpha-Acoradiene                                   | 6429151   |
| Myrtenyl formate                                   | 6429195   |
| trans-alpha-Bergamotene                            | 6429302   |
| trans-Linalool oxide                               | 6432254   |
| beta-Elemene                                       | 6918391   |
| Bicyclogermacrene                                  | 13894537  |
| 3Methylbutyl2[hexadecyl(2nitrophenyl)amino]acetate | 138918861 |
| Neral propylene glycol acetal                      | 71587623  |

### 11.11. *Origanum majorana* :

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| <b>Nom français :</b>     | Marjolaine du jardin     |
| <b>Nom scientifique :</b> | <i>origanum majorana</i> |
| <b>Nom arabe :</b>        | مردقوش                   |
| <b>Classe :</b>           | Dicotylédones.           |
| <b>Famille :</b>          | Lamiaceae                |

(Djebali,khalfaoui, 2019, p. 49, 52)



**Figure26 : les fleurs de majorana**



**Figure 27: les feuilles de majorana**

#### **Description générale sur la Marjolaine :**

La Marjolaine (*Origanum majorana*. L) est une plante annuelle appartient à la famille des Lamiacées, cultivée comme plante condimentaire pour ses feuilles aromatiques. La marjolaine est originaire du Sud Ouest de l'Asie et est très présente dans les régions méditerranéennes. Elle est souvent cultivée comme une annuelle et le plus souvent au potager. Cette plante aromatique et médicinale, nommée aussi marjolaine officinale ou aussi marjolaine à coquilles possède des vertus thérapeutiques et curatives. Comestible, la marjolaine se rapproche par l'aspect, de l'origan (*Origanum vulgare*), mais son arôme est plus délicat(Djebali,khalfaoui, 2019, p. 49)

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

La marjolaine contiendrait également un certain nombre de vitamines, parmi lesquelles la vitamine K, nécessaire à la fabrication des protéines, à la coagulation sanguine et à la formation des os ; du fer, indispensable au transport de l'oxygène dans le sang et à la formation des globules rouges ; du calcium(Djebali,khalfaoui, 2019, p. 53)

**Composants phytochimique de la marjolaine :** (Archana P., 2012, p. 2)

| La plante            | Composition chimique | CID     |
|----------------------|----------------------|---------|
| <b>la marjolaine</b> | Eucalyptol           | 2758    |
|                      | Bornyl acetate       | 6448    |
|                      | Camphene             | 6616    |
|                      | alpha-Pinene         | 6654    |
|                      | Carvone              | 7439    |
|                      | alpha-Phellandrene   | 7460    |
|                      | gamma-Terpinene      | 7461    |
|                      | alpha-Terpinene      | 7462    |
|                      | p-Cymene             | 7463    |
|                      | Linalyl acetate      | 8294    |
|                      | beta-Terpineol       | 8748    |
|                      | Carvacrol            | 10364   |
|                      | Terpinen-4-ol        | 11230   |
|                      | p-Cymen-8-ol         | 14529   |
|                      | beta-Pinene          | 14896   |
|                      | alpha-Terpineol      | 17100   |
|                      | Sabinene             | 18818   |
|                      | Limonene             | 22311   |
|                      | 3-Carene             | 26049   |
|                      | Borneol              | 64685   |
|                      | Spathulenol          | 92231   |
|                      | Farnesol             | 445070  |
|                      | beta-Thujene         | 520384  |
|                      | Caryophyllene oxide  | 1742210 |
|                      | cis,cis-Farnesol     | 1549107 |
|                      | Vitexin              | 5280441 |

|  |                              |          |
|--|------------------------------|----------|
|  | ZINC60291481                 | 52811515 |
|  | alpha-Humulene               | 5281520  |
|  | (E)-beta-ocimene             | 5281553  |
|  | cis-Sabinene hydrate acetate | 6427493  |
|  | trans-Sabinen hydrateacetate | 6427504  |
|  | beta-Bisabolene              | 10104370 |
|  | Bicyclogermacrene            | 13894537 |

### 11.12. Pimpinella anisum ( حبة حلاوة )

**Nom :** L'anis  
**Nom arabe :** حبت حلاوة  
**Nom scientifique :** pimpinelle anisume  
**la famille :** Apiacées  
**Classe :** Magnoliopsida  
(IMAMI, 2016, p. 30)



Figure 28 : photo de pimpinelle anisme (IMAMI 2016, p30)



Figure 29 : les greens de l'anis (IMAMI, 2016, p30)

### Description générale de pimpinelle anisume :

Est une plante de la famille Apiacées, appelé en arabe حبث حلاوة et en français L'anis vert c'est une plante herbacée, annuelle ou bisannuelle. Elle mesure entre 50 et 80 cm de hauteur, à tiges dressées creuses. Les feuilles sont vertes, alternes, longuement pétiolées et composées de trois folioles. Les fleurs sont petites et blanches, groupées en ombelles. Les fruits sont des graines très parfumées, de couleur gris verdâtre.(IMAMI, 2016, p. 29)

### Composants phytochimique de pimpinella anisum :(MLLE bekara, 2017)

| La plante | Composition chimique               | CID      |
|-----------|------------------------------------|----------|
| L'anis    | Butyric acid                       | 264      |
|           | Myristicin                         | 4276     |
|           | Linalool                           | 6549     |
|           | Methyleugenol                      | 7127     |
|           | Carvone                            | 7439     |
|           | 4-Methoxybenzyl alcohol            | 7738     |
|           | Estragole                          | 8815     |
|           | Terpinen-4-ol                      | 11230    |
|           | 2-Methoxybenzoic acid              | 11370    |
|           | alpha-Terpineol                    | 17100    |
|           | Limonene                           | 22311    |
|           | 4-(4-Methoxyphenyl)-2-butanone     | 61007    |
|           | Zingiberene                        | 92776    |
|           | gamma-Himachalene                  | 577062   |
|           | Anethole                           | 637563   |
|           | cis-Anethole                       | 1549040  |
|           | o-Isoeugenol                       | 5373937  |
|           | Pseudoisoeugenoln2_methylbutanoate | 14056365 |

### 11.13. Pimpinella anisum (ANIS verte ) اليانسون:

|                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| Nom :              | Anis vert         |
| Nom scientifique : | Pimpinella anisum |
| Nom arabe :        | اليانسون          |
| La famille :       | apiaciae          |

(Mifsud, 2002, p. 1)



Figure 30 : Les graines d'anis vert



Figure 31 : Les fleurs d'anis vert

#### Description générale de l'anis :

Pimpinella anisum (anis), appartenant à la famille des ombellifères, est une plante aromatique qui a été utilisée dans la tradition iranienne médicament (surtout ses fruits) comme carminatif, aromatique, désinfectant et galactagogue (Asie , 2012, p. 1). Les graines d'anis sont utilisées comme analgésique dans la migraine et aussi comme carminatif, aromatique, désinfectant et diurétique en médecine traditionnelle, L'anis a une nature chaude et sèche l'anis est mentionné pour la mélancolie, le cauchemar, et aussi dans traitement de l'épilepsie et des convulsions (Asie , 2012, p. 2)

**composants phytochimique de anis :** (Gurdipn, Cesar A., 2008, p. 5)

| La plante | Composition chimique | CID     |
|-----------|----------------------|---------|
| anis      | Palmitic acid        | 985     |
|           | Camphor              | 2537    |
|           | Eucalyptol           | 2758    |
|           | alpha-Pinene         | 6654    |
|           | alpha-Phellandrene   | 7460    |
|           | p-Cymene             | 7463    |
|           | Estragole            | 8815    |
|           | Ethyl acetate        | 8857    |
|           | Undecane             | 14257   |
|           | Fenchone             | 14525   |
|           | Sabinene             | 18818   |
|           | Limonene             | 22311   |
|           | 4Methoxybenzaldehyde | 31244   |
|           | Myrcene              | 31253   |
|           | Fenchyl acetate      | 107217  |
|           | Darunavir            | 213039  |
|           | beta-Sitosterol      | 222284  |
|           | Oleic acid           | 445639  |
|           | Anethole             | 637563  |
|           | Squalene             | 638072  |
|           | cis-Anethole         | 1549040 |
|           | Linoleic acid        | 5280450 |
|           | Stigmasterol         | 5280794 |
|           | (Z)-beta-Ocimene     | 5320250 |

### 12. Matériel et méthodes :

Dans cette partie nous avons positionné les ligands de chaque plante (ce qui a été choisi pour une étude de l'ethnopharmacologie) à l'aide de la plateforme du docking moléculaire optimisant l'environnement (MOE) qui permet de trouver la conformation la plus stable entre le ligand et l'enzyme afin de former un complexe ayant l'énergie la plus basse (score le plus petit).

molecular opritinge environnement (MOE): (MOE) est une plate-forme logicielle de découverte de médicaments Les applications scientifiques du MOE sont utilisées par les biologistes, les chimistes médicaux et les chimistes computationnels dans les domaines de la recherche pharmaceutique

### 12.1. Préparation de l'enzyme et les ligands des plantes :

#### 12.1.1. La préparation de l'enzyme :

##### 12.1.1.1. Téléchargement de deux enzymes :

Les deux enzyme que ont a choisi c'est : MT1 et MT2 considéré comme des récepteurs de la mélatonine dans le corpt humain avec des code qui donné par l'encadreur successive PDB ID 6ME2 , PDB ID 6ME8 , ont a téléchargé les enzymes apartire de la base des donnée RCSP

##### 12.1.1.2. La préparation des deux enzymes :

Après le téléchargement de chaque enzyme Nous les avons ouverts séparément sur la plate forme MOE sur doking, Ensuite nous avons suivi les instructions données par le professeur dans le TP Et qui est la suivante :

Après l'ouverture sur le MOE nous avons éliminée tout les molécule d'eau et les chain plus aussi tout les molécule co-cristallisation et gardé que une molécule co-cristallisation

Compute → prépare → protonate 3D

Clique sur (Hide hydrogènes) pour cache tout les hydrogène d'enzyme

compute → site finder → apply (pour la préparation de cite actif )

Enregistré l'enzyme préparé sous le nom de enzyme validé et gardé dans un dossier bien précisé

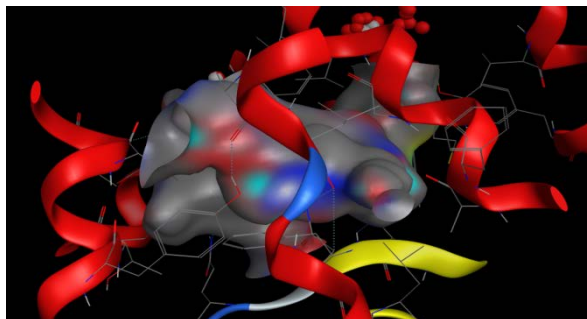


Figure 32 : enzyme validé MTI PDB 6ME2

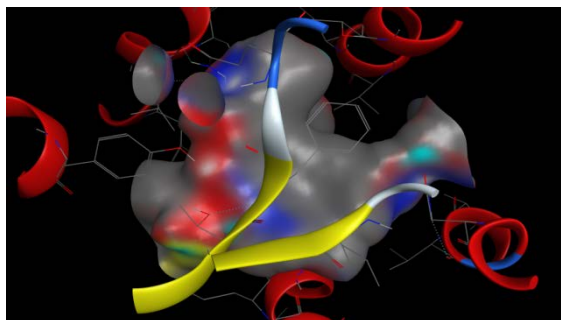


Figure 33 : enzyme validé MT2 PDB 6ME8

### 12.1.2. Préparation des ligands

#### 12.1.2.1. Choix et téléchargement des ligands :

Après avoir choisi les plantes sur les quelles nous allons travailler( le choix fait a l'aide d'une étude ethnopharmacologie ), nous avons mené une recherche a la composition pytochimique de chaque plante et sa huile essentielle sur des articles et thèse universitaire, après on a consulté la base de données (**PubChem**) pour télécharger la structure **3D** des ligand de chaque plante et aussi je utilisé la base de donnés **Chem drew** pour convertire les ligands de **sdf** a **.mol** ( grasse a une probleme que je trouvé dans mon PC )

#### 12.1.2.2. Préparation de base de données ( data base ) :

Après le téléchargement de tout les molécule sous forme de sdf et après convertire a .mol , ont ouver la plate forme de MOE avec Ctrl et la souri Ensuite, nous suivons les instructions ci-dessous :

Tableau 6: les étapes de préparation de data bas

| la premeire étape sur MOE                                                                     | La 2eme étape sur data base | La 3eme étape sur data base     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Edit</b>                                                                                   | Edit                        | Edit                            |
| <b>New</b>                                                                                    | New                         | New                             |
| <b>Data base</b>                                                                              | Entry                       | Field                           |
| <b>On ouvre le data base de chaque plante sous dons vous dossier et sous le nom de plante</b> | Choisi le mode molécule     | Pour la numérisation des ligand |

