

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMSEN
كلية علوم الطبيعة والحياة , وعلوم الارض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

SEDJAI Farah

En vue de l'obtention du **Diplôme de MASTER**

En Sciences biologiques

Option: Biochimie

Thème

Evaluation par la méthode *in silico* de l'effet biologique d'*Olea europaea*

Soutenu le 23 juin, devant le jury composé de :

Président	MEDJDOUB H.	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUALI W.	M.C.A	Université de Tlemcen
Examineur	ABBOU F.	M.C.B	Université de Tlemcen
Invitée d'honneur	LATTI N.	Doctorante	Université de Tlemcen

Année Universitaire: 2024-2025

ملخص

تتناول هذه الدراسة نبات الزيتون (*Olea europaea*) ، وهو نبات طبي متوسطي مشهور بخصائصه البيولوجية المتعددة، لا سيما خصائصه المضادة للأكسدة، والمضادة للميكروبات، والمضادة للالتهابات، والمضادة للسرطان. تهدف هذه الدراسة إلى استكشاف مسارات علاجية جديدة انطلاقاً من مركبات طبيعية، من خلال استخدام مقاربات حاسوبية (*in silico*) لفهم آليات تأثيرها المحتملة.

يتمثل هدف هذا العمل في تقييم، من خلال تقنية الإرساء الجزيئي (Docking) ، مدى ارتباط مركبين فيتوكيميائيين رئيسيين موجودين في أوراق نبات الزيتون (اللوتيولين وحمض الكينيك) ببروتين بشري مستهدف له دور في عمليات مرضية مثل سرطان القولون والمستقيم.

أظهرت النتائج أن اللوتيولين يتمتع بألفة ارتباط عالية مع طاقة ارتباط تبلغ -8.4 kcal/mol ، بفضل تكوين روابط هيدروجينية متعددة، وتفاعل كاره للماء، ورابطة كهروستاتيكية، مما يدل على تفاعل مستقر مع الموقع النشط للبروتين 5N26 أما حمض الكينيك فقد أظهر ألفة ارتباط متوسطة (-6.3 kcal/mol) ، تعتمد على تفاعلات محدودة، خاصة الروابط الهيدروجينية، مما يؤدي إلى ارتباط سطحي أكثر.

تشير هذه النتائج إلى أن نبات الزيتون، بفضل مركباته النشطة بيولوجياً، يُعدّ مصدراً طبيعياً واعداً لتطوير عوامل علاجية موجهة. ومع ذلك، فإن التحقق التجريبي في المختبر (*in vitro*) وفي الكائنات الحية (*in vivo*) ضروري لتأكيد هذه الملاحظات واستكشاف تطبيقاتها الطبية الحيوية المحتملة.

الكلمات المفتاحية: حمض الكينيك , سرطان القولون و المستقيم , الارسال الجزيئي , اللوتيولين , الزيتون

Résumé

L'étude porte sur l'*Olea europaea*, une plante médicinale méditerranéenne réputée pour ses nombreuses propriétés biologiques, notamment antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et anticancéreuse. Cette étude vise à explorer de nouvelles pistes thérapeutiques à partir de composés naturels, en mettant en œuvre des approches *in silico* pour comprendre leurs mécanismes d'action.

L'objectif de ce travail est d'évaluer, par le docking moléculaire, l'affinité de deux composés phytochimiques majeurs présents dans les feuilles d'*Olea europaea* (la lutéoline et l'acide quinique) vis à vis une protéine humaine cible, impliquée dans des processus pathologiques tels que le cancer colorectal.

Les résultats obtenus montrent que la lutéoline présente une affinité élevée avec une énergie de liaison de -8.4 kcal/mol, grâce à la formation de liaisons hydrogène multiples, une interaction hydrophobe et une liaison électrostatique, traduisant une interaction stable avec le site actif de 5N26. L'acide quinique présente une affinité modérée (-6.3 kcal/mol), reposant sur des interactions limitées, principalement des liaisons hydrogène, ce qui entraîne une fixation plus superficielle.

Ces résultats suggèrent que l'*Olea europaea*, par ses composés bioactifs, représente une source naturelle prometteuse pour le développement d'agents thérapeutiques ciblés. Une validation expérimentale *in vitro et in vivo* est toutefois indispensable pour confirmer ces observations et explorer leurs applications biomédicales potentielles.

Mots clés : acide quinique, cancer colorectal, docking moléculaire, lutéoline, *Olea europaea*.

Abstract

This study focuses on *Olea europaea*, a Mediterranean medicinal plant renowned for its numerous biological properties, particularly antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer effects. The aim of this research is to explore new therapeutic avenues using natural compounds by applying *in silico* approaches to understand their potential mechanisms of action.

The objective of this work is to evaluate, through molecular docking, the binding affinity of two major phytochemical compounds found in *Olea europaea* leaves (luteolin and quinic acid) towards a human target protein involved in pathological processes such as colorectal cancer.

The results obtained show that luteolin exhibits a high binding affinity, with a binding energy of -8.4 kcal/mol, due to the formation of multiple hydrogen bonds, a hydrophobic interaction, and an electrostatic bond, indicating a stable interaction with the active site of 5N26. Quinic acid demonstrates a moderate affinity (-6.3 kcal/mol), relying on limited interactions, mainly hydrogen bonds, resulting in a more superficial binding.

These findings suggest that *Olea europaea*, through its bioactive compounds, represents a promising natural source for the development of targeted therapeutic agents. However, experimental validation through *in vitro* and *in vivo* studies is essential to confirm these observations and to explore their potential biomedical applications.

Keywords: colorectal cancer, luteolin, quinic acid, molecular docking, *Olea europaea*.

Remerciements

Je tiens avant tout à exprimer ma profonde gratitude à **Allah le Tout-Puissant**, pour la force, la volonté et la persévérance qu'il m'a accordé tout au long de ce travail de recherche. Sans Sa bénédiction, l'aboutissement de ce mémoire n'aurait pas été possible.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à **Mademoiselle BOUALI Waffa**, Maître de conférences classe « **A** » à l'Université d'Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour la qualité de son encadrement, sa bienveillance et la rigueur scientifique qu'elle m'a apportées. Je suis profondément honoré(e) qu'elle ait accepté de diriger ce travail et lui exprime toute ma reconnaissance pour son accompagnement précieux.

Je souhaite également remercier chaleureusement **Madame LATTI Nawel**, pour son aide, sa générosité, sa disponibilité et la pertinence de ses conseils qui m'ont grandement guidé(e) dans l'élaboration de ce travail.

Enfin, j'exprime toute ma reconnaissance aux membres du jury, **Madame MEDJDOUB Houria**, Maître de conférences classe « **A** » à l'Université d'Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, et **Mademoiselle ABBOU Fayza**, Maître de conférences classe « **B** » à l'Université d'Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'elles m'ont fait en acceptant d'évaluer ce mémoire. Leurs remarques et observations seront, j'en suis certain(e), d'une grande richesse pour la suite de mon parcours.

Dédicace

Après ces années d'études et tout ce long travail, je voudrais dédier ce noble et modeste travail :

À **mes très chers parents** piliers de ma vie, pour leur amour inconditionnel, leur patience infinie et leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours.

Leur présence bienveillante a été ma plus grande force.

À **mes sœurs Hanane et Mariem**, que j'aime profondément, pour leur présence rassurante, leurs encouragements constants et leur tendresse.

À **mon petit frère Oussama**, dont l'innocence, l'affection et les sourires ont allégé mes journées et m'ont donné la force d'avancer.

À **mes amies Sarah et Zina**, pour leur amitié sincère, leur soutien fidèle et tous les beaux moments partagés qui ont rendu ce parcours plus doux.

Je dédie également ce travail à **mes collègues de promotion Hasna et Hadjer**, avec qui j'ai partagé les défis, les réussites et les efforts au quotidien.

Liste des Abréviations

- **5N26**: Code PDB de la ferritine humaine liée au cisplatine.
- **ADMET**: Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité.
- **CCR** : Cancer Colorectal.
- **CID** : Identifiant de molécule dans la base de données PubChem .
- **COX** : Cyclooxygénase .
- **DNA** : Acide Désoxyribonucléique .
- **EGFR** : Récepteur du facteur de croissance épidermique .
- **FDA** : Food and Drug Administration (Agence américaine du médicament).
- **IL-6** : Interleukine-6 .
- **MSI-H** : Instabilité microsatellitaire élevée .
- **PDB** : Protein Data Bank (Banque de données des protéines) .
- **PDBQT** : Format de fichier utilisé pour le docking avec AutoDock .
- **PET-scan** : Tomographie par émission de positons .
- **RT-qPCR** : Réaction de polymérisation en chaîne après transcription inverse quantitative.
- **TNF- α** : Facteur de nécrose tumorale alpha .
- **VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire .

Listes des Figures

Figure 1: Répartition géographique mondiale d’ <i>Olea europaea</i> L. (Ali et al., 2014)	7
Figure 2: Illustration des feuilles d’ <i>Olea eurpaea</i> (kohler’s, 1887)	8
Figure 3: Les étapes de concérogenèse (Yokota, 2000).....	15
Figure 4: Les étapes de la carcinogenèse colorectale (Diep, 2006)	18
Figure 5: les divers stades du cancer colorectal	19
Figure 6: prévalence mondiale estimée du cancer colorectal par région (Felray et al., 2021). 20	
Figure 7: Illustration du docking moléculaire (Morris et al., 2009).....	23
Figure 8: illustration de l’Autodock Vina (Trott et Olson, 2010)	25
Figure 9: Structure 3D de la cible << Protein Data Bank>>	31
Figure 10: La cible après le nettoyage	32
Figure 11: Luteolin dans la chimio-thèque Pubchem.	32
Figure 12: Le ligand sous format PDB.	33
Figure 13: Le ligand sous format PDBQT.	33
Figure 14: Les fichiers « conf » de la cible 5N26	34
Figure 15: Lancement de docking.....	35
Figure 16: Structure 2D de Complexe (luteolin-5N26).	38
Figure 17: Structure 3D de Complexe (luteolin-5N26).	39
Figure 18: Structure 2D de Complexe (Quinic acid-5N26).	40
Figure 19: Structure 3D de Complexe (Quinic acid-5N26).	40

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification botanique d’ <i>Olea europaea</i> L. (Guebebia et al., 2022; Boughediri et al., 2024).....	6
Tableau 2: les principaux composés phénoliques présents dans <i>Olea europaea</i> (Benavente, 2000).....	9
Tableau 3: Les symptômes fréquents du cancer colorectal	16
Tableau 4: La Structure 2D et 3D D de luteoline, et l’acide quinique.....	30
Tableau 5: Les centres (x y z) et les dimensions du site actif de chaque cible.	34
Tableau 6: Les différentes liaisons et l’affinité de l’5N26 avec la lutéoline et acide quinique.....	37
Tableau 7: Comparaison des deux ligands.....	41

Table des matières

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Partie I : Synthèse bibliographique

1.Généralité	6
2.Nomenclature	6
3.Classification.....	6
4. Répartition géographique	7
5.Description botanique	7
6.Conditions climatiques.....	8
7.La Composition Chimique	8
7.1. Métabolites secondaires dans les feuilles d’<i>Olea europaea</i>	9
7.2. Acides gras et composés phénoliques dans l’huile d’olive	10
7.3. Composés volatils dans les huiles essentielles	10
8.Utilisation thérapeutique	10
8.1. Activité antioxydante	10
8.2. Activité anti-inflammatoire	11
8.3. Activité anti microbienne	11
8.4. Activité anticancéreuse	12
9.La toxicité.....	12

Chapitre 02 : Cancer

1. Cancer.....	14
1.1. Définition	14
1.2. Classification	14
1.3. Causes	14
1.4. Les étapes de cancérogenèse	15
1.5. Diagnostic et traitement	16
2. Cancer Colorectal.....	16
2.1. Définition	16
2.2. Symptômes	16
2.3. Facteurs de risque	17
2.4. Conséquences	17
2.5. Diagnostic	17
2.6. Mécanismes	18

2.7. Stades du cancer colorectal.....	18
2.8. Prévalence	19
2.8.1 Prévalence mondiale.....	20
2.8.2. Prévalence Algérienne.....	20
2.9. Traitement du cancer colorectal	21
2.9.1. Chirurgie	21
2.9.2. Chimiothérapie	21
2.9.3. Radiothérapie.....	21
2.9.4. Thérapies ciblées et immunothérapie	21
2.9.5. Traitement par les plantes médicinales	21
Chapitre 03 Docking moléculaire	
1.Définition	23
2.Principaux aspects de l'amarrage moléculaire	23
2.1. Génération de modèles de liaison.....	23
2.2. Complexité de la simulation	23
2.3. Applications dans la découverte de médicaments	24
Types d'amarrage moléculaire	3.
24.....	
3.1. Docking rigide.....	24
3.2. Docking Flexible	24
3.3. Docking avec ajustement induit	24
4. Les Outils d'amarrage moléculaire	24
4.1. Autodock Vina.....	24
4.2. MOE (Molecular Operating Environment)	25
4.3. Glide (Schodinger).....	25
4.4. GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking)	25
4.5. FlexX.....	25
4.6. HADDOCK (High Ambiguity Driven biomolecular DOCKing)	26
Partie II Partie Expérimentale	
Chapitre 01 : Matériel et méthodes	
1. Matériel	29
1.1. Micro-oradinateur.....	29
1.2. Les programmes	29
1.3. Les banques de données	29
1.3.1. Protein Data Bank (PDB)	29

1.3.2. Pubchem	30
1.4. La cible et Les ligands	30
2. Méthodes	31
2.1. La démarche de docking.....	31
2.1.1. Préparation de la protéine (la cible)	31
2.1.2. Préparation des ligands.....	32
2.1.3. Création du Fichier conf	34
2.1.4. L'ancement du docking.....	34
Chapitre 02 :Résultats et discussion	
Résultats et discussion.....	36
Conclusion générale	
Références bibliographiques	46

Introduction générale

Les plantes médicinales occupent depuis toujours une place centrale dans les systèmes de santé traditionnels et modernes. Reconnues pour leur richesse en métabolites secondaires bioactifs, elles constituent une ressource précieuse dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. Dans un contexte où les résistances thérapeutiques, notamment dans le traitement du cancer, ne cessent de croître, les produits d'origine végétale apparaissent comme des alternatives prometteuses, notamment en raison de leur faible toxicité, de leur disponibilité naturelle et de leur diversité chimique (Chebaibi *et al.*, 2016; Mulat *et al.*, 2019).