### 12.1.2.3. Préparation des ligands :

Je suivis la méthode d'une tutorielle sur you tube :

Sur data base :

Display → molécule → hydrogène

Compute → molécule → partial charges

Compute → molécule → energie minimisze → MOPAC → AM1

### 12.2. Les étapes de docking :

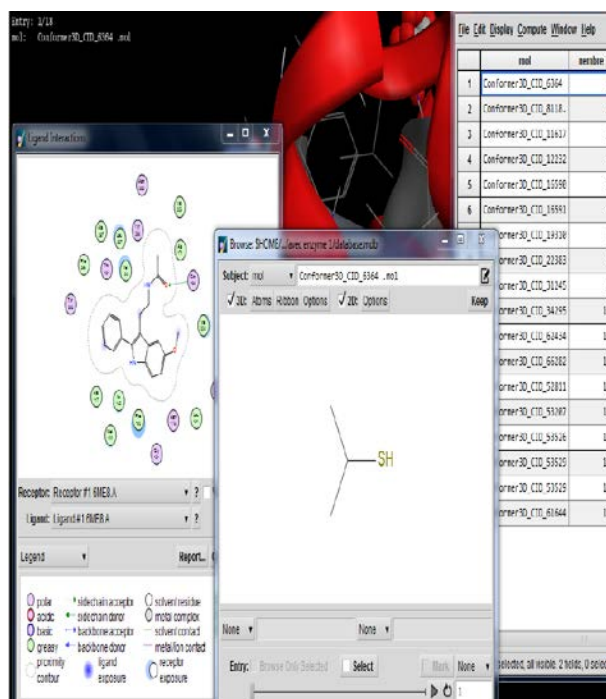
Après la préparation de l'enzyme validé et les ligands de chaque plante , nous allons dépassé a le calcule des interaction entre les composé des plants ( ligand ) et chaque enzyme tout seule avec les étapes suivants :

Sur la plate forme de MOE, on clique sur : File → Open (pour ouvrir chaque enzyme validé)

Compute → dock (ligand mdb) → browse (entré la base donné que je préparé pour chaque plante) et clique sur Run (enregistre tout les résultats de chaque plante dans son dossier)

Sur data base : File → browse Sur MOE :

Comput → ligands interactions → report (c'est un rapport pour tout les laissant qui forme)



**Figure 34 : les étapes de dockinge**

### 13.Résultats et discussion :

Le docking moléculaire a donnée plusieurs résultats après avoir simulé tout les poses possibles que les ligands de chaque plante peuvent avoir dans les deux cibles actives pour chaque enzyme MT1 et MT2 . Nous sommes intéressés au score le plus important (énergie la plus basse) :

**Tableau 7: energie des coplexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et ( enzyme MT2-ligands naturels) en K Kcal /mol des ligands de plante allium arrsinum**

| Ligand | Composé                           | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|-----------------------------------|----------|----------------|----------------|
| Réf    | Ramelteon                         | 208902   | -7.8660        |                |
| Réf    | 2-phynylmelatonin                 | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | 2-Propanethiol                    | 6364     | -3.58844137    | -3.71070099    |
| 2      | Dipropyl sulfide                  | 8118     | -4.448318      | -4.93913603    |
| 3      | Diallyl sulfide                   | 11617    | -4.67173958    | -4.88193703    |
| 4      | Dimethyl disulfide                | 12232    | -3.46470547    | -3.52996302    |
| 5      | Diallyl disulfide                 | 16590    | -3.46470547    | -5.27948618    |
| 6      | Allyl propyl disulfide            | 16591    | -5.26666355    | -5.2548995     |
| 7      | Dimethyl trisulfide               | 19310    | -3.54615545    | -4.1888938     |
| 8      | Dipropyl trisulfide               | 22383    | -5.56644869    | -5.87345266    |
| 9      | 2-Methylpentanal                  | 31245    | -4.06916666    | -4.35635042    |
| 10     | 2,3-Dimethylthiophene             | 34295    | -4.08158779    | -4.32654476    |
| 11     | Allyl methyl disulfide            | 62434    | -4.43156815    | -4.7287488     |
| 12     | Allyl methyl sulfide              | 66282    | -4.31549788    | -4.48336983    |
| 13     | (2E)-hexenal                      | 5281168  | -4.11025095    | -4.46065187    |
| 14     | trans-Propenyl propyl             | 5320722  | -5.00759697    | -5.43594551    |
| 15     | disulfide                         | 5352690  | -4.76172304    | -5.09089756    |
| 16     | Methyl trans-1-propenyl           | 5352907  | -5.28834486    | -5.48041725    |
| 17     | Trisulfide                        | 53522908 | -4.97420406    | -5.46243954    |
| 18     | (E)-1-propeny2-propenyl disulfide | 6164465  | -4.21982098    | -4.70098925    |
|        | Methyl cis-1-propenyl disulfide   |          |                |                |

**Tableau 8: energie des complexe formé (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzymz MT2-ligands naturels ) en Kcal/ mol des ligands de plante apium gravéolens.**

| Ligand | Compose                     | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|-----------------------------|----------|----------------|----------------|
| Réf    | Ramelteon                   | 208902   | -7.8660        |                |
| Réf    | 2-phynylmelatonin           | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | 4Isopropylbenzaldehyde      | 326      | -5.26665163    | -5.59805393    |
| 2      | 2-Propanethiol              | 6364     | -3.79919124    | -3.71163273    |
| 3      | Linalool                    | 6549     | -5.50280142    | -5.41831827    |
| 4      | AKOS015509754               | 66166654 | -4.41612482    | -4.50106096    |
| 5      | alpha-Pinene                | 6654     | -4.5493598     | -4.53978157    |
| 7      | Carvone                     | 7439     | -5.26037025    | -5.10689163    |
| 8      | Estragole                   | 8815     | -5.24430275    | -5.47879601    |
| 9      | Pentylbenzene               | 10864    | -5.24579573    | -5.40297604    |
| 10     | Fenchone                    | 14525    | -5.29190254    | -5.39691019    |
| 11     | beta-Pinene                 | 14896    | -5.67469406    | -5.52507877    |
| 12     | Sabinene                    | 18818    | -4.36191273    | -4.51475859    |
| 13     | Limonene                    | 22311    | -4.5751667     | -4.52679253    |
| 14     | Dihydrocarvone              | 24473    | -4.83045673    | -5.01615238    |
| 15     | Myrcene                     | 31253    | -5.09551954    | -5.29487944    |
| 16     | Butylphthalide              | 61361    | -4.91344357    | -5.4008894     |
| 17     | beta-Eudesmol               | 91457    | -5.38114071    | -5.52572441    |
| 18     | Pinocarvyl acetate          | 102553   | -5.59495544    | -5.86984968    |
| 19     | beta-Selinene               | 442393   | -5.11574221    | -5.5736208     |
| 20     | Anethole                    | 637563   | -5.56151915    | -5.8671751     |
| 21     | Caryophyllene oxide         | 1742210  | -5.38880873    | -5.93091774    |
| 22     | Senkyunolide A              | 3085257  | -5.25546026    | -5.42561865    |
| 23     | Isocaryophyllene            | 5281522  | -4.46885347    | -5.94940567    |
| 24     | alpha-Selinene              | 10856614 | -5.98503113    | -6.03454256    |
| 25     | trans-p-2,8-Menthadien-1-ol | 12618691 | -5.55271626    | -6.03104782    |
| 26     | (+)-trans-Limonene 1,2-     | 53713586 | -5.8951025     | -5.17549229    |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|  |         |  |             |  |
|--|---------|--|-------------|--|
|  | epoxide |  | -5.07011175 |  |
|--|---------|--|-------------|--|

**Tableau 9: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2- ligands naturels ) en Kcal/ mol des ligands de plante comomile sauvage.**

| Ligand | Compose                | CID     | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|------------------------|---------|----------------|----------------|
| Ref    | Ramelteon              | 208902  | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin      | 4018512 |                | -8.34777737    |
| 1      | Acetate                | 175     | -3.14674807    | -3.14819288    |
| 2      | Camphor                | 2537    | -4.04754448    | -4.04792118    |
| 3      | 1,8-Cineol             | 2758    | -4.32678461    | -4.32719183    |
| 4      | alpha-Pinene           | 6654    | -4.60485983    | -4.6090045     |
| 5      | Eugenol                | 3314    | -5.55234718    | -5.5528841     |
| 6      | gamma-Terpinene        | 7461    | -5.19063711    | -5.19156981    |
| 7      | alpha-Terpinene        | 7462    | -5.15112305    | -5.13935137    |
| 8      | p-Cymene               | 7463    | -4.94569778    | -4.94229698    |
| 9      | Isopropyl acetate      | 7915    | -4.07603884    | -4.07609558    |
| 10     | 7-Ethyl-1,4-           | 10719   | -5.64282703    | -5.64272499    |
| 11     | dimethylazulene        | 11142   | -5.05273294    | -5.05012846    |
| 12     | beta-Phellandrene      | 11230   | -5.00949669    | -5.01401377    |
| 13     | Terpinen-4-ol          | 17100   | -4.88216734    | -4.88194466    |
| 14     | alpha-Terpineol        | 18818   | -4.79132557    | -4.78691959    |
| 15     | Sabinene               | 26049   | -4.7658329     | -4.7690835     |
| 16     | 3-Carene               | 91456   | -4.78738356    | -4.78766918    |
| 17     | beta-Thujone           | 92231   | -3.90130639    | -3.90629435    |
| 18     | Spathulenol            | 111037  | -5.86369514    | -5.86411333    |
| 19     | alpha-Terpinyl acetate | 261491  | -4.90075874    | -4.90313625    |
| 20     | Thujone                | 442343  | -6.64182615    | -6.64685488    |
| 21     | Levomenol              | 442359  | -5.82398605    | -5.82345152    |
| 22     | (-)-alpha-Cubebene     | 504166  | -6.56741714    | -6.60377884    |
| 23     | Hexadecanoate          | 1742210 | -5.18604898    | -5.18381357    |
| 24     | Caryophyllene oxide    | 5281522 | -5.53074455    | -5.53604269    |
| 25     | Isocaryophyllene       | 5281515 | -5.29406261    | -5.29398441    |
| 26     | beta-Caryophyllene     | 5317319 | -7.11125517    | -6.62690258    |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|    |                       |          |             |             |
|----|-----------------------|----------|-------------|-------------|
| 27 | cis-beta-Farnesene    | 5320128  | -6.95440006 | -6.96143579 |
| 28 | cis-Nerolidol         | 6431628  | -4.86619282 | -4.86602449 |
| 29 | trans-Sabinenehydrate | 6552024  | -4.18951845 | -4.19647884 |
| 30 | (+)-alpha-Funebrene   | 6918391  | -5.7624383  | -5.77431726 |
| 31 | beta-Elemene          | 9548705  | -5.49368525 | -5.49387169 |
| 32 | (+)-germacrene A      | 11000442 | -5.21261787 | -5.21342516 |
| 33 | Artemisitene          | 12315160 | -4.95684433 | -4.95701694 |
|    | cis-Sabinol           |          |             |             |

**Tableau 10: energie des complexe formés (enzyme MT1- ligands naturels) et ( enzyme MT2- ligands naturels) en Kcal/ mol des ligands de plante cinnamomun.**

| Ligand | Compose                                                  | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|----------------------------------------------------------|----------|----------------|----------------|
| Ref    | Ramelteon                                                | 208902   | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin                                        | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | Coumarin                                                 | 323      | -4.7265892     | -4.69638014    |
| 2      | 1,8-Cineole                                              | 2758     | -4.32481956    | -4.66186619    |
| 3      | Eugenol                                                  | 3314     | -5.55753851    | -5.4418335     |
| 4      | Methadone                                                | 4095     | -6.45199347    | -7.07676888    |
| 5      | Mannitol                                                 | 6251     | -5.10359573    | -5.03191996    |
| 6      | Linalool                                                 | 6549     | -5.48978138    | -5.42539549    |
| 7      | 2-Methoxycinnamaldehyde                                  | 641298   | -5.07098103    | -5.14364147    |
| 8      | Xanthaurine                                              | 5280343  | -6.7035594     | -6.9754076     |
| 9      | Quercitrin                                               | 5280459  | -4.65461397    | -6.56980658    |
| 10     | Kaempferol                                               | 5280863  | -6.73536205    | -6.78140211    |
| 11     | beta-Caryophyllene                                       | 5281515  | -5.29099894    | -5.0036974     |
| 12     | 2-Chloro (bromomethylene)-6-bromo-7-methyl-1,6-octadiene | 11493622 | -6.20614624    | -6.34111547    |

**Tableau 11: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2- ligands naturels) en Kcal/mol ders ligands de plante cuminum cyminum.**

| Ligand | Compose                               | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|---------------------------------------|----------|----------------|----------------|
| Ref    | Ramelteon                             | 208902   | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin                     | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | 4-Isopropylbenzyl alcohol             | 325      | -5.2169838     | -5.30547762    |
| 2      | 4-Isopropylbenzaldehyde               | 326      | -5.08163643    | -5.53743458    |
| 3      | Eucalyptol                            | 2758     | -4.32708836    | -4.66223764    |
| 4      | Camphene                              | 6616     | -4.3738513     | -4.3271451     |
| 5      | alpha-Pinene                          | 6654     | -4.6044426     | -4.53238726    |
| 6      | Thymol                                | 6989     | -5.05870819    | -5.23671532    |
| 7      | alpha-Phellandrene                    | 7460     | -5.10963631    | -5.24968481    |
| 8      | gamma-Terpinene                       | 7461     | -5.19053459    | -5.17443275    |
| 9      | p-Cymene                              | 7463     | -4.95814657    | -5.40243959    |
| 10     | O-Cymene                              | 10703    | -4.8663969     | -4.98026848    |
| 11     | Terpinen-4-ol                         | 11230    | -5.01827812    | -5.35515261    |
| 12     | Terpinolene                           | 11463    | -4.99601841    | -5.30916023    |
| 13     | 1-Tetradecene                         | 14260    | -6.76156569    | -7.38111401    |
| 14     | beta-Pinene                           | 14896    | -4.63613605    | -4.69501638    |
| 15     | alpha-Thujene                         | 17868    | -4.9333663     | -5.13603544    |
| 16     | beta-Ocimene                          | 18756    | -5.27116585    | -5.6056962     |
| 17     | Sabinene                              | 18818    | -4.77500391    | -5.1413126     |
| 18     | (1R, 4R)-Dihydrocarvone               | 22227    | -4.98939943    | -5.18097639    |
| 19     | Limonene                              | 22311    | -5.05816793    | -5.13294792    |
| 20     | Myrcene                               | 31253    | -5.32253504    | -5.82339859    |
| 21     | Myrtenal                              | 61130    | -4.5767808     | -4.89480019    |
| 22     | (-)-trans-Carveol                     | 94221    | -5.1055522     | -5.10715151    |
| 23     | alpha-Terpinyl acetate                | 111037   | -5.86535549    | -5.88276815    |
| 34     | Limonin                               | 179651   | -0.101550646   | -2.47179413    |
| 25     | 1,3-p-Menthadien-7-al                 | 526762   | -5.18827581    | -5.57547331    |
| 26     | 2-Caren-10-al                         | 556516   | -4.69713306    | -4.98557949    |
| 27     | p-Mentha-1,4-dien-7-al                | 6429112  | -5.18530846    | -5.60899258    |
| 28     | 8-Acetoxylinallol                     | 17755054 | -6.399055      | -6.66975117    |
| 29     | tetradecahydricene-4a-carboxylic acid | 21147335 | 13.2945089     | 12.8876333     |
| 30     | p-Menthadienol                        | 53249447 | -5.29175806    | -5.13589096    |

**Tableau 12: energie des complexe formés (enzyme MT1- ligands naturels) et (enzyme MT2- ligands naturels) en Kcal /mol des ligands de plante curcuma.**

| Ligand | Composé                          | CID     | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|----------------------------------|---------|----------------|----------------|
| Ref    | Ramelteon                        | 208902  | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phenylmelatonin                | 4018512 |                | -8.34777737    |
| 1      | 3,4 dihydroxybenzoic acid        | 72      | -4.50381088    | -4.57237625    |
| 2      | 4-Isopropylbenzyl alcohol        | 325     | -5.21689463    | -5.30332041    |
| 3      | octanoic acid                    | 379     | -5.21817827    | -5.2164468     |
| 4      | 2-methoxyphenol                  | 460     | -4.33135366    | -4.49998617    |
| 5      | pyridine-3-carboxylic acid       | 938     | -4.0136323     | -4.49111891    |
| 6      | Eucalyptol                       | 2758    | -4.32319307    | -4.66240644    |
| 7      | alpha-Pinene                     | 6654    | -4.60439825    | -4.53622723    |
| 8      | 4-amino-5hydroxynaphthalene-2,7- | 7009    | -6.62327003    | -6.38946629    |
| 9      | disulfonic acid                  | 9231    | -4.65736914    | -4.48653746    |
| 10     | Azulene                          | 10817   | -4.8183074     | -5.01987457    |
| 11     | 1-(4-Methylphenyl) ethanol       | 14896   | -4.62749767    | -4.69048309    |
| 12     | beta-Pinene                      | 17100   | -4.883955      | -5.35896301    |
| 13     | alpha-Terpineol                  | 22311   | -5.05762434    | -5.13150692    |
| 14     | Limonene                         | 64685   | -3.98268485    | -3.79205894    |
| 15     | Borneol                          | 87014   | -5.61462927    | -6.47692156    |
| 16     | 2(Hydroxymethyl) anthraquinone   | 92139   | -6.69136858    | -6.9078021     |
| 17     | alpha-Curcumene                  | 160512  | -6.59379959    | -6.66459608    |
| 18     | ar-Turmerone                     | 167812  | -6.37989712    | -6.28873253    |
| 19     | (+)-Curcumenol                   | 439195  | -4.18757105    | -4.25493813    |
| 20     | L-Arabinose                      | 442360  | -6.64219856    | -6.81736946    |
| 21     | (-)-alpha-Curcumene              | 444539  | -4.83914089    | -4.91030407    |
| 22     | Cinnamic acid                    | 637540  | -4.92722034    | -4.96361589    |
| 23     | 2-Hydroxycinnamic acid           | 637542  | -5.1331172     | -5.15172625    |
| 24     | 4-Hydroxycinnamic acid           | 689043  | -5.34393024    | -5.39940119    |
| 25     | Caffeic acid                     | 699414  | -5.42496014    | -5.63202477    |
|        | 4-Methoxycinnamic acid           |         |                |                |

**Tableau 13: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2- ligands naturels) en KCAL /mol des ligands de plante fengree.**

| Ligand | Composes                | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|-------------------------|----------|----------------|----------------|
| Ref    | remetleon               | 208902   | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin       | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | Coumarin                | 323      | -4.72861624    | -4.70561886    |
| 2      | Nicotinic acid          | 938      | -4.04763699    | -4.47638083    |
| 3      | Palmitic acid           | 985      | -6.68769979    | -8.32808018    |
| 4      | Phenol                  | 996      | -3.85481977    | -3.90825796    |
| 5      | Trigonelline            | 5570     | -4.578269      | -4.52541399    |
| 6      | Pentane                 | 8003     | -4.06457043    | -4.01298285    |
| 7      | 3-Hydroxy-4,5-          | 62835    | -4.05875063    | -4.25632763    |
| 8      | dimethylfuran-2(5H)-one | 222284   | 5.56204939     | 2.88369155     |
| 9      | beta-Sitosterol         | 259846   | 10.1679363     | 8.85632992     |
| 10     | Lupeol                  | 445070   | -6.89461088    | -7.84339666    |
| 11     | Farnesol                | 1549992  | -6.53544569    | -6.74334955    |
| 12     | Bisabolol               | 3032853  | -5.26307249    | -5.89037991    |
| 13     | Cadinene                | 5280450  | -7.42686367    | -8.44940948    |
| 14     | Linoleic acid           | 5280794  | 1.7325784      | -0.127874002   |
| 15     | Stigmasterol            | 5280934  | -8.04799652    | -8.29764366    |
| 16     | alpha-Linolenic acid    | 6428423  | -5.30892467    | -5.86207056    |
| 17     | Cadinol                 | 6430754  | -5.77665758    | -6.12289715    |
| 18     | 10-epi-gamma-Eudesmol   | 88244910 | 5.42159319     | 2.16293573     |
|        | Diosgenine 3-sulphate   |          |                |                |

**Tableau 14: energie des complexe formés (enzyme MT1ligands naturels) et (enzyme MT2ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plante lavandula.**

| Ligand | Composes                 | CID     | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|--------------------------|---------|----------------|----------------|
| Ref    | remetleon                | 208902  | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin        | 4018512 |                | -8.34777737    |
| 1      | 4-Isopropylbenzaldehyde  | 326     | -5.08184958    | -5.53755236    |
| 2      | Camphor                  | 2537    | -4.04766941    | -4.26090288    |
| 3      | Eucalyptol               | 2758    | -4.32227898    | -4.65828323    |
| 4      | Bornyl acetate           | 6448    | -4.31680346    | -4.94703627    |
| 5      | Linalool                 | 6549    | -5.4871769     | -5.42510366    |
| 6      | Camphene                 | 6616    | -4.37369156    | -4.45584154    |
| 7      | alpha-Pinene             | 6654    | -4.61318207    | -4.53190899    |
| 8      | Carvone                  | 7439    | -5.18146133    | -5.28745508    |
| 9      | gamma-Terpinene          | 7461    | -5.19124508    | -5.17050266    |
| 10     | p-Cymene                 | 7463    | -4.95939398    | -5.39859104    |
| 11     | 2-Octanone               | 8093    | -4.90982676    | -5.25308943    |
| 12     | Linalyl acetate          | 8294    | -6.28891611    | -6.41611099    |
| 13     | Myrtenol                 | 10582   | -4.80731487    | -4.97342777    |
| 14     | O-Cymene                 | 10703   | -4.86837578    | -4.98015261    |
| 15     | beta-Phellandrene        | 11142   | -5.05001926    | -5.11377001    |
| 16     | Terpinen-4-ol            | 11230   | -5.00378466    | -5.35329866    |
| 17     | Dihydrocarveol           | 12072   | -5.19156504    | -5.40291739    |
| 18     | 2-(4-                    | 14529   | -5.12109995    | -4.95129156    |
| 19     | Methylphenyl)propan-2-ol | 14896   | -4.62755775    | -4.75325251    |
| 20     | 8-Hydroxy-p-cymene       | 17100   | -4.88398361    | -5.35456276    |
| 21     | alpha-Terpineol          | 17121   | -5.64540863    | -5.6714592     |
| 22     | 1-Octen-3-yl acetate     | 17525   | -6.20895052    | -6.24145985    |
| 23     | Hexyl butyrate           | 17868   | -4.93784046    | -5.1360364     |
| 24     | alpha-Thujene            | 18818   | -4.77359915    | -5.14042902    |
| 25     | Sabinene                 | 18827   | -4.72967196    | -5.28146219    |
| 26     | 1-Octen-3-OL             | 22311   | -5.05393076    | -5.29565907    |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|    |                            |          |             |             |
|----|----------------------------|----------|-------------|-------------|
| 27 | Limonene                   | 26049    | -4.77412176 | -4.9057703  |
| 28 | 3-Carene                   | 29025    | -4.44815636 | -4.75439453 |
| 29 | Verbenone                  | 31253    | -5.32248497 | -5.82339001 |
| 30 | Myrcene                    | 62566    | -5.57333612 | -6.08038187 |
| 31 | (-)-beta-Bourbonene        | 64685    | -3.99026561 | -3.79392338 |
| 32 | Borneol                    | 79035    | -4.31847811 | -4.50343609 |
| 33 | Tricyclene                 | 86608    | -5.48501921 | -4.50343609 |
| 34 | trans-Pinocarveol          | 88302    | -4.68894434 | -4.77005863 |
| 35 | alpha-Bergamotene          | 92231    | -3.90081429 | -4.96074247 |
| 36 | Spathulenol                | 92313    | -6.125494   | -6.38636494 |
| 37 | (-)-gamma-Cadinene         | 92784    | -4.60215235 | -4.89026403 |
| 38 | Sabinaketone               | 94164    | -5.66909885 | -5.74000502 |
| 39 | alpha-Santalene            | 101199   | -4.74478197 | -4.84898758 |
| 40 | Norbornyl acetate          | 122484   | -5.14052391 | -5.15912819 |
| 41 | 2-Cyclohexen-1-ol,1-       | 246728   | -5.12090731 | -5.23395491 |
| 42 | methyl-4-(1-methylethyl)-, | 2551195  | -4.91842031 | -5.16225719 |
| 43 | trans                      | 441005   | -5.86358881 | -6.36275291 |
| 44 | 3-Octanone                 | 442343   | -6.65329218 | -6.59551096 |
| 45 | Benzoate                   | 492405   | -4.38405657 | -4.84862709 |
| 46 | (+)-delta-Cadinene         | 529304   | -5.65501213 | -5.59314156 |
| 47 | Levomenol                  | 637566   | -5.54872131 | -5.7676692  |
| 48 | Favipiravir                | 1201530  | -4.45793962 | -4.84211349 |
| 49 | cis-Linaloloxide           | 1549025  | -6.48032045 | -6.52768373 |
| 50 | Geraniol                   | 1742210  | -4.47494078 | -4.63690662 |
| 51 | (-)-trans-Pinocarveol      | 3084311  | -5.42494345 | -5.86572695 |
| 52 | Neryl acetate              | 5281515  | -5.29107618 | -5.00607014 |
| 53 | Caryophyllene oxide        | 5281517  | -6.69789267 | -6.9239006  |
| 54 | delta-Cadinol              | 5281519  | -5.72952652 | -5.70112753 |
| 55 | beta-Caryophyllene         | 5281553  | -5.24646664 | -5.95656157 |
| 56 | beta-Farnesene             | 5464156  | -5.35150385 | -5.32457352 |
| 57 | Germacrene B               | 6429302  | -5.62947369 | -6.33332968 |
| 58 | trans-alpha-Bergamotene    | 6431015  | -5.22631502 | -5.18305969 |
| 59 | (R)-Lavandulol             | 10104370 | -6.64821768 | -6.55422735 |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|    |                         |          |             |             |
|----|-------------------------|----------|-------------|-------------|
| 60 | trans-alpha-Bergamotene | 11770062 | -5.67613363 | -6.24762344 |
| 61 | Cedr-8-ene              | 12315151 | -5.07256222 | -4.98336411 |
| 62 | beta-Bisabolene         | 23623868 | -4.57201576 | -4.65140629 |
|    | Cubenol                 |          |             |             |
|    | Trans-Sabinene Hydrat   |          |             |             |
|    | Isoborneol formate      |          |             |             |