Parmi les plantes les plus étudiées figure l'*Olea europaea*, ou olivier, une espèce emblématique du pourtour méditerranéen. Utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle, cette plante est aujourd'hui reconnue scientifiquement pour ses nombreux bienfaits thérapeutiques, en particulier grâce aux composés phénoliques qu'elle renferme. Parmi ces composés, la lutéoline, un flavonoïde aux propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses bien documentées, et l'acide quinique, un acide phénolique aux effets antioxydants et immunomodulateurs, ont attiré l'attention pour leur potentiel dans la prévention et le traitement de certains cancers (Benavente *et al.*, 2000; Seelinger *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2020).

Face à la complexité des processus cancéreux, notamment dans le cancer colorectal, caractérisé par une évolution multigénique et des mécanismes de résistance sophistiqués, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et de composés actifs devient urgente. Dans cette optique, l'étude des interactions moléculaires entre des composés naturels et des cibles biologiques spécifiques est une démarche pertinente, notamment avec la protéine 5N26, une ferritine humaine qui pourrait constituer une cible prometteuse pour un traitement anticancéreux innovant (Ferraro *et al.*, 2017).

L'émergence de techniques informatiques telles que le docking moléculaire permet aujourd'hui de simuler avec précision les interactions entre une molécule active et une cible biologique. Cette méthode *in silico* constitue un outil puissant pour prédire l'affinité de liaison, analyser la stabilité des complexes formés, et ainsi orienter les recherches vers les composés les plus prometteurs (Morris *et al.*, 2009; Trott et Olson, 2010). Elle s'impose comme une étape incontournable dans le développement rationnel de nouveaux médicaments, en complément des approches expérimentales.

La présente étude vise à évaluer l'interaction entre la lutéoline et l'acide quinique avec la protéine (5N26) à l'aide du docking moléculaire, dans le but d'explorer leur potentiel en tant qu'agents anticancéreux. Ce travail s'inscrit dans une démarche de valorisation des

ressources naturelles et d'intégration des outils bioinformatiques dans la recherche pharmaceutique.

Le mémoire est organisé en deux parties :

- la première partie est consacrée à la partie bibliographique, divisée en trois chapitres; le premier chapitre concerne des données sur l'*Olea europaea* en particulier (taxonomie, description botanique...), le second chapitre est réservé au cancer notamment le cancer colorectal tandis que le troisième chapitre sur le docking moléculaire.
- La seconde partie, expérimentale, décrit d'abord la méthodologie employée pour réaliser le docking, puis l'analyse les résultats obtenus en termes d'affinité de liaison et de types d'interactions, avant d'en discuter la portée.
- Enfin, une conclusion générale.

Partie I :

Synthèse bibliographique

Chapitre 01 :

Généralité sur *Olea europaea*

1. Généralité

Olea europaea, communément appelée olivier, est une espèce importante de la famille des Oléacées, principalement cultivée dans la région méditerranéenne. Cet arbre n'est pas seulement apprécié pour ses fruits, qui constituent un aliment de base dans divers régimes alimentaires, mais également pour ses nombreuses propriétés médicinales. La recherche met en évidence son utilisation dans le traitement des maladies cardiovasculaires, du diabète et comme antiseptique des blessures (Bendif *et al.*, 2020). *Olea europaea* comprend une variété de composés bénéfiques, tels que des flavonoïdes et des composés phénoliques, qui contribuent à ses effets antioxydants et anti-inflammatoires (Elhrech *et al.*, 2024).

L'olivier (*Olea europaea* L.) est l'un des arbres fruitiers les plus importants des pays méditerranéens, où ils couvrent 8 millions d'hectares, soit près de 98 % de la récolte mondiale, ce qui démontre la grande importance économique et sociale de cette culture et les avantages qu'elle peut apporter à la population locale. Cela démontre la grande importance économique et sociale de cette culture et les bénéfices possibles et les avantages qui peuvent être tirés de l'utilisation de l'un de ses sous-produits (Ait Chekdhidh et Osmani, 2024).

2. Nomenclature

Nom Scientifique : *Olea europaea* (hussain *et al.*, 2021) .

Nom Français : L'olivier (Diab *et al.*, 2020).

Nom Bérébre : Azemmur (Elhrech *et al.*, 2024).

Nom Anglais : *Olive tree* (Diab *et al.*, 2020).

Nom Arabe : Zaitoun (Diab *et al.*, 2020).

3. Classification

Cette plante est classée comme suit :

Tableau 1: Classification botanique d'*Olea europaea* L. (Guebebia *et al.*, 2022; Boughediri *et al.*, 2024).

Règne	Plantae	Sous-classe	Asteridae
Sous-règne	Tracheobionta	Ordre	Lamiales
Embranchement	Magnoliophyta	Famille	Oléaceae
Sous-embranchement	Angiospermae	Genre	Olea
Classe	Dicotylédones (Magnoliopsida)	Espèce	<i>Olea europaea</i>

4. Répartition géographique

La distribution géographique d'*Olea europaea*, communément appelée olivier, est principalement concentrée dans le bassin méditerranéen comme l'Espagne, l'Italie, la Grèce et la Turquie, où il est cultivé depuis des milliers d'années (Rodríguez et Moya, 2005), mais elle s'étend également à diverses régions du monde : régions d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Australie et d'Asie, et des sous-espèces sauvages spécifiques ont été identifiées dans des régions comme l'Algérie (Falek *et al.*, 2022; Khan et Verma, 2022). Cette distribution est influencée par les conditions climatiques, les pratiques culturelles historiques et la présence de maladies affectant l'espèce (Servat, 2015). La figure suivante fournit un aperçu détaillé de sa distribution.

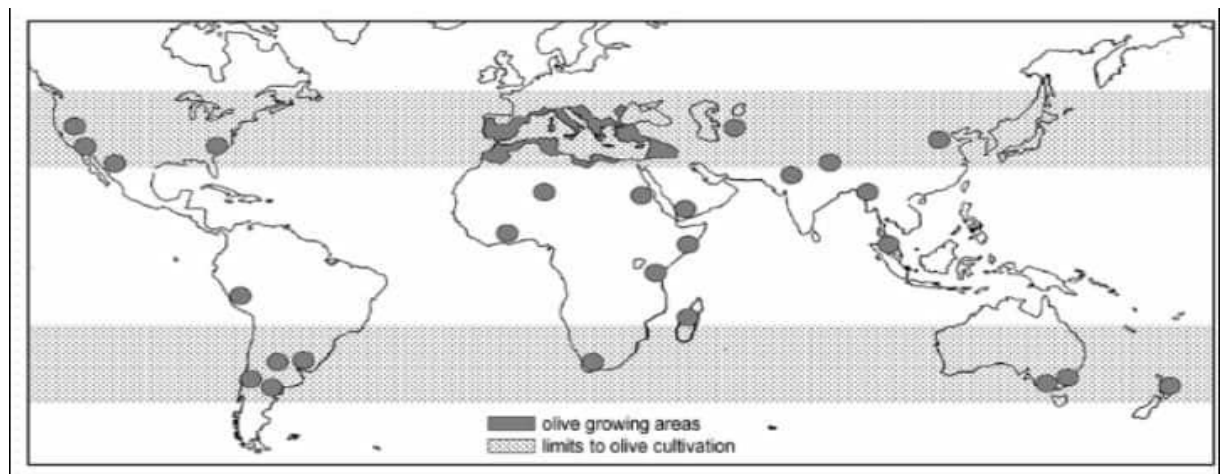


Figure 1: Répartition géographique mondiale d'*Olea europaea* L. (Ali *et al.*, 2014)

5. Description botanique

Olea europaea L. est un arbre à feuillage persistant appartenant à la famille des Oléacées. Originaire du bassin méditerranéen, il se caractérise par un port trapu généralement bas (5 à 10 mètres de hauteur), un tronc tortueux et une écorce crevassée (Quézel et Santa, 1963).

Les feuilles de *Olea europaea* (l'olivier) sont simples, opposées, lancéolées à elliptiques, de couleur vert foncé sur la face supérieure et gris argenté ou blanchâtre sur la face inférieure, en raison d'une fine pilosité. Elles sont coriaces et mesurent généralement de 4 à 10 cm de long. Ces feuilles sont adaptées aux environnements secs (xérophytiques), grâce à une cuticule épaisse et à une faible densité de stomates, ce qui limite la perte d'eau (Ben Dhiab *et al.*, 2021) (figure 2).

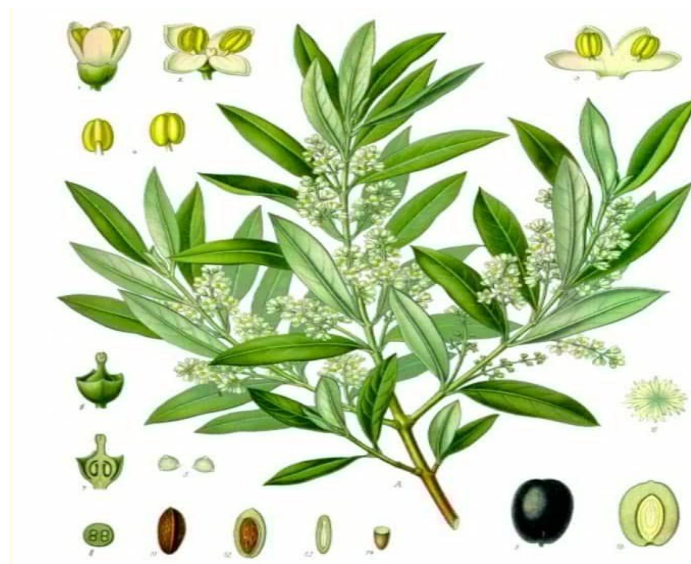


Figure 2: Illustration des feuilles d'*Olea eurpaea* (kohler's, 1887)

6. Conditions climatiques

L'*Olea europaea*, est une espèce qui s'épanouit dans des climats chauds et secs. Il exige une température moyenne annuelle comprise entre 15°C et 25°C, bien qu'il puisse tolérer des baisses jusqu'à -10°C pour certaines variétés adultes, à condition que ces températures négatives soient de courte durée. L'olivier a également besoin d'un bon ensoleillement pour assurer une floraison et une fructification optimales, ce qui en fait une plante héliophile. En ce qui concerne l'humidité, il supporte des précipitations faibles, entre 200 et 800 mm par an, mais une irrigation complémentaire peut améliorer les rendements, surtout dans les régions arides. De plus, bien qu'il soit relativement tolérant au vent, des rafales trop violentes peuvent nuire à la floraison ou provoquer la chute prématurée des fruits (Tous *et al.*, 2004; Connor et Fereres, 2005). Ainsi, le climat méditerranéen, caractérisé par des étés secs et chauds et des hivers doux, constitue l'environnement idéal pour sa culture.

7. La Composition Chimique

Olea europaea (olivier) est particulièrement riche en composés bioactifs, présents aussi bien dans les feuilles que dans les fruits. Les feuilles d'olivier contiennent principalement des composés phénoliques, en particulier l'oleuropéine, qui peut représenter jusqu'à 6–9 % du poids sec des feuilles. On y trouve également des flavonoïdes, des tanins, des triterpènes, des stérols, des quinones libres, des saponosides, ainsi que des composés

réducteurs. Ces molécules sont responsables des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes bien documentées de la plante (Belattar *et al.*, 2020).

7.1. Métabolites secondaires dans les feuilles d'*Olea europaea*

Les feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.) sont riches en métabolites secondaires, principalement des composés phénoliques tels que l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol, la verbascoside et la lutéoline. Ces substances jouent un rôle essentiel dans la défense de la plante contre les stress biotiques et abiotiques, tout en conférant aux feuilles des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes notables. L'oleuropéine, en particulier, est le composé majoritaire et est souvent utilisée comme indicateur de la qualité et de l'activité biologique des extraits de feuilles. La richesse et la diversité des métabolites secondaires présents varient selon les conditions environnementales, le stade de développement et la variété de l'olivier (Benavente *et al.*, 2000).

Tableau 2: Les principaux composés phénoliques présents dans *Olea europaea* (Benavente, 2000)

Nom du composé phénolique	Classe	Partie de la plante	Activités biologique principale
Oleuropéine	Sécoiridoïde	Feuilles, fruits	Antioxydant, anti inflammatoire
Hydroxytyrosol	Phénol simple	Fruits, huile	Antioxydant puissant
Tyrosol	Phénol simple	Fruits, huile	Antioxydant, cardioprotecteur
Verbascoside	Composé phényléthanoïde	Feuilles	Antibactérien, anti-inflammatoire
Acide caféique	Acide phénolique	Feuilles, fruits	Antioxydant, modulateur enzymatique
Acide p-coumarique	Acide phénolique	Feuilles, huile	Antioxydant, antimicrobien
Acide vanillique	Acide phénolique	Feuilles	Antioxydant, neuroprotecteur potentiel
Acide férulique	Acide phénolique	Feuilles	Antioxydant, protecteur cellulaire
Acide quinique	Acide cyclique (précurseur)	Feuilles, pulpe (traces dans l'huile)	Précurseur biosynthétique, antioxydant
Lutéoline	Flavonoïde	Feuilles	Anti-inflammatoire, antioxydant

7.2. Acides gras et composés phénoliques dans l'huile d'olive

L'acide oléique est l'acide gras prédominant de l'huile d'olive, représentant 68,9-70,6 % des acides gras totaux (Rodrigues *et al.*, 2020).