**Tableau 15: energie des complexe formés (enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal /mol des ligands de plante mentha**

| Ligand | Composes              | CID     | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|-----------------------|---------|----------------|----------------|
| Ref    | remetleon             | 208902  | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin     | 4018512 |                | -8.34777737    |
| 1      | Menthol               | 1254    | -5.04013968    | -5.29592514    |
| 2      | Eucalyptol            | 2758    | -4.32731247    | -4.65663958    |
| 3      | Eugenol               | 3314    | -5.55764914    | -5.47501183    |
| 4      | Linalool              | 6549    | -5.48223591    | -5.87269115    |
| 5      | alpha-Pinene          | 6654    | -4.6086607     | -4.58670044    |
| 6      | Piperitone            | 6987    | -4.88980627    | -5.32480288    |
| 7      | Thymol                | 6989    | -5.05362225    | -5.23699093    |
| 8      | Carvone               | 7439    | -5.1864028     | -5.33986521    |
| 9      | gamma-Terpinene       | 7461    | -5.19060946    | -5.17686796    |
| 10     | alpha-Terpinene       | 7462    | -5.15519047    | -5.17707109    |
| 11     | Phenethyl isovalerate | 8792    | -6.46613503    | -6.53015518    |
| 12     | Terpinolene           | 11463   | -4.99272966    | -5.29908609    |
| 13     | 3-Octanol             | 11527   | -4.90916824    | -5.24574709    |
| 14     | beta-Pinene           | 14896   | -4.62742567    | -4.74833345    |
| 15     | alpha-Terpineol       | 17100   | -4.883389      | -5.35919905    |
| 16     | alpha-Thujene         | 17868   | -4.92901564    | -5.0136013     |
| 17     | Sabinene              | 18818   | -4.77792072    | -5.14125633    |
| 18     | 1-Octen-3-OL          | 18827   | -4.76123285    | -5.06976986    |
| 19     | Limonene              | 22311   | -5.05740881    | -5.3159337     |
| 20     | Dihydrocarvone        | 24473   | -5.1841898     | -5.4960885     |
| 21     | Menthone              | 26447   | -4.95337296    | -5.19170952    |
| 22     | Menthyl acetate       | 27867   | -5.48852205    | -6.05260468    |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|    |                        |           |             |             |
|----|------------------------|-----------|-------------|-------------|
| 23 | Dihydrocarvyl acetate  | 30248     | -5.66099358 | -5.98450899 |
| 24 | Myrcene                | 31253     | -5.33663368 | -5.77167797 |
| 25 | (+)-Isomenthol         | 45056     | -5.06382465 | -5.05051184 |
| 26 | Tricyclene             | 79035     | -4.3176918  | -4.49621916 |
| 27 | trans-Pinocarveol      | 88302     | -4.65903234 | -4.99589777 |
| 28 | trans-Verbenol         | 89664     | -4.46585369 | -4.85006285 |
| 29 | (-)-trans-Carveol      | 94221     | -5.10518837 | -5.31203508 |
| 30 | Phosphorodiamidic acid | 95987     | -5.92166138 | -6.309834   |
| 31 | 2-Cyclohexen-1-ol      | 102024    | -5.89137459 | -6.20906591 |
| 32 | (+)-Neomenthol         | 439263    | -5.11253262 | -5.23070431 |
| 33 | (+)-delta-Cadinene     | 441005    | -5.86577082 | -6.21192169 |
| 34 | Carvone oxide          | 442462    | -5.19583654 | -5.36895609 |
| 35 | Pulegone               | 442495    | -5.69307804 | -5.51976299 |
| 36 | (+)-Neodihydrocarveol  | 443164    | -5.00712824 | -5.50644302 |
| 37 | cis-Dihydrocarvone     | 443181    | -5.06813192 | -5.31966686 |
| 38 | 3-Octyl acetate        | 521238    | -5.69349337 | -5.94366026 |
| 39 | Jasmone                | 1549018   | -5.5878458  | -5.82026434 |
| 40 | beta-Caryophyllene     | 5281515   | -5.2913537  | -5.70370626 |
| 41 | beta-Farnesene         | 5281517   | -6.68545437 | -7.53492212 |
| 42 | (E)-beta-ocimene       | 5281553   | -5.24840927 | -5.9694767  |
| 43 | beta-Elemene           | 6918391   | -5.76933193 | -6.52991676 |
| 44 | Germacrene a           | 9548705   | -5.49452829 | -5.92032957 |
| 45 | Viridiflorol           | 11996452  | -4.33486843 | -4.718225   |
| 46 | alpha-Muurolene        | 12306047  | -5.42575836 | -5.82932329 |
| 47 | trans-Sabinene hydrate | 12315151  | -4.87257338 | -4.96373367 |
| 48 | Bicyclogermacrene      | 13894537  | -5.2207675  | -4.99797773 |
| 49 | cis-Sabinene hydrate   | 101629835 | -4.89688301 | -4.93593311 |

**Tableau 16: energie des complexe formés (enzyme MT -ligands naturels ) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plante onsiume basilique**

| Ligand | Compose                     | CID     | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|-----------------------------|---------|----------------|----------------|
| Ref    | remetleon                   | 208902  | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin           | 4018512 |                | -8.34777737    |
| 1      | Benzaldehyde                | 240     | -3.89741993    | -4.11383629    |
| 2      | Orotic acid                 | 967     | -5.64206791    | -4.96761131    |
| 3      | 1,8-Cineole                 | 2758    | -4.32720375    | -4.66213894    |
| 4      | Eugenol                     | 3314    | -5.30383539    | -5.45721769    |
| 5      | Bornyl acetate              | 6448    | -4.92999983    | -4.94708967    |
| 6      | Linalool                    | 6549    | -5.5667758     | -5.58627653    |
| 7      | alpha-Pinene                | 6654    | -4.60834551    | -4.49875593    |
| 8      | Methyleugenol               | 7127    | -5.73057318    | -5.93197727    |
| 9      | gamma-Terpinene             | 7461    | -5.19058561    | -5.17678595    |
| 10     | alpha-Terpinene             | 7462    | -5.14537668    | -5.18365574    |
| 11     | Octyl acetate               | 8164    | -6.23401833    | -6.14042187    |
| 12     | Carvacrol                   | 10364   | -5.10024214    | -5.24748659    |
| 13     | Terpinen-4-ol               | 11230   | -5.00524616    | -5.33464527    |
| 14     | beta-Phellandrene           | 11142   | -5.05286074    | -5.10927105    |
| 15     | beta-Pinene                 | 14896   | -4.62744045    | -4.7533989     |
| 16     | alpha-Terpineol             | 17100   | -4.88451672    | -5.35918903    |
| 17     | alpha-Thujene               | 17868   | -4.93843412    | -5.13788795    |
| 18     | Sabinene                    | 18818   | -4.78482294    | -5.14034462    |
| 19     | 1-Octen-3-OL                | 18827   | -4.79559278    | -5.37924862    |
| 20     | Cyclopentanol, 1,2-         | 20046   | -4.9886899     | -5.16109657    |
| 21     | dimethyl-3-(1-methylethenyl | 22311   | -5.0589571     | -5.13398266    |
| 22     | Limonene                    | 31253   | -5.15960073    | -5.83154917    |
| 23     | Myrcene                     | 62566   | -5.56400251    | -6.00399256    |
| 24     | (-)-beta-Bourbonene         | 89802   | -5.21948338    | -5.22882891    |
| 25     | Methyl 5-methylsalicylate   | 93081   | -5.87292624    | -5.75973034    |
| 26     | beta-Cubebene               | 107217  | -4.88433266    | -5.00373983    |
| 27     | Fenchyl acetate             | 121719  | -4.41895294    | -4.63007641    |
| 28     | Pinocarvone                 | 138539  | -4.40736389    | -4.36475706    |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|    |                             |           |             |             |
|----|-----------------------------|-----------|-------------|-------------|
| 29 | Cyclopentyl methyl ether    | 442359    | -5.00823069 | -5.84254742 |
| 30 | (-)-alpha-Cubebene          | 520461    | -5.49984646 | -6.07869816 |
| 31 | epsilon-Murolene            | 521238    | -6.03970337 | -6.03803062 |
| 32 | 3-Octyl acetate             | 529304    | -5.79226542 | -5.5917902  |
| 33 | cis-Linaloloxide            | 529885    | -4.48302937 | -4.47254419 |
| 34 | exo-2-Hydroxycineole        | 638011    | -5.71241093 | -5.90214205 |
| 35 | Citral                      | 643820    | -5.51673794 | -5.83861923 |
| 36 | Nerol                       | 1549026   | -6.53356314 | -7.08199024 |
| 37 | Geranyl acetate             | 5281515   | -5.29088306 | -5.01058292 |
| 38 | beta-Caryophyllene          | 5281553   | -5.25428629 | -5.96017122 |
| 39 | (E)-beta-ocimene            | 5317570   | -5.91269493 | -5.88369083 |
| 40 | (-)-Germacrene D            | 5317844   | -6.17764091 | -5.82043743 |
| 41 | alpha-Guaiene               | 5320250   | -5.23813581 | -5.66223955 |
| 42 | (Z)-beta-Ocimene            | 5352451   | -5.50862885 | -5.65554285 |
| 43 | 2,6-Dimethyl-3,7-octadiene- | 5363388   | -5.03156328 | -5.4891758  |
| 44 | 2,6-diol                    | 5367682   | -6.34239864 | -6.52197361 |
| 45 | cis-3-Hexenyl acetate       | 5371125   | -5.16557264 | -5.69759607 |
| 46 | cis-3-Hexenyl pentanoate    | 6429151   | -5.54288435 | -5.61346912 |
| 47 | (E,Z)-2,6-Dimethylocta-2,   | 6429195   | -5.15529156 | -5.30017328 |
| 48 | 4,6-triene                  | 6429302   | -5.94785833 | -6.33423996 |
| 49 | alpha-Acoradiene            | 6432254   | -5.34418869 | -5.52851582 |
| 50 | Myrtenyl formate            | 6918391   | -5.75622129 | -6.52326488 |
| 51 | trans-alpha-Bergamotene     | 13894537  | -5.21914721 | -4.99902105 |
| 52 | trans-Linalool oxide        | 138918861 | -5.23923445 | -5.11162424 |
| 53 | beta-Elemene                | 71587623  | -6.21005917 | -6.97906446 |
|    | Bicyclogermacrene           |           | -5.45558357 | -6.01281548 |
|    | 3-Methylbutyl2-[hexadecyl   |           |             |             |
|    | (2-nitrophenyl)             |           |             |             |
|    | amino]acetate               |           |             |             |
|    | Neral propylene glycol      |           |             |             |
|    | acetal                      |           |             |             |

**Tableau 17: energie des complexe formés ( enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal /mol des ligands de plante origanum majorana.**

| Ligand | Compose             | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|---------------------|----------|----------------|----------------|
| Ref    | remetleon           | 208902   | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin   | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | Eucalyptol          | 2758     | -4.32937956    | -5.30023146    |
| 2      | Bornyl acetate      | 6448     | -4.92555046    | -4.65644407    |
| 3      | Camphene            | 6616     | -4.3779068     | -5.47494173    |
| 4      | alpha-Pinene        | 6654     | -4.60805464    | -5.86637497    |
| 5      | Carvone             | 7439     | -5.18362999    | -4.58658981    |
| 6      | alpha-Phellandrene  | 7460     | -5.11546993    | -5.32472467    |
| 7      | gamma-Terpinene     | 7461     | -5.1904974     | -5.23614979    |
| 8      | alpha-Terpinene     | 7462     | -5.14777517    | -5.45575905    |
| 9      | p-Cymene            | 7463     | -4.94891882    | -5.17697001    |
| 10     | Linalyl acetate     | 8294     | -6.30123901    | -5.17987776    |
| 11     | beta-Terpineol      | 8748     | -5.17522573    | -5.3942275     |
| 12     | Carvacrol           | 10364    | -5.17409992    | -6.529953      |
| 13     | Terpinen-4-ol       | 11230    | -5.00910378    | -5.2992115     |
| 14     | p-Cymen-8-ol        | 14529    | -5.12114382    | -5.24544239    |
| 15     | beta-Pinene         | 14896    | -4.62730551    | -4.75373459    |
| 16     | alpha-Terpineol     | 17100    | -4.88356113    | -5.35088348    |
| 17     | Sabinene            | 18818    | -4.77817154    | -5.01359558    |
| 18     | Limonene            | 22311    | -5.05765438    | -5.14130592    |
| 19     | 3-Carene            | 26049    | -4.766366      | -5.1221962     |
| 20     | Borneol             | 64685    | -3.98299479    | -5.32440472    |
| 21     | Spathulenol         | 92231    | -3.90065026    | -5.50604677    |
| 22     | Farnesol            | 445070   | -7.39282417    | -5.06344223    |
| 23     | beta-Thujene        | 520384   | -4.80202675    | -6.04080963    |
| 24     | Caryophyllene oxide | 1742210  | -5.18351841    | -5.98322201    |
| 25     | cis, cis-Farnesol   | 1549107  | -7.46920633    | -5.76354313    |
| 26     | Vitexin             | 5280441  | -7.63214111    | -5.05011415    |
| 27     | ZINC60291481        | 52811515 | -5.29114246    | -4.496171      |
| 28     | alpha-Humulene      | 5281520  | -4.92324209    | -4.99655199    |

## Chapitre 2 : La Mélatonine Et Les Plantes Médicinale

|    |                      |          |             |             |
|----|----------------------|----------|-------------|-------------|
| 29 | (E)-beta-ocimene     | 5281553  | -5.24201632 | -4.8545575  |
| 30 | cis-Sabinene hydrate | 6427493  | -5.60194445 | -5.31222963 |
| 31 | acetate              | 6427504  | -6.01376963 | -6.31418991 |
| 32 | trans-Sabine         | 10104370 | -6.79260445 | -6.20780087 |
| 33 | hydrateacetate       | 13894537 | -5.22005701 | -5.23079538 |
|    | beta-Bisabolene      |          |             |             |
|    | Bicyclogermacrene    |          |             |             |

**Tableau 18: energie des complexe formés ( enzyme. MT1- ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plnds pimpinelle anisssum**

| Ligand | Compose                            | CID      | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|------------------------------------|----------|----------------|----------------|
| Ref    | Ramelteon                          | 208902   | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin                  | 4018512  |                | -8.34777737    |
| 1      | Butyric acid                       | 264      | -3.83908749    | -3.97256613    |
| 2      | Myristicin                         | 4276     | -5.69570875    | -5.74367952    |
| 3      | Linalool                           | 6549     | -5.48886156    | -5.67767286    |
| 4      | Methyleugenol                      | 7127     | -5.73527956    | -5.91700363    |
| 5      | Carvone                            | 7439     | -5.16109705    | -5.28810167    |
| 6      | 4-Methoxybenzyl alcohol            | 7738     | -4.697155      | -5.2025423     |
| 7      | Estragole                          | 8815     | -5.31870079    | -5.47505283    |
| 8      | Terpinen-4-ol                      | 11230    | -5.01345062    | -5.35168409    |
| 9      | 2-Methoxybenzoic acid              | 11370    | -4.73765755    | -4.88734484    |
| 10     | alpha-Terpineol                    | 17100    | -4.88341093    | -5.36233044    |
| 11     | Limonene                           | 22311    | -5.05774212    | -5.14744425    |
| 12     | 4-(4-Methoxyphenyl)-2-             | 61007    | -5.7840333     | -5.9291544     |
| 13     | butanone                           | 92776    | -6.4928627     | -7.13731098    |
| 14     | Zingiberene                        | 577062   | -5.63151073    | -4.81696844    |
| 15     | gamma-Himachalene                  | 637563   | -5.31296492    | -5.37479258    |
| 16     | Anethole                           | 1549040  | -5.20741463    | -5.57320881    |
| 17     | cis-Anethole                       | 5373937  | -5.30126953    | -5.52290392    |
| 18     | o-Isoeugenol                       | 14056365 | -7.42565155    | -7.49779844    |
|        | Pseudoisoeugenoln2-methylbutanoate |          |                |                |

**Tableau 19: energie des complexe formés ( enzyme MT1-ligands naturels) et (enzyme MT2-ligands naturels) en Kcal/mol des ligands de plante pinipinella anisum.**

| Ligand | Compose              | CID     | Score avec MT1 | Score avec MT2 |
|--------|----------------------|---------|----------------|----------------|
| Ref    | Ramelteon            | 208902  | -7.8660        |                |
| Ref    | 2-phynylmelatonin    | 4018512 |                | -8.34777737    |
| 1      | Palmitic acid        | 985     | -6.70018101    | -8.32379436    |
| 2      | Camphor              | 2537    | -4.04785824    | -4.26655006    |
| 3      | Eucalyptol           | 2758    | -4.32706213    | -4.66179132    |
| 4      | alpha-Pinene         | 6654    | -4.60452318    | -4.53255606    |
| 5      | alpha-Phellandrene   | 7460    | -5.1157136     | -5.24980974    |
| 6      | p-Cymene             | 7463    | -5.17965221    | -5.39417887    |
| 7      | Estragole            | 8815    | -5.31864309    | -5.77612066    |
| 8      | Ethyl acetate        | 8857    | -3.98240829    | -4.4522028     |
| 9      | Undecane             | 14257   | -6.07583189    | -6.15775204    |
| 10     | Fenchone             | 14525   | -4.78795958    | -4.5480361     |
| 11     | Sabinene             | 18818   | -4.77821684    | -5.14036608    |
| 12     | Limonene             | 22311   | -5.05803347    | -5.31399345    |
| 13     | 4Methoxybenzaldehyde | 31244   | -4.41362524    | -4.87862587    |
| 14     | Myrcene              | 31253   | -5.34540701    | -5.82941532    |
| 15     | Fenchyl acetate      | 107217  | -4.51783848    | -5.20455837    |
| 16     | Darunavir            | 213039  | -1.98618329    | -2.65670991    |
| 17     | beta-Sitosterol      | 222284  | 3.05360532     | 3.06628966     |
| 18     | Oleic acid           | 445639  | -8.23983574    | -8.28429985    |
| 19     | Anethole             | 637563  | -5.31158447    | -5.36739492    |
| 20     | Squalene             | 638072  | -8.72683144    | -8.31443882    |
| 21     | cis-Anethole         | 1549040 | -5.2091279     | -5.5711937     |
| 22     | Linoleic acid        | 5280450 | -7.55762434    | -8.57087231    |
| 23     | Stigmasterol         | 5280794 | 1.72127807     | -0.130802125   |
| 24     | (Z)-beta-Ocimene     | 5320250 | -5.22524261    | -5.85711384    |

### 13.1. Interprétation des résultats d'interaction des composés des plantes avec le enzyme MT1 PDB ID 6ME2 et l'enzyme MT2 PDB ID 6ME8 :

#### 13.1.1. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *allium ursinum* avec MT1 :

Les résultats pour *allium ursinum* ont montre que ont a aucun interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tout les score est inferieure a le score de ligande de référence remeteleon

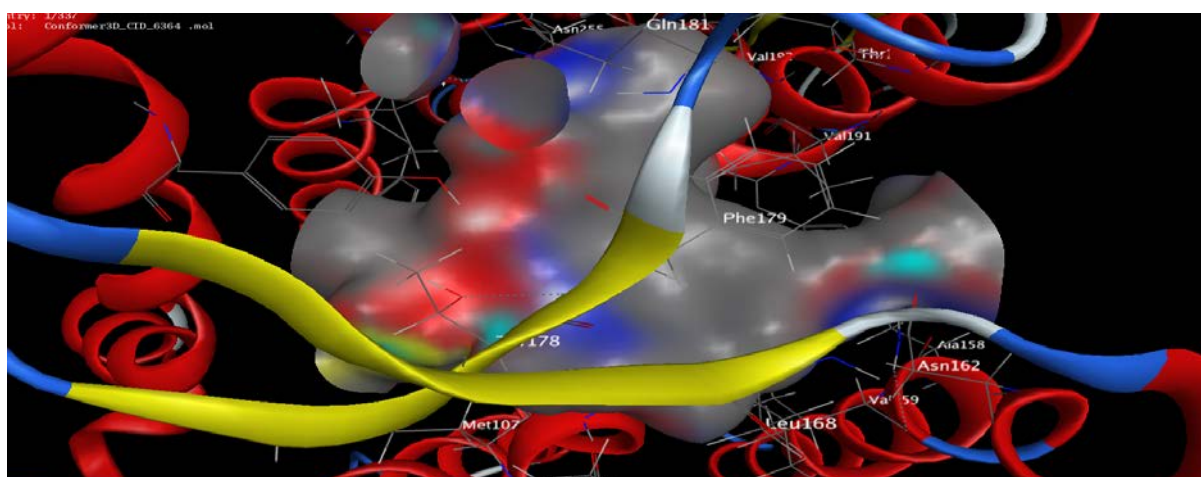


Figure 35: interaction 2D et 3D entre les ligands et le enzyme MT1(6ME2)

#### 13.1.2. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *apium gravéolens* avec MT1 :

Les résultats pour *apium gravéolens* ont montre que ont a aucun interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tout les score est inferieure a le score de ligande de référence remeteleon

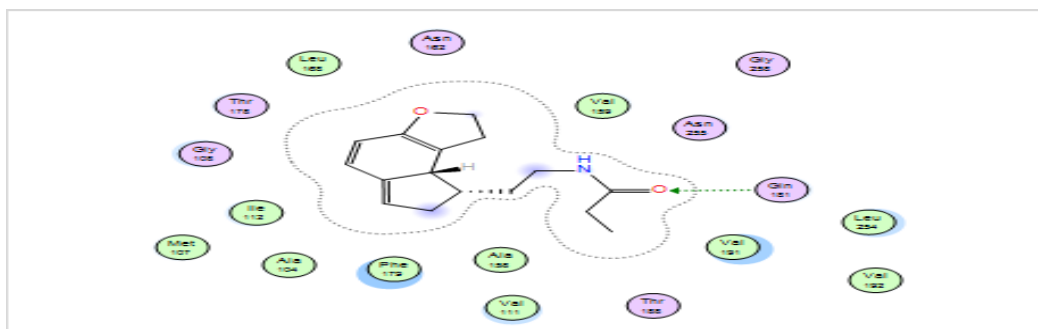


Figure 36: photo exprimé que l'interaction de ligand de référence remeteleon

### 13.1.3. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante camomille sauvage avec MT1 :

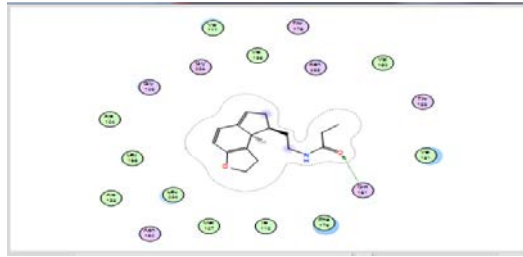


Figure 37 : photo exprime aucune interaction avec les ligands de plante

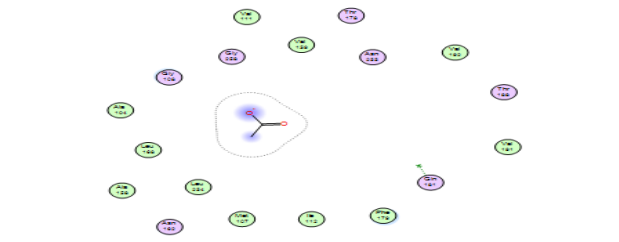


Figure 38 : Photo mentre l'interaction avec remetleon

Les résultats pour camomille sauvage ont révélé que ont a aucun interaction entres les ligands de plante et le cite actif de l'enzyme MT1 car tout les score est inferieure a le score de ligand de référence remetleon

### 13.1.4. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cinnamomun avec MT1 :

Les résultats pour cinnamomun ont révélé que une seule interaction avec le ligand coumarine de score égale a -4.7265892 .Dons la figure 33 on constate qu'il ya une interaction de type pi-H avec PHE ( 179 ) par une distance de 4,17 Å avec énergie égale à -3,6 kcal/mol

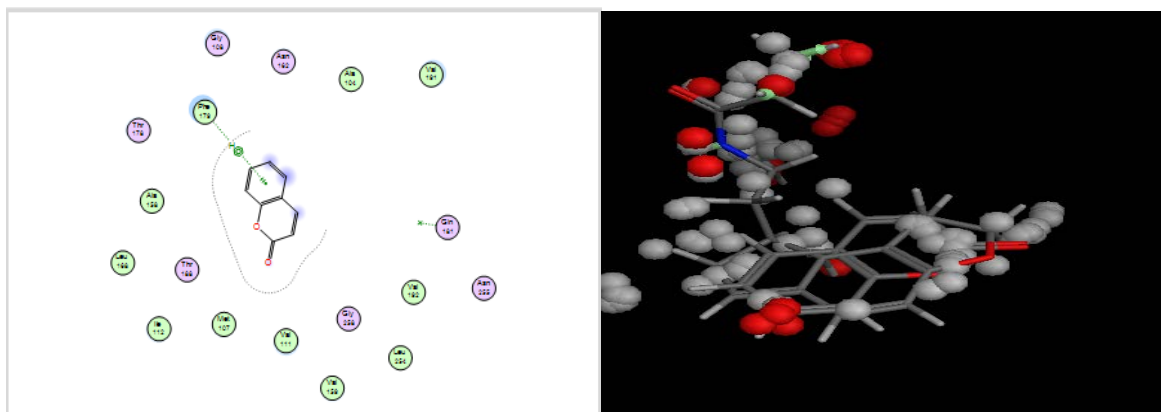


Figure 39 : interaction 2D et 3D entre cou marine et MT1 (6ME2)

### 13.1.5. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *cuminum cyminum* avec MT1 :

Les résultats pour *cuminum cyminum* sauvage ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tous les scores sont inférieurs au score de ligand de référence remétléon.