L'huile d'olive est riche en composés phénoliques, avec 14 phénols différents identifiés, contribuant à ses propriétés antioxydantes (Rodrigues *et al.*, 2020). La teneur totale en tocophérol varie de manière significative, allant de 263 à 503 mg/kg, et la teneur totale en stérols varie de 1742 à 2198 mg/kg (Rodrigues *et al.*, 2020).

7.3. Composés volatils dans les huiles essentielles

Les huiles essentielles d'*Olea europaea* contiennent une variété de composés volatils, les hydrocarbures monoterpéniques étant la classe la plus abondante (Kahouli, 2010). Les principaux constituants sont le nonanal, l'aspiranée A et l' α -pinène, avec des variations observées en fonction de l'origine géographique (Bouchoucha *et al.*, 2023). Les conditions environnementales, telles que le climat, influent de manière significative sur la production de ces substances volatiles (Tlili *et al.*, 2021).

8. Utilisation thérapeutique

Olea europaea, notamment à travers ses feuilles, ses fruits et son huile, est utilisée depuis l'Antiquité pour ses nombreuses propriétés thérapeutiques. Les extraits de feuilles d'olivier sont riches en composés phénoliques tels que l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol et la verbascoside, qui leur confèrent des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens et antihypertenseurs. Sur le plan cardiovasculaire, l'huile d'olive vierge, riche en acide oléique et en polyphénols, contribue à la réduction du cholestérol LDL et à l'augmentation du HDL, participant ainsi à la prévention de l'athérosclérose. De plus, plusieurs études ont mis en évidence des effets hypoglycémifiants, neuroprotecteurs et hépatoprotecteurs des extraits d'olivier, suggérant leur utilité potentielle dans la prévention du diabète de type 2 et des maladies neurodégénératives. Ces effets sont attribués à l'action synergique de ses composés bioactifs (Boss *et al.*, 2016).

8.1. Activité antioxydante

Olea europaea est largement utilisée pour ses propriétés antioxydantes, grâce à la présence de composés phénoliques puissants dans ses feuilles, ses fruits et son huile. Les extraits de feuilles d'olivier, riches en oleuropéine et hydroxytyrosol, sont utilisés dans des compléments alimentaires et des préparations phytothérapeutiques pour réduire le stress

oxydatif et protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Cette activité antioxydante est exploitée pour prévenir ou ralentir la progression de maladies liées au vieillissement, telles que les maladies cardiovasculaires, certains cancers, et les affections neurodégénératives. L'huile d'olive extra vierge, lorsqu'elle est consommée régulièrement, contribue également à la protection oxydative de l'ADN, des lipides sanguins et des protéines, comme cela a été démontré dans plusieurs études cliniques. Ainsi, *Olea europaea* est utilisée à la fois dans l'alimentation fonctionnelle et dans les approches de santé préventive (Gorzynik *et al.*, 2018).

8.2. Activité anti-inflammatoire

Olea europaea, en particulier ses feuilles et son huile, est largement reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires, dues à la présence de composés phénoliques tels que l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol et le tyrosol. Ces molécules agissent en modulant des voies inflammatoires clés, notamment en inhibant l'expression des cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF- α et l'IL-6) et en réduisant l'activité de la cyclooxygénase (COX), une enzyme impliquée dans la synthèse des prostaglandines inflammatoires. L'oleuropéine, principal composant phénolique des feuilles, a démontré une capacité à limiter les processus inflammatoires aigus et chroniques dans plusieurs modèles expérimentaux. L'huile d'olive extra vierge, consommée régulièrement, peut également contribuer à la réduction de l'inflammation systémique, ce qui est bénéfique dans des maladies telles que l'arthrite, les maladies cardiovasculaires et les troubles métaboliques. Ces effets ont été soutenus par des données cliniques et expérimentales (Cárdeno *et al.*, 2013).

8.3. Activité anti microbienne

Olea europaea est utilisée pour ses propriétés antimicrobiennes, principalement grâce aux composés phénoliques présents dans ses feuilles, ses fruits et son huile. Les extraits de feuilles, riches en oleuropéine, hydroxytyrosol et verbascoside, ont montré une activité significative contre une large gamme de micro-organismes, incluant des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, ainsi que certains champignons. L'oleuropéine, en particulier, agit en perturbant les membranes cellulaires des bactéries, inhibant ainsi leur croissance et leur viabilité. Ces extraits sont également efficaces contre des pathogènes résistants aux antibiotiques, ce qui suscite un intérêt croissant pour leur utilisation comme agents antimicrobiens naturels dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et agroalimentaire. L'huile d'olive vierge, bien que moins concentrée en phénols, présente aussi une certaine

activité antimicrobienne, notamment contre *Helicobacter pylori*, grâce à sa fraction phénolique (Sudjana *et al.*, 2009).

8.4. Activité anticancéreuse

Olea europaea a montré un fort potentiel dans l'activité anticancéreuse grâce à la richesse de ses extraits, notamment des feuilles et de l'huile, en composés phénoliques bioactifs tels que l'oleuropéine, l'hydroxytyrosol et le tyrosol. Ces molécules exercent leurs effets en inhibant la prolifération cellulaire, en induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les cellules tumorales, et en réduisant l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs). L'oleuropéine, en particulier, a été étudiée pour ses effets contre plusieurs types de cancers, dont ceux du sein, du côlon et de la prostate, en agissant sur des voies moléculaires impliquées dans la croissance tumorale, comme la voie PI3K/Akt. Ces effets ont été observés aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, et ils suggèrent un rôle protecteur de la consommation régulière d'huile d'olive extra vierge dans la prévention du cancer (Fabiani, 2016).

9. La toxicité

La toxicité de l'*Olea europaea* (olivier) a fait l'objet d'études, notamment en ce qui concerne ses feuilles, largement utilisées en médecine traditionnelle. Les recherches indiquent que si l'extrait méthanolique de feuilles d'olivier peut présenter certains effets toxiques, en particulier à fortes doses, une étude sur des rats Wistar a montré qu'à des doses de 3 000 mg/kg d'extrait méthanolique provoquaient des symptômes tels que des tremblements et de la diarrhée, indiquant une toxicité potentielle (Hinad *et al.*, 2021). D'autres études *in vitro* ont montré que les extraits aqueux de différentes variétés de feuilles d'olivier ne présentaient ni toxicité ni génotoxicité, ce qui renforce la sécurité de ces extraits pour un usage thérapeutique (Verschaeve *et al.*, 2017).

La recherche sur les extraits enrichis a démontré une cytotoxicité sélective contre les cellules cancéreuses tout en étant non toxique pour les cellules normales, ce qui suggère des avantages thérapeutiques potentiels sans toxicité significative (Luca *et al.*, 2024).

Chapitre 02 :

Cancer

1. Cancer

1.1. Définition

Le cancer est un groupe complexe et multiforme de maladies caractérisées par la croissance et la prolifération incontrôlées de cellules anormales. Ces cellules envahissent les tissus environnants et peuvent se propager à d'autres parties du corps par la circulation sanguine ou le système lymphatique, un processus connu sous le nom de métastase (Sriharikrishnaa *et al.*, 2023; Zou, 2023; Jain, 2024). A la base, le cancer provient de mutations génétiques qui perturbent les fonctions cellulaires normales, entraînant une division cellulaire incontrôlée et la formation de tumeurs, qui peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses) (Fouathia et Limami, 2019; Hanahan et Weinberg, 2011).

1.2. Classification

➤ **Classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) – UICC/AJCC**

T (Tumeur) : taille et extension de la tumeur primaire (Wittekind *et al.*, 2006).

N (Nœuds lymphatiques) : atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (Salhi, 2022).

M (Métastases) : présence ou non de métastases à distance (Robert, 2013).

➤ **Classification histologique (Grade)**

Grade 1 : bien différencié (Bergeron, 2008), croissance lente (Haderbache, 2022).

Grade 2 : modérément différencié (Bergeron, 2008).

Grade 3 : peu ou indifférencié (Amadou *et al.*, 2018), croissance rapide (Roy, 2006).

➤ **Classification en stades (Stade 0 à IV)**

Stade 0 : cancer *in situ* (non invasif) (Sauter *et al.*, 1997).

Stade I : petit cancer localisé (Debard *et al.*, 2021).

Stade II-III : tumeurs plus grandes ou envahissant les ganglions (Sels *et al.*, 2014).

Stade IV : métastases à distance (Sung *et al.*, 2014).

➤ **Classification moléculaire (ex cancer du sein)**

(Luminal A, Luminal B, HER2-enrichi, triple négatif basée sur les récepteurs hormonaux et HER2 (Zalzali, 2020).

1.3. Causes

Elles peuvent être regroupées en trois catégories:

➤ **Facteurs génétiques**

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'apparition de certains cancers. Des mutations héréditaires touchant des gènes de suppression tumorale ou de réparation de l'ADN, comme BRCA1, BRCA2 ou APC, peuvent prédisposer les individus à développer des

cancers tels que ceux du sein, de l'ovaire ou du côlon. Par exemple, le syndrome de Lynch, causé par une mutation dans les gènes MMR, est responsable d'une forme héréditaire du cancer colorectal (Boland et Goel, 2010).

➤ **Facteurs environnementaux**

Exposition professionnelle : amiante (mésothéliome), benzène (leucémie)

Radiations ionisantes : UV (cancer de la peau), rayonnements médicaux (Lebouabi, 2022).

➤ **Facteurs biologiques Virus oncogènes**

HPV (cancer du col utérin), EBV (lymphomes), Hépatites B et C (cancer du foie) (Maréchal, 2013).

1.4. Les étapes de cancérogenèse

Le développement du cancer comporte une série d'étapes (figure 3):

- **Initiation**

Des mutations génétiques se produisent, entraînant la formation de cellules précancéreuses (Zou, 2023; Bhat *et al.*, 2024).

- **Promotion**

Ces cellules mutées commencent à proliférer de façon incontrôlable en raison de facteurs environnementaux ou génétiques (Zou, 2023; Bhat *et al.*, 2024).

- **Progression**

Les cellules acquièrent de nouvelles mutations, entraînant la formation d'une tumeur maligne et d'éventuelles métastases (Zou, 2023; Bhat *et al.*, 2024).

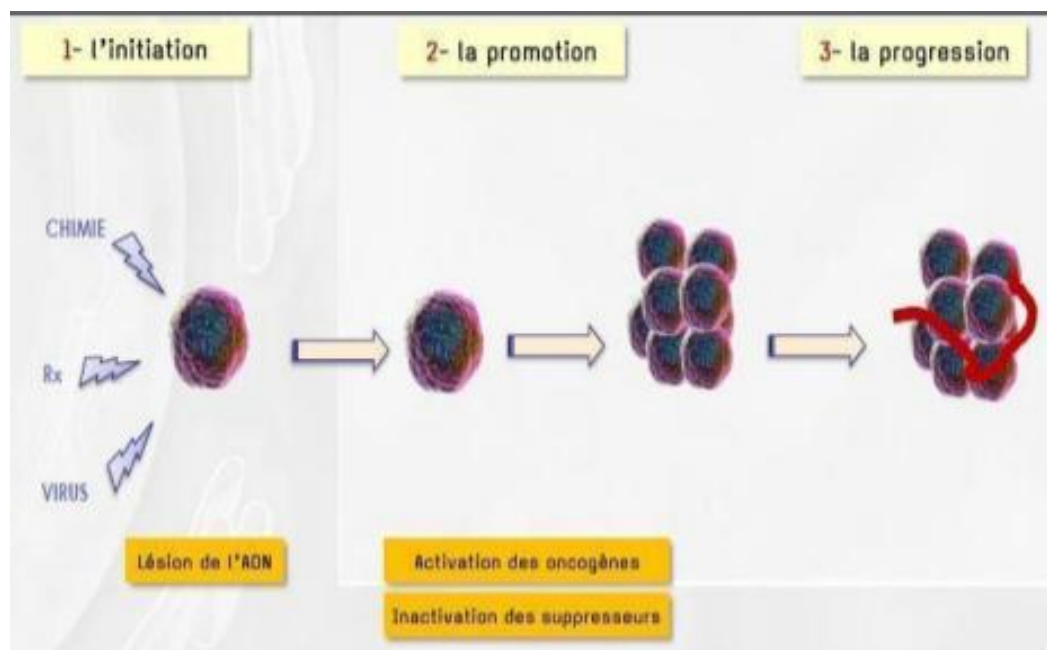


Figure 3: Les étapes de cancérogenèse (Yokota, 2000)

1.5. Diagnostic et traitement

Le diagnostic du cancer repose sur un ensemble d'examens visant à confirmer la présence de cellules cancéreuses, en déterminer le type et évaluer l'étendue de la maladie (Bouchard, 2023). Il commence généralement par une suspicion clinique basée sur des symptômes persistants (perte de poids, douleurs, saignements, masses anormales), suivie d'examens d'imagerie (scanner, IRM, PET-scan) pour localiser la tumeur et estimer son extension. La confirmation repose sur une biopsie analysée par anatomopathologie, parfois complétée par des tests immunohistochimiques ou moléculaires pour guider la thérapie (Andaloussi, 2010).