### 13.1.6. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *curcuma* avec MT1 :

Les résultats pour *curcuma* ont révélé qu'il y a une seule interaction avec le ligand 3,4-dihydroxybenzoïque d'un score égal à -4.50381088. Dans la figure 34, on constate qu'il y a une interaction de type H-donneur avec ALA (104) par une distance de 3,10 Å avec une énergie égale à -1,5 kcal/mol.

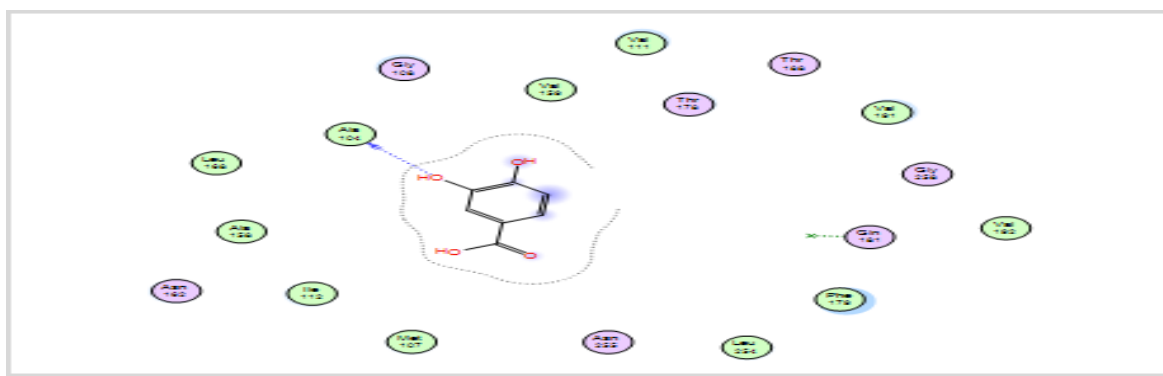


Figure 40: interaction 2D et 3D entre 3,4 dihydroxybenzoic acid et MT1 (6ME2)

### 13.1.7. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante fengrec avec MT1 :

Les résultats pour fengrec ont révélé que une seule interaction avec le ligand coumarin de score égale a. -4.72861624.Dons la figure 35 on constate qu'il ya une interaction de type pi-H avec PHE (179) par une distance de  $4,17\text{\AA}$  avec énergie égale à -0,7 kcal/mol

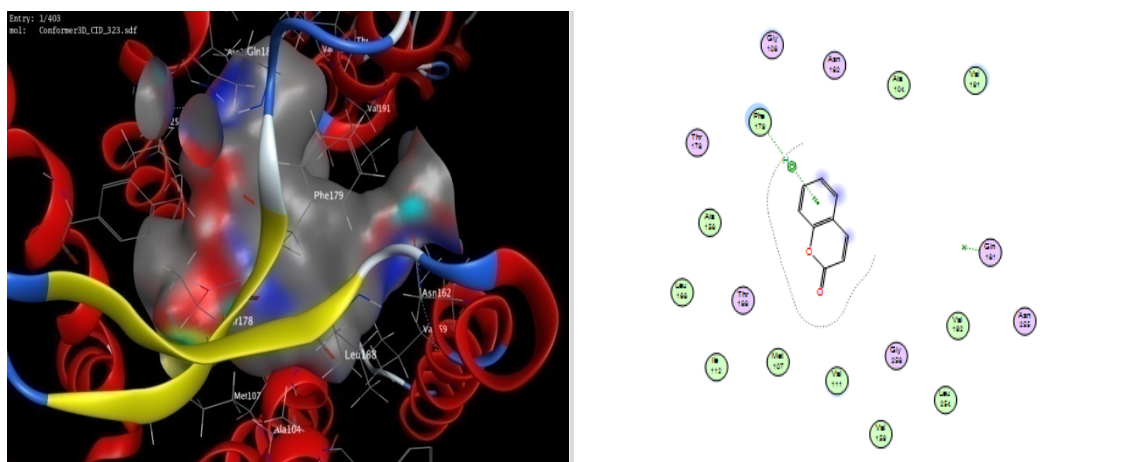


Figure 41: interaction 2D et 3D entre coumarine et MT1 (6ME2)

### 13.1.8. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante lavandula avec MT1 :

Les résultats pour lavandula ont révélé que une seule interaction avec le ligand 4-Isopropylbenzaldehyde de score égale a-5.08184958.Dons la figure 36 on constate qu'il ya une interaction de type H-donneur avec MET (107) par une distance de  $4,35\text{\AA}$  avec énergie égale à -0,8 kcal/mol et un autre interaction de type H-pi avec PHE (179) par une distance de  $4,34\text{\AA}$  avec un énergie -0,6 ,et une interaction de type pi-H avec PHE (179) par une distance de  $4,79\text{\AA}$  avec une énergie -0,6 .

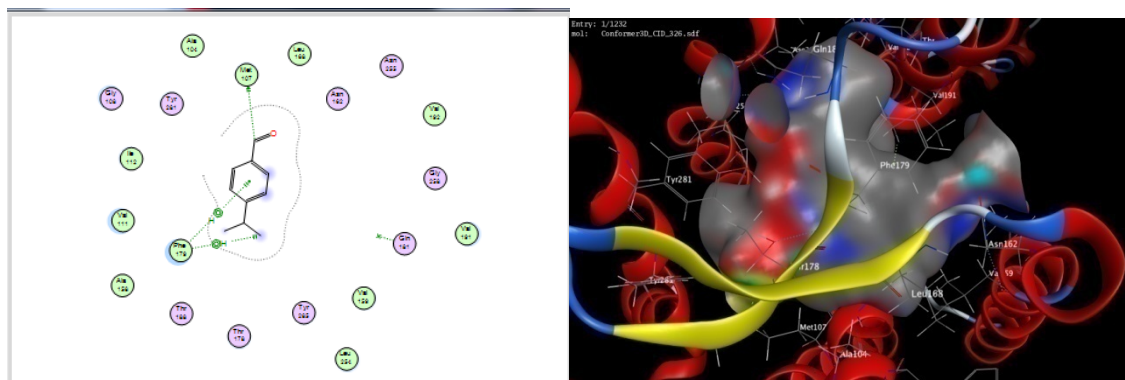


Figure 42: interaction 2D et 3D et 4-isopropylbenzaldehyde avec MT1 (6ME2)

### 13.1.9. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante mentha avec MT1 :

Les résultats pour mentha ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence remétéon.

### 13.1.10. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante onsiu basilique avec MT1 :

Les résultats pour onsiu basilique ont révélé qu'il y a une seule interaction avec le ligand benza aldyde de score égal à -3.89741993. Dans la figure 37, on constate qu'il y a une interaction de type H accepteur avec GLN(181) par une distance de 3,09 Å avec une énergie égale à -1,2 kcal/mol.

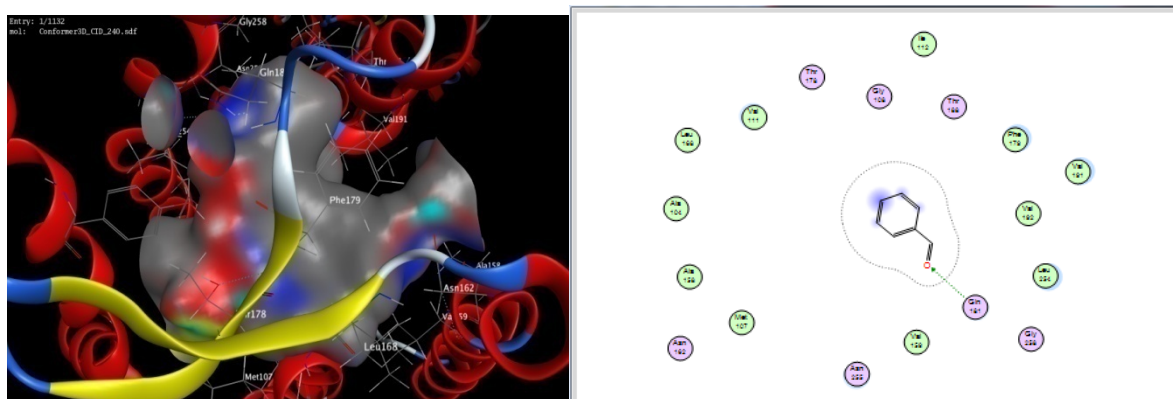


Figure 43: interaction 2D et 3D entre benzaldehyde avec MT1 (6ME2)

### 13.1.11. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante origanum majorana avec MT1 :

Les résultats pour origanum majorana ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence remétéon.

### 13.1.12. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante pimpinella anisum avec MT1 :

Les résultats pour *pimpinella anisum* ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence remétléon.

### 13.1.13. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *pimpinella anisum* L avec MT1 :

Les résultats pour *pimpinella anisum* L ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT1 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence remétléon.

## 13.2. Interprétation des résultats d'interaction des composés des plantes avec l'enzyme et l'enzyme MT2 PDB ID 6ME8 :

### 13.2.1. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *allium ursinum* avec MT2 :

Les résultats pour *allium ursinum* ont révélé qu'une seule interaction avec le ligand 2-Propanethiol a un score égal à -3.58844137. Dans la figure 38, on constate qu'il y a une interaction de type H accepteur avec ASN(175) par une distance de 3,5 Å avec une énergie égale à -3,1 kcal/mol.

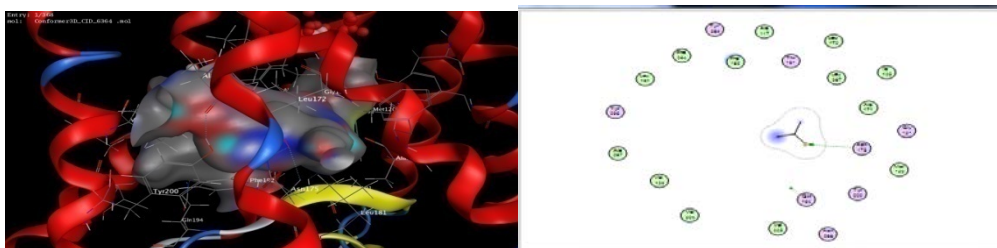


Figure 44: interaction 2D et 3D de 2- propanethiol avec le MT2

### 13.2.2. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *apium graveolens* avec MT2 :

Les résultats pour *apium graveolens* ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

### 13.2.3. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante camomille sauvage avec MT2 :

Les résultats pour camomille sauvage ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

### 13.2.4. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cinnamomum avec MT2 :

Les résultats pour cinnamomum ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

### 13.2.5. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante cuminum cyminum avec MT2 :

Les résultats pour cuminum cyminum ont révélé qu'une seule interaction avec le ligand 4-Isopropylbenzyl alcool de score égale à -3.58844137. Dans la figure 39, on constate qu'il y a une interaction de type H accepteur avec ASN(175) par une distance de 3,06 Å avec une énergie égale à -1,6 kcal/mol.