2. Cancer Colorectal

2.1. Définition

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne qui provient des cellules épithéliales du côlon ou du rectum et qui englobe à la fois le cancer du côlon et le cancer du rectum. Elle se caractérise par une croissance cellulaire incontrôlée, entraînant la formation de tumeurs invasives pouvant métastaser dans d'autres organes. Le CCR est un problème de santé majeur, étant le troisième cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 1,9 million de nouveaux cas signalés chaque année (Pareja *et al.*, 2024). Les sections suivantes décrivent ses caractéristiques, ses facteurs de risque et ses options de traitement.

2.2. Symptômes

Tableau 3: Les symptômes fréquents du cancer colorectal

Symptôme	Détails
Saignements rectaux	Sang rouge ou noir dans les selles (méléna) (Cazejust <i>et al.</i> , 2017)
Changement du transit intestinal	Diarrhée, constipation, alternance des deux (Ducrotté, 2005)
Sensation d'évacuation incomplète	Spécifique aux cancers du rectum (Piche <i>et al.</i> , 2017)
Douleurs abdominales	Crampes, inconfort, souvent dans les formes avancées (Ducrotté, 2005).
Perte de poids involontaire	Signe d'alerte non spécifique (Melchoir, 2005)
Anémie ferriprive	Souvent révélatrice, surtout dans les tumeurs du côlon droit (Leucoule <i>et al.</i> , 2013)
Fatigue chronique	Liée à l'anémie ou au cancer lui-même (Pavis, 2008)
Masse abdominale palpable	Rare, généralement à un stade avancé (Dupont et Martin, 2018).

2.3. Facteurs de risque

- **Influences alimentaires**

Une consommation élevée de viandes transformées et rouges, associée à une faible consommation de grains entiers, augmente considérablement le risque de CRC (Benyaich, 2017).

- **Choix de mode de vie**

Le tabagisme, l'obésité et le manque d'activité physique contribuent largement au développement du CRC (Nassa, 2021).

- **Facteurs génétiques**

Bien que la plupart des cas soient sporadiques, un faible pourcentage est lié à des maladies héréditaires telles que la polypose adénomateuse familiale (Nassa, 2021).

2.4. Conséquences

- **Obstruction intestinale**

La tumeur peut bloquer le côlon, entraînant constipation sévère, douleurs abdominales, vomissements (Soukouna, 2024).

- **Perforation intestinale**

Une complication grave pouvant provoquer une péritonite (Robert, 2021).

- **Hémorragies digestives**

Perte de sang chronique (anémie) ou saignement aigu (Vincent, 2009).

- **Douleur persistante**

Due à l'invasion des structures voisines (Mohamed, 2018).

- **Métastases**

Le cancer colorectal peut se propager (foie, poumons, péritoine) (Lackman et Wilkinson, 2024).

- **Altération du transit**

Diarrhée ou constipation chronique selon la localisation tumorale (Benson *et al.*, 2020).

2.5. Diagnostic

Coloscopie et biopsie (Tucat, 2011).

Imagerie : scanner, IRM (Pennec *et al.*, 2007).

Marqueurs sanguins (CEA) (Atif *et al.*, 2023).

2.6. Mécanismes

Le mécanisme du cancer colorectal repose sur une série d'événements génétiques et moléculaires qui transforment progressivement les cellules normales de la muqueuse intestinale en cellules cancéreuses, selon la séquence adénome-carcinome. Ce processus débute souvent par une mutation du gène APC, un suppresseur de tumeur impliqué dans la régulation de la voie Wnt/ β -caténine. Cette mutation conduit à une prolifération excessive des cellules de la crypte colique. Par la suite, des mutations dans d'autres gènes clés comme KRAS (voie MAPK, favorise la croissance cellulaire), TP53 (perte de l'apoptose et du contrôle du cycle cellulaire), et SMAD4 (voie TGF- β) s'accumulent et favorisent la progression vers une tumeur invasive (figure4) (Fearon et Vogelstein, 1990).

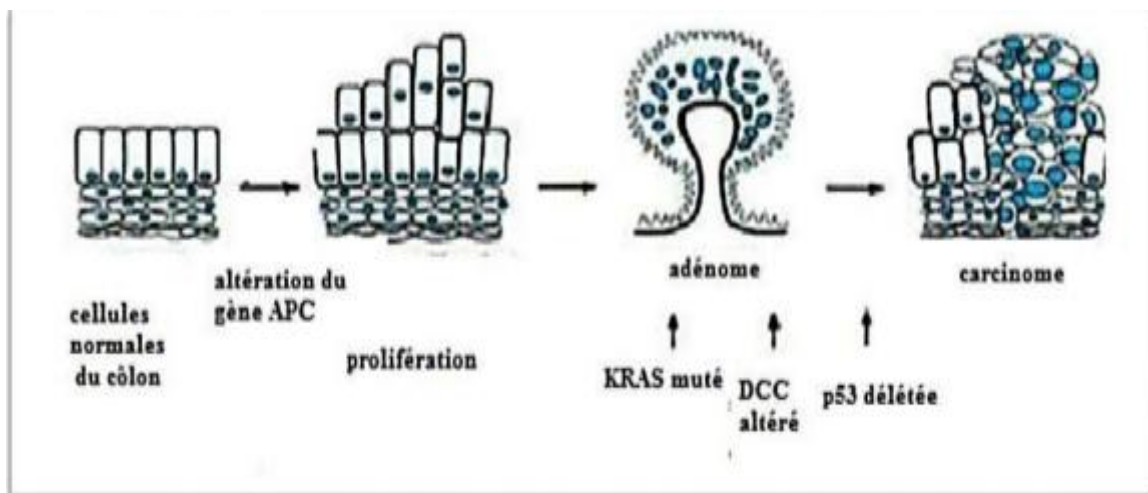


Figure 4: Les étapes de la carcinogenèse colorectale (Diep, 2006)

2.7. Stades du cancer colorectal

- ✓ Stade 0 : appelé cancer *in situ*, est limité à la muqueuse du colon ou du rectum, sans envahissement des couches profondes (Sauter *et al.*, 1997).
- ✓ Stade I : la tumeur envahit la sous-muqueuse ou la musculature, mais aucun ganglion lymphatique. Cela représente une forme encore localisée de la maladie (Debard *et al.*, 2021).
- ✓ Stade II : marque une progression locale plus avancée : la tumeur traverse la paroi intestinale jusqu'à la séreuse ou aux organes adjacents, toujours sans atteinte ganglionnaire (Sels *et al.*, 2014).

- ✓ Stade III : se caractérise par l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, indiquant un risque plus élevé de récurrence et nécessitant souvent une chimiothérapie adjuvante (Robert, 2013).
- ✓ Stade IV: correspond à un cancer métastatique, avec une propagation à des organes distants, comme le foie ou les poumons. Ce stade implique généralement des traitements systémiques ou palliatifs (Dromain *et al.*, 2014; Sung *et al.*, 2021).

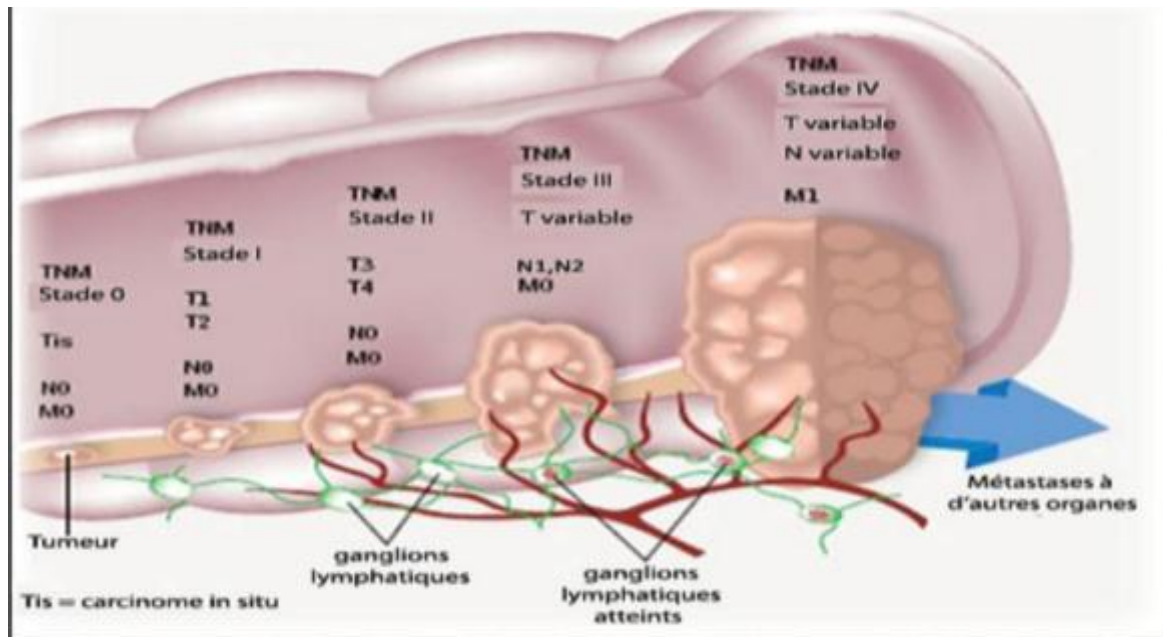


Figure 5: Les divers stades du cancer colorectal (<http://santealternative.exprimetoi.net/t24-les-divers-stades-du-cancer-colorectal>).

2.8. Prévalence

La prévalence du cancer colorectal (CCR) constitue un problème de santé publique important à la fois dans le monde et en Algérie. Dans le monde, le CCR se classe au troisième rang des cancers les plus fréquents, avec près de 1,5 million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année, particulièrement en Amérique du Nord et en Europe (Mazouzi *et al.*, 2023 ; Guraya, 2018). En Algérie, le CCR est le deuxième cancer le plus fréquent, avec un taux d'incidence de 23 pour 100 000 chez les hommes et de 16 pour 100 000 chez les femmes, ce qui reflète une augmentation notable d'environ 7 % par an (Mazouzi *et al.*, 2023 ; Moussaoui, 2023).

2.8.1 Prévalence mondiale

Le CCR représente environ 10 % de tous les cas de cancer dans le monde. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays développés, avec une tendance à la hausse dans les pays en développement en raison des changements de mode de vie. La prévalence mondiale dans le monde arabe varie de 19,8 % à 38 %, touchant de plus en plus les populations les plus jeunes (Guraya, 2018). Les régions les plus touchées sont l'Europe et l'Asie de l'Est, suivies de l'Amérique du Nord, ce qui reflète à la fois une incidence élevée et une meilleure détection grâce aux programmes de dépistage. En revanche, les régions d'Afrique et certaines parties de l'Asie du Sud présentent une prévalence plus faible, probablement en raison de l'accès limité aux soins et au diagnostic, mais aussi de différences dans les modes de vie. Cette répartition illustre l'importance des facteurs environnementaux, alimentaires et socio-économiques dans l'apparition du cancer colorectal (Figure 3) (Felray *et al.*, 2021).

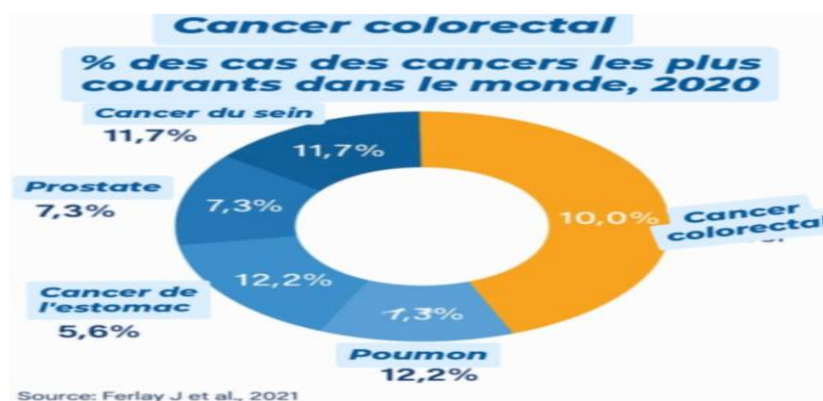


Figure 6:Prévalence mondiale estimée du cancer colorectal par région (Felray *et al.*, 2021)

2.8.2. Prévalence Algérienne

- En Algérie, le CCR représente 9,27 % de tous les cancers, avec un âge moyen des patients de 55,62 ans (Negrichi et Taleb, 2018).
- L'incidence est plus élevée chez les hommes (14,6 pour 100 000) que chez les femmes (14,0 pour 100 000) (Moussaoui, 2023).
- Les facteurs de risque incluent l'obésité, les habitudes alimentaires et les choix de vie, une prédominance masculine significative ayant été notée dans les études (Bray *et al.*, 2023).

2.9. Traitement du cancer colorectal

2.9.1. Chirurgie

- ✓ Stade précoce (I-II) : La chirurgie est souvent le traitement principal. Elle consiste à retirer la partie du côlon ou du rectum contenant la tumeur (colectomie partielle ou résection antérieure) (Bretin, 2019).
- ✓ Stade avancé (III) : La chirurgie est associée à la chimiothérapie (Plaisant *et al.*, 2004).
- ✓ Métastases (stade IV) : La chirurgie peut être utilisée pour enlever les métastases si elles sont limitées (ex. foie, poumon), parfois après chimiothérapie (Sabur, 2021).

2.9.2. Chimiothérapie

Utilisée après la chirurgie pour réduire les risques de récurrence (adjuvante) ou avant (néoadjuvante) pour réduire la taille de la tumeur (Bigot *et al.*, 2016).

- Médicaments courants: 5-FU, oxaliplatine, irinotécan, capécitabine (Ceppa *et al.*, 2005).
- En cas de métastases, associée à des thérapies ciblées (ex. bévacizumab, cetuximab selon le statut RAS) (Monir *et al.*, 2022).

2.9.3. Radiothérapie

Surtout utilisée dans le cancer du rectum, souvent avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur ou après en cas de marges positives (Glynne-Jones *et al.*, 2017).

2.9.4. Thérapies ciblées et immunothérapie

- Thérapies ciblées : Utilisées dans les cancers métastatiques avec certaines mutations (ex. anti-EGFR si RAS non muté) (Albertini *et al.*, 2017).
- Immunothérapie : Indiquée pour les cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) (lackman *et al.*, 2024).

2.9.5. Traitement par les plantes médicinales

Le traitement du cancer colorectal par les plantes médicinales suscite un intérêt croissant en raison de l'innocuité relative et du potentiel thérapeutique de leurs composés bioactifs. Certaines plantes comme *Curcuma longa* (curcumine), *Camellia sinensis* (thé vert) et *Olea europaea* (olivier) ont montré des effets antitumoraux notables en inhibant la prolifération cellulaire, en induisant l'apoptose et en modulant des voies de signalisation impliquées dans la progression tumorale. Ces extraits naturels, notamment la lutéoline présente dans les feuilles d'olivier, pourraient constituer des agents complémentaires aux traitements classiques du cancer colorectal (Seelinger *et al.*, 2008).

Chapitre 03 :

Docking moléculaire

1. Définition

L'amarrage moléculaire est une technique informatique essentielle à la découverte de médicaments, utilisée pour prédire l'interaction entre les molécules, en particulier entre les ligands et les protéines (figure 3). Il existe différents types d'amarrage moléculaire, chacun étant conçu pour optimiser les interactions de liaison et les conformations des molécules impliquées. Les principaux types incluent l'amarrage rigide, l'amarrage flexible et l'amarrage entièrement flexible, qui visent à minimiser l'énergie libre du système et à améliorer la précision des prédictions (Surana *et al.*, 2021; Nagtilak, 2024).

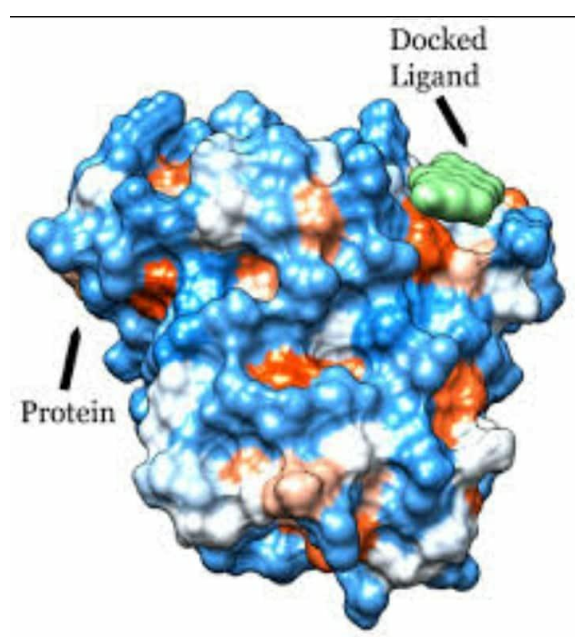


Figure 7: Illustration du docking moléculaire (Morris *et al.*, 2009).

2. Principaux aspects de l'amarrage moléculaire

2.1. Génération de modèles de liaison

l'amarrage moléculaire crée des modèles qui prédisent la façon dont les ligands interagissent avec les protéines cibles, ce qui facilite l'identification de candidats médicaments potentiels (Ray *et al.*, 2024).

2.2. Complexité de la simulation

Le processus d'amarrage est complexe, obligeant le ligand à explorer différentes conformations avant d'atteindre une orientation de liaison stable (Bhagat et Ghormade, 2020).

2.3. Applications dans la découverte de médicaments

Cette technique est largement utilisée pour cribler des composés en fonction de leur capacité à inhiber des protéines spécifiques, en particulier dans le traitement du cancer, améliorant ainsi la spécificité et l'efficacité de traitements potentiels (Lionta *et al.*, 2014).

3. Types d'amarrage moléculaire

3.1. Docking rigide

Le ligand et le récepteur sont considérés comme rigides, sans flexibilité conformationnelle (figure 4). Rapide mais moins précis (Lengauer et Rarey, 1996).

3.2. Docking Flexible

Le ligand (et parfois le récepteur) est modélisé avec une certaine flexibilité (figure 4). Plus réaliste mais plus coûteux en temps de calcul (Morris *et al.*, 2009).

3.3. Docking avec ajustement induit

Le récepteur s'adapte à la forme du ligand pendant l'interaction. Plus précis pour modéliser des interactions biologiques complexes (Sherman *et al.*, 2006).

4. Les Outils d'amarrage moléculaire

4.1. Autodock Vina

Logiciel open-source très populaire pour le docking ligand-protéine, AutoDock Vina est plus rapide et plus précis que son prédécesseur (Trott et Olson, 2010).

Selon la (Figure 7) :

➤ Préparation du ligand

Importation d'un ligand (souvent en format .sdf ou .mol2) dans PyRx pour le visualiser et le convertir en .pdbqt, requis par AutoDock Vina (Dallakyan et Olson, 2015).

➤ Affichage et analyse structurale du ligand

Visualisation des détails moléculaires : numérotation des atomes, détection des cycles, groupes fonctionnels, et préparation des torsions libres (Morris *et al.*, 2009).

➤ Importation et visualisation de la protéine cible

La cible (récepteur, généralement issue de la PDB) est importée, nettoyée (retrait de l'eau, ajout d'hydrogènes), puis convertie au format .pdbqt (Seeliger et Groot, 2010).

➤ Définition de la boîte de docking (Grid box)

Étape cruciale définissant l'espace de recherche dans lequel le ligand pourra interagir avec la protéine. Paramètres : centre XYZ et taille (Trott et Olson, 2010).

➤ Préparation des fichiers d'entrée (.pdbqt et config.txt)

Organisation des fichiers nécessaires à Vina : ligand et récepteur en .pdbqt, fichier config.txt contenant les paramètres de docking (Forli et Olson, 2012).

➤ Exécution de Vina en ligne de commande

Lancement de la simulation de docking via terminal. Les résultats incluent les poses et les énergies de liaison (affinité) (Eberhardt *et al.*, 2021).

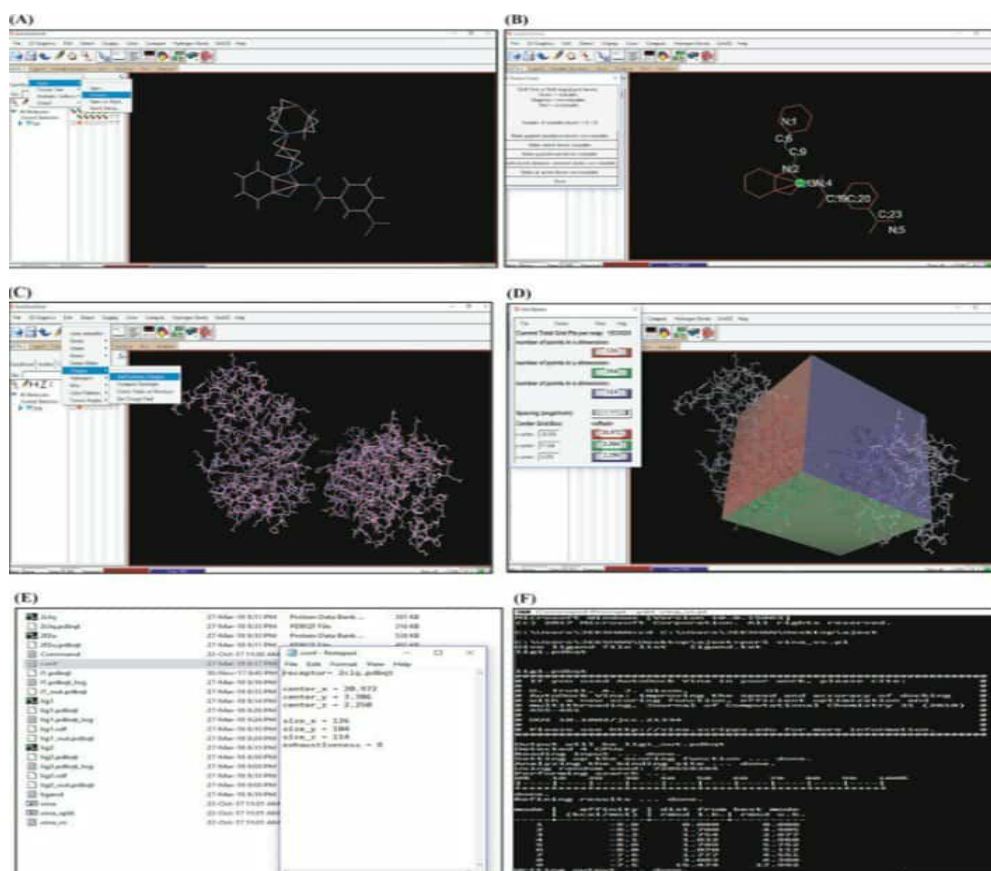


Figure 8: Illustration de l'Autodock Vina (Trott et Olson, 2010)

4.2. MOE (Molecular Operating Environment)

Plateforme commerciale complète pour le docking, la modélisation moléculaire et l'analyse pharmacophore (Vilar *et al.*, 2008).

4.3. Glide (Schodinger)

Outil de docking très précis basé sur des méthodes de champ de force (Friesner *et al.*, 2004).

4.4. GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking)

Utilise des algorithmes génétiques pour le docking (Jones *et al.*, 1997).

4.5. FlexX

Outil rapide pour le docking de ligands dans les poches protéiques (Rarey *et al.*, 1996).

4.6. HADDOCK (High Ambiguity Driven biomolecular DOCKing)

Spécialisé dans le docking protéine-protéine et protéine-ADN/ARN basé sur des données expérimentales (Selwa, 2012).

Partie II :

Partie Expérimentale

Chapitre 01 :

Matériel et méthodes

1. Matériel

2.1. Micro-ordinateur

Cette étude a été réalisée à l'aide de logiciels installés sur un ordinateur personnel doté 4 Go de mémoire vive et fonctionnant sous un système d'exploitation 64 bits.

2.2. Les programmes

➤ Autodock Vina

AutoDock Vina 1.1.2_win32 est un logiciel gratuit utilisé en recherche scientifique pour simuler comment une petite molécule (comme un médicament) peut se fixer à une protéine. Il aide les chercheurs à prédire les interactions possibles entre molécules, ce qui est utile pour le développement de nouveaux traitements. Cette version fonctionne sur les ordinateurs Windows 32 bits (Trott et Olson, 2010).

➤ Discovery Studio 4.0 Client

BIOVIA Discovery Studio 4.0 est un logiciel de modélisation moléculaire utilisé pour la conception de médicaments, permettant de simuler et analyser les interactions entre molécules à l'aide de diverses méthodes *in silico* (Jujrikar et Rohane, 2021).

➤ OpenBabel-3.1.1

Open Babel 3.1.1 est un outil open source qui permet de convertir des fichiers chimiques entre différents formats et d'analyser des structures moléculaires (O'boyle *et al.*, 2011).

➤ Autodock Tools

AutoDock Tools (ADT) est une interface graphique développée pour assister les utilisateurs dans la préparation des fichiers nécessaires aux simulations de docking moléculaire avec AutoDock et AutoDock Vina. Elle permet de manipuler facilement les structures des protéines et des ligands, notamment en ajoutant les hydrogènes manquants, en assignant les charges partielles (comme les charges de Gasteiger), et en définissant les liaisons rotatives des ligands. ADT facilite également la définition du site de docking à l'aide d'une grille tridimensionnelle centrée sur la cible. Grâce à son interface intuitive, elle constitue un outil essentiel dans les études de modélisation moléculaire assistée par ordinateur (*in silico*) (Morris *et al.*, 2009).

2.3. Les banques de données

2.3.1. Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank (PDB) est une base de données mondiale qui collecte et diffuse les structures tridimensionnelles des protéines et autres biomolécules, pour soutenir la recherche en biologie, médecine et biotechnologie (Burley *et al.*, 2021).

2.3.2. Pubchem

PubChem est une base de données gratuite qui fournit des informations sur les propriétés, structures et activités biologiques des composés chimiques (Kim *et al.*, 2019)

2.4. La cible et Les ligands

➤ La cible

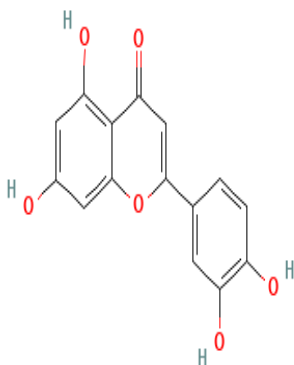
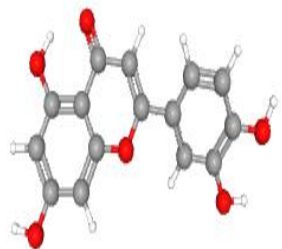
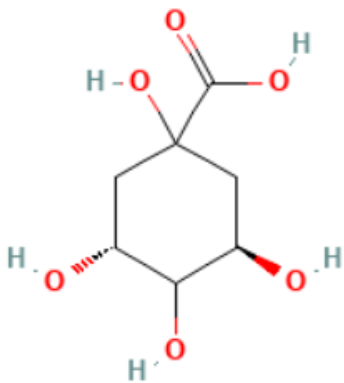
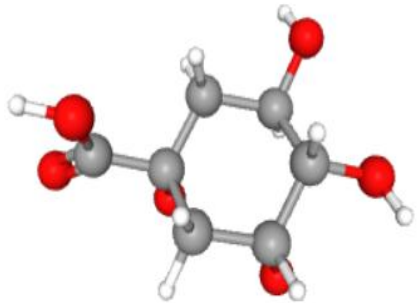
- **X-ray structure of human heavy chain ferritin in complex with cisplatin (pdb:5N26)**

La structure cristallographique aux rayons X de la ferritine humaine de chaîne lourde en complexe avec le cisplatine (PDB : 5N26) (Ferraro *et al.*, 2017).