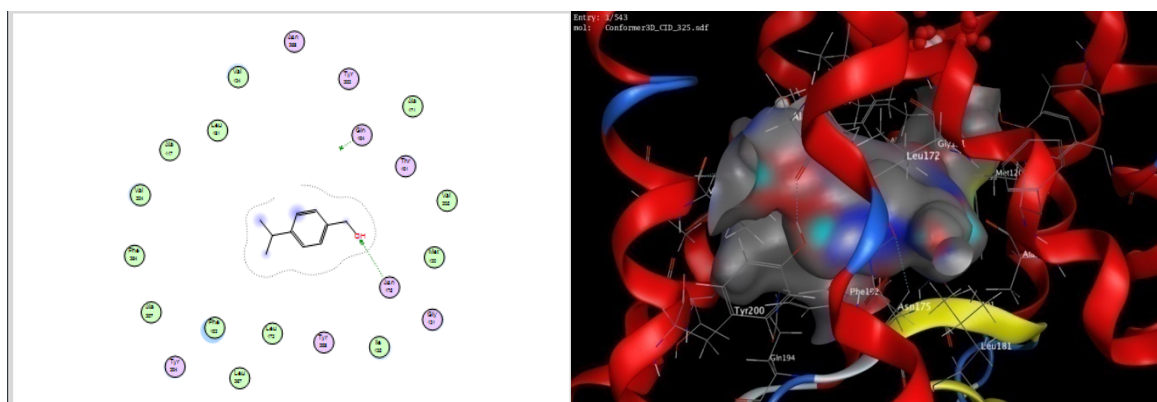
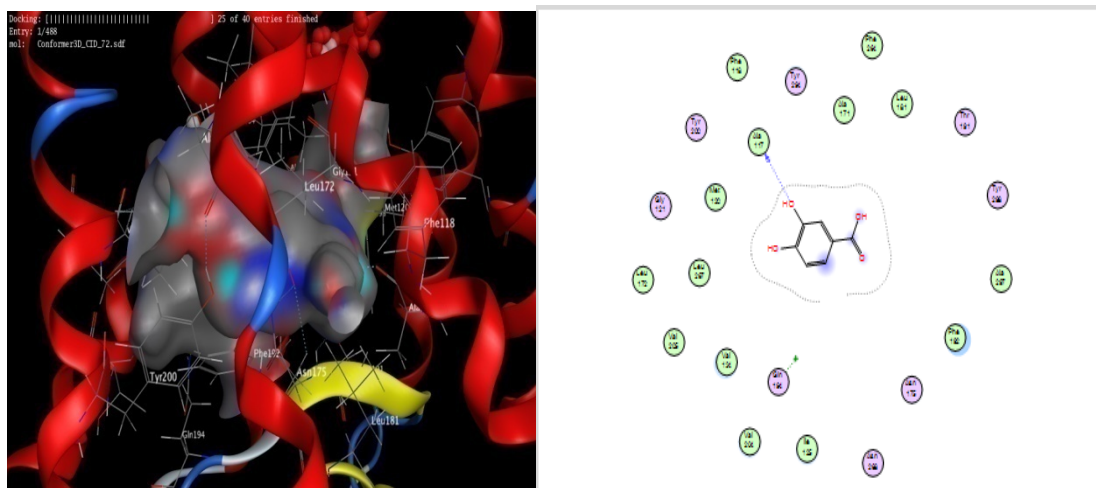


Figure 45: interaction 2D et 3D DE ligand 4- isopropylbenzyl alcool avec MT2(6ME8)

### 13.2.6. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante curcuma avec MT2 :

Les résultats pour curcuma ont révélé qu'une seule interaction avec le ligand 3,4 dihydroxybenzoïque acid de score égale à -4.50381088. Dans la figure 40, on constate qu'il y a une interaction de type H donneur avec ALA(117) par une distance de 3,03 Å avec une énergie égale à -1,8 kcal/mol.



**Figure 46: interaction 2D et 3D entre 3,4 dihydroxybenzoic acid avec MT2.**

### 13.2.7. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante fengrec avec MT2 :

Les résultats pour fengrec ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de la plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

### 13.2.8. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante lavandula avec MT2 :

Les résultats pour lavandula ont révélé qu'il y a une seule interaction avec le ligand 4-Isopropylbenzaldehyde de score égal à 0. Dans la figure 41, on constate qu'il y a une interaction de type H accepteur avec ASN (175) par une distance de 2,95 Å avec une énergie égale à -1,9 kcal/mol.

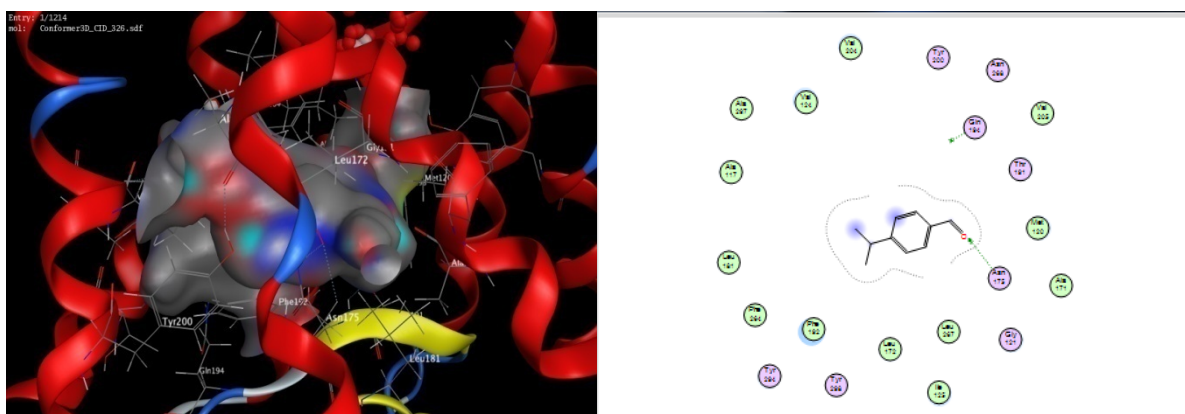


Figure 47: interaction 2D et 3D DE 4-isopropylbenzaldehyde avec MT2 (6me8)

### 13.2.9. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante mentha avec MT2 :

Les résultats pour mentha ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de la plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

### 13.2.10. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante onsiu basilique avec MT2 :

Les résultats pour onsiu basilique ont révélé qu'il y a une seule interaction avec le ligand Benzaldehyde de score égal à -4.11383629. Dans la figure 42, on constate qu'il y a une interaction de type H accepteur avec ASN (175) par une distance de 3,02 Å avec une énergie égale à -2,3 kcal/mol.

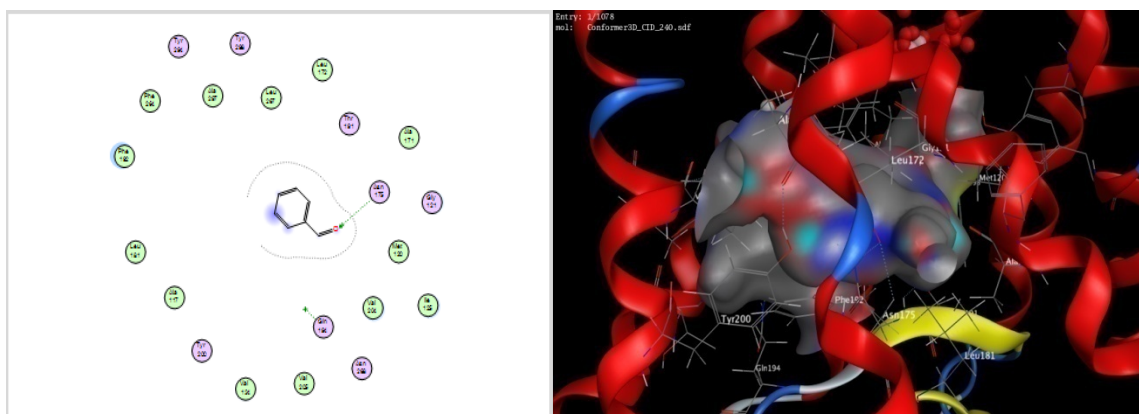


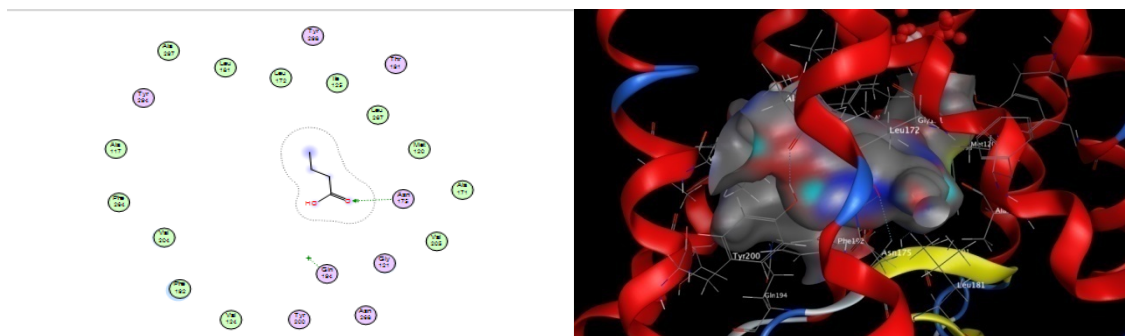
Figure 48: interaction 2D et 3D de benzaldehyde avec MT2

### 13.2.11. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante origanum majorana avec MT2 :

Les résultats pour origanum majorana ont révélé qu'il n'y a aucune interaction entre les ligands de la plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

### 13.2.12. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante pimpinella anisum (anis) avec MT2 :

Les résultats pour *pimpinella anisum* ont révélé que une seule interaction avec le ligand Butyric acid de score égale à -3.97256613. Dans la figure 43 on constate qu'il y a une interaction de type H accepteur avec ASN (175) par une distance de 3,25 Å avec énergie égale à -0,8 kcal/mol.



**Figure 49: interaction 2D et 3D de butyric acid avec MT2.**

### 13.2.13. Interprétation des résultats d'interaction des composés de la plante *pinipnella anisum* ( anis vert ) avec MT2 :

Les résultats pour *pinipnella anisum* ont révélé qu'on a aucune interaction entre les ligands de plante et le site actif de l'enzyme MT2 car tous les scores sont inférieurs au score du ligand de référence 2-phénylmélatonine.

## 14. Le Drug likeness :

Évalue qualitativement la chance pour une molécule de devenir un médicament oral en ce qui concerne la biodisponibilité. La ressemblance avec le médicament a été établie à partir d'éléments structuraux ou physico-chimiques. Les inspections des composés en développement sont suffisamment avancées pour être considérées comme des candidats médicaments par voie orale (Daina et al., 2017, p. 6).

La notion de drug-like liée à des propriétés ADME. L'étude des propriétés ADMET est importante car elles déterminent la biodisponibilité orale, la perméation cellulaire, le métabolisme et l'élimination (Caractéristiques pharmacocinétiques) des molécules médicamenteuses (J et al., 2019, p. 2).

## 15. Règle de Lipinski :

La « règle de 5 » : est basée sur une distribution de propriétés calculées parmi plusieurs milliers de médicaments. C'est la règle la plus utilisée. Nous suggérons que ces quelques classes thérapeutiques contiennent des médicaments actifs par voie orale qui violent

la (règle de 5) Cette règle contient 4 paramètres concernant les propriétés qu'un médicament peut avoir (Lipinski et al., 2001, p. 7) :

- Masse moléculaire (MW)  $\leq 500$  Dalton.
- Degré d'hydrophobie ( $\log P$ )  $\leq 5$ .
- Nombre d'atomes donneur de liaisons hydrogènes (HBD)  $\leq 5$ .
- Nombre d'atomes accepteurs de liaisons hydrogènes (HBA)  $\leq 10$ .

### 16. Discussion des résultats :

Dans notre cas on ne peut pas appliquer la règle de 5 pour un Drug likeness, et on ne peut pas terminer les étapes jusqu'à les calculs des propriétés physico-chimiques par le web swisADME à les ligands des plantes que on a choisi, car la première condition pour ces calculs ce qui le score de ligand est plus importante à les scores des ligands de référence et dans notre étude tous les scores des ligands est inférieure à les scores de référence, pour cette raison là ne peuvent pas suggérer aucun des composés chimiques à faire l'objet d'une future solution alternative.

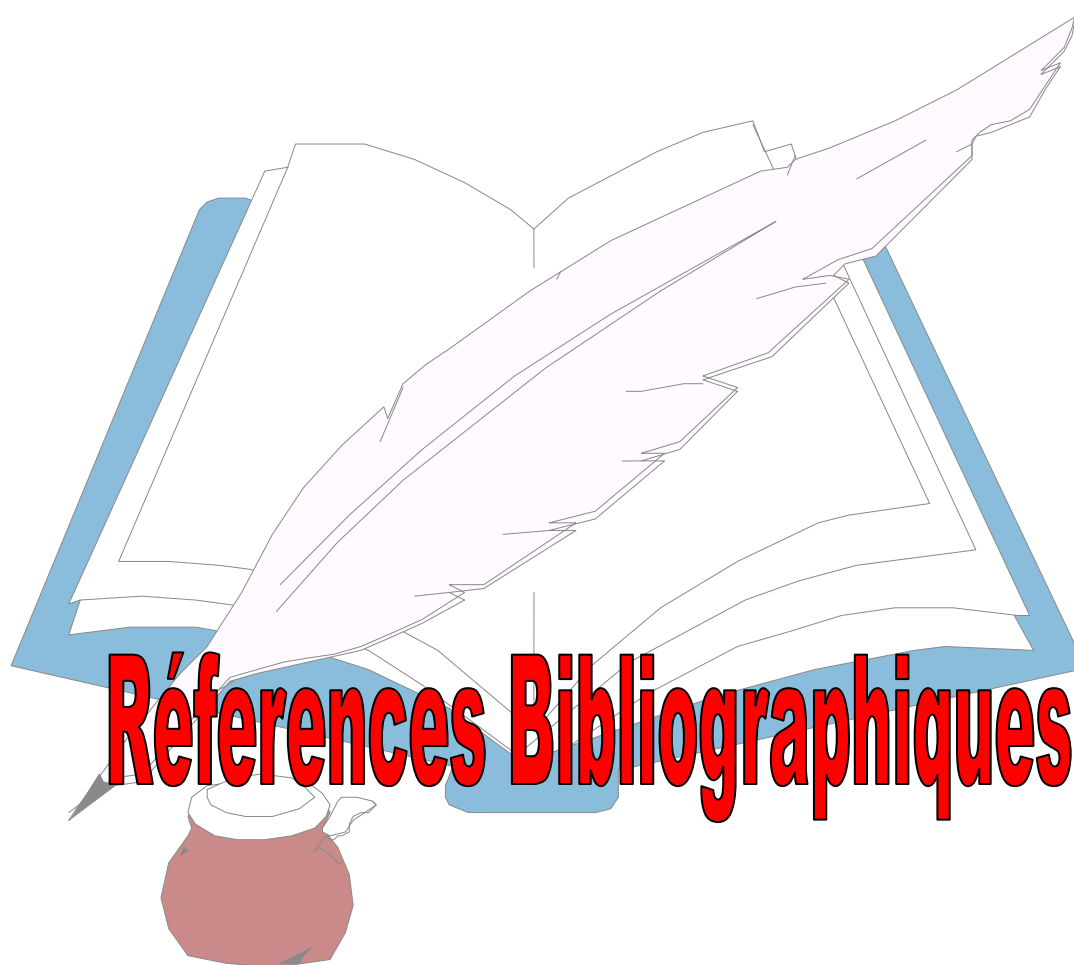


# Conclusion



## Conclusion

Dans le présent travail nous avons étudié les interactions entre récepteur responsable de la mélatonine dans le corp humain MT1 et MT2 , et des molécules des plantes médicinales qui a choisi a l'aide d'une étude ethnopharmacologie et pas de recherche universitaire par le docking moléculaire en utilisant le logiciel (Molecular Operating Environment) (MOE ).,d'après tout les résultats ont confirmé que pas tout les conseils qui n'ont était donnée par les enceint sages et les recettes arboristes ne sont pas toujours fiable pour nous maladies pour cette raison ont a jamais changé une traitement de médecine avec une solution alternative



# Références Bibliographiques



## Références Bibliographiques

- Alia, Nasreen,Ajij, B., Jahan,Ahmed. (2012, décembre 15). *PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES ON OCIMUM BASILICUM LINN.*
- Al-Snafi, D. A. E. (s. d.). *The pharmacologic... ..s of Cuminum cyminum—A review.* 21.
- Archana P., R. (2012). *Essential oil composition of Origanum majorana and Origanum vulgare ssp. Hirtum growing in INDIA.*
- Asie , S. (2012). *Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of Pimpinella anisum.*
- Atkinson, J., Galteau, M.-M., Siest, G., Vigneron, C., Bonaly, R., Girard, T., Hoffmann, M., Jacque, M., Lalloz, L., Lectard, P., Loppinet, V., Mirjolet, M., Mortier, F., Pierfitte, M., Schwartzbrod, J., Schwartzbrod, L., Catau, G., Collomb, J., Dangien, B., ... Pavis, A. (s. d.-a). *PROFESSEURS EMERITES.* 183.
- Atkinson, J., Galteau, M.-M., Siest, G., Vigneron, C., Bonaly, R., Girard, T., Hoffmann, M., Jacque, M., Lalloz, L., Lectard, P., Loppinet, V., Mirjolet, M., Mortier, F., Pierfitte, M., Schwartzbrod, J., Schwartzbrod, L., Catau, G., Collomb, J., Dangien, B., ... Pavis, A. (s. d.-b). *PROFESSEURS EMERITES.* 183.
- Belmont, M. (s. d.). *Lavandula angustifolia M., Lavandula latifolia M., Lavandula x intermedia E. : Études botaniques, chimiques et thérapeutiques.* 154.
- Białoń, M., Krzyśko-Łupicka, T., Nowakowska-Bogdan, E., & Wieczorek, P. P. (2019). Chemical Composition of Two Different Lavender Essential Oils and Their Effect on Facial Skin Microbiota. *Molecules*, 24(18), 3270. <https://doi.org/10.3390/molecules24183270>
- Bouchareb née Lebbad, F. (2011). *Contribution à l'étude de la stabilité des complexes de « métaux-pyrazoles » par modélisation moléculaire.*
- Cazeaud, C. (2019). *Mélatonine et associations.* 126.

## Références Bibliographiques

---

- Chanda, S., & Ramachandra, T. V. (2019a). *Phytochemical and Pharmacological Importance of Turmeric (Curcuma longa) : A Review*. 9(1), 8.
- Chanda, S., & Ramachandra, T. V. (2019b). *Phytochemical and Pharmacological Importance of Turmeric (Curcuma longa) : A Review*. 9(1), 8.
- Dagrada, M. (s. d.). *Improved quantum Monte Carlo simulations : From open to extended systems*. 210.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME : A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Djebali,khalfaoui, B., Imane. (2019). *Valorisation et caractérisation phytochimique d'Origanum majorana cultivé dans la région d'El-Oued*.
- Doctissimo. (s. d.). *Menthe*. Doctissimo. Consulté 18 novembre 2021, à l'adresse <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/menthe.htm>
- Draou Mohamed Ismail. (2020, septembre 29).
- Dr.M.GHARBI. (2018).
- Emara, A. (2018). *Antifungal activity, phytochemical analysis and chemical composition of Chamomile (Mtricaria recutita L.) essential oil against Rhizoctonia solani and Fusarium solani*.
- François, M. (2014). *Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques*.
- Gabriella , Samuel, Sibel, G., D. Shillcutt,Suzen. (2014). *MELATONIN Therapeutic Value and Neuroprotection*.
- Gamile .G . Warmuth. (2003).
- GHADHAB, E.-H. T. (2020). *Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2)*.

## Références Bibliographiques

---

- Ghemtio, L. (s. d.-a). *Simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques*. 163.
- Ghemtio, L. (s. d.-b). *Simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques*. 163.
- Ghizlane, H. (2017). *SCREENING PHYTOCHIMIQUE, ETUDE TOXICOLOGIQUE ET VALORISATION PHARMACOLOGIQUE DE MATRICARIA CHAMOMILLA L. ET DE L'ORMENIS MIXTA L.*
- Grade, G. (2019). *Screening phytochimiques et activité anti-hémolytique de deux plantes médicinales : Alluim ursinum et Allium porrum*.
- Grosdidier, A. (s. d.). *Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives*. 92.
- Gurdipn, Cesar A., S., Catalan. (2008). *Chemical composition and antioxidant potential of essential oil and oleoresins from anise seeds (Pimpinella anisum L.)*.
- I. Guessous, J. Cornuz, J.-M. Gaspoz, F. Paccaud, & Med Suisse. (2010, juillet 14).
- IMAMI, L. (2016). *Contribution a l'étude phytochimique de deux espese pimpinella anisum L.*
- J, K., D, C., & M, R. (2019). Molecular Docking, Drug-likeness Studies and ADMET Prediction of Quinoline Imines for Antimalarial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Design*, 2(1). <https://doi.org/10.16966/2578-9589.113>
- Jiabei, L. (2015). *MT1 and MT2 Melatonin Receptors : A Therapeutic Perspective*.
- Julien Diharce. (2015, mars 23).
- Kettani, P. A. (s. d.). *Présentée et soutenue publiquement le 05 Février 2020 Par Mme Loubna ALLAM*. 198.
- Lboumhamdi, A., Znini, M., Paolini, J., & Costa, J. (s. d.). *COMPOSITION CHIMIQUE ET BIOCONTROLE DE L'HUILE ESSENTIELLE DES GRAINES DE CELERI (APIUM*

## Références Bibliographiques

---

- GRAVEOLENS L.) CONTRE BOTRYTIS CINEREA APRES LA RECOLTE DES POMMES. 9.
- Lehmann, H. (s. d.). *Le médicament à base de plantes en Europe : Statut, enregistrement, contrôles*. 342.
- Les phases de développement de médicaments*. (s. d.). Consulté 9 mai 2021, à l'adresse <https://www.labtoo.com/fr/page/les-phases-de-developpement-de-medicaments-de-la-drug-discovery-a-la-mise-sur-le-marche>
- Lewars, E. G. (2011). *Computational Chemistry*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-3862-3>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settingsq. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 24.
- Logez, C. (s. d.). *Etude du récepteur humain de la mélatonine MT1 par des approches in vitro : Mise au point des conditions de production, de purification et de caractérisation fonctionnelle*. 271.
- M. Franck, S. (1999, octobre 15).
- M Omar Faruk Khan. (2011, octobre).
- Margot, V. (2017). *La mélatonine : Un somnifère naturel*.
- Masi, L. D., Siviero, P., Esposito, C., Castaldo, D., Siano, F., & Laratta, B. (2005). *Assessment of agronomic, chemical and genetic variability in common basil (Ocimum basilicum L.)*. 10.
- MEDJANI , C. (2017). *Extraction, analyse et évaluation de l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle de la cannelle de chine*.
- Méthode semi empirique.pdf*. (s. d.).

## Références Bibliographiques

---

- Mifsud, S. (2002, août 23). *Pimpinella anisum* (Anise) : *MaltaWildPlants.com - the online Flora of the Maltese Islands*. (Malta) [Web Page]. [http://www.maltawildplants.com/APIA/Pimpinella\\_anisum.php](http://www.maltawildplants.com/APIA/Pimpinella_anisum.php)
- MLLE bekara, amina. (2017). *Evaluation de l'effet thérapeutique de l'extrait aqueux d'anise vert chez les jeunes rats exposés à l'acétate de plomb pendant la gestation de lactation*.
- MOKHTARI, amine. (2016). *Recherche d'effet inhibiteur des extraits bruts des graines de Trigonella foenum-graecum L vis à vis de l'alpha amylase*.
- Nicolas, C. (s. d.). *Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin*.
- ÖZCAN ,CHALCHAT, M., JEAN-CLAUDE. (2002). *Essential Oil Composition of Ocimum basilicum L. and Ocimum minimum L. in Turkey*.
- Schröder, E., European Society of Ethnopharmacology (Strasbourg, France), & Arbeitsgemeinschaft Ethnomedicine (Heidelberg, Germany) (Éds.). (1996). *Médicaments et aliments, approche ethnopharmacologique : Actes du 2e colloque européen d'Ethnopharmacologie et de la 11e conférence internationale d'Ethnomédecine, Heidelberg (Allemagne) du 24 au 27 mars 1993 =: medicines and foods, ethnopharmacological approach: proceedings of the 2nd European Symposium on Ethnopharmacology and the 11th International Conference on Ethnomedicine*. ORSTOM Editions ; Société Française d'Ethnopharmacologie.
- Schuster, C. (2007a). Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : Les récepteurs MT1 et MT2. *Journal de la Société de Biologie*, 201(1), 85-96. <https://doi.org/10.1051/jbio:2007010>
- Schuster, C. (2007b). Sites et mécanismes d'action de la mélatonine chez les Mammifères : Les récepteurs MT1 et MT2. *Journal de la Société de Biologie*, 201(1), 85-96. <https://doi.org/10.1051/jbio:2007010>
- Sohrevardi , Firouzeh, N., Sohrevardi. (2012). *Essential oil composition and antioxidant activity of trigonella foenum graecum L. plant*.

## Références Bibliographiques

---

- TABET, R. (2014). *Etude des propriétés QSAR d'une série des isoindoles à activité thérapeutique.*
- Thibault, D. (2014). *Contributions aux méthodes de calcul de spectres moléculaires à partir de surfaces ab initio : Application à l'éthylène et au méthane.*
- Vu, L. A., Quyen, P. T. C., & Huong, N. T. (s. d.). *In silico Drug Design : Prospective for Drug Lead Discovery.* 11.
- William L. Jorgensen. (1985, septembre 24).
- Zhaohai, W. (2019). *Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native Spearmint and Scotch Spearmint.*