➤ Les ligands

A partir de la banque de données pubchem, les structures chimiques 2D et 3D des ligands ont été obtenues.

Tableau 4: La Structure 2D et 3D D de luteoline, et l'acide quinique

Ligans	Structure chimique 2D	Structure chimique 3D
Luteoline C₁₅H₁₀O₆		
Acide quinique C₇H₁₂O₆		

3. Méthodes

3.1. La démarche de docking

3.1.1. Préparation de la protéine (la cible)

La structure de la protéine a été obtenue au format PDB en la téléchargeant depuis la base de données protéine Data Bank (<http://www.pdb.org>)(Figure 8).

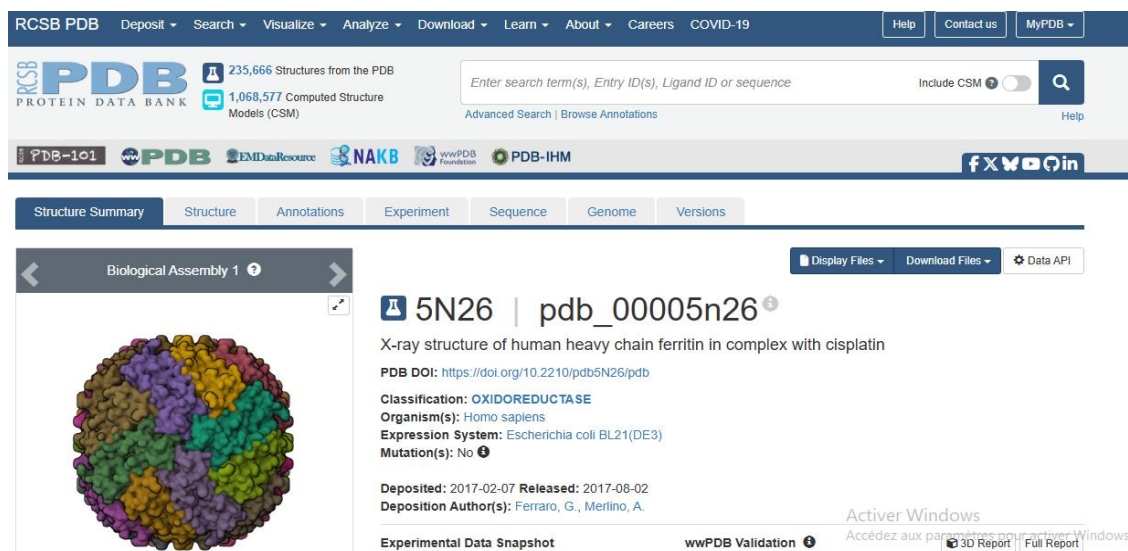


Figure 9:Structure 3D de la cible << Protein Data Bank>>

Pour simplifier le modèle de la protéine, les molécules d'eau ainsi que les ligands ont été retirés, et les atomes d'hydrogène ont été ajoutés à l'aide du logiciel discovery studio (Figure 9) .Les structures ont ensuite été enregistrées au format PDBQT à l'aide d'AutoDock Tools.

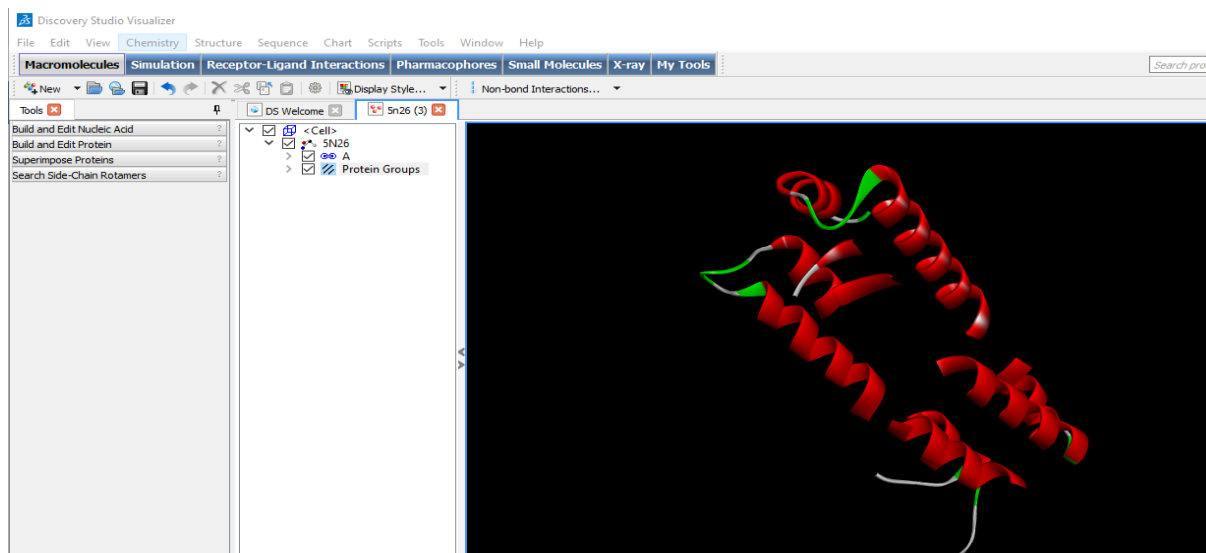


Figure 10: La cible après le nettoyage

3.1.2. Préparation des ligands

Les ligands ont été récupérés depuis la chimio-thèque PubChem afin de garantir des résultats précis et reproductibles (figure 10). Ensuite , ils ont été convertir du format SDF en PDB grace au logiciel Open Babel (Figure 11), puis transformés en PDBQT à l'aide des outils Auto Dock (Figure 12).

PubChem Luteolin (Compound)

1.2 3D Conformer

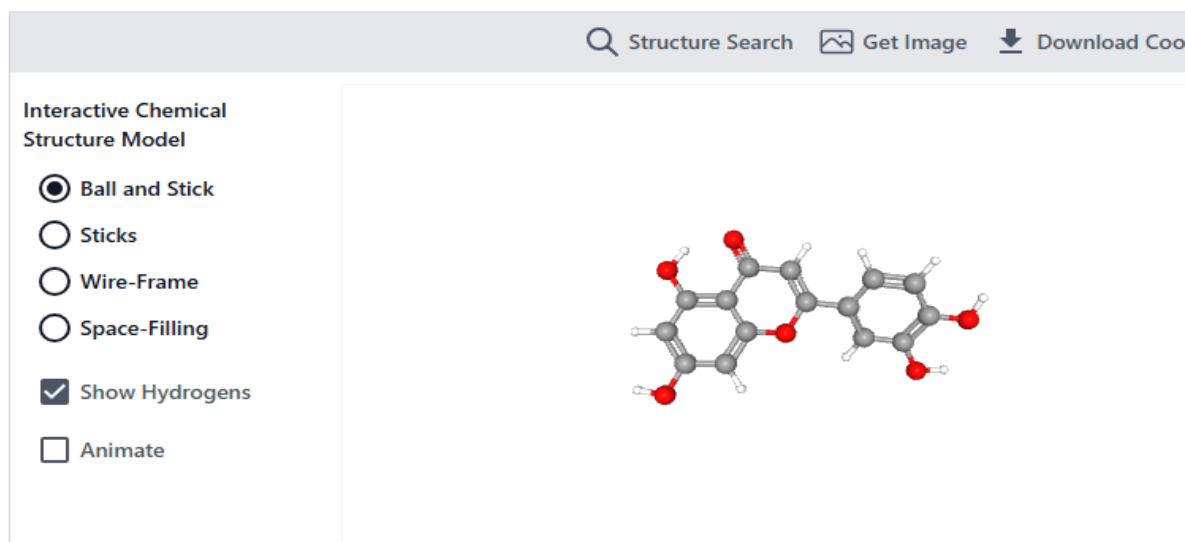


Figure 11:Luteolin dans la chimio-thèque Pubchem.

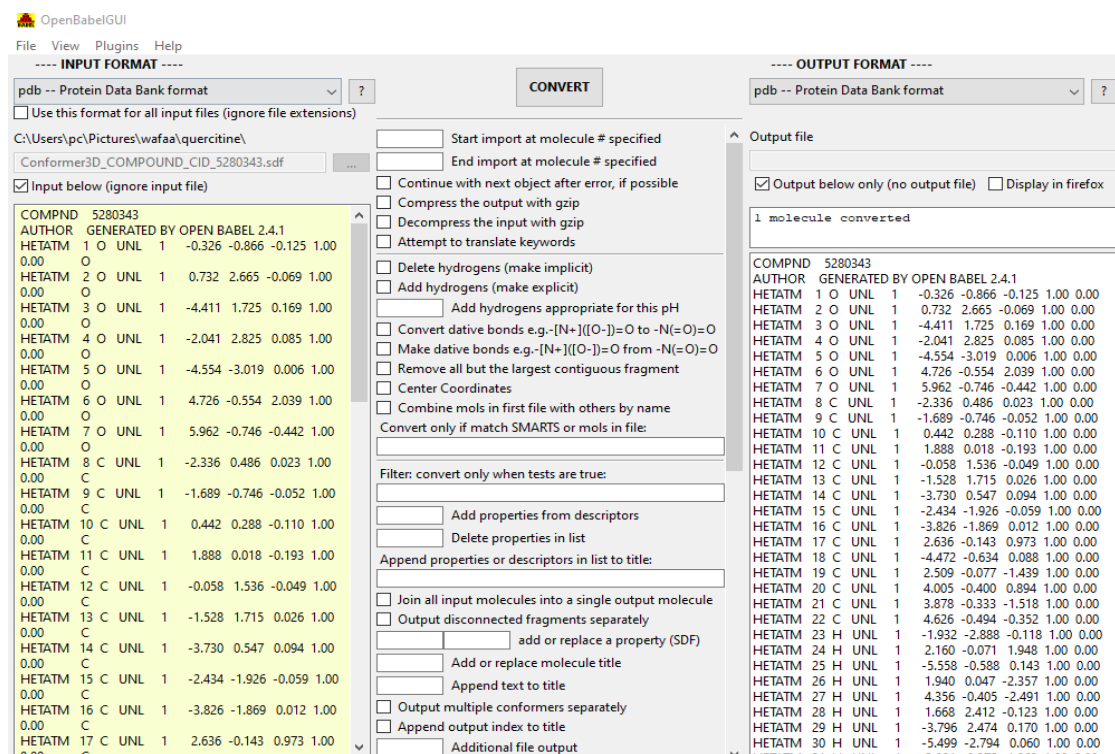


Figure 12:Le ligand sous format PDB.

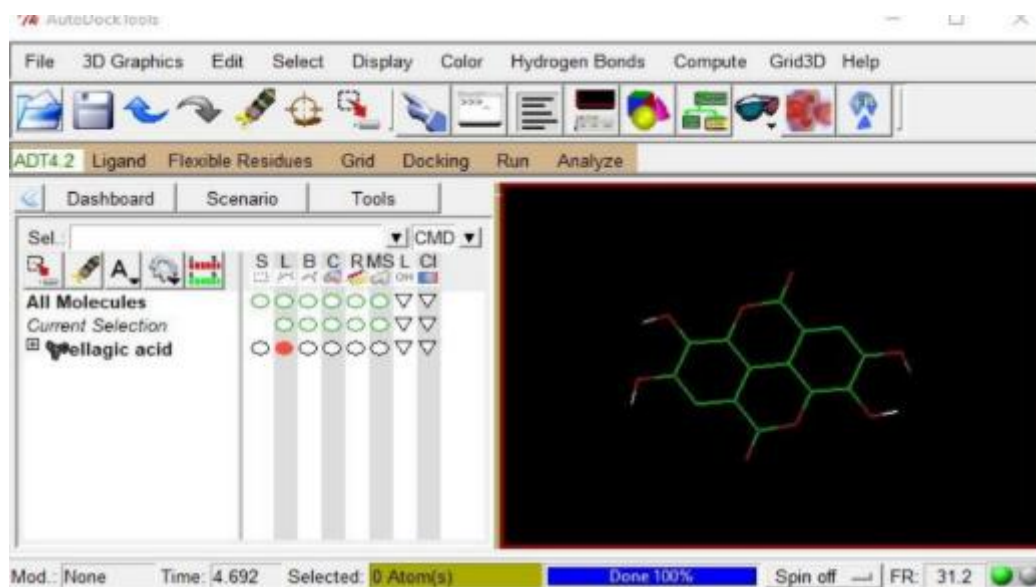


Figure 13:Le ligand sous format PDBQT.

3.1.3. Création du Fichier conf

Les résultats obtenus à l'issue des simulations de docking, illustrés dans la figure 13 et résumés dans le tableau 05, incluent les énergies de liaison et les modes de fixation préférentiels des ligands aux sites actifs des protéines cibles. Ces données fournissent des indications précieuses sur l'affinité potentielle des composés testés, facilitant ainsi la sélection des candidats les plus prometteurs pour des études expérimentales ultérieures.

Tableau 5: Les centres (x y z) et les dimensions du site actif de chaque cible

Code PDB	Centres X Y Z	Dimension du Grid box (Å)
5N26/quinic acid	X= 10.147	X=72
	Y= -29.237	Y=36
	Z= -52.564	Z=84
5N26/luteolin	X=10.147	X=72
	Y= -29.237	Y=36
	Z= -52.564	Z=84

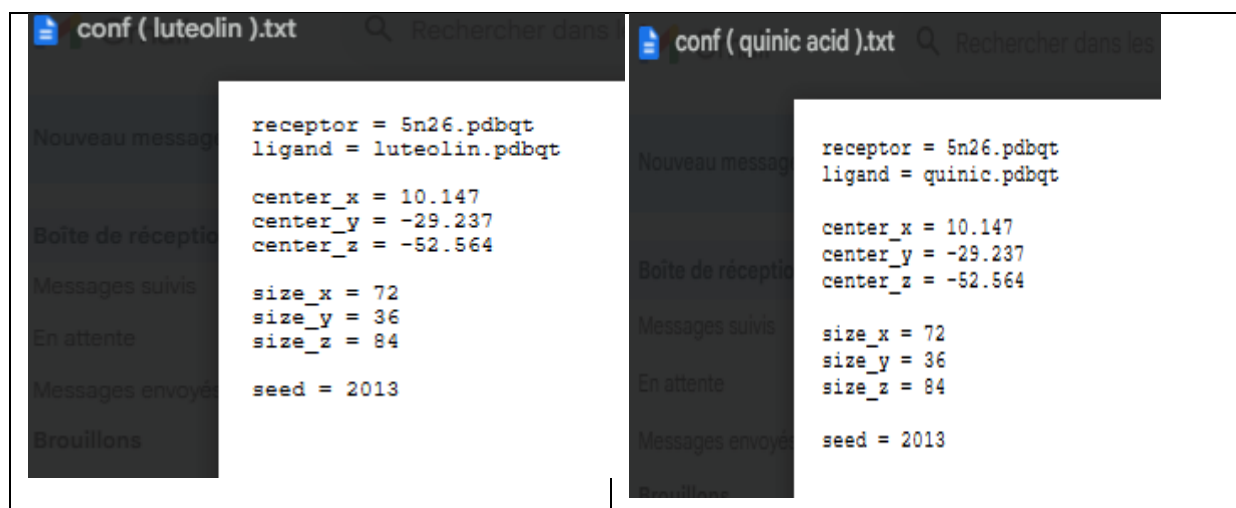


Figure 14: Les fichiers « conf » de la cible 5N26 .

3.1.4. L'ancement du docking

Le calcul a été lancé via l'invite de commandes (Figure 14), afin d'analyser les interactions entre le ligand et les résidus du site actif de la protéine. Cette étape permet de mesurer précisément les distances atomiques, un critère essentiel pour évaluer la qualité de

l'ancrage moléculaire. Ces données servent également à estimer les scores d'affinité ou les énergies de liaison, reflétant la solidité des interactions entre les deux partenaires.

```
Microsoft Windows [version 10.0.19045.4170]
(c) Microsoft Corporation. Tous droits réservés.

C:\Users\YOUNES>cd C:\Users\YOUNES\Downloads\5hq3

C:\Users\YOUNES\Downloads\5hq3>"C:\Program Files\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:      #
#                                                           #
# O. Trott, A. J. Olson,                                    #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and    #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461                                                    #
#                                                           #
# DOI 10.1002/jcc.21334                                     #
#                                                           #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.   #
#####

Output will be elg_out.pdbqt
Detected 2 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
```

Figure 15: Lancement de docking.

Chapitre 02 :

Résultats et discussion

Les expériences de docking ont été réalisées à l'aide d'Auto Dock Vina.

Le tableau 6 regroupe les différentes liaisons et l'affinité de l'5N26 avec la lutéoline et acide quinique.

Tableau 6: Les différentes liaisons et l'affinité de l'5N26 avec la lutéoline et acide quinique

Ligands	Acides aminés du site actif	Type de liaison	Nature de l'interaction	énergie de liaison (kcal/mol)
Lutéoline	TYR54	Liaison aromatique	π - π T-shaped	-8,4
	GLN58, GLU61, GLU140, THR174	Liaisons hydrogène (conventionnelles)	Liaisons H (conventionnelles)	
	GLU147	Liaison ��lectrostatique	π - Anion	
	ALA144	Liaison hydrophobe	π - Alkyle	
Acide quinique	LYS108, HIS105, ARG156	Liaisons hydrogène	Liaisons H (conventionnelles)	-6.3
			Pas d'interaction aromatiques ou hydrophobes	

La lutéoline s'  st fixée dans le site actif de 5N26 avec une énergie de liaison de -8.4 kcal/mol, indiquant une forte affinité entre le ligand et la cible et une interaction stable, car plus l'énergie est négative, plus la liaison est stable. En général, une énergie inférieure à -6 kcal/mol est considérée comme biologiquement significative (Morris *et al.*, 2009).

La lutéoline forme plusieurs liaisons hydrogène conventionnelles avec des résidus clés du site actif, notamment GLU140, GLU61, GLN58 et THR174. Ces liaisons sont cruciales car elles stabilisent la conformation du complexe ligand-récepteur et participent à la reconnaissance moléculaire (Lipinski *et al.*, 200 ; Bissantz *et al.*, 2010).

En plus des liaisons hydrogène, la lutéoline établit des interactions π - π T-shaped avec TYR54, ainsi que des interactions π - Alkyle avec ALA144 et π - Anion avec GLU147. Ces interactions aromatiques contribuent significativement à l'affinité totale du ligand en renforçant la fixation dans le site catalytique (Mc Gaughey et Rapp  , 1998).

La structure de la lutéoline permet un positionnement optimal dans la cavité du site actif de 5N26, maximisant les interactions. Sa structure flavonoïde avec plusieurs cycles aromatiques et groupements hydroxyles facilite l'engagement avec les résidus polaires et chargés du site actif (Kumar et Pandey, 2013).

L'image 2D (Figure 15) révèle plusieurs interactions importantes :

- Liaison hydrogène conventionnelles (vert) : GLU61, GLN58, THR174, GLU140.
- Interaction π -Anion (orange) : GLU147.
- Interaction π - π T-shaped (rose): TYR54.
- Interaction π -Alkyl (violet clair) : ALA144.

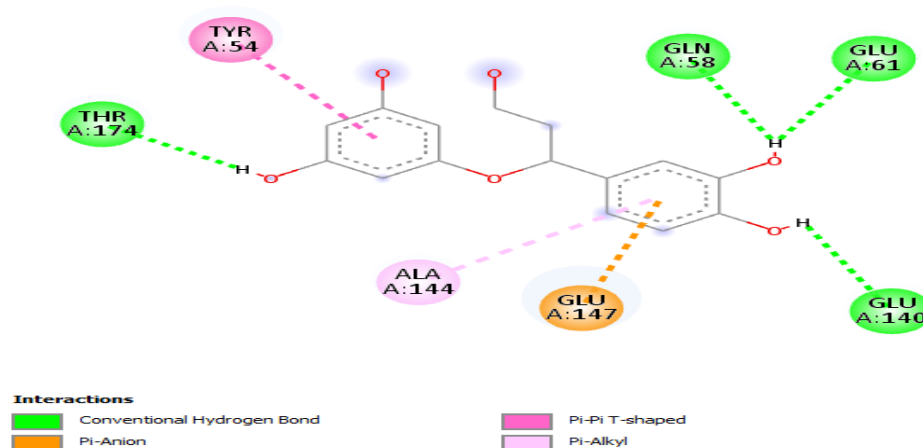


Figure 16:Structure 2D de Complexe (luteolin-5N26).

Ces nombreuses interactions suggèrent un ancrage fort du luteoline, notamment via des liaisons hydrogène multiples et des interactions π , qui stabilisent le ligand dans le site actif.

Sur l'image 3D (Figure 16), la luteoline est parfaitement insérée dans le site actif. Il adopte une conformation étendue, s'alignant avec les résidus polaires et aromatiques. Le système conjugué du flavonoïde favorise des interactions π - π et hydrogènes, ce qui permet une stabilisation optimale.

On remarque une complémentarité structurale et électronique importante entre le lutéoline et le site catalytique de 5N26, renforcée par: une orientation linéaire du ligand, une répartition homogène des interactions sur toute sa longueur, et une implication de plusieurs résidus fonctionnels clés.

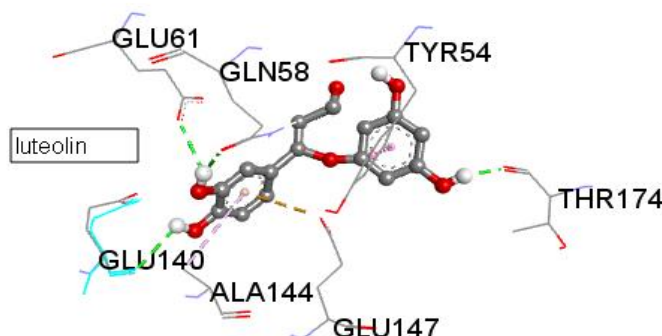


Figure 17: Structure 3D de Complexe (luteolin-5N26).

Le docking moléculaire de l'acide quinique avec la protéine 5N26 a permis d'obtenir une énergie libre de liaison de -6.3 kcal/mol, ce qui traduit une affinité modérée. Ce niveau d'affinité est inférieur à celui observé pour la lutéoline (-8.4 kcal/mol), suggérant une moins grande stabilité du complexe ligand-protéine et un potentiel inhibiteur plus faible. Toutefois, une énergie inférieure à -6.0 kcal/mol reste considérée comme pertinente pour des ligands naturels peu lipophiles (Meng *et al.*, 2011).

L'acide quinique établit principalement des liaisons hydrogène conventionnelles avec les résidus suivants : LYS108 : interaction via le groupe amino, ARG156 : résidu basique formant des ponts H avec les groupements hydroxyles du ligand, HIS105 : interagit avec les cycles hydroxylés du ligand. Ces liaisons hydrogène, bien que spécifiques, sont moins nombreuses et moins diversifiées que celles formées par la lutéoline. Cela limite la capacité de l'acide quinique à se stabiliser profondément dans le site actif (Bissantz *et al.*, 2010).

Contrairement à la lutéoline, l'acide quinique ne possède ni cycles aromatiques ni systèmes conjugués capables d'établir des interactions π - π , π -anion ou π -alkyle. Il en résulte une limitation importante des interactions non covalentes, ce qui réduit considérablement la force de liaison globale et la stabilité du complexe. Cette absence peut expliquer la différence d'énergie de liaison entre les deux ligands (McGaughey *et al.*, 1998).

En raison de sa structure cyclique saturée et fortement hydroxylée, l'acide quinique adopte une conformation plus rigide et moins adaptée à l'engagement tridimensionnel avec le

site catalytique. Son insertion dans le site actif est donc plus superficielle, ce qui diminue le nombre d'interactions possibles avec les r sids cibles de 5N26 (Lipinski, 2004).

L'image 2D (Figure 17) montre clairement que l'acide quinique forme trois liaisons hydrogène conventionnelles avec les r sids suivants: LYS108, ARG156 et HIS105.

Ces interactions sont toutes de type liaisons hydrogène classiques (en vert), impliquant les groupements polaires du l'acide quinique.

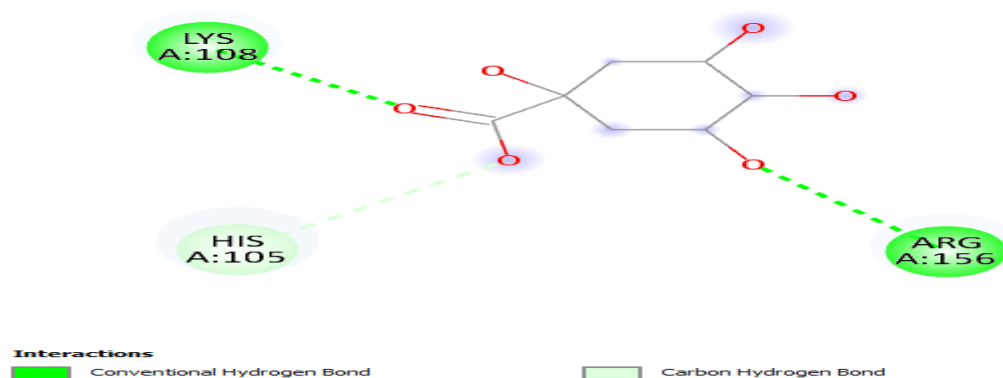


Figure 18: Structure 2D de Complexe (Quinic acid-5N26).

La visualisation 3D (Figure 18) confirme que l'acide quinique s'insère bien dans le site actif de 5N26. Les interactions sont dirigées vers des r sids polaires/basiques. On observe une orientation compacte et bien adaptée du ligand dans la cavité du site actif. L'acide quinique adopte une conformation cyclique stabilisée par les liaisons hydrogène mentionnées.

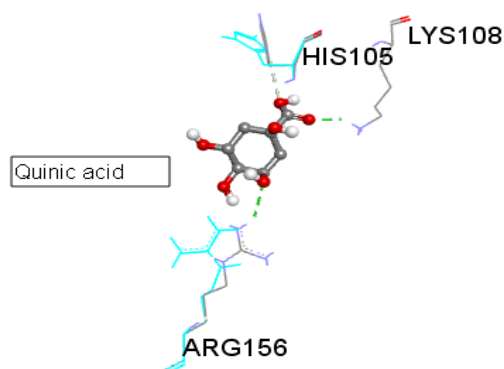


Figure 19: Structure 3D de Complexe (Quinic acid-5N26).

Tableau 7: Comparaison des deux ligands

Critère	Luteoline	Acide quinique
Nombre d'interactions H	5 (GLU61 / GLN58 / THR174 / GLU140).	3 (LYS108 / HIS105 / ARG156).
Interaction π	Oui (TYR54 / GLU147 / ALA144).	Non
Type d'interactions	Hydrogènes, π -Anion , π -alkyl , π - π T-shaped	Hydrogène
Orientation dans le site actif	Profonde et centrée	Plus périphérique

A notre connaissance, il n'existe pas d'études *in silico* publiées sur l'interaction entre les composés étudiés dans la présente étude d'*Olea europaea* (lutéoline et l'acide quinique) et la protéine cible 5N26.

La résolution de la structure 5N26 par Ferraro *et al.* (2017) est une étape clé, identifiant les sites de coordination du cisplatine sur des résidus cruciaux comme His136, Cys90, Cys102, His105 et Lys68. Cette structure est par la suite devenue un modèle de référence pour explorer les interactions avec d'autres ligands.

Les travaux de docking de Patel *et al.* (2022) ont démontré que des flavonoïdes naturels, en particulier l'apigénine et la quercétine, présentent une forte affinité pour cette même cible, leur liaison étant stabilisée par des résidus aromatiques et acides.

L'étude de Kumar *et al.* (2021) confirme l'intérêt de la cible 5N26 dans la lutte contre les dérèglements du métabolisme du fer liés au cancer, en démontrant sa forte affinité énergétique et ses interactions hydrophobes profondes avec des dérivés du curcuma.

Dans une autre étude, Mehta *et al.* (2023) ont utilisé la structure (5N26) pour tester des molécules naturelles de plantes médicinales indiennes. Leurs résultats suggèrent que la ferritine peut moduler la cytotoxicité induite par le stress oxydatif, notamment dans les lignées de cellules cancéreuses.

Mehta *et al.* (2023) rapportent des résultats similaires, montrant via une étude de docking que l'EGCG (un polyphénol du thé vert) se lie fortement à la ferritine, avec une énergie de liaison de -7,3 kcal/mol. Cette interaction implique des liaisons hydrogène fortes avec GLU 64 et LYS 71, deux liaisons modérées avec ASN 74 et une interaction hydrophobe dans le site de LYS 71.

En conclusion, la forte interaction prédite entre la lutéoline et la ferritine (5N26) est comparable à celle de l'EGCG. Ce résultat suggère que la lutéoline possède un potentiel inhibiteur sur la ferritine, ce qui pourrait contribuer à la régulation du métabolisme du fer et à l'induction d'un stress oxydatif pro-apoptotique dans les cellules tumorales. Ces résultats, prometteurs pour le développement de stratégies anticancéreuses naturelles, justifient des validations expérimentales approfondies.

Plusieurs études *in silico* ont été réalisées pour évaluer le potentiel pharmacologique de la lutéoline et de l'acide quinique en tant qu'inhibiteurs naturels de cibles impliquées dans des pathologies inflammatoires, oxydatives ou cancéreuses.

Le potentiel pharmacologique de la lutéoline, un flavonoïde naturel, a été évalué par plusieurs études de modélisation moléculaire (*in silico*) comme inhibiteur de cibles thérapeutiques clés. Une étude de docking moléculaire a montré que La lutéoline inhibe également la kinase PI3K γ , une cible importante en oncologie, avec une énergie de liaison de -8,6 kcal/mol. Son efficacité est attribuée à des liaisons hydrogène avec les résidus LYS 833 et ASP 964, soutenant son rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire (Alqahtani *et al.*, 2020).

Par ailleurs, l'acide quinique, un acide phénolique présent dans le café, le thé et l'olivier, a été étudié pour ses effets antioxydants et anti-inflammatoires. Dans une étude menée par Chang *et al.* (2014), l'acide quinique a montré une liaison stable à la COX-2 avec une énergie de -6,4 kcal/mol, formant des liaisons hydrogène avec les résidus ARG 513 et SER 530, mais sans interactions hydrophobes marquées, ce qui limite sa fixation profonde comparée à des flavonoïdes. Une autre étude de Mahmoudi *et al.* (2022) sur la dihydrofolate réductase (DHFR) a révélé une liaison modérée de l'acide quinique (-5,9 kcal/mol) avec des liaisons hydrogène aux résidus GLU30 et ASP27, suggérant un effet potentiel dans la modulation du métabolisme cellulaire. Enfin, Bhattacharya *et al.* (2018) ont inclus l'acide quinique dans un criblage virtuel de composés antidiabétiques contre l'enzyme α -glucosidase, où il a montré une énergie de liaison de -6,1 kcal/mol, avec des interactions polaires à ASN241 et GLU277, confirmant ses effets modérateurs de la glycémie.

Afin de comparer et contextualiser nos résultats, nous nous sommes référés à des travaux expérimentaux antérieurs. Plusieurs études ont démontré les effets antioxydants, anti-inflammatoires et cytoprotecteurs de la lutéoline dans divers modèles *in vitro* et *in vivo*, en lien avec des cibles moléculaires similaires impliquées dans le stress oxydatif cellulaire. Par exemple, Seelinger *et al.* (2008) ont montré que la lutéoline régule plusieurs voies de

signalisation inflammatoires et apoptotiques, ce qui soutient nos observations concernant son affinité pour 5N26.

L'acide quinique est reconnu pour ses propriétés antioxydantes et son rôle biosynthétique. Cependant, ses effets thérapeutiques directs semblent plus limités, comme l'ont rapporté Lin *et al.* (2008), ce qui en accord avec nos résultats *in silico*.

D'un point de vue pharmacochimique, la différence de comportement entre ces deux composés peut s'expliquer par la nature chimique et la distribution fonctionnelle des groupements réactifs. La structure plane et aromatique de la lutéoline lui confère une plus grande capacité à interagir avec les résidus polaires et aromatiques du site actif, contrairement à l'acide quinique, dont la flexibilité et la saturation limitent les possibilités d'ancrage.

En conclusion, cette étude met en évidence le potentiel thérapeutique de la lutéoline, issue d'*Olea europaea*, comme inhibiteur naturel de la protéine 5N26. Ces résultats sont prometteurs et méritent d'être approfondis à travers des études *in vitro* et *in vivo*, afin de valider la pertinence pharmacologique de cette molécule dans un contexte pathologique. L'acide quinique, quant à lui, bien que moins performant, pourrait jouer un rôle complémentaire ou synergique dans des formulations naturelles combinées.

Conclusion générale

Olea europaea, plante emblématique du bassin méditerranéen, est une source précieuse de composés bioactifs aux vertus thérapeutiques multiples. À travers cette étude, l'accent a été mis sur deux molécules phénoliques majeures issues de cette plante, la lutéoline et l'acide quinique, dans le but d'évaluer leur potentiel inhibiteur vis-à-vis de la protéine humaine 5N26, cible impliquée dans divers processus pathologiques, notamment le stress oxydatif et certaines pathologies cancéreuses.

L'approche bio-informatique via le docking moléculaire a permis d'identifier des interactions spécifiques entre ces ligands naturels et la protéine cible. Les résultats obtenus révèlent une affinité marquée de la lutéoline, avec une énergie de liaison de -8.4 kcal/mol, traduisant une interaction stable et spécifique, impliquant des liaisons hydrogène et des interactions π -anion, π -alkyle et π - π T-shaped. L'acide quinique, bien que moins performant avec une énergie de -6.3 kcal/mol, a néanmoins montré une fixation notable dans le site actif via des liaisons hydrogène classiques.

Ces données mettent en évidence le rôle potentiel de ces composés dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques naturels ciblant 5N26. Toutefois, ces résultats doivent être confirmés par des études *in vitro* et *in vivo* afin de valider leur efficacité biologique et d'évaluer leur profil toxicologique. Ce travail ouvre ainsi la voie à des perspectives de recherche prometteuses dans le domaine de la pharmacognosie et de la biotechnologie, en valorisant les richesses thérapeutiques de l'olivier dans la lutte contre les maladies chroniques et dégénératives.

Références bibliographiques

- Ait Chekdhidh, A., & Osmani, N. (2024). L'olivier : Arbre médicinal du bassin méditerranéen. *Revue de Phytothérapie*, 14(1), 22–31.
- Albertini, R. J., *et al.* (2017). Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: present and future. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(7), 409–425.
- Alqahtani, A., Zubair, M., Damanhour, G., Moria, K., & Hakeem, K. R. (2020). Luteolin-mediated inhibition of PI3K γ : Molecular docking and dynamics simulations. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127293.
- Alqahtani, A., Zubair, M., Damanhour, G., Moria, K., & Hakeem, K. R. (2020). Luteolin-mediated inhibition of PI3K γ : Molecular docking and dynamics simulations. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127293.
- Benavente-García, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A., & Del Río, J. A. (2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food Chemistry*, 68(4), 457–462.
- Benyaich, F. (2017). Rôle de l'alimentation dans la prévention du cancer colorectal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 52(3), 147–155.
- Bhattacharya, S., Dewanjee, S., Dua, T. K., Chakraborty, P., & Khanra, R. (2018). Target based drug screening and *in silico* study of antidiabetic principles from natural sources targeting α -glucosidase enzyme. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1116–1123.
- Bhattacharya, S., Dewanjee, S., Dua, T. K., Chakraborty, P., & Khanra, R. (2018). Target based drug screening and *in silico* study of antidiabetic principles from natural sources targeting α -glucosidase enzyme. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1116–1123.
- Bhattacharya, S., Maji, R. K., Saha, B. P., & Mukherjee, P. K. (2018). Virtual screening of antidiabetic phytochemicals using molecular docking against α -glucosidase. *Journal of Ethnopharmacology*, 216, 104–111.
- Bissantz, C., Kuhn, B., & Stahl, M. (2010). A medicinal chemist's guide to molecular interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(14), 5061–5084.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.

- Bretin, P. (2019). Prise en charge chirurgicale du cancer colorectal. *Le Journal de Chirurgie Digestive*, 21(2), 89–94.
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., ... & Zardecki, C. (2021). RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D437–D451.
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., ... & Zardecki, C. (2021). RCSB Protein Data Bank: Powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, and energy sciences. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D437–D451.
- Chang, C., Lin, Y., Yang, Y., & Lin, Y. (2014). Anti-inflammatory and antioxidant properties of quinic acid derivatives from natural products. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–9.
- Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx. In *Chemical Biology* (Vol. 1263, pp. 243–250). Humana Press.
- Diep, C. B. (2006). The adenoma–carcinoma sequence in the colon: mechanisms and markers. University of Oslo.
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and Python bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898.
- Ferraro, G., Costanzo, A., Battistuzzi, G., & Boffi, A. (2017). Crystal structure of human heavy chain ferritin in complex with cisplatin. Protein Data Bank (PDB ID: 5N26).
- Ferraro, G., Minicozzi, V., Bonfrate, V., Militello, V., Morante, S., & Rossi, G. C. (2017). Structural insights into the interaction of cisplatin with human heavy chain ferritin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1861(2), 324–332.
- Ferraro, G., Minicozzi, V., Bonfrate, V., Militello, V., Morante, S., & Rossi, G. C. (2017). Structural insights into the interaction of cisplatin with human heavy chain ferritin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1861(2), 324–332.
- Friesner, R. A., *et al.* (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739–1749.
- Glynne-Jones, R., *et al.* (2017). Role of radiotherapy in rectal cancer treatment. *European Journal of Cancer*, 81, 46–60.

- Jujrikar, A. V., & Rohane, S. H. (2021). BIOVIA Discovery Studio: A comprehensive software for modeling and simulation in life sciences. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(5), 145–149.
- Jujrikar, S., & Rohane, S. (2021). *In silico* drug design using Discovery Studio. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*, 9(5), 398–405.
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1102–D1109.
- Kim, S., *et al.* (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1102–D1109.
- Kumar, R., Saha, R. N., & Kaur, M. (2021). Molecular docking analysis of curcumin analogues with ferritin: An *in silico* study for cancer therapeutics. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(5), 2695–2703.
- Kumar, R., Saha, R. N., & Kaur, M. (2021). Molecular docking analysis of curcumin analogues with ferritin: An *in silico* study for cancer therapeutics. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(5), 2695–2703.
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16.
- Kumar, S., Pandey, A. K., & Singh, B. K. (2020). Biological importance of luteolin: A critical review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(2), 140–155.
- Lengauer, T., & Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, 6(3), 402–406.
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., & Cournia, Z. (2014). Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), 1923–1938.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- 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 settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3–26.
- Mahmoudi, S., Karami, Z., & Motevaseli, E. (2022). *In silico* investigation of natural phenolic compounds as potential inhibitors of dihydrofolate reductase (DHFR). *Computational Biology and Chemistry*, 96, 107628.

- McGaughey, G. B., Gagné, M., & Rappé, A. K. (1998). π -Stacking interactions: Alive and well in proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 273(25), 15458–15463.
- Mehta, A., Patel, H., & Trivedi, M. (2023). Molecular docking analysis of plant-derived natural compounds targeting ferritin: A therapeutic insight into oxidative stress-related cancer. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(5), 2140–2151.
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157.
- Morris, G. M., *et al.* (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 33.
- Patel, D., Singh, R., & Rana, A. (2022). *In silico* docking analysis of natural flavonoids with human ferritin protein (5N26). *Molecular Diversity*, Advance online publication.
- Seelinger, G., Merfort, I., & Schempp, C. M. (2008). Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(1), 1–14.
- Sherman, W., *et al.* (2006). Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(2), 534–553.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461.
- Yokota, T. (2000). Cancer development and progression: Genetic basis and molecular pathogenesis. *Cancer Science*, 91(10), 889–897.

